

Technische Universität München  
Fakultät für Medizin  
Lehrstuhl für Sozialpädiatrie

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Volker Mall

**Einfluss der Stromflussrichtung auf die Induktion neuronaler Plastizität  
mittels biphasischer Quattropulsstimulation**

Carolin Haug

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Volker Mall
2. Prof. Dr. Stefan Burdach

Die Dissertation wurde am 04.05.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.



<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1	Einführung .....	7
1.2	Kortikospinale Erregungsweiterleitung .....	8
1.3	Transkranielle Magnetstimulation .....	10
1.3.1	Elektromagnetische Induktion .....	10
1.3.2	Biphasischer Magnetstimulator und Stimulationsspule .....	11
1.3.3	Depolarisation kortikaler Neurone .....	13
1.3.4	Elektromyografie .....	14
1.3.5	I-Wellen: Grundlagen .....	16
1.4	Neuronale Plastizität .....	24
1.4.1	Mechanismen neuronaler Plastizität .....	24
1.4.2	Einflussfaktoren auf die Induktion neuronaler Plastizität .....	27
1.4.3	Die intrinsische Plastizität .....	32
1.5	Anwendungsgebiete der TMS in Klinik und Forschung .....	34
<b>2</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>36</b>
3.1	Einführung .....	36
3.2	Technischer Aufbau .....	37
3.2.1	Elektromyographische Aufzeichnung .....	37
3.2.2	Transkranielle Magnetstimulation .....	38
3.3	Experimenteller Ablauf .....	41
3.3.1	Übersicht über Studienteilnehmer .....	41
3.3.2	Hotspot-Bestimmung .....	42
3.3.3	Schwellenbestimmung .....	43
3.3.4	Bestimmung des 1mV- und 0,4mV Zielbereichs .....	44
3.3.5	Quattropulsstimulation .....	45
3.4	Daten und statistische Auswertung .....	47
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>48</b>
4.1	Einfluss der Stromflussrichtung und des ISI auf neuronale Plastizitätseffekte .....	49
4.1.1	I-Wellen-adaptierte QPS (ISI von 1,5ms) .....	49
4.1.2	I-Wellen-asynchrone QPS (ISI von 5ms und 50ms) .....	50
4.2	Einfluss der Stromflussrichtung und des ISI auf die motorische Schwelle .....	51
4.2.1	I-Wellen-adaptierte QPS (ISI von 1,5ms) .....	51
4.2.2	I-Wellen-asynchrone QPS (ISI von 5ms und 50ms) .....	52
4.3	Übersicht der Ergebnisse in Rohdaten .....	54

<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1</b>	<b>Neuronale Plastizitätsinduktion – Einflussfaktoren.....</b>	<b>56</b>
5.1.1	Einfluss des Interstimulusintervalls und der Stromflussrichtung .....	56
5.1.2	Einfluss der Pulswellenkonfiguration .....	61
<b>5.2</b>	<b>Motorische Ruheschwelle – Einflussfaktoren und Bedeutung.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>73</b>
<b>8.1</b>	<b>Abbildungs-und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>8.2</b>	<b>Probandeninformation/Einverständniserklärung .....</b>	<b>75</b>
<b>8.3</b>	<b>Edinburgh Handedness Inventory .....</b>	<b>81</b>
<b>8.4</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>82</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis:

Ach:	Acetylcholin
AMPA:	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMT:	activated motor threshold, aktive motorische Schwelle
ap:	anterior-posterior
bsw.:	beispielsweise
ca.:	zirka
CFB:	change from baseline, Veränderung zum Referenzwert
CRF:	case report form, Protokoll
ECT:	electroconvulsive therapy, Elektrokrampftherapie
EEG:	Elektroenzephalogramm
EMG:	Elektromyografie
EPSP:	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
fMRT:	funktionelle Resonanztomografie
GABA:	gamma-amino-butter-acid, Gamma-Amino-Buttersäure
IBI:	Interburstintervall
IGBT:	insulated gate bipolar transistor, Bipolartransistor mit isolierter Gate-Elektrode
IPSP:	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
ISI:	Interstimulusintervall
LICI:	long latence intracortical inhibition, intrakortikale Hemmung bei langen Interstimulusintervallen
LTD:	long term depression, Langzeitdepression
LTP:	long term potentiation, Langzeitpotenzierung
m:	männlich
M.:	Morbus
M. ADM:	Musculus abductor digiti minimi
M. APB:	Musculus abductor pollicis brevis
MEP:	motorisch evoziertes Potenzial
ms:	Millisekunden
MSAP:	Muskelsummenaktionspotenzial
MSO:	maximum stimulator output, maximale Leistung des Magnetstimulators
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
pa:	posterior-anterior
PMR:	Primär-motorische Rinde
QPS:	Quattropulsstimulation

rmANOVA:	repeated-measures Analysis of Variance, Varianzanalyse mit Messwiederholungen
RMT:	resting motor threshold, motorische Ruheschwelle
rTMS:	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SEM:	standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwertes
SICI:	short interval intracortical inhibition, intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen
sog.	sogenannte/r/s
ST:	sensory threshold, sensorische Schwelle
STDP:	spike-timing dependent plasticity, vom Zeitpunkt der Potenzialentstehung abhängige Plastizität
TES:	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS:	Transkranielle Magnetstimulation
w:	weiblich
ZNS:	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Der griechische Arzt Hippocrates von Kos (etwa 400 v.Chr.) erkannte schon in der Antike: „Dem Gehirn, und nur dem Gehirn allein, entspringen unsere Freuden und Wonnen, das Lachen und die Späße, desgleichen unsere Sorgen, der Schmerz, der Kummer und die Tränen...Das Hirn ist überdies der Sitz von Wahnsinn und Delirium, von Ängsten und Schrecken, welche uns bei Tage oder des Nachts befallen...“ (Golder, 2007). Dennoch dauerte es viele Jahrhunderte, bis das Gehirn in seiner anatomischen und funktionellen Struktur als Sitz aller kognitiven Funktionen auf wissenschaftlicher Grundlage beschrieben werden konnte. Galen (griechischer Arzt, ca. 129–199 n.Chr.) führte vielfach Sektionen an Tieren durch und übertrug seine Erkenntnisse auf den Menschen. Er hatte die Vorstellung, dass das menschliche Gehirn aus flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen bestehe (Ventrikellehre Galens) und die sog. *Pneuma* beherberge. Darunter verstand man die Lebenskraft oder den Geist, der verantwortlich sein sollte für physiologische Vorgänge im Körper. Schon Eristratos (ca. 305 – 250 v.Chr.) hatte die *psychische Pneuma* in den Nerven vermutet. Der griechische Anatom und Physiologe erlangte wesentliche Kenntnisse über die Struktur des Nervensystems. Die Einteilung in motorische und sensible Nerven ist auf ihn zurückzuführen und er unterschied das Großhirn vom Kleinhirn mit der Erkenntnis, dass die Nerven vom Gehirn ausgingen. Dennoch blieb die Ventrikellehre Galens während des gesamten Mittelalters ein Dogma, das erst von Andreas Vesalius (bedeutender Anatom der Renaissance, 1514 – 1564) nach seinen exakten anatomischen Untersuchungen an menschlichen Leichen angefochten wurde. Er zweifelte an der Vorstellung einer *Pneuma* und stellte bei Hirnschnitten fest, dass das Gehirn aus einer grauen und weißen Substanz bestehe. Der Philosoph und Naturwissenschaftler Rene Descartes (1596–1650) beeinflusste jedoch die Hirnforschung zu dieser Zeit mit seiner dualistischen Denkweise und seiner mechanistischen Weltanschauung, wonach das Gehirn als eine komplexe Maschine angesehen wurde. Er vermutete die Zirbeldrüse als Schnittstelle zwischen Geist und Materie. Erst mit Thomas Willis (englischer Arzt, 1621 – 1675) entstand ein Werk (*Cerebri anatome*) über die Anatomie des Nervensystems und die zerebralen Blutgefäße, das die Hirnsubstanz in den Mittelpunkt stellte und von der Ventrikellehre abwich. Das Großhirn war für ihn das Zentrum, von dem das Denken und die bewussten Bewegungen ausgehen sollten. Die *Pneuma*-Theorie blieb aber weiter bestehen. So sah er in der grauen Substanz den Produktionsort der *Pneuma*, die über die weiße Substanz weitergeleitet werden sollte. Die Erkenntnis, dass Nerven elektrische Impulse weiterleiten, sollte erst im 18. Jahrhundert gewonnen werden. Durch Fortschritte und zunehmendes Wissen über Elektrizität zu dieser Zeit gelang es dem Arzt und Biophysiker Luigi Galvani (1737 – 1798) und seinem Neffen, die Theorie von elektrisch leitenden Nerven im Menschen im Experiment zu belegen. Zugleich konnten

mit Entwicklung des Lichtmikroskops (17.Jhd.) Informationen über den Aufbau der Axone gewonnen werden.

Man gelangte zu der weiteren wichtigen Erkenntnis, dass die Großhirnrinde funktionell in unterschiedliche Hirnareale gegliedert sei. Damit begründete Franz Joseph Gall (1758–1828) die Phrenologie (Lehre, welche die geistigen Eigenschaften und Zustände klar abgegrenzten Hirnarealen zuzuordnen versucht), die zunächst verworfen, aber im 19. Jahrhundert von Paul Broca (1824–1880) wieder aufgegriffen wurde, sodass die Theorie über die Gliederung des Gehirns in unterschiedliche Funktionsbereiche in diesem Jahrhundert gefestigt wurde. Unter anderem konnten hier die Funktion des motorischen Kortex für Willkürbewegungen und seine Lokalisation im Frontalhirn im Tierversuch ermittelt werden. Das Wissen um die makroskopische und mikroskopische Struktur und die Funktion einzelner Gehirnareale stieg rasant an. Mitte des 20. Jahrhunderts konnten Wilder Penfield (1891 – 1976) und Theodore Rasmussen (1910 – 2002) bei einem offenen neurochirurgischen Eingriff am wachen Patienten durch Elektrostimulation des Gehirns Sinneseindrücke und motorische Bewegungen bei den Patienten hervorrufen. Dies war die Geburtsstunde der Somatotopie, der Repräsentation verschiedener kontralateral gelegener Körperteile im zentralen Nervensystem. Im Bereich der motorischen und somatosensiblen Hirnrinde entstand hierfür die Bezeichnung *Homunkulus*.

Die bisher beschriebenen Erkenntnisse konnten allerdings nur an Tieren oder Gehirnen verstorbener Menschen gewonnen werden. Heute stehen auch nicht-invasive Methoden für die weitere Erforschung des Gehirns Lebender zur Verfügung. Das EEG und bildgebende Verfahren wie die fMRT ermöglichen Rückschlüsse über die Aktivität des Gehirns. Eine weitere Untersuchungstechnik bietet seit 1985 die Transkranielle Magnetstimulation (TMS), mit der schmerzlos und nicht-invasiv die Erregbarkeit des Gehirns und die Funktion verschiedener Hirnareale genauer untersucht und beeinflusst werden können.

## **1.2 Kortikospinale Erregungsweiterleitung**

Unsere willkürlichen Bewegungen werden größtenteils vom sogenannten primär motorischen Kortex (*M1*) aus gesteuert (Trepel, 2012). Dieser wird *histologisch* dem Neokortex, dem phylogenetisch jüngsten und am höchsten organisierten Anteil der Großhirnrinde (Trepel, 2012), und *funktionell* der primär-motorischen Rinde (PMR) zugeordnet. Der histologische Aufbau des Neokortex gliedert sich in 6 Schichten. In der fünften Schicht (Innere Pyramidenschicht) findet man die sog. Betz-Riesenzellen, die mit zu den größten Zellen des Körpers gehören und ausschließlich in der PMR vorkommen. Da ihr Perikaryon die Form einer Pyramide aufweist, bezeichnet man sie auch als Pyramidenzellen (Trepel,

2012). Mit ihren von Gliazellen umgebenen Axonen bilden sie kortikospinale und kortikonukleäre Efferenzen, den Tractus corticospinalis und corticonuclearis (Trepel, 2012). Der Tractus corticospinalis bildet die sog. Pyramidenbahn, die im Gyrus praecentralis ihren Ausgang nimmt. Das Versorgungsareal für die Hand nimmt gemäß des Homunkulus ein besonders großes Feld ein, was auch auf andere Körperteile mit fein differenzierten Bewegungsabläufen zutrifft (Trepel, 2012). Der Tractus corticospinalis zieht somatotopisch gegliedert durch die Capsula interna, 70 – 90% der Fasern kreuzen auf Höhe der Medulla oblongata auf die Gegenseite, um schließlich auf Höhe des Rückenmarks über Interneurone auf die motorischen Vorderhornzellen synaptisch umgeschaltet zu werden (Trepel, 2012). Nach dieser Umschaltung ziehen die motorischen Spinalnerven durch das Foramen intervertebrale zur Skelettmuskulatur. An der neuromuskulären Endplatte wird der Transmitter Acetylcholin (Lefaucheur et al.) aus der synaptischen Endigung ausgeschüttet und führt über Bindung an nikotinische Ach-Rezeptoren letztlich zur Kontraktion der zugehörigen Muskelzellen.

Die Grundlage für die Erregungsweiterleitung vom Motorkortex bis zur motorischen Endplatte bilden fortgeleitete Aktionspotenziale und synaptische Verbindungen der beteiligten Neurone. Das Aktionspotenzial entsteht durch eine kurzzeitige Auslenkung des Ruhemembranpotenzials einer Nervenzelle (Siebner und Ziemann, 2007). Nach dem „Alles-oder-nichts-Prinzip“ wird ab einem gewissen Schwellenwert ein Aktionspotenzial ausgelöst, das stets dem gleichen programmhaften Ablauf folgt (Klinke, 2005b). Die Fortleitung der Erregung vom einen auf das nächste Neuron gelingt an Synapsen mittels chemischer Überträgerstoffe. Sie werden von der synaptischen Endigung abgegeben. An der postsynaptischen Membran wird durch Aktivierung von Rezeptoren und Öffnung von Ionenkanälen an exzitatorischen Synapsen mittels Glutamat ein sogenanntes EPSP (exzitatorisches postsynaptisches Potenzial) oder an inhibitorischen Synapsen durch GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) ein IPSP (inhibitorisches postsynaptisches Potenzial) generiert (Siebner und Ziemann, 2007). Eine erhöhte Leitfähigkeit für Natrium in der postsynaptischen Membran führt zur Bildung eines EPSP, während ein IPSP durch einen  $K^+$ -Ausstrom oder  $Cl^-$ -Einstrom zustande kommt (Klinke, 2005b). Nun besteht unser Gehirn aus einem Netzwerk von Neuronen, wobei jede Nervenzelle mit einer Vielzahl synaptischer Endigungen besetzt ist. Ein einzelnes EPSP reicht zur Auslösung eines Aktionspotenzials nicht aus. Erst nach räumlicher und zeitlicher Summation aller an einem Neuron eintreffenden EPSP und IPSP entscheidet sich im Bereich des axonalen Initialsegments, ob es dort zur überschwelligeren Depolarisation und damit zur Ausbildung eines Aktionspotenzials mit Erregungsweiterleitung kommt (Klinke, 2005b) oder nicht. Entsteht dieses Aktionspotenzial beispielsweise in der spinalen motorischen Vorderhornzelle, so wird es dann über das periphere  $\alpha$ -Motoneuron zur Muskelfaser fortgeleitet. Um repetitive Entladungen zu verhindern, die zu Dauerkontraktionen mit Krämpfen führen könnten (Klinke, 2005b), spielen Hemmungen auf spinaler Ebene eine wesentliche Rolle. Bei der Rückwärtshemmung sind die sog. Renshaw-

Interneurone beteiligt, die über das  $\alpha$ -Motoneuron selbst aktiviert werden und dieses wiederum hemmen.

Eine Nervenfasern, also ein Motoneuron, versorgt mehrere Muskelfasern, die man zu einer motorischen Einheit zusammenfasst (Klinke, 2005b). Je weniger Muskelfasern von einer Nervenfasern angesteuert werden, umso differenzierter sind die Bewegungsabläufe. Die Kontraktionsstärke kann über die Rekrutierung motorischer Einheiten eines Skelettmuskels gesteuert werden (Klinke, 2005a).

### **1.3 Transkranielle Magnetstimulation**

Merton und Morton gelang es im Jahre 1980 mittels elektrischer Stimulation den Motorkortex durch die intakte Schädeldecke hindurch mit einem kurzen elektrischen Impuls zu stimulieren und ein motorisch evoziertes Potenzial am kontralateralen zugehörigen Muskel abzuleiten (Merton und Morton, 1980). Diese Form der Stimulation war allerdings an eine exakte Elektrodenplatzierung gebunden und für den Probanden sehr schmerzhaft. Im Jahre 1985 entdeckte eine Arbeitsgruppe um Barker die Möglichkeit der nicht-invasiven und schmerzlosen Stimulation des Gehirns, die keinen direkten Kontakt mit der Schädeldecke benötigte (Barker et al., 1985): die Transkranielle Magnetstimulation.

#### **1.3.1 Elektromagnetische Induktion**

Die sog. Transkranielle Magnetstimulation (TMS) beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion nach Faraday: in einer Leiterschleife oder Spule wird bei Bewegung senkrecht zu den Feldlinien eines Magnetfeldes eine elektrische Spannung (sog. Induktionsspannung) und ein Stromfluss erzeugt. Somit ruft ein zeitlich veränderliches magnetisches Feld ein elektrisches Feld hervor (Siebner und Ziemann, 2007). Eine Stimulationsspule, die mit einem zeitlich veränderlichen Strom gespeist wird und über leitfähigem Gewebe wie unserem Gehirn platziert wird, erzeugt dort also ein elektrisches Feld, dessen Tiefenreichweite begrenzt ist (Siebner und Ziemann, 2007). Durch die tangential der Schädeldecke anliegende Magnetspule entsteht ein magnetisches Feld, dessen Feldlinien senkrecht zur Spulenebene verlaufen (Abbildung 1). Das elektrische Feld wiederum steht senkrecht zum Magnetfeld und verläuft damit in Schleifen parallel zur Spulenebene (Nollet et al., 2003, Hallett, 2007).

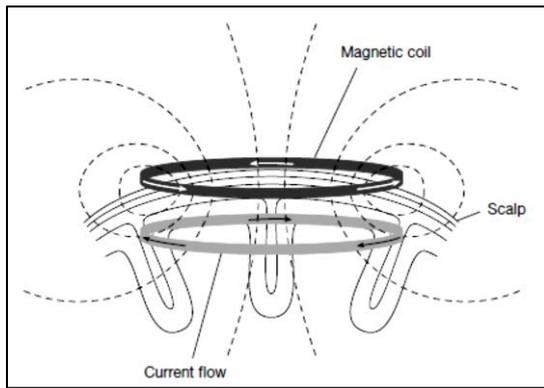


Abbildung 1: Darstellung der Stromflussrichtung in der Magnetspule und des induzierten Stromflusses im Gehirn, aus (Hallett, 2000)

### 1.3.2 Biphasischer Magnetstimulator und Stimulationsspule

Das magnetische Feld in der Stimulationsspule muss mit hoher Geschwindigkeit auf- und abgebaut werden. Dies stellt hohe Anforderungen an die elektrische Leistung des Magnetstimulators, dem es mit Hilfe eines „elektrischen Schwingkreises“ gelingt, für die Dauer des Stimulationspulses (in dieser Arbeit  $160\mu\text{s}$ ) einen ausreichenden Spulenstrom (ca.  $5000\text{A}$  bei  $100\%$  Reizintensität am Stimulator) zu generieren. Das Gerät besteht aus einer Ladeschaltung, die den Pulscondensator auf maximal  $2200\text{V}$  aufladen kann, der die Pulsenergie speichert. Bei Pulsauslösung wird der Stimulator über den PC getriggert und es entsteht bei den frei verkäuflichen Geräten über einen sog. Thyristor eine „elektrische Verbindung zwischen dem Pulscondensator und der Stimulationsspule“ (Siebner und Ziemann, 2007). Die Pulsenergie schwingt nun zwischen diesen beiden Elementen hin und her. Bei herkömmlichen Geräten beträgt das Interstimulusintervall (ISI) mindestens  $33\text{ms}$  bei Abgabe von mehr als zwei Pulsen und ermöglicht nur eine kontinuierliche Pulsabfolge. In der vorliegenden Studie wurde ein neu gefertigter Magnetstimulator verwendet, bei dem ein sog. IGBT-Modul (insulated gate bipolar transistor) den Thyristor ersetzt und damit Stimulationen mit kürzeren Interstimulusintervallen (bzw.  $\text{ISI} = 1,5\text{ms}$ ) und mit intermittierenden Stimulationsprotokollen möglich macht (siehe 3.2.2). Strom und Spannung im elektrischen Schwingkreis zeigen einen sinusförmigen Zeitverlauf. Der zeitliche Verlauf des induzierten Stroms im Gehirn folgt eher der Spulenspannung, die um eine Viertelwelle phasenverschoben zum Spulenstrom verläuft (Abbildung 2). Die Richtungsangabe auf der sog. Stimulationsspule bezieht sich zwar immer auf die initiale Stromflussrichtung eines Pulses, bei biphasischen Pulsformen jedoch spielt die Polarität der zweiten und dritten  $\frac{1}{4}$ -Welle für dessen Wirkung eine wesentlich größere Rolle (Siebner und Ziemann, 2007, Sommer et al., 2006).

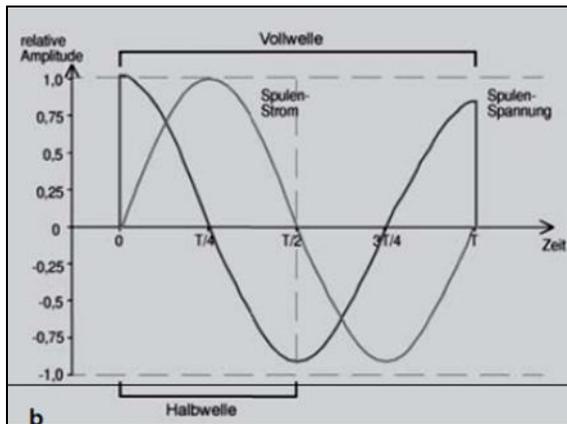


Abbildung 2: Biphasischer Puls als Sinusvollwelle, aus (Siebner and Ziemann, 2007)

Alle Angaben zur Richtung (ap und pa) in dieser Arbeit beziehen sich immer auf die induzierte Stromflussrichtung im Gehirn, die durch diese zweite Halbwelle der biphasischen Sinusvollwelle bestimmt wird (Salvador et al., 2011, Sommer et al., 2013) und entgegengesetzt zur angegebenen Richtung in der Spule verläuft. Das bedeutet, dass bei positiver initialer Halbwelle eine ap-Stromflussrichtung im Gehirn erzeugt wird, wohingegen sich mittels ap-pa-Switch eine negative initiale Halbwelle ergibt, die eine pa-Stromflussrichtung im Gehirn zur Folge hat (Abbildung 3).

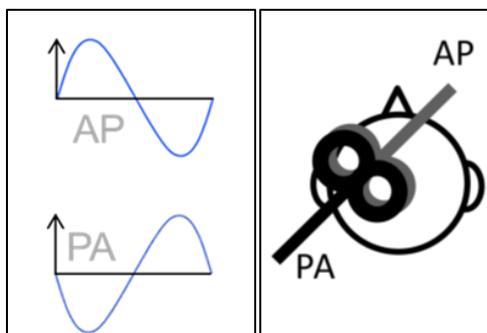


Abbildung 3: links: Darstellung der biphasischen Sinusvollwelle – oben: mit initial positiver Halbwelle, dadurch im Gehirn induzierte ap-Stromflussrichtung; unten: mit initial negativer Halbwelle, dadurch im Gehirn induzierte pa-Stromflussrichtung; rechts: mögliche Spulenposition bei unterschiedlichen im Gehirn induzierten Stromflussrichtungen, aus (Hamada et al., 2013)

Mit der Verwendung einer Doppelspule konnte ein möglichst exakt umschriebenes Areal im Gehirn stimuliert werden. Während die Rundspulen eine gewisse Ungenauigkeit des Stimulationsareals aufweisen, ermöglicht die achtförmige Spule eine sehr fokale Reizung direkt unterhalb des Kreuzungspunkts der beiden Teilspulen, an dem sich auch das Maximum des elektrischen Feldes befindet (Siebner und Ziemann, 2007). Die Tiefenreichweite der Spulen ist begrenzt und das induzierte elektrische Feld weist die in der Abbildung dargestellte Form auf (Abbildung 4)

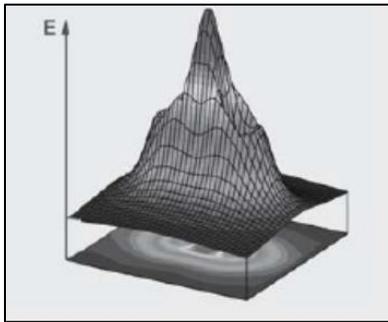


Abbildung 4: Darstellung des mit der Achterspule induzierten elektrischen Feldes (E), die Höhe der 3D-Kurve entspricht dem Betrag des Feldes, aus (Siebner und Ziemann, 2007)

### 1.3.3 Depolarisation kortikaler Neurone

Entscheidend für die Depolarisation der Nervenzellen ist das Verhältnis zwischen dem Verlauf des Axons zum räumlichen Gradienten des elektrischen Feldes, also der „Änderungsrate der Feldstärke entlang einer bestimmten Raumrichtung“ (Siebner und Ziemann, 2007). Es wird ersichtlich, dass die Orientierung des Axons zum elektrischen Feld für den Ort der Depolarisation eine große Rolle spielt (Amassian et al., 1992). So wie ein gekrümmtes Feld entlang eines gerade verlaufenden Axons Ionenströme durch dessen Membran hervorrufen kann, so entsteht an den kortikalen gekrümmt verlaufenden Axonen bereits durch ein homogenes elektrisches Feld ein Feldgradient. Dieser führt zu einer Depolarisation durch auswärts gerichtete Ionenströme (Abbildung 5) mit maximaler Reizung im Bereich des Maximums des elektrischen Feldes.

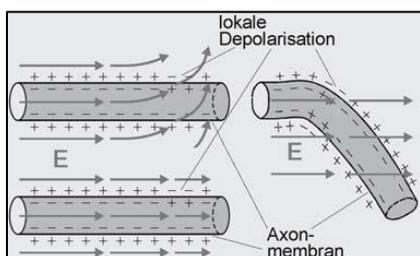


Abbildung 5: E = elektrische Feldstärke; links oben: gekrümmtes elektrisches Feld verursacht am Axon eine lokale Depolarisation, links unten: horizontales elektrisches Feld entlang der Nervenfasern mit nach rechts abnehmender Feldstärke; rechts: homogenes elektrisches Feld verursacht an gebogenem Axon einen Feldgradienten, der dieses dadurch depolarisieren kann aus (Siebner und Ziemann, 2007)

Erreicht diese Depolarisation eine gewisse Schwelle, so kommt es nach dem „Alles-oder-nichts-Prinzip“ zur Entstehung eines Aktionspotenzials. Im Gegensatz zur peripheren Nervenstimulation, werden bei der kortikalen Stimulation neben Axonen auch das Soma und die Dendriten der Nervenzellen gereizt. Um in kortikalen Neuronen Aktionspotenziale auszulösen, sollte sich das elektrische Feld von den Dendriten in Richtung des Axons ausbreiten und sollte die Depolarisation am ehesten im Bereich des Somas oder des Axonhügels erfolgen (Roth, 1994), da hier die niedrigste Schwelle zur Auslösung einer elektrischen Erregung ist (Siebner und Ziemann, 2007). Es werden bevorzugt Axone kortikaler Neurone mit parallelem Verlauf zum induzierten elektrischen Feld erregt, die eine Biegung aufweisen. Erst durch den gebogenen Verlauf kann eine Potenzialdifferenz entlang des Axons entstehen, die für die Depolarisation notwendig ist.

Die komplexe kortikale Architektur mit zahlreichen synaptischen Verbindungen zwischen den Neuronen führt über eine „transsynaptische Erregungsausbreitung“ (Siebner und Ziemann, 2007) mit EPSP und IPSP zu einer Modulation der zunächst erregten Zielstrukturen, also den Axonen der Pyramidenzellen und den parallel zur Kortexoberfläche verlaufenden Fasern. Diese indirekten Effekte der TMS werden im Bereich des primären motorischen Kortex im Wesentlichen durch intrakortikale Interneurone bedingt. „Diese Modulation des direkten Reizeffektes durch transsynaptische Auslösung sekundärer Aktionspotenziale in neuronalen Netzwerken hat vermutlich einen wesentlichen Anteil an dem neuronalen Nettoeffekt der TMS“ (Siebner und Ziemann, 2007). Durch die Verbindung der Neurone mit anderen kortikalen und mit subkortikalen Strukturen breitet sich die Erregung vom primär stimulierten Areal auch in weiter entfernte Bereiche aus bis hin zu spinalen Effekten mit Erregung von  $\alpha$ -Motoneuronen mit der Möglichkeit der Ableitung von sog. motorisch evozierten Potenzialen (MEP) am Zielmuskel mittels Elektromyografie.

#### **1.3.4 Elektromyografie**

Durch Oberflächenelektroden werden die extrazellulären Potenzienschwankungen der sich depolarisierenden Muskelfasern abgeleitet (Siebner und Ziemann, 2007). Das MEP ergibt sich durch eine zeitliche und räumliche Summation aus deszendierenden Erregungswellen, die in den schnell leitenden, kortikospinalen Axonen der Pyramidenbahnzellen generiert werden. Durch eine Dispersion der Erregungsweiterleitung (zeitliche Streuung des Erregungszeitpunktes) werden die einzelnen motorischen Einheiten asynchron erregt (Siebner und Ziemann, 2007), während bei der Aufzeichnung eines MSAP (Muskelsummenaktionspotenzial) eine hochsynchronisierte Erregung aller motorischer Einheiten durch supramaximale elektrische Nervenstimulation im Rahmen der peripheren motorischen Neurographie erfolgt. Die Konsequenz der asynchronen elektrischen

Aktivierung beim MEP ist eine variable Phasenauslöschung, wodurch die Amplitude der MEP kleiner wird als die der MSAP (Abbildung 6). Die Amplitude des MEP wurde in dieser Arbeit stets vom maximalen negativen bis zum maximalen positiven Ausschlag gemessen („Spitze-zu-Spitze“-Amplitude) (Siebner und Ziemann, 2007). Die MEP-Amplitude ist zum einen abhängig von der Reizintensität (Abbildung 7), zum anderen unterliegt sie bei wiederholter Messung einer intraindividuellen Variabilität. Die Hauptursache für die Variabilität liegt in der Schwankung der kortikalen und spinalen Erregbarkeit (Siebner und Ziemann, 2007, Kiers et al., 1993).

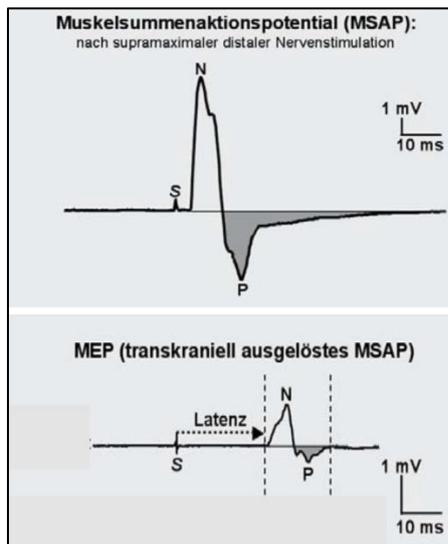


Abbildung 6: Vergleich eines a: Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP) und b: motorisch evozierten Potenzials (MEP) mit S = Stimulusartefakt, N=maximale negative Deflexion, P =maximale positive Deflexion, modifiziert nach (Siebner and Ziemann, 2007)

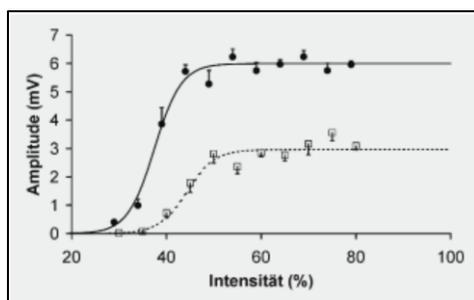


Abbildung 7: Darstellung der Abhängigkeit der MEP-Amplitude von der Reizintensität (in % des MSO)(Siebner and Ziemann, 2007)

Die Veränderung der MEP-Amplitude nach einer besonderen Form der Magnetstimulation, der sog. Quattropulsstimulation, ist ein zentrales Element der vorliegenden Arbeit.

### 1.3.5 I-Wellen: Grundlagen

Eine an Katzen und Affen durchgeführte elektrische Stimulation des exponierten Kortex führte nach oszillografischer Ableitung von Entladungen entlang der Pyramidenbahn im Jahre 1954 zur Entdeckung absteigender Erregungswellen (Patton und Amassian, 1954). Die kurze Latenz der ersten Erregungswelle nach elektrischer Kortexstimulation führte zu der Annahme, dass diese durch eine direkte Aktivierung der Pyramidenbahnzellen zustande kommen müsse und man bezeichnete diese als *D-Welle*. Die folgenden Wellen wiesen eine größere Latenz auf. Eine Differenz in der Leitungsgeschwindigkeit als Ursache für den Latenzunterschied konnte durch Messungen derselben ausgeschlossen werden. Man konnte also eine Verzögerung durch synaptische Übertragung und damit eine indirekte Aktivierung der Pyramidenbahnzellen annehmen, weshalb diese Erregungswellen auch als *I-Wellen* bezeichnet wurden. Diese zeigten eine Periodizität von annähernd 1,5 ms. Man unterschied die I1, I2 und I3-Welle, d.h. Entladungen, die 1,5 ms(I1), 3ms (I2) und 4,5 ms(I3) nach Stimulation abgeleitet werden konnten (Day et al., 1989, Werhahn et al., 1994). Die Netzwerke zur Generierung von I1-Wellen haben eine andere GABA-A-Sensitivität wie diejenigen zur Rekrutierung später I-Wellen (Paulus et al., 2008, Di Lazzaro et al., 2010). Und es zeigen Benzodiazepine – als Wirkstoffe am GABA-A-Rezeptor – ebenso wie alle inhibitorischen TMS-Protokolle eine selektive Unterdrückung später I-Wellen und keine Effekte auf die I1-Welle (Di Lazzaro et al., 2000, Di Lazzaro et al., 2008). Die Frage nach der Lokalisation der synaptischen Verbindungen konnte nach Entfernung der grauen Substanz geklärt werden. Die Stimulation der weißen Substanz zeigte ausschließlich D-Wellen in der Ableitung, weshalb man den Ursprung der hier fehlenden I-Wellen in der kortikalen, grauen Substanz vermutete. Mit weiteren Experimenten gelang es, die I-Wellen auf die Aktivität kortikaler Interneurone zurückführen zu können. Boyd et al. führten 1986 Untersuchungen durch, in denen erstmals auch beim Menschen mittels Oberflächenelektroden über dem Rückenmark die deszendierenden Erregungswellen nach transkranieller elektrischer und magnetischer Stimulation abgeleitet werden konnten. Nachdem die Studien von Day et al. nur indirekt über die Ableitung der EMG-Aktivität Aussagen (Day et al., 1989) über die Entstehung und Charakteristika der D- und I-Wellen treffen konnten, gelang es Berardelli et al. 1990 mittels spinaler Elektroden beim anästhesierten Patienten die unterschiedliche Wirkung der TES und der TMS auf die Rekrutierung der deszendierenden Erregungswellen zu beschreiben (Berardelli et al., 1990). Sie konnten mit ihren Versuchen die sog. *D- und I-Hypothese* bestätigen: Die TES führt zu einer bevorzugt direkten Aktivierung der Axone der Pyramidenbahnzellen, während die TMS diese vorrangig indirekt über kortikale Interneurone und damit transsynaptisch erregt. (Berardelli et al., 1990). Durch Erhöhung der Stimulationsintensität gelingt es jedoch auch mit der magnetischen Stimulation das Axon der Pyramidenbahnzelle direkt zu stimulieren, wobei dies mittels TES allerdings effizienter ist.

Den aufgeführten Studien liegen Experimente an anästhesierten Patienten zugrunde, sodass eine Übertragung der Erkenntnisse schwierig sein könnte. Um jegliche Einflüsse der Anästhesie auf die Rekrutierung der absteigenden Erregungswellen zu verhindern, wurden diese 1996 erstmals am wachen Patienten mittels implantierter epiduraler Elektroden nach transkranieller elektrischer und magnetischer Stimulation abgeleitet (Nakamura et al., 1996, Kaneko et al., 1996). Die D-und-I-Hypothese wurde durch Nakamuro et al. dadurch bestätigt.

#### Einflussparameter auf die Generierung von D-und I-Wellen:

Es gibt verschiedene Parameter, die einen Einfluss darauf haben, welche kortikalen Strukturen durch die TMS stimuliert werden und damit an der Generierung deszendierender Erregungswellen - wie der D- und I-Wellen – beteiligt sind. Dazu zählen die induzierte *Stromflussrichtung* im Gehirn, die *Pulsform* (monophasisch vs. biphasisch), die Stimulationsintensität, und die Art des *Stimulationsprotokolls* (Brasil-Neto et al., 1992).

Die durch transkranielle Stimulation induzierte *Stromflussrichtung* (Abbildung 8) im Gehirn beeinflusst die Generierung unterschiedlicher deszendierender Erregungswellen, da hier verschiedene neuronale Elemente aktiviert werden. Werhahn et al. untersuchten schon 1994 mittels TMS den Effekt der Spulenorientierung einer Achterspule auf die Latenz und Größe der abgeleiteten MEP (Werhahn et al., 1994). Ihre Ergebnisse führten zu der Annahme, dass TMS in lateromedialer (LM) Stromflussrichtung zur Generierung von D-Wellen führt, hingegen die Stimulation in pa-Richtung initial I-Wellen induziert, womit hier ein transsynaptischer Aktivierungsmechanismus angenommen werden konnte. Diese Vermutungen wurden auch in anderen Experimenten bestätigt (Nakamura et al., 1996, Sakai et al., 1997): Die Magnetstimulation in pa-Richtung erzeugt bei Stimulation mit Schwellenintensität initial die I1-Welle und in ap-Richtung zunächst die I3-Welle (Abbildung 9).

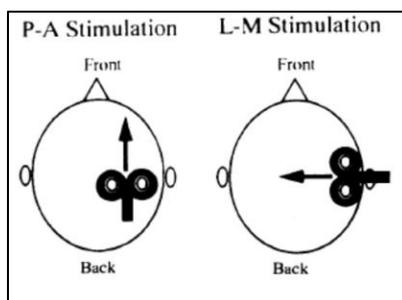


Abbildung 8: Darstellung der im Gehirn effektiv induzierten Stromflussrichtung (Pfeile) bei Stimulation mit einer Achterspule mit biphasischen Pulsen, links in pa- und rechts in LM-Stromflussrichtung, aus (Kaneko et al., 1996)

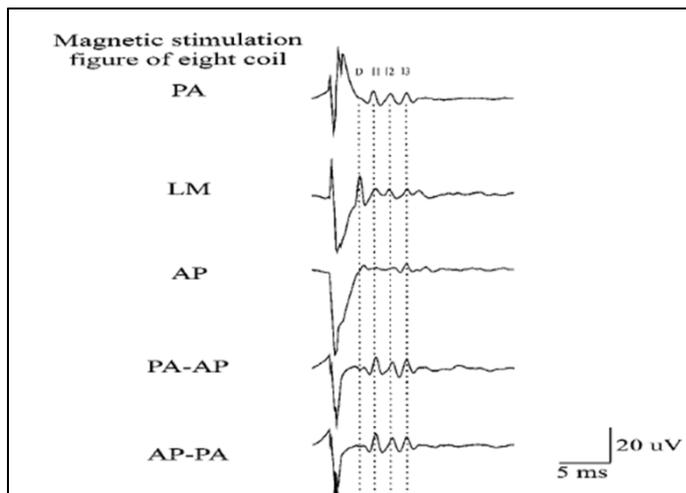


Abbildung 9: Darstellung der epiduralen Ableitung von D- und I-Wellen nach monophasischer (pa, LM, ap) und biphasischer (pa-ap, ap-pa) TMS in verschiedene Stromflussrichtungen, aus (Di Lazzaro et al., 2003)

Allerdings gibt es in Abhängigkeit von der induzierten Stromflussrichtung Schwellenunterschiede. Sakai et al. zeigten, dass die motorische Schwelle zur Erzeugung eines MEP mittels TMS in pa-Richtung wesentlich geringer ist als in ap-Richtung (Sakai et al., 1997). Schon Mills et al. ermittelten 1992 die optimale Spulenposition: Die Erzeugung maximaler EMG-Antworten mit einer Magnetspule gelingt bei einer Spulenposition, die in einem Winkel von 45° zur parasagittalen Ebene liegt. Hierbei werden insbesondere horizontale Fasern der Schichten IV und V des Kortex erregt, die senkrecht zur Hauptachse des Sulcus centralis liegen (Mills et al., 1992). Durch Drehung der Magnetspule auf dem motorischen Kortex kann die induzierte Stromflussrichtung verändert werden, verbunden mit einer Abweichung von der optimalen Spulenposition. Sakai et al. folgerten aus ihren Experimenten im Jahre 1996, dass der Verlauf des Sulcus centralis festlegt, in welcher Stromflussrichtung bevorzugt I1 oder I3-Wellen entstehen. Vermutlich reflektieren die unterschiedlichen I-Wellen die Funktionen unterschiedlicher präsynaptischer neuronaler Elemente wie insbesondere intrakortikale Interneurone und kortikokortikale Assoziationsfasern. Somit werden unterschiedliche Gruppen kortikaler Neurone in Abhängigkeit von der Stromflussrichtung rekrutiert und sind damit verantwortlich für die Generierung der unterschiedlichen I-Wellen (Sakai et al., 1997). Zunächst dachte man, dass die Änderung der Stromflussrichtung von pa nach ap die Reihenfolge der I-Wellen-Rekrutierung umkehrte. Es galt die Vorstellung, dass der Stimulationsort für jede I-Welle und somit auch dessen Sensibilität für die Stromflussrichtung verschieden wäre. Nach direkter Ableitung der deszendierenden Bahnen mittels epiduraler Elektroden nach TMS konnte sich diese vereinfachte Vorstellung nicht halten und es wurde postuliert, dass die Richtungsänderung des elektrischen Stroms im Gehirn entweder zu einer Aktivierung der gleichen kortikalen Neurone an

unterschiedlichen Stellen oder sogar zur Erregung verschiedener Neuronengruppen führen müsse (Di Lazzaro et al., 2001b).

Auch die *Pulsform* des magnetischen Stimulus spielt eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Effektivität der verschiedenen Stromflussrichtungen. In diesem Zusammenhang spielen I-Wellen eine zunehmend in der Forschung beachtete Rolle. Es muss zwischen der Einzelpuls-TMS und der repetitiven TMS unterschieden werden.

Für die *Einzel-Puls-TMS* erwies sich die biphasische Magnetstimulation über dem primär motorischen Handareal als effektiver im Vergleich zur monophasischen TMS, worauf in 1.4.2 näher eingegangen wird (Kammer et al., 2001). Während bei der Einzel-Puls-TMS die monophasische Stimulation in *pa*-Richtung am effektivsten ist, so ist die Effizienz der biphasischen TMS am größten bei einem initialen Stromfluss in *ap*-Richtung mit Umkehr in die *pa*-Richtung (*ap-pa*). Die genannte Effektivität zeigt sich an der *motorischen Schwelle*: Für die monophasische Einzel-Puls TMS ist diese in *pa*-Richtung am niedrigsten, für biphasische Stimulationen ist sie hingegen in *ap-pa*-Richtung geringer (Di Lazzaro et al., 2001a). Dies hängt damit zusammen, dass die zweite Phase des biphasischen Pulses (hier *pa*) die größere Wirkung bei der Aktivierung neuronalen Gewebes hat (Di Lazzaro et al., 2004, Salvador et al., 2011). Diese Aussagen lassen darauf schließen, dass sich die Effekte der monophasischen *pa*- und der biphasischen *ap-pa*-Stimulation ähneln, ebenso wie das Verhalten monophasischer *ap*- und biphasischer *pa-ap*-TMS vergleichbare Ergebnisse zeigen (Kammer et al., 2001). Hier trägt die Stromflussrichtung entscheidend dazu bei, unterschiedliche deszendierende Erregungswellen zu generieren. Bei monophasischer Stimulation in *pa*-Stromflussrichtung kommt es zunächst zur Rekrutierung von I1-Wellen, mit höheren Intensitäten auch zur Generierung von späten I-Wellen und sogar mit sehr hoher Stimulationsintensität zu D-Wellen. Die Umkehr der induzierten Stromflussrichtung nach *ap* führt nicht einfach zu einer Rekrutierung deszendierender Wellen in umgekehrter Reihenfolge (Di Lazzaro et al., 2003). Hier kommt es bevorzugt zunächst zur Generierung von I3-Wellen, wobei Experimente auch widersprüchliche Ergebnisse lieferten, sodass hier von einer komplexeren Aktivierung ausgegangen wird: Hier spielt wohl die Geometrie des Kortex eine große Rolle. Je nachdem, in welche Richtung sich die Axone der Neurone biegen, ist eine *pa* oder eine *ap*-Stromflussrichtung von Vorteil für die Stimulation (Di Lazzaro et al., 2003). Mit höheren Stimulationsintensitäten erlangt dieser Unterschied hingegen eine geringere Bedeutung (Di Lazzaro et al., 2001b). Die Ergebnisse biphasischer TMS sind uneinheitlich und deuten hin auf eine komplexere Aktivierung kortikaler Strukturen. Doch sowohl die Schwelle als auch die Generierung deszendierender Wellen zeigen sowohl für die monophasische *pa*-Stimulation und die biphasische *ap-pa*-TMS, als auch für die monophasische *ap*- und die biphasische *pa-ap*-Stimulation ähnliche Muster. Beide Halbwellen der biphasischen Stimuli können absteigende Bahnen aktivieren, doch erst

die Kombination der durch die entgegengesetzten Richtungen aktivierten Strukturen bestimmen letztlich die motorische Schwelle als auch die MEP-Amplituden (Di Lazzaro 2003).

Erst die *repetitiven TMS*-Protokolle ermöglichen eine Einflussnahme auf die Plastizitätsinduktion. Für die unterschwellige, repetitive TMS spielt die Stromflussrichtung aufgrund der Anisotropie (Richtungsabhängigkeit) des menschlichen primär-motorischen Kortex eine Rolle bei der Plastizitätsinduktion: hier ist die motorische Schwelle bei Stimulation in pa-Stromflussrichtung geringer, wohingegen eine ap-gerichtete rTMS über die Stimulation hinaus zu langanhaltenden MEP-Amplitudenveränderungen führt und somit am ehesten zur Plastizitätsinduktion beiträgt. Dies hängt mit der Ausrichtung der Neurone im Sulcus centralis zusammen (Sommer et al., 2013). Es wird in der Diskussion näher auf diesen Zusammenhang eingegangen.

Die Effekte sind jedoch unterschiedlich, je nach Wahl des *Stimulationsprotokolls*. Zu den exzitatorisch wirkenden Protokollen zählen unter anderem die repetitive transkranielle Magnetstimulation in I-Wellen-Periodizität, auch „Paired pulse“ iTMS (ISI = 1,5 ms) genannt (Thickbroom et al., 2006a). Diese Form der Intervention zeigt einen Anstieg der MEP-Amplitude im Vergleich zur Einzel-Puls-TMS. Dies lässt den Rückschluss ziehen, dass iTMS eine effektive Methode darstellt, um transsynaptische Verbindungen zu stärken und somit die synaptische Plastizität des motorischen Kortex zu beeinflussen (Thickbroom et al., 2006a). Mit der sog. Quattropulsstimulation (QPS, repetitive Blöcke aus vier Stimulationspulsen mit unterschiedlichem ISI) wurde ein Protokoll gefunden, dass zu noch stärkeren und länger anhaltenden Veränderungen der Plastizität, abhängig von der Wahl des ISI, führen kann (Hamada et al., 2007): Entscheidend für die unterschiedliche *Dauer* dieser Nach-Effekte scheint die Anzahl der Stimuli zu sein. Für die relative Größenveränderung der MEP-Amplitude könnte die Mischung aus inhibitorischen und exzitatorischen Effekten auf die synaptische Übertragung von Bedeutung sein.

#### Das kanonische Modell:

Der Begriff des „kanonischen Mikronetzwerks“ tauchte erstmals in der Arbeit von Douglas et al auf (Douglas et al., 1989). Neurophysiologische sowie neuroanatomische Studien zeigten, dass im gesamten Kortex die gleiche elementare strukturelle sowie funktionelle Organisation neuronaler Netzwerke existiert (Lazzaro et al., 2016). In einer großen Studie von Esser et al. wurde die Generierung der I-Wellen vor dem Hintergrund bekannter anatomischer und physiologischer Eigenschaften des Motorkortex betrachtet mit dem Ergebnis, dass die intrinsischen zellulären Eigenschaften eine Rolle für das zeitliche Auftreten der I-Wellen spielen („Modell des neuronalen Oszillators“), aber auch die Interaktion exzitatorischer und inhibitorischer Interneurone von Bedeutung ist (Esser et al., 2005, Ziemann und Rothwell, 2000). Ein aktuell akzeptiertes Modell für

die Interaktion des exzitatorischen und inhibitorischen Netzwerks geht auf Douglas et al. zurück (Douglas et al., 1989). Dieses vereinfachte Modell des sog. „kanonischen Mikronetzwerks“ schließt folgende Strukturen ein: die in den oberflächlichen Kortexschichten II und III (Schicht P2, P3) liegenden exzitatorischen pyramidalen Neurone, die großen in den Schichten V (P5) liegenden exzitatorischen Pyramidenbahnzellen und die inhibitorischen GABAergen Zellen. Das Netzwerk entsteht durch die Verbindung dieser Neuronengruppen untereinander und durch die thalamokortikalen Projektionen insbesondere zu den Schichten P2 und P3, aber auch zu P5. Die inhibitorischen GABAergen Verbindungen sind stärker zur Schicht P5 als zu den oberflächlich gelegenen Schichten P2 und P3 (Abbildung 10). Mit diesem Modell gelingt es, die Interaktion zwischen der TMS und den für die I-Wellen-Generierung verantwortlichen Netzwerken besser zu verstehen. Mit diesem Modell kann ein Großteil der bisherigen Erkenntnisse über die Eigenschaften der deszendierenden Erregungswellen in Abhängigkeit verschiedener Parameter wie Schwellenintensität, Frequenz, Stromflussrichtung und pharmakologischen Interventionen auf Grundlage bekannter anatomischer und physiologischer Details des Motorcortex plausibel erklärt werden.

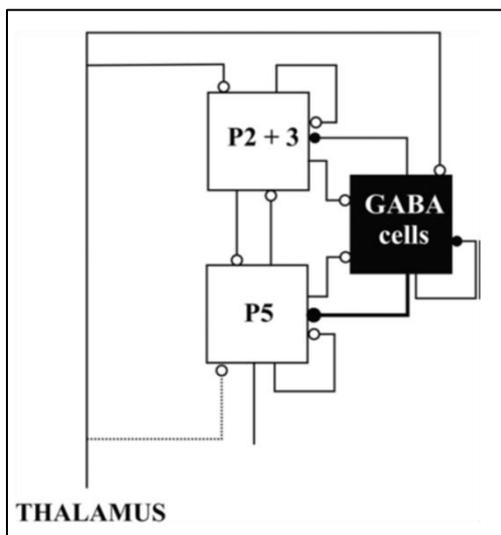


Abbildung 10: Kanonisches kortikales Netzwerk, aus (Di Lazzaro et al., 2012)

Nach dem kanonischen Modell kommt es im Rahmen der TMS zu einer starken Depolarisation exzitatorischer Neurone in den oberflächlich gelegenen Schichten P2 und P3. Dies führt zu einer hochsynchronisierten Rekrutierung sowohl von Gruppen exzitatorischer Neurone (auch aus Schicht P5) als auch inhibitorischer Interneurone mit darauffolgender hochfrequenter (667 Hz) repetitiver Entladungen (Intervall: 1,5ms) kortikospinaler Axone (Di Lazzaro und Ziemann, 2013). Es wird davon ausgegangen, dass die D-Welle durch eine direkte Aktivierung von Axonen der tiefer gelegenen P5-

Neurone zustande kommt. Experimente an Mäusen lassen darauf schließen, dass die pyramidalen Neurone der Schichten P2+3 die Hauptquelle darstellen zur Aktivierung der Pyramidenbahnzellen in Schicht P5 (Anderson et al., 2010). Nach dem kanonischen Modell führt die monosynaptische Verbindung der P2+3-Schicht mit den P5-Zellen zur Generierung der I1-Welle. Die Verzögerung, die durch die synaptische Übertragung entsteht, kann den Latenzunterschied der I1-Welle zur D-Welle (ca. 1ms) erklären. Zudem stehen die P2+3-Zellen über die GABAergen inhibitorischen Interneurone in disynaptischer Verbindung mit den P5-Zellen, (sodass auf das EPSP der P5-Zellen mit einer Verzögerung ein IPSP folgt). Bei der Generierung der späten I-Wellen nach TMS ist ein anderes kortikales Netzwerk involviert, das zusätzlich diese inhibitorischen GABAergen Zellen einschließt, während die I1-Welle davon unbeeinflusst bleibt (Abbildung 11).

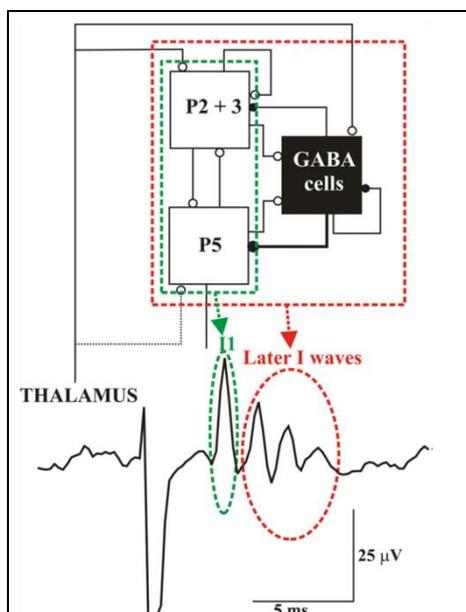


Abbildung 11: Schema der I-Wellen-Generierung auf Grundlage des kanonischen Modells. Es wird ein Netzwerk für die I1-Wellen-Generierung angenommen (repräsentiert durch die monosynaptische exzitatorische Verbindung zwischen P2+3 und P5-Zellen - grün gestrichelte Linie) und ein weiteres Netzwerk für die Produktion der späten I-Wellen (enthält die gleichen kortikalen Elemente und zusätzlich lokale inhibitorische GABAerge Interneurone – rot gestrichelte Linie), aus (Di Lazzaro et al., 2012)

Die Periodizität der späten I-Wellen mit ihrer Entladungsfrequenz von 667 Hz kann auch mit dem kanonischen Modell erklärt werden: Die P5-Zellen stehen in exzitatorischer, monosynaptischer reziproker Verbindung mit den Neuronen und Interneuronen der Schichten P2+3, welche die P5-Zellen erneut reaktivieren können. Die Verzögerung von 1,5ms bei diesen synaptischen Übertragungen zwischen beiden Schichten korrespondiert mit der I-Wellen-Frequenz. Die Beobachtung, dass nach Gabe von Benzodiazepinen nur die späten I-Wellen supprimiert werden und nicht die I1-Welle (Di Lazzaro et al., 2000), entsteht laut kanonischem Modell durch einen Anstieg der IPSP-Amplitude der P5-Zellen. Dies verhindert wiederum die reziproke Aktivierung der P2+3-Zellen

durch die P5-Zellen und gleichzeitig auch die Reaktivierung der P5-Zellen. Da dieser „Erregungskreis“ für die I1-Wellen-Generierung keine Rolle spielt, hat eine Verstärkung der GABAergen Wirkung auf sie keinen Einfluss. Da auch inhibitorische Protokolle wie die SICI (short intracortical inhibition) vermutlich die GABAerge Neurotransmission verbessern und damit eine GABAerge Hemmung repräsentieren, bleibt die I1-Welle dadurch stets unbeeinflusst im Gegensatz zu den späten I-Wellen.

Durch die Umkehr der *Stromflussrichtung* bei Einzel-Puls-TMS von pa nach ap im Gehirn ergeben sich I-Wellen mit wesentlich kleinerer Amplitude und einer längeren Latenz in ap-Richtung (Di Lazzaro et al., 2012). Die abgeleiteten Erregungswellen haben Ähnlichkeit mit denjenigen, die nach Stimulation des prämotorischen Kortex von Affen aufgezeichnet wurden (Shimazu et al., 2004, Di Lazzaro et al., 2012). Es wurde angenommen, dass die Aktivierung der prämotorischen Axone mittels Projektion auf Interneurone des Motorkortex (über kortikokortikale Projektionen) zur Generierung von I-Wellen führte. Dies lässt vermuten, dass die TMS in ap-Richtung Axone des prämotorischen Kortex depolarisiert, die auf Netzwerke des Motorkortex projizieren und damit eine zeitverzögerte Aktivität evoziert (Abbildung 12).

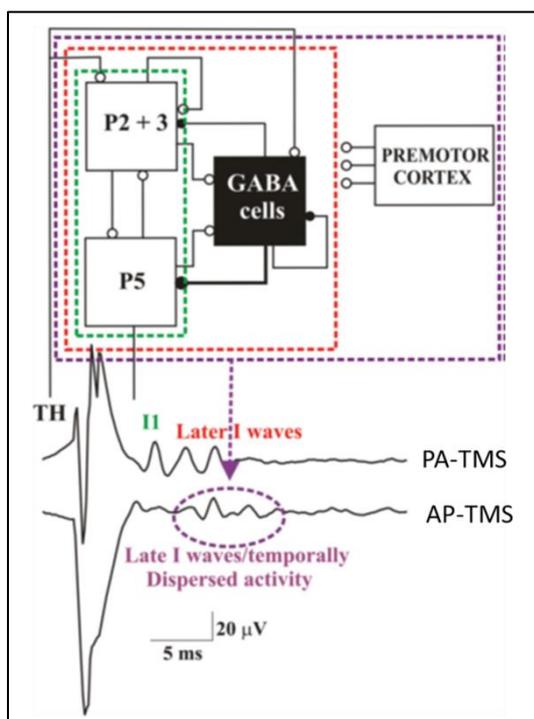


Abbildung 12: Darstellung der deszendierenden Erregungswellen nach TMS mit induzierter pa-Stromflussrichtung (obere Ableitung) und ap-Stromflussrichtung im Gehirn (untere Ableitung). ap-TMS rekrutiert kleinere und verspätete I-Wellen mit etwas längerer Latenz als nach pa-TMS. Man nimmt an, dass diese zeitlich gestreute und verzögerte Aktivierung (lila gestrichelte Linie) durch eine komplexe Struktur zustande kommt und kortikokortikale Assoziationsfasern einschließt, die vom prämotorischen Kortex auf Netzwerke des Motorkortex projizieren, die I-Wellen generieren, aus (Di Lazzaro et al., 2012)

Es wäre aber auch möglich, dass sich der Stimulationsort je nach Stromflussrichtung unterscheidet oder durch ap-TMS sogar andere Populationen kortikaler Axone mit Projektion auf P5-Zellen aktiviert werden als nach TMS in pa-Richtung (Di Lazzaro et al., 2001b).

Bei *biphasischer TMS* zeigt die Amplitude und Latenz der deszendierenden Bahnen sowohl eine Abhängigkeit von der initialen Stromflussrichtung des biphasischen Pulses als auch von der Stimulationsintensität (Di Lazzaro et al., 2004). Die Latenz der D-Welle nach biphasischer Magnetstimulation ist länger als nach monophasischer Aktivierung, da die biphasischen Stimulatoren die kortikospinalen Fasern näher am Axonhügel depolarisieren (Di Lazzaro et al., 2010). Durch hochfrequente rTMS kann nach dem kanonischen Modell die intrinsische Erregbarkeit der P5-Zellen gesteigert werden (Ziemann et al., 2008) und bei überschwelliger Aktivierung dieser Neurone kommt es zu anhaltenden Veränderungen in der Funktion der postsynaptischen spannungsabhängigen Ionenkanäle. Die rTMS hat somit das Potential durch Aktivierung der exzitatorischen und inhibitorischen Netzwerke des Motorkortex (kanonisches Modell) LTD- und LTP-ähnliche Plastizität zu induzieren (Di Lazzaro et al., 2012).

## **1.4 Neuronale Plastizität**

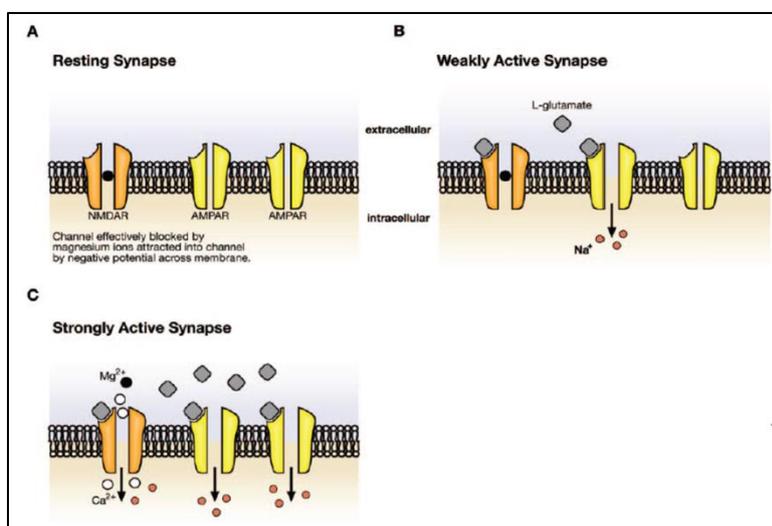
### **1.4.1 Mechanismen neuronaler Plastizität**

Mit einer der nichtinvasiven Methoden wie der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) ist es möglich geworden, die Aktivität des Gehirns über die Dauer der Stimulation hinaus zu verändern. Diese langanhaltenden Effekte der rTMS werden auch Plastizität genannt und spiegeln sich auf verschiedenen Ebenen im Netzwerk „Gehirn“ wider (Duffau, 2006). Der Psychologe D. O. Hebb (1904 – 1985) gilt als Entdecker der synaptischen Plastizität, die durch Veränderung der Stärke synaptischer Übertragung erklärt werden kann (Ziemann, 2011). Im sog. Hebb'schen Postulat von 1949 war bereits erkannt worden, dass es durch die Interaktion zweier erregbarer Zellen zu Veränderungen kommen kann, die sich heute im Begriff der „synaptischen Plastizität“ widerspiegeln. So gehören die Langzeitpotenzierung (LTP) mit Verstärkung der synaptischen Verbindung und die Langzeitdepression (LTD) mit Abschwächung derselben zu den lang anhaltenden Effekten der rTMS, die auf synaptischer Ebene entstehen (Duffau, 2006, Hallett, 2000). Bereits im Jahre 1966 beobachtete Terje Lømo eine gesteigerte Effizienz der synaptischen Übertragung nach repetitiver Stimulation von Zellen des Hippocampus bei anästhesierten Ratten (Andersen und Lomo, 1967). Damit gelang ihm erstmals ein experimenteller Nachweis für die Plastizität und Langlebigkeit der synaptischen Übertragung und somit die Entdeckung der Langzeitpotenzierung (Lomo, 2003). LTP

und LTD gehören zu den wichtigsten Mechanismen, die eine Rolle für Lernvorgänge und das Gedächtnis spielen (Malenka und Bear, 2004).

Für die Entstehung der Langzeitpotenzierung ist das Zusammentreffen und die zeitliche Abfolge prä- und postsynaptischer Aktivität von entscheidender Bedeutung (Cooke und Bliss, 2006). Findet zunächst eine Aktivierung des präsynaptischen Neurons und innerhalb eines gewissen Zeitfensters eine darauffolgende Depolarisation der postsynaptischen Zelle statt, so resultiert eine LTP, wohingegen im umgekehrten Fall eine LTD induziert wird (Hoogendam et al., 2010). Betrug die Zeitspanne zwischen prä- und postsynaptischer Aktivierung mehr als 100ms, so blieben lang anhaltende Veränderungen aus (Markram et al., 1997, Debanne et al., 1998). Dieses Prinzip der sog. spike-timing dependent plasticity (STDP) wurde schon 1983 entdeckt (Levy und Steward, 1983). Auf zellulärer Ebene spielen die postsynaptischen sog. NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)- Rezeptoren eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der LTP. In Ruhe wird der Kationen-Kanal durch Magnesium-Ionen blockiert, erst nach ausreichender Depolarisation des postsynaptischen Neurons wird diese Blockade aufgehoben und eine Öffnung des NMDA-Rezeptors mit einem Calcium-Einstrom und damit eine LTP möglich (Cooke und Bliss, 2006). Diese Prozesse können einen Erklärungsansatz für die Eigenschaften der LTP bieten: Kooperativität, Assoziation und die sog. Input-Spezifität. Unter Kooperativität versteht man die Tatsache, dass erst eine simultane Erregung einer bestimmten Anzahl präsynaptischer Nervenfasern zur Ausbildung einer LTP führt (Malenka, 2003). Dies setzt eine gewisse Stimulationsstärke voraus, die durch die Stimulationsintensität, die Stimulationsform und die Anzahl an Stimulationspulsen gegeben ist (Hoogendam et al., 2010). Mit Assoziation wird beschrieben, dass eine LTP auch an solchen Synapsen entstehen kann, an denen unterschwellige Stimuli mit geringer Frequenz zeitlich mit einem LTP-induzierenden Puls an anderen synaptischen Verbindungen des gleichen Neurons zusammenfallen. Erst der starke Stimulus führt zu einer Aufhebung des Mg-Blocks am NMDA-Rezeptor und somit zu einer ausreichenden Depolarisation der postsynaptischen Zelle, wodurch eine LTP möglich wird (Abbildung 13). Eine Langzeitpotenzierung kann nur an bereits während der Stimulation aktiven Synapsen erreicht werden, denn auch der NMDA-Rezeptor muss aktiviert und geöffnet werden, um einen ausreichenden Calcium-Einstrom ermöglichen zu können. Hiermit ist die sog. Input-Spezifität gemeint (Malenka, 2003). Auf molekularer Ebene kommt es zum Calcium-Einstrom in die postsynaptische Zelle. Dadurch werden Calcium-sensitive Signalwege aktiviert, die sowohl zu raschen, als auch zu lang anhaltenden Veränderungen und letztlich zu einer Verstärkung der synaptischen Verbindungen führen können (Hoogendam et al., 2010). Bedeutsam für die synaptischen Prozesse sind sowohl der NMDA- wie auch der AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-Rezeptor. Der Langzeitpotenzierung liegen mehrere molekulare Mechanismen zugrunde. Einerseits wird die Sensitivität für Glutamat durch den raschen Einbau zusätzlicher AMPA-Rezeptoren in die

postsynaptische Membran erhöht, andererseits führt die Phosphorylierung bestehender AMPA-Rezeptoren zu einer erhöhten Permeabilität derselben (Thickbroom, 2007). Diese Veränderungen synaptischer Verbindungen halten unterschiedlich lange an. Modifikationen wie die Phosphorylierung bereits vorhandener Proteine finden sich nur etwa 30-60 Minuten nach der Stimulation und werden als early-LTP bezeichnet (Pfeiffer und Huber, 2006). Es gibt eine zweite Form, die late-LTP, die bis zu mehrere Wochen anhalten kann und die auf Veränderungen in der Gen-Expression und auf Proteinsynthese zurückzuführen ist (Hoogendam et al., 2010, Matthies et al., 1990, Sutton und Schuman, 2006).



**Abbildung 13:** Darstellung einer postsynaptischen Membran mit AMPA- und NMDA-Rezeptoren als Subtypen des Glutamatrezeptors. In Ruhe wird der NMDA-Rezeptor durch ein  $Mg^{2+}$ -Ion blockiert. Nach Aktivierung der AMPA-Rezeptoren durch Glutamat kommt es durch Natrium-Einstrom zur Depolarisation und damit zur Entstehung eines EPSP. Erst durch eine starke Depolarisation an sehr aktiven Synapsen wird der  $Mg^{2+}$ -Block der NMDA-Rezeptoren aufgehoben mit konsekutivem  $Na^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Einstrom, aus (Cooke und Bliss, 2006)

Die Langzeitdepression (LTD) beschreibt komplementäre Mechanismen mit Abschwächung der synaptischen Verbindungen. Die LTD kann die Veränderungen durch die Langzeitpotenzierung aufheben, was auch als „Depotenzierung“ bezeichnet wird (Barrionuevo et al., 1980, Bear und Abraham, 1996). Daneben gibt es auch Stimulationsformen, mit denen eine LTD „de novo“ induziert werden kann (Hoogendam et al., 2010). Die meisten Studien zur LTP und LTD wurden in vitro am Hippocampus vorgenommen. So können Stimulationsprotokolle mit geringer Frequenz und vielen Pulsen (600 – 900) eine LTD induzieren. Auf zellulärer Ebene spielt bei Ausbildung einer LTD ebenso der Calcium-Einstrom durch NMDA-Rezeptoren eine Rolle, wobei jedoch die Anstiegsgeschwindigkeit der intrazellulären Calcium-Konzentration entscheidend langsamer ist als bei Entstehung einer LTP. Dabei bewirkt der Calcium-Einstrom in diesem Fall die Aktivierung von Phosphatasen und damit eine Verringerung der Anzahl und der Öffnungswahrscheinlichkeit der AMPA-Rezeptoren (Hoogendam et

al., 2010, Malenka und Bear, 2004). Auch für die Langzeitdepression werden eine Early-LTD und eine Late-LTD beschrieben mit den entsprechend gegensätzlich ablaufenden Vorgängen wie bei der LTP. Für langanhaltende Effekte im Sinne einer Langzeitdepression spielt auch hier die Proteinsynthese eine zentrale Rolle (Kauderer und Kandel, 2000). Sowohl LTP als auch LTD sind Formen der synaptischen Plastizität, die mit teils langanhaltenden Veränderungen auf genetischer, molekularer und zellulärer Ebene einhergehen und die neurophysiologischen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis (Ge et al., 2010, Bliss und Cooke, 2011) darstellen.

#### **1.4.2 Einflussfaktoren auf die Induktion neuronaler Plastizität**

Es sind diverse plastizitätsinduzierende Stimulationsprotokolle bekannt, die sich in der *Stimulationsform* mit verschiedenen Stimulationsmustern und -frequenzen, der *Pulsform* sowie der *Stromflussrichtung* unterscheiden. In Abhängigkeit der genannten Faktoren können unterschiedlich starke Effekte neuronaler Plastizität induziert werden.

##### Einfluss der Stimulationsform

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des motorischen Kortex stellt eines jener Verfahren dar, die zu Veränderungen der Plastizität des Gehirns führen können (Hallett, 2007, Rossi et al., 2009). Definitionsgemäß bezeichnet die rTMS eine regelmäßige Serie von Einzel-TMS-Pulsen, wobei zwischen niederfrequenten (< 1Hz) und hochfrequenten (> 1Hz) Protokollen unterschieden werden muss (Rossi et al., 2009). Diese Einteilung beruht darauf, dass die niederfrequente (< 1Hz) Stimulation tendenziell einen inhibitorischen, die hochfrequenten Protokolle (> 5 Hz) eher einen exzitatorischen Effekt zeigen (Maeda et al., 2000, Gangitano et al., 2002). Jedoch zeigten weitere Experimente, dass die reine Frequenz-Abhängigkeit der rTMS ein stark vereinfachtes Modell darstellt und die Effekte der Stimulation auch vom aktuellen kortikalen Erregungsniveau abhängen (Tings et al., 2005).

Es existieren neben den konventionellen Stimulationen heute auch neue, sog. „patterned“ rTMS Verfahren. Bei den letztgenannten handelt es sich um die wiederholte Applikation hochfrequenter (> 30Hz), kurzer Bursts, die von kurzen Interburstintervallen ohne Stimulation unterbrochen werden (Hamada und Ugawa, 2010). Hierzu zählen die Thetaburststimulation (TBS), die „repetitive paired pulse stimulation“ in I-Wellen-Periodizität (synonym: PPS oder iTMS) und die Quattropulsstimulation (QPS). Beispiele für diese Stimulationsformen sind in der Abbildung wiedergegeben (Abbildung 14). Die konventionellen rTMS Protokolle zeichnen sich durch ein identisches Interstimulusintervall (ISI) zwischen den verschiedenen Pulsen aus. Der Großteil der bisher durchgeführten Studien zeigte bei der 1Hz-Stimulation des Motorkortex einen inhibitorischen Effekt auf die Erregbarkeit des Gehirns,

allerdings mit einer großen interindividuellen Variabilität und teils widersprüchlichen Ergebnissen (Daskalakis et al., 2006).

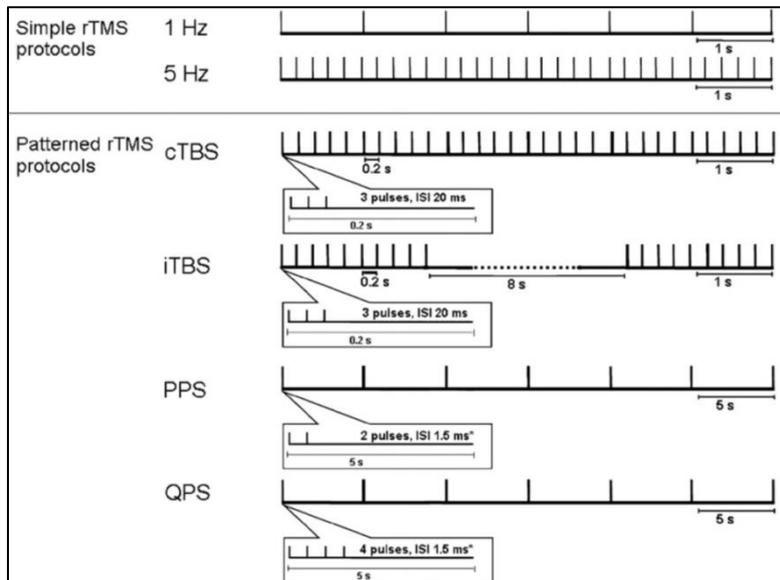


Abbildung 14: Überblick über die verschiedenen rTMS-Protokolle (Abbildung aus „Hoogendam 2010“)

Bei der hochfrequenten konventionellen Stimulation mit 5 bis 25 Hz ist man sich jedoch einig: ob es zu einem Anstieg der kortikalen Erregbarkeit des Gehirns kommt, hängt wesentlich von der Stimulationsintensität ab (Modugno et al., 2001, Quartarone et al., 2005, Arai et al., 2007), wobei eine geringe Intensität (mit 90% der aktiven motorischen Schwelle) einen fehlenden oder inhibitorischen und eine höhere Intensität (mit 90% der Ruheschwelle) einen exzitatorischen Effekt zeigt (Hoogendam et al., 2010). Ein weiteres Stimulationsmuster entstand im Jahre 2004, basierend auf elektrophysiologischen Erkenntnissen zu neuronalen repetitiven Entladungen im Hippocampus der Tiere (Kandel und Spencer, 1961): die Thetaburststimulation. In Tiermodellen wurde bei dieser Stimulationsform bereits ein plastizitätsinduzierender Effekt nachgewiesen (Larson et al., 1986). Die hier genannte TBS stellt eine leichte Modifikation dar: ein Burst aus 3 Stimulationspulsen mit 50 Hz (ISI = 20ms) wird alle 200ms (also 5Hz Interburstintervall = IBI) wiederholt und basiert somit auf dem naturgemäß im Hippocampus existierenden Theta-Rhythmus (=4-7 Hz). Die TBS gehört zu den „patterned“ rTMS-Verfahren, bei denen das Interstimulusintervall variiert wird. Für die TBS wird eine geringere Stimulationsintensität gegenüber bisherigen Protokollen beobachtet und die Effektivität zur Plastizitätsinduktion ist größer (Huang et al., 2009). Es sind zwei verschiedene TBS-Verfahren bekannt (Abbildung 15). Mit der sog. „continuous“ TBS (cTBS) wurde ein Protokoll, bestehend aus einer kontinuierlichen Serie von Bursts ohne Pause, geschaffen, das ab einer gewissen Stimulationsintensität LTD-ähnliche Effekte induzieren kann, deren Dauer von der Anzahl der

abgegebenen Pulse abhängt (Huang et al., 2009). Das „intermittent“ TBS (iTBS) Protokoll zeigt hingegen LTP-ähnliche Effekte, wobei hier eine Serie aus 10 Bursts (2 Sekunden lang) alle 10 Sekunden wiederholt appliziert wird, sodass insgesamt 600 Pulse (über 190 Sekunden) abgegeben werden (Huang et al., 2005). Ein Erklärungsansatz findet sich bei Huang et al.: Es wird angenommen, dass die TBS sowohl faszitierende als auch supprimierende Effekte hervorruft, wobei erstere sich bei der iTBS schneller aufbauen können, hingegen bei der cTBS die Faszitierungseffekte durch dominierende inhibitorische Wirkung aufgehoben werden könnten (Hoogendam et al., 2010, Huang et al., 2005). Die bisherigen Studien zur TBS zeigen insgesamt recht einheitliche Ergebnisse und teils langanhaltende Effekte nach der Stimulation (Hoogendam et al., 2010).

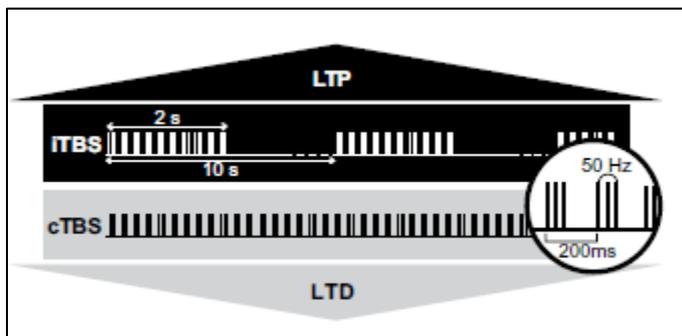


Abbildung 15: Darstellung der Effekte der cTBS (LTD) und der iTBS (LTP), aus (Huang et al., 2009)

Im Jahr 2006 untersuchte eine Arbeitsgruppe um Thickbroom erstmals die Effekte der „paired pulse“ rTMS in I-Wellen-Periodizität. Ihre Hypothese besagte, dass diese Stimationsform eine Verstärkung transsynaptischer Verbindungen ermögliche und einen Weg zur unmittelbaren Ausbildung synaptischer Plastizität darstelle (Thickbroom et al., 2006b). Es werden gepaarte monophasische Einzel-TMS-Pulse gleicher Intensität mit einem Interstimulusintervall von 1,5ms appliziert, wobei jedes Pulspaar alle 5 Sekunden (0.2 Hz) abgegeben wird. Die I-Wellen wurden schon 1989 von Day et al beschrieben: Die Stimulation des Motorkortex mit Einzel-TMS-Pulsen rief eine kurze Serie hochfrequenter absteigender sich entladender Salven hervor, die eine Periodizität von 1,5ms aufwies (Day et al., 1989). Es besteht die Annahme, dass diese absteigenden Salven eine indirekte (d.h. transsynaptische) Erregung kortikospinaler Bahnen durch kortikale Interneurone darstellen. Bereits 1996 konnten Tokimura und seine Arbeitsgruppe exzitatorische Effekte durch die Applikation von gepaarten Pulsen unterschiedlicher Intensität in I-Wellen-Periodizität nachweisen (Tokimura et al., 1996). Thickbroom und Kollegen konnten schließlich zeigen, dass eine anhaltende Aktivierung dieser faszitierend wirkenden I-Wellen-Interaktion ein Mittel darstellt, mit dem die Effektivität dieser

transsynaptischen Verbindungen noch gesteigert werden kann (Thickbroom et al., 2006b, Huang et al., 2009). So kam es zu einem MEP-Amplituden-Anstieg nach einer 30-minütigen PPS in I-Wellen-Periodizität. Allerdings scheint die Dauer der Stimulation und insbesondere die Wahl des Interstimulusintervalls eine entscheidende Rolle zu spielen. So wurde durch eine 15 Minuten anhaltende Intervention ein geringeres Ausmaß an Fazilitierungseffekten, wenn auch länger anhaltend, beobachtet (Benwell et al., 2006, Huang et al., 2009). Bei Interstimulusintervallen außerhalb der I-Wellen-Periodizität kam es interessanterweise zu einer Effekturnkehr (Khedr et al., 2004, Daskalakis et al., 2006). Diese divergierenden Effekte können unter anderem über die Mechanismen der sog. „spike-timing-dependent plasticity“ (STDP) erklärt werden, denn es spielt hier genau dieser zeitliche Aspekt von prä- und postsynaptischer Erregung die entscheidende Rolle bei der Frage, ob eine LTP-oder LTD-ähnliche Plastizität induziert wird (Huang et al., 2009). In diversen Tierexperimenten wurde bereits gezeigt, dass die Anzahl der applizierten Pulse *pro Block* einen wesentlichen Einfluss hat auf die Effekte synaptischer Plastizität des Hippocampus (Nakao et al., 2004). Daher wird angenommen, dass mit zunehmender Stimuluszahl bei der rTMS auch stärkere Fazilitierungseffekte erzielt werden können (Hoogendam et al., 2010).

Mit der Quattropulsstimulation (QPS) steht ein neues Protokoll zur Verfügung. Hier wird eine Serie aus 4 monophasischen Einzel-TMS-Pulsen über dem primär-motorischen Kortex (M1) appliziert, die alle 5 Sekunden (0,2 Hz) wiederholt wird (Hamada und Ugawa, 2010). Die Arbeitsgruppe um Hamada et al konnte 2007 einerseits langanhaltende Nach-Effekte (>75 Min.) der QPS nachweisen, sowie mittels dieser Stimulationsform stärkere Effekte bei der Induktion neuronaler Plastizität verzeichnen im Vergleich zur PPS bei gleichem ISI (Hamada et al., 2007). Nachdem die QPS hier die Eigenschaften der Kooperativität und Input-Spezifität gezeigt hat, schlussfolgern sie, dass dieses Stimulationsmuster LTP-ähnliche Effekte im Motorcortex induzieren kann (Hamada et al., 2007). Aufgrund der Bedeutung des Interstimulusintervalls für die Induktion neuronaler Plastizität wurde die QPS mit Variation des ISI durchgeführt (Hamada et al., 2008). Die Ergebnisse dieser Studie werden in der Diskussion näher ausgeführt. Die Quattropulsstimulation kann auch dazu dienen, sog. „priming“ Effekte zu evaluieren (Hamada und Ugawa, 2010): Eine der eigentlichen Intervention vorangeschaltete Stimulation des Motorkortex mittels rTMS kann Einfluss nehmen auf die Ergebnisse der Intervention. Schon bei den konventionellen rTMS-Protokollen wurde der Effekt einer kurzen hochfrequenten (20 Pulse mit 6 Hz über 5 Sekunden, IBI von 25 Sekunden) Stimulation (als Priming) auf die Resultate der nachfolgenden 1Hz-Intervention gezeigt: durch das Priming kam es zu einer Verstärkung des inhibitorischen Effekts für etwa 60 Minuten (Iyer et al., 2003). Ein Priming mit der QPS (über 10 min. mit ISI=5ms) hob sowohl den ursprünglichen Effekt einer QPS mit ISI =1,5ms wie auch mit ISI=5ms auf und führte zur Verringerung der MEP-Amplitude nach der QPS mit ISI=10ms (Hamada et al., 2008). Auch bei anderen Priming- und Interventionsprotokollen konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden

(Muller et al., 2007). Diese Experimente bestätigen die Annahme einer Sensitivität der Stimulationseffekte auf eine vorangehende Aktivierung kortikaler Netzwerke, entweder durch Priming oder durch natürliche physiologische Aktivität (Abraham und Bear, 1996, Abraham, 2008). Diese Tatsache wird auch als Metaplastizität bezeichnet: von Abraham et al auch als „Plastizität synaptischer Plastizität“ bezeichnet (Abraham, 2008). Diese Erkenntnisse über die Regulierung der Plastizität passen sehr gut zu der Bienenstock-Cooper-Munro-Theorie (BCM-Modell): Hier wird davon ausgegangen, dass es keinen starren Grenzwert für die Induktion einer LTD oder LTP gibt, sondern dieser Übergang variabel ist und von der vorangegangenen Aktivität des postsynaptischen Neurons abhängig ist (Bienenstock et al., 1982, Hamada und Ugawa, 2010). Auf zellulärer Ebene spielen hier Veränderungen im Membranpotential oder der Calcium-Konzentration im postsynaptischen Neuron eine entscheidende Rolle (Huang et al., 2008, Iezzi et al., 2008, Gentner et al., 2008).

#### Einfluss der Pulsform und der Stromflussrichtung

Weitere Einflussfaktoren auf die Induktion neuronaler Plastizität sind die Pulsform und die Stromflussrichtung der applizierten magnetischen Stimuli (Huang et al., 2009). Ein Großteil der oben angeführten Studien wurde mit monophasischen Pulsformen durchgeführt. Die Richtungssensitivität des präzentralen Gyrus des Motorkortex wurde bereits von Barker et al beschrieben (Barker et al., 1985, Werhahn et al., 1994). Viele weitere Studien zum Einfluss der Stromflussrichtung auf die MEP-Größe folgten (Brasil-Neto et al., 1992, Mills et al., 1992, Werhahn et al., 1994, Nakamura et al., 1996, Di Lazzaro et al., 1998, Di Lazzaro et al., 2001b, Kammer et al., 2001, Di Lazzaro und Rothwell, 2014). Dieser nur kleine Ausschnitt an durchgeführten Studien belegt die Bedeutung der Stromflussrichtung für die Effekte der transkraniellen Magnetstimulation. Die Tatsache, dass die induzierte Stromflussrichtung untrennbar mit der Form des TMS-Pulses als auch mit der Generierung verschiedener I-Wellen verbunden ist, lässt die Komplexität dieser Zusammenhänge erkennen. Die Bedeutung der I-Wellen wurde bereits in 1.3.5 erläutert. Es können zwei verschiedene Pulsformen unterschieden werden: Es gibt eine monophasische und eine biphasische Kurvenform. Bei monophasischen Pulsen wird der Stromfluss nach einer Viertelwelle abrupt gestoppt, weshalb diese eine eindeutige Polarität aufweisen, der induzierte Stromfluss somit stets richtungsspezifisch ist und sich diese Stimulationsformen daher sehr gut dazu eignen, die richtungsspezifischen Effekte der TMS zu untersuchen (Kammer et al., 2001, Niehaus et al., 2000, Delvendahl et al., 2014). Aufgrund des hohen Energieverbrauchs und der starken Spulenerwärmung bei monophasischer Stimulation eignet sich diese Form der TMS hauptsächlich bei Untersuchungen mit Einzel-TMS-Pulsen oder gepaarten Stimuli (Delvendahl et al., 2014). Bei der repetitiven TMS werden biphasische Pulse appliziert, wie dies auch in der vorliegenden Arbeit der Fall ist. Der Großteil der Energie wird hier nicht in Wärme umgewandelt, sondern kann während der Schwingungsdauer in den Kondensator zurückgespeist

werden. Damit reduziert sich die zum Aufladen benötigte Energie zwischen den schnell hintereinander abgegebenen Stimuli bei der rTMS (Kammer et al., 2001). Als biphasisch werden solche Pulse bezeichnet, die eine Sinusvollwelle bilden und somit aus zwei Halbwellen mit entgegengesetzter Stromflussrichtung bestehen (Sommer et al., 2002). Zu dem Effekt der biphasischen Stimulation tragen insbesondere das zweite und dritte Viertel der Sinusvollwelle bei, insbesondere aufgrund der längeren Dauer derselben (Niehaus et al., 2000, Corthout et al., 2001, Salvador et al., 2011, Maccabee et al., 1998). Die Unterschiede der monophasischen und biphasischen Stimulation werden in der Diskussion herausgearbeitet.

Für die vorliegende Arbeit wurde die biphasische Quattropulsstimulation verwendet, um den Effekt der hohen Stimulusanzahl- und frequenz der QPS auf die Plastizitätsinduktion auszunutzen und näher zu untersuchen und diese mit den oben angeführten technischen Vorteilen einer biphasischen Pulsform zu verbinden. Die Stromflussrichtung der effektiven Komponente der Sinusvollwelle spielt bei dieser Intervention eine große Rolle, sowohl bei der Aktivierung unterschiedlichen neuronalen Gewebes mit Rekrutierung von D- und I-Wellen als auch bei der Induktion neuronaler Plastizität. Durch Variation des Interstimulusintervalls konnten die Effekte einer I-Wellen-spezifischen Quattropulsstimulation untersucht werden und die Ergebnisse werden in der Diskussion genauer erörtert.

### **1.4.3 Die intrinsische Plastizität**

Ein Maß für die Veränderungen der bereits ausführlich dargelegten synaptischen Plastizität des motorischen Kortex sind Größenänderungen der MEP-Amplitude nach der transkraniellen Magnetstimulation, wohingegen Veränderungen der motorischen Schwelle nach der Stimulation als Korrelat für die intrinsische Plastizität angesehen werden können (Delvendahl et al., 2012). Die intrinsische Plastizität spiegelt Veränderungen der Eigenschaften spannungsabhängiger Ionenkanäle wider, die zur Modifikation der neuronalen Erregbarkeit führen (Abraham, 2008). Die synaptische Plastizität reicht nicht aus für ein ganzheitliches Verständnis der aktivitäts-abhängigen Plastizitätseffekte. Auch die intrinsischen elektrischen Eigenschaften jeder Nervenzelle – wie die Anzahl und die Verteilung der Ionenkanäle – werden einerseits aktivitätsabhängig modifiziert und beeinflussen andererseits auch die neuronale Erregbarkeit und sogar die synaptische Plastizität. Das bedeutet, dass für Plastizitätseffekte nicht nur synaptische Verbindungen eine Rolle spielen, sondern ebenso intrinsische elektrische Eigenschaften der Nervenzellen (Desai, 2003). Die intrinsische Plastizität verändert die Sensitivität eines Neurons sowohl gegenüber exzitatorischen als auch inhibitorischen Signalen (Turrigiano und Nelson, 2000). Die intrinsischen elektrischen Eigenschaften der Nervenzellen passen sich dem fluktuierenden synaptischen Input in folgender Weise an: Wird die

synaptische Aktivität an einer Nervenzelle in einem Diagramm gegen die Entladungsrate aufgetragen, so kommt es zur einer Rechtsverschiebung der Kurve bei zunehmender Aktivität synaptischer Prozesse (Input) an der Pyramidenbahnzelle, um eine Sättigung der Entladungsrate (des Outputs) zu verhindern. Ebenso führt wenig synaptische Aktivität zu einer Linksverschiebung, damit eine fehlende Entladung verhindert wird, welche durch Nicht-Erreichen der motorischen Schwelle zustande kommt (Desai, 2003). Somit ist der Output - zwischen den beiden Extremen - eine Funktion des Inputs der Nervenzelle (Abbildung 16).

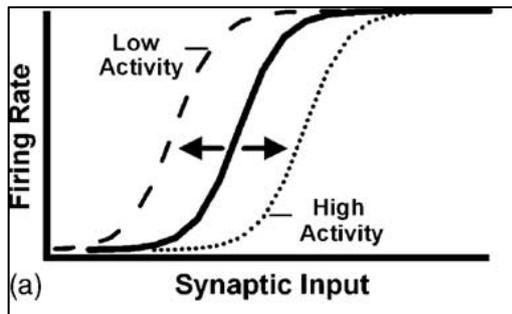


Abbildung 16: hypothetische Input-Output-Kurve, Darstellung wie sich intrinsische elektrische Eigenschaften von Nervenzellen dem fluktuierenden synaptischen Input anpassen, aus (Desai, 2003)

Diese Erkenntnisse konnten auch in Zellkulturen nachgewiesen werden: Hier zeigte sich, dass Pyramidenbahnneurone auf verringerte Aktivität mit Steigerung und auf erhöhte Aktivität mit Verringerung der intrinsischen Erregbarkeit reagieren, was ersichtlich wird an erhöhter bzw. verringerter Entladung der Nervenzelle (Desai, 2003). Das Korrelat für diese Erkenntnisse sind Veränderungen von Natrium- und dauerhaften Kaliumströmen, nicht jedoch von Calcium- und vorübergehenden Kaliumströme oder Veränderungen der Spannungsabhängigkeit oder Kinetik der Ionenkanäle. Somit wird angenommen, dass insbesondere die Dichte bestimmter Ionenkanäle modifiziert wird und nicht deren Eigenschaften (Desai, 2003).

Der Begriff „homöostatische Plastizität“ spielt in diesem Zusammenhang zudem eine große Rolle. Sie wirkt dem destabilisierenden Effekt der synaptischen Plastizität entgegen und bewirkt somit eine Stabilisierung neuronaler Aktivität in einem physiologisch sinnvollen Maße über zwei verschiedene Mechanismen: einerseits reguliert die synaptische Homöostase über eine Veränderung der Stärke synaptischer Verbindungen die neuronale Erregbarkeit, während andererseits die intrinsische Homöostase das Verhältnis von Input zu Output verschiebt und so die intrinsische Erregbarkeit der Nervenzelle reguliert (Karabanov et al., 2015).

## 1.5 Anwendungsgebiete der TMS in Klinik und Forschung

Mit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation besteht prinzipiell die Möglichkeit, eine Vielzahl an neurologischen Störungen zu behandeln, indem die neuronale Aktivität modifiziert wird, vermutlich durch die Induktion LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität (Bliss und Cooke, 2011, Nollet et al., 2003). Die Richtung derartiger Veränderungen ist unter anderem abhängig von der applizierten Stimulationsfrequenz (Nollet et al., 2003). Viele Erkrankungen des zentralen Nervensystems beruhen auf dem Verlust oder aber auf exzessiver synaptischer Aktivität. Die Normalisierung derselben soll mittels rTMS und anderer Methoden erreicht werden. Mit hochfrequenter rTMS kann eine Veränderung synaptischer Aktivität im Sinne LTP-ähnlicher Plastizität hervorgerufen werden.

### *M. Parkinson*

Der M. Parkinson zeichnet sich durch einen Verlust dopaminerger Zellen in der Substantia nigra mit Tremor, Rigor und Akinese aus. Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus wird bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium eingesetzt (Coenen et al., 2015). Auch wenn die rTMS als Behandlungsalternative eine ungenügende Tiefenreichweite besitzt, so kommt es dennoch zu Nebeneffekten. Versuche an Affen haben gezeigt, dass die Applikation hochfrequenter (130Hz) rTMS auf den M1 eine anhaltende Verbesserung des Rigors und der Akinese induzieren kann (Drouot et al., 2004). Außerdem wurde eine sogenannte „tiefenwirksame rTMS“ entwickelt, die eine nicht-invasive Stimulation der tiefer liegenden Strukturen im ZNS wie dem Thalamus und den Basalganglien verspricht (Rosenberg et al., 2010).

### *Depression*

Ein weiteres Anwendungsgebiet der rTMS stellt die Depression dar, bei der eine pathologische Steigerung der kortikalen Erregbarkeit beobachtet wird. Die ECT (Elektrokrampftherapie) ist die bisherige Therapieform der Depression bei Versagen der medikamentösen Einstellung mit dem Effekt der Reduktion kortikaler Erregbarkeit, vor allem im präfrontalen Kortex (Bliss und Cooke, 2011). Die niederfrequente rTMS über dem präfrontalen Kortex mit dem Effekt einer LTD-ähnlichen Plastizitätsinduktion konnte ähnliche Effekte bei depressiv Erkrankten zeigen wie die ECT (Fitzgerald und Daskalakis, 2011) mit dem Vorteil, dass keine Anästhesie notwendig ist und Nebenwirkungen der ECT wie kognitive Beeinträchtigungen ausbleiben.

### *Epilepsie*

Auch die Epilepsie ist eine Erkrankung, die aus einer zu starken Erregbarkeit neuronaler Strukturen des ZNS resultiert. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass es nach mehrtätiger Behandlung mit

niederfrequenter rTMS (0,3Hz) mit LTD-ähnlichen Effekten zu einer signifikanten Reduktion epileptischer Anfälle kam (Tergau et al., 1999).

### *Schlaganfall*

Nicht nur die Behandlung der Epilepsie, sondern auch die Therapie von Schlaganfällen erfordert eine fokale Stimulation des betroffenen Areals. So kann die Effektivität der rTMS stark verbessert werden, indem sie mit bildgebenden Techniken wie der fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) verbunden wird. Mittels dieser „navigierten TMS“ kann die Therapie individuell angepasst werden (Bliss und Cooke, 2011).

### *Ausblicke*

In Zukunft erlauben solche technologischen Fortschritte also eine nicht-invasive, sichere Stimulation tiefer liegender ZNS-Strukturen sowie individuelle, gezielte Stimulation bestimmter Areale durch Verwendung der „navigierten TMS“.

Zahlreiche Studien zeigen somit vielversprechende Ergebnisse und ein enormes Potenzial der rTMS bei der Behandlung psychiatrischer sowie neurologisch-motorischer Störungen. Dennoch müssen zukünftig weitere Untersuchungen folgen, um die technischen Voraussetzungen wie die Stimulationsfrequenz, die Intensität als auch die Spulenposition für die Behandlung zu optimieren (Nollet et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde für die Induktion neuronaler Plastizität die optimale Stromflussrichtung gesucht als *ein* Parameter, mit dem die Effektivität der rTMS in der Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen verbessert werden könnte (Sommer et al., 2013).

## **2 Problemstellung**

Das Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der Stromflussrichtung auf die Induktion neuronaler Plastizität mittels biphasischer Quattropulsstimulation (QPS) zu untersuchen. Dabei wurde der Effekt der Stromflussumkehr im Gehirn von anterior-posterior nach posterior-anterior dreier Protokolle mit unterschiedlichen Interstimulusintervallen miteinander verglichen. Mit der Wahl verschiedener Interstimulusintervalle soll der Einfluss einer I-Wellen-synchronen Stimulation im Vergleich zu einer Stimulation außerhalb der I-Wellen-Periodizität möglich werden.

Es wurden hierbei folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die Induktion neuronaler Plastizität mittels biphasischer QPS ist abhängig von der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn.

Diese Hypothese gliedert sich in folgende Unterpunkte:

- Der Einfluss der Stromflussrichtung ist am größten und zeigt einen bidirektionalen Effekt bei Interstimulusintervallen in I-Wellen Latenz (i.e. 1,5 ms), da die I-Wellen-Rekrutierung entscheidend von der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn abhängt.
- Eine effektive Stromflussrichtung im Gehirn in ap-Richtung führt über „High-fidelity spike timing-dependent“-Mechanismen zur Induktion LTP-ähnlicher Plastizität und in pa-Richtung zur Induktion LTD-ähnlicher Plastizität.
- Bei Interstimulusintervallen außerhalb der I-Wellen Frequenz (i.e. 5 und 50 ms) zeigt sich kein bidirektionaler Effekt bei einer Umkehr der Stromflussrichtung.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Einführung**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München begutachtet (Votum: 5423/12) und gemäß den Leitlinien der „Good Clinical Practice“ entsprechend der Deklaration von Helsinki in ihrer neuesten Form durchgeführt. Alle Experimente fanden im Institut für Medizintechnik der TU München (IMETUM) von September 2012 bis Februar 2014 im Forschungszentrum Garching statt.

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive, neurophysiologische Pilotstudie durchgeführt. Alle 16 Probanden (Alter: Median 23,5 Jahre, Range 18 – 36 Jahre; Größe: Median 1,74 m, Range: 1,63 – 1,90 m; Gewicht: Median 69,5 kg, Range: 53 – 95kg) wurden über Risiken und Ausschlusskriterien zur Teilnahme durch den Studienarzt aufgeklärt. Fragen nach Vorerkrankungen und dem aktuellen Gesundheitsstatus wurden hierbei ebenso wie in der zusätzlich ausgehändigten Probandeninformation abgefragt (siehe Anhang 8.2). Es wurden die allgemeinen Sicherheitsrichtlinien beachtet (Rossi et al., 2009). Eine bekannte Epilepsie, eingebaute Herzschrittmacher oder Neurostimulatoren, ebenso wie eine vorliegende Schwangerschaft mussten unter anderem anamnestisch ausgeschlossen werden. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Die Untersuchung (Abbildung 17) gliederte sich in drei Abschnitte: Die Voruntersuchungen, die Quattropulsstimulation und die Nachuntersuchungen (Post1 bis Post4), die entweder durchgehend in ap- oder in pa-Stromflussrichtung – bezogen auf den Stromfluss im Gehirn – durchgeführt worden sind. Die Umkehr der Stromflussrichtung erfolgte durch Anschluss des „ap-pa-Switch“ an die

Stimulationsspule. Diese wurde dabei stets in gleicher Position mit dem Spulengriff in posterolateraler Richtung über dem kortikalen Repräsentationsareal der Hand gehalten.

In der Voruntersuchung wurden nach Festlegung des Hotspot zunächst die motorische Ruheschwelle (RMT) und die aktive motorische Schwelle (Coenen et al.) bestimmt und anschließend die Reizintensitäten gesucht, die zur Ableitung von MEP-Amplituden einer Größe von 1mV(0,8 – 1,2mV) bzw. von 0,4mV(0,2 – 0,6mV) notwendig sind. In der darauffolgenden Quattropulsstimulation kamen insgesamt 6 verschiedene Protokolle zur Anwendung. Die Nachbeobachtung dauerte insgesamt 60 min. mit erneuter Bestimmung der RMT und Aufzeichnung von MEP zu 4 verschiedenen Zeitpunkten (Post1 – Post4).

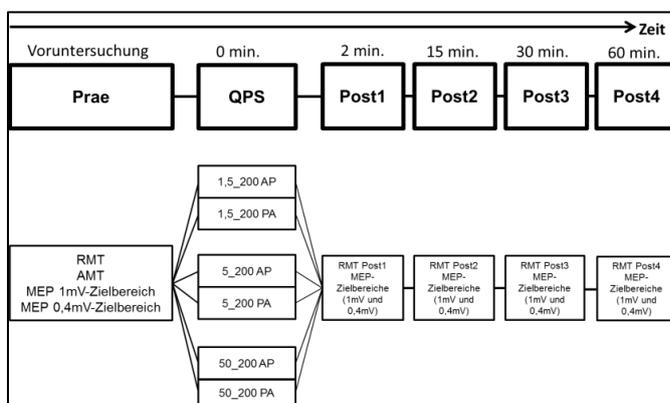


Abbildung 17: Übersicht über den experimentellen Ablauf

## 3.2 Technischer Aufbau

### 3.2.1 Elektromyographische Aufzeichnung

Die Probanden nahmen auf einem bequemen Stuhl Platz, sie sollten entspannt und aufrecht sitzen und ihre Hand ohne Willküranspannung auf ihren Oberschenkel oder die Armlehne legen. Die Beine durften dabei nur parallel stehen, um eine Bahnung zu verhindern. Das bedeutet, dass es nach einem eigentlich unterschwelligen Reiz durch das Überschlagen der Beine zur Entstehung eines Aktionspotenzials kommen kann, da weitere exzitatorische Synapsen anderen Ursprungs am gleichen Neuron aktiviert werden und somit eine überschwellige Depolarisation entsteht (Klinke, 2005a), vergleichbar mit dem Jendrassik-Handgriff zur Auslösung von Reflexen.

Drei Oberflächenelektroden wurden vor Untersuchungsbeginn platziert: die Erdungselektrode am Handgelenk, die Referenzelektrode über der Articulatio metacarpophalangealis I des Daumens und

die Ableitelektrode über dem Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis (M. APB). Die Ableitung wurde an der nichtdominanten Hand durchgeführt (Abbildung 18).

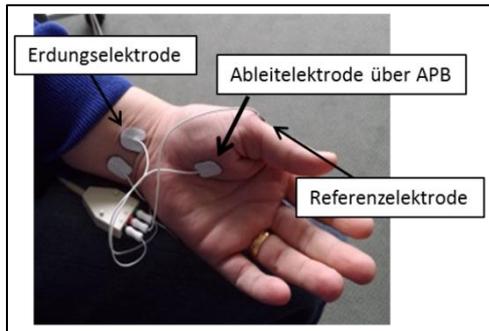


Abbildung 18: Oberflächenelektroden

Zur Überprüfung der Fokalität der Magnetstimulation erfolgte eine zweite Ableitung über dem M. abductor digiti minimi (ADM) der gleichen, nichtdominanten Hand (Modell Neuroline 700 Silber–Silberchlorid Klebeelektroden mit einer Oberfläche von 263mm<sup>2</sup>; AMBU, Ballerup, Dänemark).

### 3.2.2 Transkranielle Magnetstimulation

#### *Versuchsordnung*

Mit der Achterspule konnte im Bereich des kortikalen Handareals unserer Probanden ein elektrisches Feld aufgebaut werden, das über kortikospinale Erregungsweiterleitung zur Entstehung eines motorisch evozierten Potenzials (MEP) über dem Zielmuskel (APB) führte. Die Ableitung der MEP erfolgte mit einem Elektromyographie-System, das durch den Magnetstimulator getriggert wurde. Zunächst musste das MEP-Signal vorverstärkt werden. Dabei sollte der Vorverstärkungsfaktor so gewählt werden, dass das MEP-Signal optimal den Aufzeichnungsbereich des Verstärkers (Ekida GmbH, Ref: G00, Seriennummer: 693057, Denzlingen, Deutschland) und des Analog-zu-Digital(AD)-Umwandlers ausfüllt (Siebner und Ziemann, 2007). Mit Hilfe des sogenannten „H-Term“ (Version 0.8.1beta, Tobias Hammer, 2006, <http://www.der-hammer.info/terminal/>) wurden am PC die Verstärker konfiguriert, durch Festlegung eines Hochpass- und Tiefpassfilters. Dadurch wurden nur die von uns festgelegten Frequenzen zwischen 2 Hz und 2 kHz weitergeleitet und alle anderen Biosignale anderer Frequenzen unterdrückt. Die EMG-Aufzeichnungen wurden mit Hilfe des MICRO3 1401 mkII (Cambridge Electronic Design, Seriennummer: M4357, Cambridge, Großbritannien) Datenakquirierungsgeräts mit einer Rate von 5 kHz digitalisiert und für spätere Analysen im PC gespeichert. Mit Hilfe der Software *Signal* (Version 5.04, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien, Seriennummer 050868) wurden die abgeleiteten MEP auf dem PC sichtbar gemacht.

Während der QPS wurde zur elektrischen Aufmerksamkeitskontrolle über den Pulsgeber Digitimer DS7A (Welwyn Garden City, Seriennummer: DS7A-1798-2012, Hertfordshire, Großbritannien) eine vom Untersucher konfigurierte Anzahl an elektrischen Stimuli (zwischen 0 und 10) abgegeben. Zur Anwendung kam hier eine bipolare Elektrode (Care Fusion Nicolet, San Diego, USA) mit proximaler Platzierung der Kathode. Die gezählten Stimuli mussten vom Probanden nach der Intervention angegeben werden. Das Kernstück der Versuchsanordnung (Abbildung 19) war der Magnetstimulator QuattroMAG 2266.

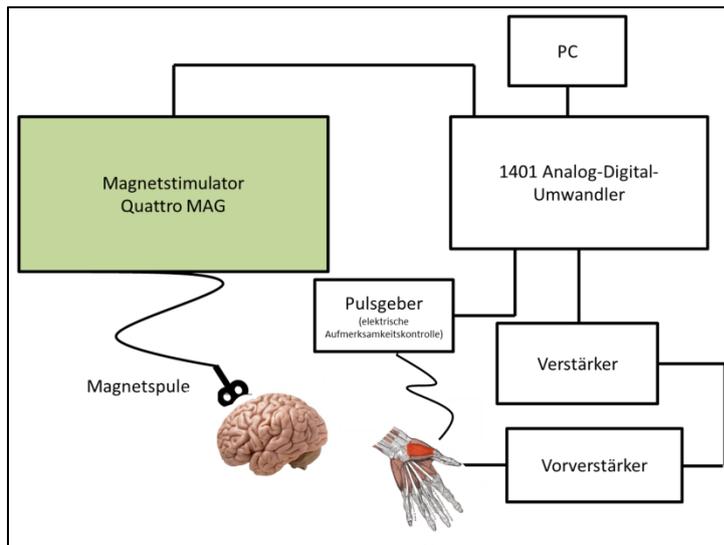


Abbildung 19: Versuchsanordnung, schematisch

### Magnetstimulator QuattroMAG2266

Der QuattroMAG 2266 ist ein handgefertigter Magnetstimulator der vom Institut für Medizintechnik der TU München (IMETUM, Arbeitsgruppe Dr. Bernhard Gleich) zur Verfügung gestellt wurde. Das Gerät ermöglicht eine repetitive Magnetstimulation (rTMS) mit biphasischen Pulsen. Dies sind sinusförmige Vollwellen mit einer Pulsdauer  $T = 160\mu\text{s}$ . Die Energie eines Pulses errechnet sich aus der Formel  $E = \frac{1}{2} CU$  (mit  $C = 66\mu\text{F}$ ,  $U = 2200\text{ V}$  bei 100% Reizintensität (MSO = maximal stimulator output)) und beträgt somit 160J. Die herkömmlichen Magnetstimulatoren besitzen einen Thyristor und eine Diode D. Diese Schaltelemente sind beim QuattroMAG 2266 durch ein sogenanntes IGBT-Modul (IGBT = insulated gate bipolar transistor) ersetzt worden. Es ermöglicht eine schnellere Pulsabfolge mit einer Schaltfrequenz des IGBT von bis zu 20 kHz, wodurch komplexe und flexiblere Pulsprotokolle wie die Quattropulsstimulation mit nur einem Magnetstimulator möglich werden. Eine weitere Besonderheit ist die schnelle Nachladeschaltung. Die Ladeschaltung lädt den Pulscondensator (Kapazität  $C = 60\mu\text{F}$ ) auf die gewünscht Spannung (Siebner und Ziemann, 2007). Die Ladespannung und die erzeugte Stromstärke sind linear abhängig von der am Stimulator

eingestellten Intensität (0% bis 100% des MSO). Bei 100% MSO beträgt die Ladespannung 2200V und die Stromstärke liegt bei 5000A. Die eingestellte Reizintensität ist stets eine Prozentangabe, welche die Entladespannung des Pulscondensators zum gerätespezifischen Maximum in Relation setzt. Folglich kann sich die Reizschwelle bei Verwendung einer anderen Spule oder eines anderen Stimulators stark verändern, sodass auch mit dem QuattroMAG die motorische Ruheschwelle (RMT) jedes Probanden individuell bestimmt werden musste.

Der Quattro MAG 2266 ist Kernstück eines Leistungskreises aus Ladeschaltung, Pulscondensator, IGBT und Stimulationsspule (Abbildung 20).

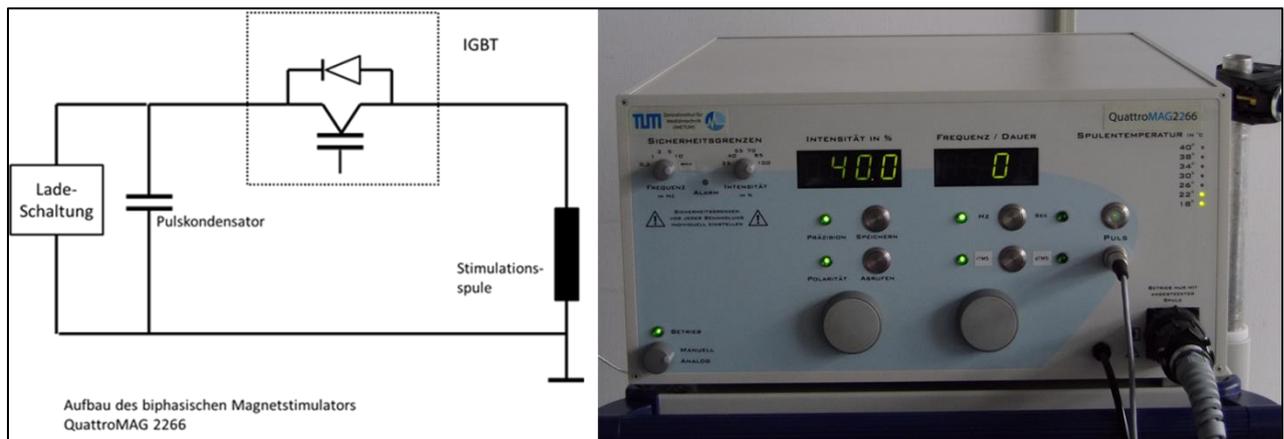


Abbildung 20: handgefertigter QuattroMAG 2266, links: schematisch; rechts: Foto

### Magnetspule

Die Stimulationsspule (Doppelspule Seriennummer 115, Part-No.510519, Heitec AG; MAG & More GmbH, München, Deutschland) wurde direkt mit dem QuattroMAG2266 verbunden und wie bereits zuvor beschrieben auf dem kortikalen Repräsentationsareal der Hand positioniert. Mit einer Achterspule (Abbildung 21) mit einem Außendurchmesser von 100 mm sowie innen 2x je Teilspule 10 Windungen entstand ein möglichst umschriebenes elektrisches Feld.

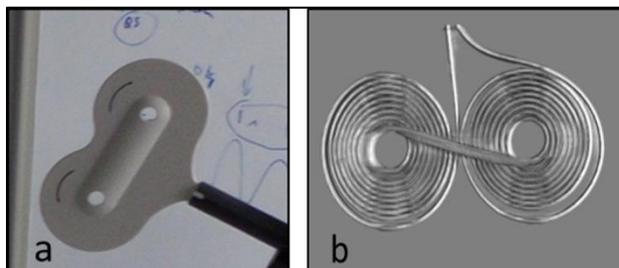


Abbildung 21: Darstellung der a zur Messung verwendeten Spule b Röntgenaufnahme der Spule

Um die Stromflussrichtung im Gehirn umzukehren, wurde der sogenannte „ap-pa-switch“ (Abbildung 22) an die Stimulationsspule angeschlossen. Dieser vertauscht die Anschlüsse an der Spule. In A.P.-

Richtung folgte der Strom der Funktion  $I = I \cdot \sin(\omega t)$ , wurde hingegen in P.A.-Richtung stimuliert, so änderte sich die Formel durch Negativierung der Funktion. Die Angabe der Richtung bezieht sich hier stets auf die erzeugte Stromflussrichtung im Gehirn, wobei die Richtungsangaben auf der Stimulationsspule die initiale Richtung des Einzelpulses anzeigen.



Abbildung 22: ap-pa-Switch zur Umkehr der Stromflussrichtung

### 3.3 Experimenteller Ablauf

#### 3.3.1 Übersicht über Studienteilnehmer

Mit dem standardisierten Fragebogen „Edinburgh Handedness Inventory“ (siehe Anhang 8.2)(Oldfield, 1971) konnte die Händigkeit, also die dominante Hand, ermittelt werden. Bis auf eine Probandin (Nr. 3) waren alle Teilnehmer rechtshändig. Die Probanden nahmen meist mehrfach an unterschiedlichen Protokollen teil, wobei unabhängig vom Protokoll bei jedem Probanden beide Stromflussrichtungen untersucht worden sind. Die Angabe ap/pa bezieht sich stets auf die Richtung des Stromflusses im Gehirn, die mittels ap-pa-Switch bei gleichbleibender Spulenausrichtung umgekehrt werden kann.

Tabelle 1: Probandenübersicht

Nr. Proband	Protokolle	Händigkeit	Alter	Geschlecht	Raucher
1	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	36	m	nein
2	50_200 ap + pa	Rechts	23	m	nein
3	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Links	22	w	nein
4	1,5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	25	m	nein
5	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa	Rechts	25	m	nein

	50_200 ap + pa				
6	1,5_200 ap + pa	Rechts	24	m	nein
7	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa	Rechts	24	w	nein
8	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	24	w	nein
9	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	22	w	nein
10	5_200 ap + pa	Rechts	22	w	nein
11	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	22	w	nein
12	5_200 ap + pa	Rechts	22	w	nein
13	1,5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	18	w	nein
14	1,5_200 ap + pa 5_200 ap + pa 50_200 ap + pa	Rechts	20	m	nein
15	5_200 ap + pa	Rechts	25	w	nein
16	5_200 ap + pa	Rechts	26	w	nein
<b>Zusammenfassung</b>					
Anzahl Probanden	Protokolle (Anzahl Teilnehmer)	Händigkeit (rechts:links)	Alter Median (Range)	Geschlecht (w:m)	Anzahl Raucher
16	1,5_200 ap + pa : 11 5_200 ap + pa : 12 50_200 ap + pa : 10	15 : 1	23,5 (18 – 36 Jahre)	10 : 6	0

### 3.3.2 Hotspot-Bestimmung

In den Voruntersuchungen wurde zunächst der sogenannte Hotspot bestimmt. Dieser entspricht der Position der Spule, mit der die für den Zielmuskel (i.e. M. abductor pollicis brevis) maximale über Elektroden abgeleitete MEP-Amplitude erreicht wurde. Dafür wurden mit 0,25 Hz monophasische Impulse überschwelliger Intensität abgegeben. Zunächst wurde eine Spulenposition über dem kontralateralen kortikalen Handareal ca. 4-5cm lateral und ca. 1-2 cm anterior des Vertex gewählt, wobei der Spulengriff der Aichterspule nach posterolateral zeigte und im 45°-Winkel zur Sagittallinie stand (Siebner und Ziemann, 2007). Bei schrittweiser Erhöhung der Reizintensität am Stimulator wurde die Spulenposition so lange verändert, bis ein MEP konstant auslösbar war. Durch minimale Verschiebung der Spule konnte schließlich die optimale Position mit dem maximal erreichbaren MEP gefunden werden. Die Aufzeichnung erfolgte dabei mit Hilfe der Software *Signal* am PC, wobei sowohl die MEP-Amplitude des M. ABP als auch die Amplitude des M. ADM parallel zur Darstellung gebracht wurden, um möglichst selektiv über den Neuronengruppen zu stimulieren, die den

Zielmuskel APB versorgen. Die Spule sollte so genau wie möglich über der kortikalen Repräsentation des jeweiligen Muskels positioniert werden (Siebner und Ziemann, 2007). Der Hotspot wurde nun mit einem roten Stift auf der Schädeldecke markiert, um die richtige Position der Spule während der gesamten Untersuchung zu gewährleisten.

### **3.3.3 Schwellenbestimmung**

#### *Bestimmung der RMT*

Anschließend wurde die sogenannte motorische Ruheschwelle (RMT = resting motor threshold) bestimmt. Diese entspricht der Intensität des Magnetstimulators, mit der gerade ein MEP  $> 0,05$  mV am ruhenden Muskel abgeleitet werden kann. Das „Schwellenprogramm“ der Software *Signal* zeichnete hier mit 0,25 Hz hintereinander 16 MEPs auf. Dabei wurde stets das erste MEP mit einer Intensität von 45% MSO (MSO = maximal stimulator output) erzeugt. Je nach Größe des abgeleiteten MEP gab das Programm eine am Magnetstimulator neu einzustellende Intensität vor. Das Programm errechnete die Reizintensität, die notwendig ist, um ein MEP der vordefinierten Größe ( $> 0,05$  mV) zu erhalten. Ein effizientes und nach mathematischen Kriterien optimales Verfahren ist die von der Software verwendete Maximum-Likelihood-Schwellenjagd (Siebner und Ziemann, 2007, Awiszus, 2003). Die RMT reflektiert die Erregbarkeit einer Kerngruppe von Neuronen, die sich aus der Erregbarkeit individueller Neurone und deren lokaler Dichte ergibt (Hallett, 2007). Die gemessene Ruheschwelle wird in der vorliegenden Arbeit als praeRMT bezeichnet.

#### *Bestimmung der AMT*

Mit dem gleichen Programm der Software *Signal* konnte nun die aktive motorische Schwelle (AMT = active motor threshold) errechnet werden. Mit Hilfe des Manometers (North Coast Medical, Seriennummer 05111953, Gilroy, USA; Abbildung 23) wurde zunächst die maximale Kraft, die der Proband im Zangengriff mit Daumen und Zeigefinger aufbringen konnte, bestimmt. Während der Untersuchung war die Vorgabe nur 10% der maximalen Willküraktivität einzusetzen. Mit Applikation von 16 Stimuli bei 0,25 Hz errechnete auch hier das Programm die AMT auf Basis der Maximum-Likelihood Schwellenjagd. Dies ist die Reizintensität, die für die Aufzeichnung eines MEP  $> 0,1$  mV notwendig ist. Durch die Willkürmotorik lagen die benötigten Reizintensitäten der AMT in der Regel unter denjenigen der RMT.



Abbildung 23: Manometer

### 3.3.4 Bestimmung des 1mV- und 0,4mV Zielbereichs

In dieser Arbeit wurden je 20 Einzelimpulse in einer Frequenz von 0,1 Hz appliziert. Mit Hilfe von Excel konnte jeweils der Mittelwert dieser 20 aufgezeichneten MEPs errechnet werden, deren Amplitude eine Größe von 1mV (0,8-1,2[mV]) bzw. von 0,4 mV (0,2-0,6[mV]) haben sollte. Oftmals musste mehrfach mit unterschiedlichen Reizintensitäten stimuliert werden, um die gewünschte Zielgröße zu erreichen. Während der gesamten Voruntersuchung durften nicht mehr als 200 Einzelimpulse abgegeben werden, um Effekte der Voruntersuchung auf die Erregbarkeit des Gehirns zu vermeiden. Im CRF (Protokoll) wurden die notwendigen Reizintensitäten für den 1mV- und den 0,4mV-Zielbereich notiert, denn genau diese Reizintensitäten kamen für die Aufzeichnung der MEP in der Nachuntersuchung im Anschluss an die Intervention zur Anwendung.

Die Nachbeobachtung bestand aus vier Einzelmessungen: die Post1-Messung erfolgte nach 3-5 Minuten, die Post2-Messung nach 15 Minuten, die Post3-Messung nach 30 Minuten und die letzte Messung, Post4, 60 Minuten nach dem Ende der Quattropulsstimulation.

Es wurden in jeder Post-Messung 20 Einzelimpulse (0,1 Hz) mit den beiden unterschiedlichen Reizintensitäten für den 1mV- und den 0,4mV-Zielbereich appliziert, die bereits in der Voruntersuchung ermittelt worden waren. Nach der Mittelwert-Berechnung der jeweils 20 aufgezeichneten MEPs, mussten die Amplituden der Nachuntersuchungen mit denjenigen der Voruntersuchung verglichen werden.

Direkt nach Aufzeichnung dieser insgesamt 40 MEP einer Post-Messung, wurde erneut die RMT mit dem Schwellenprogramm bestimmt (16 Impulse mit 0,25Hz). Die eingestellte Ausgangsintensität am Stimulator entsprach bei der ersten RMT-Post1-Messung derjenigen der Voruntersuchung (praeRMT). Bei den RMT-Post2-, Post3- und Post4-Messungen wurde jeweils die vorhergehende RMT als Ausgangsintensität eingestellt.

### 3.3.5 Quattropulsstimulation

#### *Voreinstellungen*

Die Induktion von Plastizität ist von der Aufmerksamkeit abhängig (Stefan et al., 2004). Daher musste sichergestellt werden, dass sich der Proband während der gesamten Intervention auf seine untersuchte Hand konzentrierte. Dies gelang mittels einer Elektrode über dem Versorgungsgebiet des N. medianus, über die elektrische Stimuli vom Pulsgeber appliziert wurden. Zunächst wurde hierbei die sensorische Schwelle (ST = sensory threshold), die kleinste, noch wahrnehmbare Stromstärke, ermittelt. Mit der zweifachen ST wurden während der Intervention zwischen 0 und 10 elektrische Impulse abgegeben, die der Proband uns im Anschluss an die QPS mitzuteilen hatte. Die doppelte ST wurde gewählt, um eine sichere Wahrnehmung der Stimuli durch den Probanden zu gewährleisten. Probanden mit Angaben zu den elektrischen Stimuli, die mehr als  $\pm 1$  von der applizierten Anzahl abwichen, mussten ausgeschlossen werden. Am PC erfolgte die Konfiguration des Pulsgebers, an dem eine beliebig gewählte Anzahl an elektrischen Stimuli (zwischen 0 und 10) eingestellt wurde, die dann vom Pulsgeber an den Probanden abgegeben wurden.

#### *Die Quattropulsstimulation*

Die QPS wurde am ruhenden Muskel durchgeführt. Die Stimulationsintensität sollte 90% der AMT betragen, um eine sicher unterschwellige Intervention zu gewährleisten. Bei einigen Versuchen musste die Stimulationsintensität reduziert werden, falls es doch zu Zuckungen und somit überschwelliger Stimulation in der Handmuskulatur kam. Die im CRF angegebene Quattropulsschwelle ist als diejenige Intensität zu verstehen, die gerade nicht mehr zu einer sichtbaren Zuckung der Hand führte.

Es kamen für die QPS drei unterschiedliche Protokolle (1,5 – 200[ms]; 5 – 200[ms]; 50 – 200[ms]; Tabelle 2) zur Anwendung, an denen die Probanden in unterschiedlicher Anzahl teilnahmen. Jede Untersuchung wurde in zwei Stromflussrichtungen durchgeführt (Abbildung 24). Diese Angaben beziehen sich immer auf die Stromflussrichtung im Gehirn, die durch die lange Flanke des biphasischen Pulses bestimmt wird.

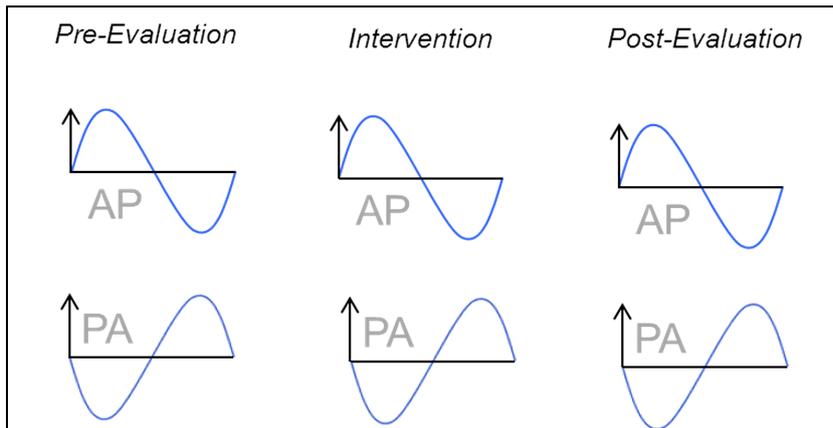
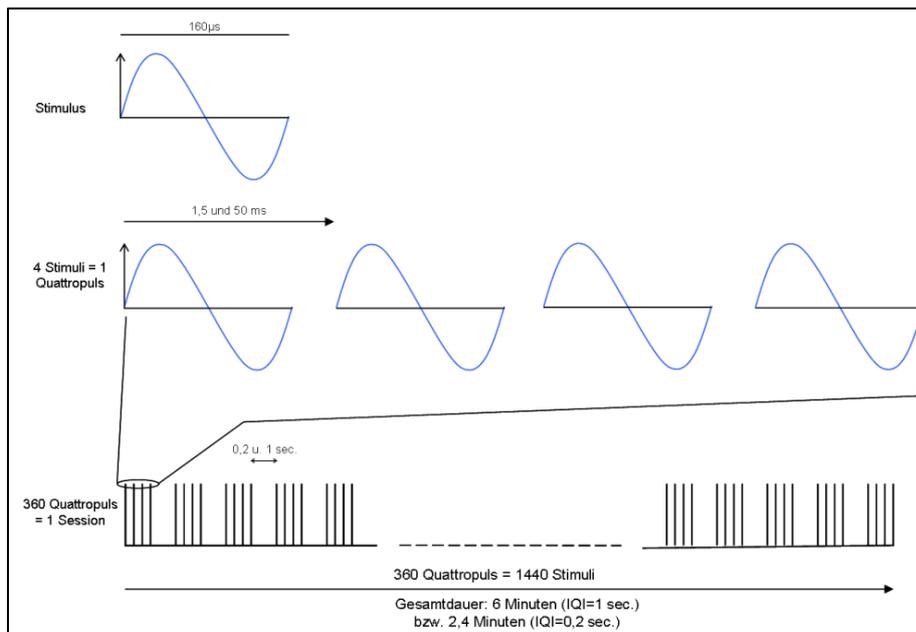


Abbildung 24: Darstellung der Stromflussrichtung für die Prae-Untersuchungen, die Intervention (=QPS) und die Post-Messungen exemplarisch an einer biphasischen Pulsform bestehend aus einer Vollwelle mit initialer positiver Polarität für die Stromflussrichtung ap im Gehirn und initialer negativer Halbwellen für die Stromflussrichtung pa im Gehirn.

Tabelle 2: Stimulationsprotokolle P1- P3 mit Angabe der Stromflussrichtung im Gehirn

Programm	Protokoll (ISI_IBI)	Stromflussrichtung (im Gehirn)
P1	1,5_200 [ms]	ap und pa
P2	5_200 [ms]	ap und pa
P3	50_200 [ms]	ap und pa

Die Quattropulsstimulation (QPS) gehört zur sogenannten rTMS (repetitive Transkranielle Magnetstimulation). Bei der QPS werden 4 Pulse mit variablem Interstimulusintervall (ISI; bei P1: 1,5 ms; bei P2: 50 ms; bei P3: 5 ms) und konstantem Interburstintervall (IBI; immer 200 ms) abgegeben. Das ISI ist der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Pulsen eines Quattropulses. Das IBI ist der zeitliche Abstand zwischen dem letzten Stimulus eines Quattropulses zum ersten Stimulus des nächsten Blocks. Jede Intervention bestand aus insgesamt 1440 Stimuli, folglich also aus 360 Quattropuls-Blöcken (Abbildung 25). Insgesamt dauerte eine Intervention ca. 2 Minuten.



**Abbildung 25: Stimulationsmuster, dargestellt ist ein biphasischer Puls mit einer Länge von  $160\mu\text{s}$  und beispielhaft das Stimulationsprotokoll P1 mit 360 Quattropulsen (=1440 Stimuli); ISI = Interstimulusintervall =  $1.5\text{ms}$  und einem IBI= Interburstintervall =  $200\text{ms}$**

### 3.4 Daten und statistische Auswertung

#### *Auswertung der motorisch evozierten Potenziale*

Das Datenakquisitionsgsgerät MICRO 1401 ermöglichte eine Speicherung des EMG-Signals mittels der Software *Signal* und stand für die Auswertung nach Abschluss der Untersuchung zur Verfügung. Dadurch konnten vor-fazilitierte MEPs mit einer Amplitude  $> 50\mu\text{V}$  von der folgenden Datenanalyse ausgeschlossen werden. Die angegebene Software ermittelte die „Spitze-zu-Spitze-Amplitude“ (Rossini et al., 1991) der aufgezeichneten MEP.

#### *Auswertung der RMT und AMT*

Die RMT wurde am ruhenden Muskel bestimmt, während die AMT bei leichter Willküraktivität (10% der maximalen Kraft des Probanden) gemessen wurde. Die Berechnung erfolgte mittels eines mathematisch bewährten Verfahrens: Der Maximum-Likelihood-Schwellenjagd (T.M.S Motor Threshold Assessment Tool MTAT 2.0, (Awiszus, 2003)). Dies erreicht mit der kleinsten Zahl an Stimuli die höchste Genauigkeit der Schwellenschätzung (Siebner und Ziemann, 2007).

#### *Statistische Auswertung*

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS (IBM Corp, released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, Armonk, NY, USA). Eine Voraussetzung für die durchgeführte rmANOVA (engl.: repeated measurement analysis of variance) ist die Normalverteilung der

abhängigen Variablen (MEP und RMT), die zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft wurde. Es wurde die rmANOVA zunächst getrennt für die Innersubjektfaktoren ZEIT (5 Faktoren: pre, Post1, Post2, Post3, Post4) und STROMFLUSSRICHTUNG (2 Faktoren: ap, pa) durchgeführt, um einen signifikanten Einfluss dieser beiden unabhängigen Variablen auf die MEP-Amplitude und die RMT ermitteln zu können. Anschließend erfolgte die rmANOVA für deren Interaktion (ZEITxSTROMFLUSSRICHTUNG), um einen Gruppenunterschied zu erkennen. Aufgrund einer weiteren Voraussetzung für die Durchführung der Varianzanalyse und zur Anpassung der Freiheitsgrade mussten alle Daten auf Sphärizität (Mauchly-Test) überprüft werden und bei signifikantem Testergebnis ( $< 0,05$ ) nach Greenhouse-Geisser adjustiert werden. Die ANOVA zeigt zunächst, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten (der MEP bzw. RMT) der fünf Messzeitpunkte gibt. Erst mittels post-hoc-t-Tests (Test bei verbundenen Stichproben) kann ermittelt werden, welche der Mittelwerte signifikant zu den anderen abweichen. Dabei wurde stets nach der Bonferroni-Holm Methode korrigiert, um eine Inflation des  $\alpha$ -Fehlers beim multiplen Testen in der gleichen Grundgesamtheit zu vermeiden. Das Signifikanzniveau lag für alle Berechnungen bei  $p < 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

Keiner der Probanden gab vor, während oder nach den Untersuchungen unerwünschte Wirkungen oder Unwohlsein an. Alle Probanden waren gesund ohne Angabe (bekannter) neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen. Anamnestisch wurde die Einnahme zentralwirksamer Medikamente ausgeschlossen.

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt, wobei die grafische Darstellung nicht mittels der Rohdaten, sondern in Form von CFB-Werten (CFB = change from baseline) erfolgt. Grundlage der statistischen Berechnungen sind die Rohwerte. Die Referenz (baseline) bildet der jeweils gemessene Prael-Wert (vor der Quattropulsstimulation). Die ermittelten Post-Werte (nach der Quattropulsstimulation) stellen eine Abweichung der einzelnen Post-Werte vom Referenzwert dar.

## 4.1 Einfluss der Stromflussrichtung und des ISI auf neuronale Plastizitätseffekte

### 4.1.1 I-Wellen-adaptierte QPS (ISI von 1,5ms)

#### MEP mit QPS 1,5\_200

In Abbildung 26 sind die Mittelwerte der MEP-Amplituden der einzelnen Zeitpunkte vor (prae) und direkt nach (Post1), 15 min. nach (Post2), 30 min. nach (Post3) und 60 min. nach (Post4) der Quattropulsstimulation (QPS) für die beiden Stromflussrichtungen pa und ap im Gehirn für den 1mV-Zielbereich einander gegenübergestellt. Es zeigte sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen rmANOVA mit ZEIT und PROTOKOLL (=RICHTUNG) als Innersubjektfaktoren kein signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F = 0,749$ ,  $p=0,564$ ), jedoch ein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F = 15,579$ ,  $p=0,003$ ) sowie eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT\*PROTOKOLL:  $F=4,923$ ,  $p=0,003$ ) für das Interstimulusintervall von 1,5 ms. Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 1,5\_200 in pa-Richtung einen signifikanten Amplitudenabfall auf alle vier Post-Zeitpunkte ( $p(\text{Post1})=0,0$ ;  $p(\text{Post2})=0,002$ ;  $p(\text{Post3})=0,002$ ;  $p(\text{Post4})=0,032$ ) gegenüber Pre, sowie in der Zwischengruppenanalyse einen signifikanten Gruppenunterschied ebenso zwischen allen vier Post-Zeitpunkten ( $p(\text{Post1})=0,020$ ;  $p(\text{Post2})=0,017$ ;  $p(\text{Post3})=0,001$ ;  $p(\text{Post4})=0,003$ ). Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 1,5\_200 in ap-Richtung einen signifikanten Amplitudenanstieg auf den Post4-Zeitpunkt ( $p(\text{Post4})=0,028$ ), (Abbildung 26).

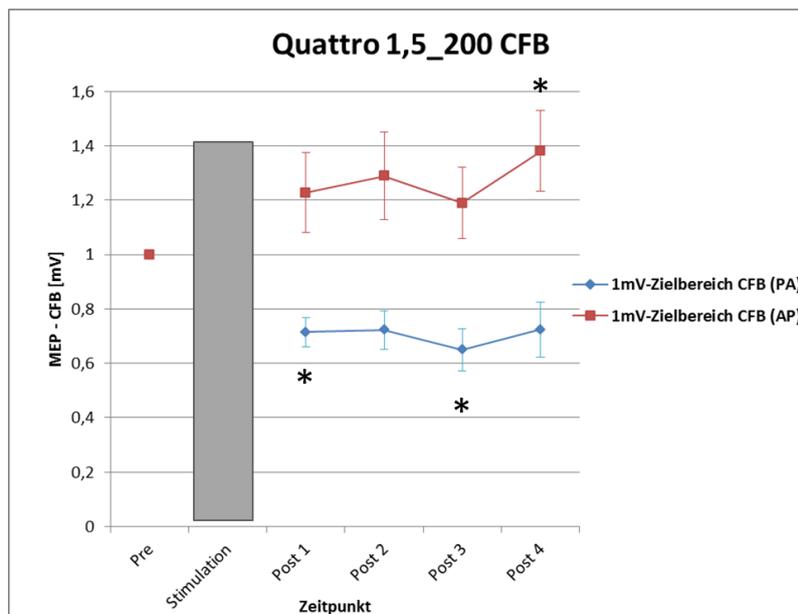


Abbildung 26: Darstellung der CFB-Werte des 1mV-Zielbereichs (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap

#### 4.1.2 I-Wellen-asynchrone QPS (ISI von 5ms und 50ms)

##### MEP mit QPS 5\_200

In Abbildung 27 sind die Mittelwerte der MEP-Amplituden der einzelnen Zeitpunkte vor (prae) und direkt nach (Post1), 15 min. nach (Post2), 30 min. nach (Post3) und 60 min. nach (Post4) der Quattropulsstimulation (QPS) für die beiden Stromflussrichtungen pa und ap im Gehirn für den 1mV-Zielbereich einander gegenübergestellt. Es zeigte sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen rmANOVA mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjektfaktoren ein signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F = 4,652$ ,  $p=0,003$ ), jedoch kein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F = 0,028$ ;  $p=0,871$ ) sowie keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT\*PROTOKOLL:  $F=1,382$ ;  $p=0,256$ ) für das Interstimulusintervall von 5 ms. Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 5\_200 in pa-Richtung einen signifikanten Amplitudenanstieg ausschließlich auf den Post4-Zeitpunkt ( $p(\text{Post4})=0,003$ ) gegenüber Pre, sowie in der Zwischengruppenanalyse keinen signifikanten Gruppenunterschied. Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 5\_200 in ap-Richtung einen signifikanten Amplitudenanstieg ausschließlich auf den Post4-Zeitpunkt ( $p(\text{Post4})=0,049$ ), (Abbildung 27).

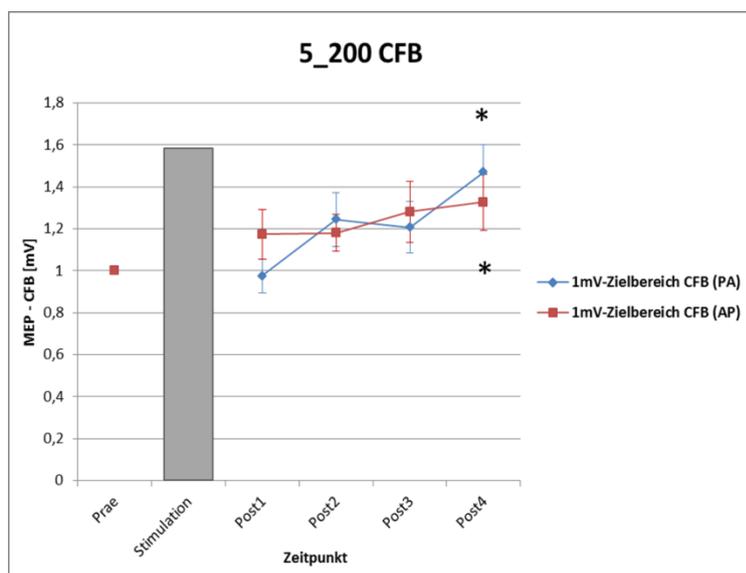


Abbildung 27: Darstellung der CFB-Werte des 1mV-Zielbereichs (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap

##### MEP mit QPS 50\_200

In Abbildung 28 sind die Mittelwerte der MEP-Amplituden der einzelnen Zeitpunkte vor (prae) und direkt nach (Post1), 15 min. nach (Post2), 30 min. nach (Post3) und 60 min. nach (Post4) der Quattropulsstimulation (QPS) für die beiden Stromflussrichtungen pa und ap im Gehirn für den 1mV-

Zielbereich einander gegenübergestellt. Es zeigte sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen rmANOVA mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjektfaktoren ein signifikanter Einfluss der Faktoren ZEIT ( $F = 10,128$ ;  $p=0,0$ ) und PROTOKOLL ( $F = 15,851$ ,  $p=0,003$ ), jedoch keine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (ZEIT\*PROTOKOLL:  $F=2,224$ ;  $p=0,086$ ) für das Interstimulusintervall von 50 ms. Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 50\_200 in pa-Richtung einen signifikanten Amplitudenabfall auf alle vier Post-Zeitpunkte ( $p(\text{Post1})=0,0$ ;  $p(\text{Post2})=0,0$ ;  $p(\text{Post3})=0,0$ ;  $p(\text{Post4})=0,001$ ) gegenüber Pre, sowie in der Zwischengruppenanalyse einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den Post1, 2 und 4-Zeitpunkten ( $p(\text{Post1})=0,013$ ;  $p(\text{Post2})=0,007$ ;  $p(\text{Post4})=0,027$ ). Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 50\_200 in ap-Richtung keinen signifikanten Amplitudenanstieg-oder Abfall (Abbildung 28).

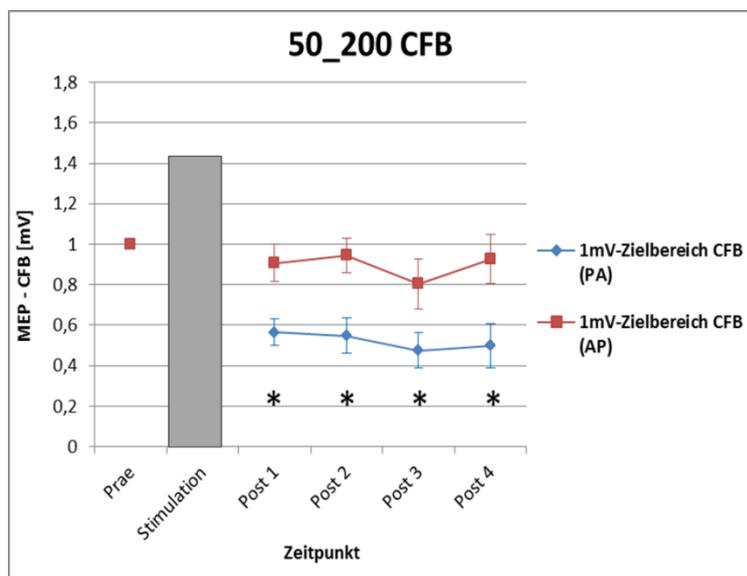


Abbildung 28: Darstellung der CFB-Werte des 1mV-Zielbereichs (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap

## 4.2 Einfluss der Stromflussrichtung und des ISI auf die motorische Schwelle

### 4.2.1 I-Wellen-adaptierte QPS (ISI von 1,5ms)

#### RMT nach QPS\_1,5\_200

Die Bestimmung der motorische Schwelle erfolgte jeweils vor (prae) und direkt nach (Post1), 15 min. nach (Post2), 30 min. nach (Post3) und 60 min. nach (Post4) der Quattropulsstimulation in beiden Stromflussrichtungen pa und ap im Gehirn. Die rmANOVA war nicht signifikant für den Innersubjektfaktor ZEIT ( $F=2,563$ ;  $p=0,053$ ), zeigte sich jedoch signifikant für den Innersubjektfaktor PROTOKOLL ( $F=5,596$ ;  $p=0,040$ ). In der Zwischengruppenanalyse fand sich ein signifikanter

Gruppenunterschied zwischen PA und AP auf den Zeitpunkten Prae, Post 2 und Post 3 ( $p(\text{Prae})=0,026$ ;  $p(\text{Post2})=0,016$ ;  $p(\text{Post3})=0,049$ ). Abbildung 29.

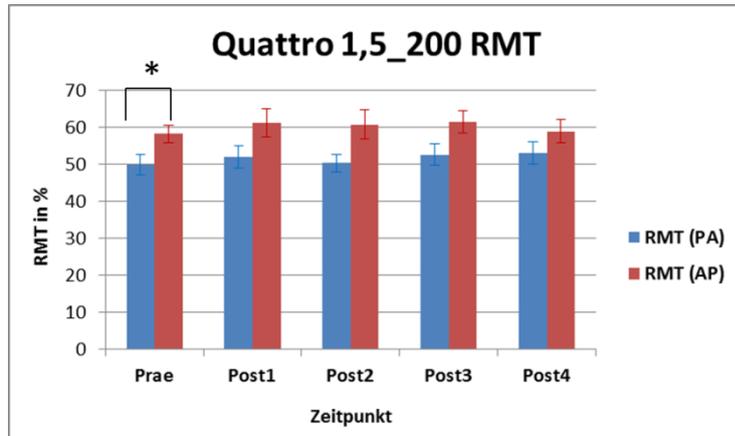


Abbildung 29: Darstellung der RMT (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap (Stern bedeutet signifikante Änderung im Vergleich zum Prae-Wert) sowie Darstellung der Zwischengruppenanalyse mit Vergleich PA zu AP (Linie bedeutet signifikanter Unterschied zwischen PA und AP)

#### 4.2.2 I-Wellen-asynchrone QPS (ISI von 5ms und 50ms)

##### RMT nach QPS 5\_200

Die Bestimmung der motorische Schwelle erfolgte jeweils vor (prae) und direkt nach (Post1), 15 min. nach (Post2), 30 min. nach (Post3) und 60 min. nach (Post4) der Quattropulsstimulation in beiden Stromflussrichtungen pa und ap im Gehirn. Die rmANOVA war nicht signifikant für den Innersubjektfaktor ZEIT ( $F=1,382$ ;  $p=0,256$ ) und die Interaktion der Faktoren ZEIT und PROTOKOLL ( $F=0,584$ ;  $p=0,676$ ), zeigte sich jedoch signifikant für den Innersubjektfaktor PROTOKOLL ( $F=12,527$ ;  $p=0,005$ ). Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 5\_200 pa und ap auf keinen der Post-Zeitpunkte einen signifikanten Anstieg oder Abfall der RMT gegenüber Prae. In der Zwischengruppenanalyse fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen AP und PA auf allen Zeitpunkten ( $p(\text{Prae})=0,009$ ;  $p(\text{Post1})=0,011$ ;  $p(\text{Post2})=0,009$ ;  $p(\text{Post3})=0,004$ ;  $p(\text{Post4})=0,005$ ). Abbildung 30.

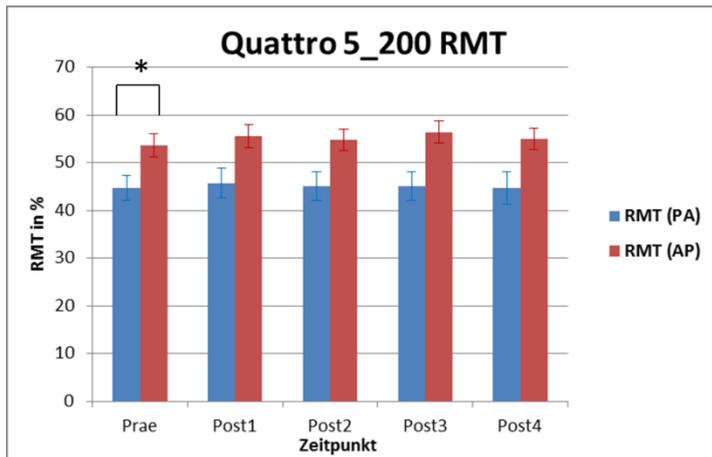


Abbildung 30: Darstellung der RMT (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap (Stern bedeutet signifikante Änderung im Vergleich zum Prae-Wert) und Darstellung der Zwischengruppenanalyse mit Vergleich PA zu AP (Linie bedeutet signifikanter Unterschied zwischen PA und AP).

### RMT nach QPS 50\_200

Die Bestimmung der motorische Schwelle erfolgte jeweils vor (prae) und direkt nach (Post1), 15 min. nach (Post2), 30 min. nach (Post3) und 60 min. nach (Post4) der Quattropulsstimulation in beiden Stromflussrichtungen pa und ap im Gehirn. Die rmANOVA war signifikant für die Innersubjektfaktoren ZEIT ( $F=2,685$ ;  $p=0,047$ ) und PROTOKOLL ( $F=23,938$ ;  $p=0,001$ ). Post-hoc t-Tests zeigten für das Protokoll 50\_200 pa einen signifikanten Anstieg der RMT auf den Post 2, Post3 und Post4-Zeitpunkt ( $p(\text{Post2})=0,034$ ;  $p(\text{Post3})=0,018$ ;  $p(\text{Post4})=0,014$ ) gegenüber Prae. Für das Protokoll 50\_200 ap ließ sich bezüglich der RMT kein signifikanter Anstieg oder Abfall verzeichnen. In der Zwischengruppenanalyse fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied auf allen Zeitpunkten ( $p(\text{Prae})=0,001$ ;  $p(\text{Post1})=0,005$ ;  $p(\text{Post2})=0,004$ ;  $p(\text{Post3})=0,001$ ;  $p(\text{Post4})=0,001$ ). Abbildung 31.

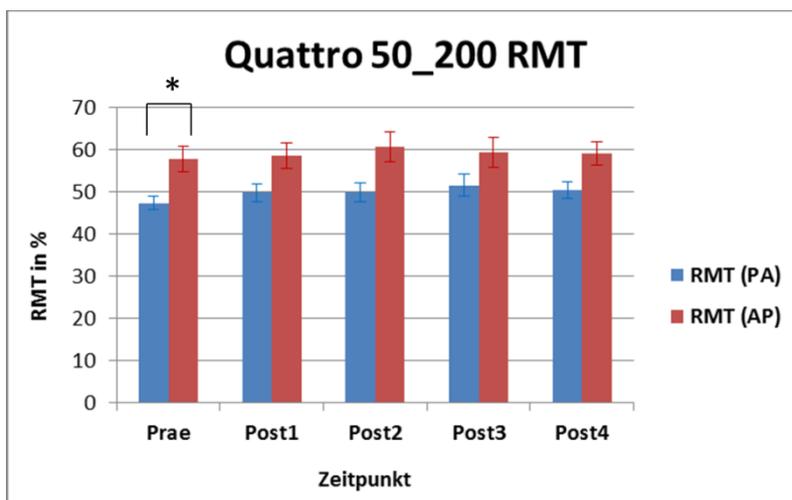


Abbildung 31: Darstellung der RMT (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap (Stern bedeutet signifikante Änderung im Vergleich zum Prae-Wert) und Darstellung der Zwischengruppenanalyse mit Vergleich PA zu AP (Linie bedeutet signifikanter Unterschied zwischen PA und AP).

### 4.3 Übersicht der Ergebnisse in Rohdaten

Die folgenden Tabellen zeigen eine Übersicht über die Absolutwerte/Rohdaten zu den MEP-Amplituden des 1mV- Zielbereichs (Tabelle 3) sowie zur relaxierten motorischen Schwelle (Tabelle 4). Am Protokoll 1,5\_200 nahmen insgesamt 11 Probanden teil, am Protokoll 5\_200 waren es 12 Probanden und für das Protokoll 50\_200 waren es jeweils 10 Probanden, wobei die Messungen bei jedem Teilnehmer stets in beiden Stromflussrichtungen durchgeführt worden sind.

**Tabelle 3: Übersicht über die Absolutwerte der MEP-Amplituden des 1mV-Zielbereichs mit Angabe der Mittelwerte und der SD in mV**

Protokoll	MEP 1mV prae	MEP 1mV Post1	MEP 1mV Post2	MEP 1mV Post3	MEP 1mV Post4
<b>1,5_200 pa</b>	0,98 ± 0,14	0,71 ± 0,25	0,72 ± 0,28	0,64 ± 0,28	0,74 ± 0,43
<b>1,5_200 ap</b>	0,98 ± 0,10	1,20 ± 0,50	1,24 ± 0,50	1,15 ± 0,42	1,34 ± 0,43
<b>5_200 pa</b>	0,97 ± 0,08	0,94 ± 0,26	1,22 ± 0,50	1,16 ± 0,36	1,41 ± 0,41
<b>5_200 ap</b>	0,95 ± 0,10	1,1 ± 0,38	1,11 ± 0,28	1,2 ± 0,45	1,31 ± 0,60
<b>50_200 pa</b>	1,02 ± 0,14	0,57 ± 0,20	0,55 ± 0,24	0,48 ± 0,28	0,50 ± 0,31
<b>50_200 ap</b>	1,04 ± 0,15	0,92 ± 0,24	0,97 ± 0,26	0,80 ± 0,31	0,94 ± 0,39

**Tabelle 4: Übersicht über die Absolutwerte der RMT mit Angabe des Mittelwerts und der SD in % MSO**

Protokoll	RMT prae	RMT Post1	RMT Post2	RMT Post3	RMT Post4
<b>1,5_200 pa</b>	49,9 ± 9,1	52 ± 10,1	50,4 ± 7,7	52,6 ± 9,8	53,1 ± 10,4
<b>1,5_200 ap</b>	58,3 ± 7,9	61,2 ± 12,5	60,8 ± 12,8	61,5 ± 10,2	58,9 ± 10,5
<b>5_200 pa</b>	44,7 ± 9,0	45,8 ± 11,0	45,1 ± 10,5	45 ± 10,4	44,8 ± 11,7
<b>5_200 ap</b>	52,6 ± 8,3	55,5 ± 8,3	54,8 ± 7,6	56,5 ± 8,1	55 ± 7,5
<b>50_200 pa</b>	47,4 ± 4,9	49,8 ± 6,7	49,9 ± 6,7	51,6 ± 8,4	50,4 ± 6,5
<b>50_200 ap</b>	57,9 ± 9,5	58,6 ± 9,7	60,6 ± 11,3	59,3 ± 11,2	59,1 ± 8,7

## 5 Diskussion

Es kommt im Rahmen der biphasischen Quattropulsstimulation bei einem ISI von 1,5 ms und einer effektiven Stromflussrichtung im Gehirn in ap-Richtung zu einem Anstieg der MEP Amplitude (im Sinne einer LTP-ähnlichen Plastizität) auf den Post4-Zeitpunkt und in pa-Richtung zu einem Abfall der der MEP Amplitude (im Sinne einer LTD-ähnlichen Plastizität) auf alle Post-Zeitpunkte. Das Protokoll außerhalb der I-Wellen Periodizität (5\_200) zeigt keinen Richtungseffekt, da sowohl in ap- als auch in pa-Richtung ein signifikanter Anstieg der MEP Amplitude beobachtet wurde. Bei einem ISI von 50ms kann nur in pa-Richtung eine Inhibierung der MEP auf alle Post-Zeitpunkte beobachtet werden, während nach Umkehr der Stromflussrichtung in ap keine signifikante Änderung der MEP-Größe

beobachtet wurde. Passend zur Inhibierung der MEP bei den Protokollen 1,5\_200 pa und 50\_200 pa kommt es zu einem Anstieg der RMT nach der Intervention.

Die Auswertung der Ergebnisse deutet darauf hin, dass die Induktion neuronaler Plastizität mittels biphasischer Quattropulsstimulation sowohl von der Wahl des Interstimulusintervalls, als auch von der Richtung der im Gehirn induzierten Stromflussrichtung abhängig ist. Der größte Effekt der Plastizitätsinduktion wird bei einem ISI in I-Wellen-Latenz (ISI = 1,5ms) beobachtet. Hier kommt es durch Änderung der Stromflussrichtung von pa nach ap zu einer Effekturnkehr. Dieser bidirektionale Effekt der QPS in I-Wellen-Latenz könnte darauf zurückzuführen sein, dass die I-Wellen-Rekrutierung ebenfalls von der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn abhängig ist und der Effekt von unterschiedlichen I-Wellen vermittelt wird. Die I-Wellen-adaptierte Quattropulsstimulation bei festen ISI induziert somit also eine bidirektionale neuronale Plastizität. Cash et al konnten bereits zeigen, dass bei TMS mit Einzelpulsen auf den Peak der I-Welle, eine Steigerung der Erregbarkeit des Motorkortex resultiert, während eine Stimulation außerhalb des Peaks zu einem Abfall der MEP-Amplitude führt. Letzteres wurde auf eine Reduktion der exzitatorischen Wirkung zurückgeführt (Cash et al., 2013). Dieser Beobachtung liegen wahrscheinlich „high-fidelity spike-timing dependent“-Mechanismen zugrunde: Fällt der ankommende Impuls zeitlich mit der Aktivität der postsynaptischen Zelle zusammen, so resultiert eine LTP-ähnliche Plastizität, im umgekehrten Fall entsteht der Effekt einer LTD-ähnlichen Plastizität. Die Quattropulsstimulation in ap-Richtung führt über diese „high-fidelity spike-timing dependent“-Mechanismen zur Induktion LTP-ähnlicher Plastizität, hingegen kommt es in PA-Richtung zu Induktion LTD-ähnlicher Plastizität.

Synaptische Übertragung und somit Plastizitätseffekte finden im dendritischen Bereich statt. Die Ergebnisse könnten auch dafür sprechen, dass es bei einer Stimulation in AP-Richtung zu einer Dendriten-Depolarisierung kommt und somit zu dem Effekt einer LTP-ähnlichen Plastizität, während in PA-Richtung eine Soma-Depolarisation stattfindet, weshalb hier die motorische Schwelle stets niedriger liegt wie in AP-Richtung, jedoch aufgrund der Dendriten-Hyperpolarisation ein LTD-ähnlicher Effekt bei Stimulation in I-Wellen-Latenz resultiert (Sommer et al., 2013). Bei einer Quattropulsstimulation mit einem Interstimulusintervall, das außerhalb der I-Wellen-Latenzen (ISI = 5ms oder ISI = 50ms) liegt, zeigen sich wesentlich geringere Abhängigkeiten von der Stromflussrichtung bei der Plastizitätsinduktion und kein bidirektionaler Effekt bei einer Umkehr der Stromflussrichtung. Die Induktion LTD-ähnlicher Plastizität bei ISI von 50 ms ist effektiver in pa- als in ap-Richtung.

## 5.1 Neuronale Plastizitätsinduktion – Einflussfaktoren

Unter neuronaler Plastizität werden über die Zeitdauer der Stimulation hinaus anhaltende Veränderungen der Stärke neuronaler Verbindungen verstanden. Die langanhaltenden Effekte der rTMS werden insbesondere der synaptischen Plastizität zugeschrieben. Veränderungen auf synaptischer Ebene spiegeln sich bei Studien am Hippocampus in einer Amplitudenveränderung der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) wider (Bliss und Gardner-Medwin, 1973, Hoogendam et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit konnten in den verschiedenen Stimulationsprotokollen signifikante Änderungen der MEP-Amplitude (Zunahme oder Verringerung) verzeichnet werden. Die nachfolgend diskutierten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, dass die biphasische Quattropulsstimulation in der Lage ist, neuronale Plastizität zu induzieren und die Richtung der Plastizitätsinduktion abhängig ist von der Wahl des Stimulationsprotokolls, insbesondere dem Interstimulusintervall sowie der im Gehirn induzierten Stromflussrichtung, wobei diese beiden Einflussfaktoren untrennbar miteinander verbunden sind.

### 5.1.1 Einfluss des Interstimulusintervalls und der Stromflussrichtung

Sowohl das Interstimulusintervall als auch die effektive Stromflussrichtung im Gehirn spielen eine wesentliche Rolle bei der Induktion neuronaler Plastizität mittels QPS, wobei deren Einfluss nicht unabhängig voneinander beurteilt werden kann. Bereits 2007 wurde von Hamada et al ein neues rTMS-Protokoll eingeführt, wodurch sich die Arbeitsgruppe über eine höhere Anzahl an Stimuli als bei der Paired-Pulse-Stimulation stärkere Nach-Effekte erhoffte: die sogenannte Quattropulsstimulation. Sie applizierten hier mittels Achterspule wiederholt Blöcke aus vier hochfrequenten monophasischen TMS-Einzelpulsen (bei ISI = 1,5 ms sind das 666Hz und insgesamt 1440 TMS-Pulse) mit einem festen Interburstintervall von 5 Sekunden (0.2 Hz) und dem gleichen Interstimulusintervall in I-Wellen-Latenz von 1,5 ms wie bei der Paired-Pulse-Stimulation (Hamada et al., 2007). Es wurde deutlich, dass nicht die Gesamtheit der applizierten Stimuli, sondern die Anzahl der Pulse *pro Block* entscheidend an der Dauer der Nacheffekte jedoch nicht an der Stärke der Fazilitierung beteiligt ist, was bereits aus Tierexperimenten bekannt war (Nakao et al., 2004, Hamada et al., 2007). Der Anstieg der MEP-Amplitude nach der QPS reflektiert hier eine LTP-ähnliche Plastizität des Motorkortex und für die QPS konnte eindeutig eine der Eigenschaften der LTP, die Kooperativität, gezeigt werden: Erst ab einer gewissen Anzahl an applizierten TMS-Blöcken kommt es zu langanhaltender MEP-Fazilitierung (hier > 75 min.). Ebenso konnten Hamada et al die Input-Spezifität als weitere LTP-Eigenschaft nachweisen, sodass davon ausgegangen wird, dass die QPS in der Lage ist, Plastizitäts-ähnliche Veränderungen im menschlichen Motorkortex hervorzurufen

(Hamada et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit konnte dieses Erkenntnis bestätigt werden, dass die QPS neuronale Plastizität induzieren kann. Diese Tatsache wurde in dieser Arbeit genutzt und die Einflussfaktoren auf die Richtung der Plastizitätsinduktion näher untersucht. Bereits Huang et al kamen zu dem Erkenntnis, dass unterschiedliche Formen der Thetaburststimulation entgegengesetzte Plastizitätseffekte aufweisen. So führte die cTBS zu einer LTD-ähnlichen Plastizität, während die iTBS den Effekt einer LTP-ähnlichen Plastizität ergab (Huang et al., 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde deutlich, dass es Faktoren gibt wie die Stromflussrichtung und das Interstimulusintervall, die beide einen Einfluss haben auf die Richtung der Plastizitätsinduktion und dass eine Beurteilung nur durch gleichzeitige Betrachtung beider Faktoren möglich wird. So ist die Induktion neuronaler Plastizität mittels biphasischer QPS abhängig von der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn – die Stärke dieses Effekts ist jedoch wiederum stark abhängig vom gewählten Interstimulusintervall der QPS.

Unterschiedliche Stimulationsformen weisen verschiedene Interstimulusintervalle auf. Diese spielen für die Plastizitätsinduktion eine entscheidende Rolle. Um den Einfluss verschiedener Interstimulusintervalle auf die Plastizitätsinduktion genauer zu evaluieren, schlossen Hamada et al im Jahre 2008 eine weitere Studie an, in der sie die oben genannte Quattroimpulsstimulation mit insgesamt sieben verschiedenen Interstimulusintervallen durchführten, um den Effekt der Variation des ISI auf die MEP-Größe zu untersuchen. Hier wurden Blöcke aus vier *monophasischen* Einzel-TMS-Pulsen alle 5 Sekunden (0,2 Hz) wiederholt mit insgesamt 1440 Stimuli und die MEP-Größe in diesem Fall für den 0,4mV-Zielbereich ermittelt. Eine 30-minütige QPS führte bei ihrer Studie zu einer anhaltenden MEP-Fazilitierung bei Wahl eines kurzen Interstimulusintervalls (1,5 ms, 5ms oder 10ms). Bei langen Interstimulusintervallen (30ms, 50ms und 100ms) wurde eine Verringerung der MEP-Amplitude verzeichnet. Das ISI beeinflusste insbesondere auch die *Länge* der Nacheffekte, wobei die längste LTD-ähnliche Veränderung durch eine QPS mit einem ISI von 50ms (bis zu 90 Min.), die längsten LTP-ähnlichen Effekte mittels QPS bei einem ISI von 1,5ms und 5ms (beide > 75 Min.) hervorgerufen wurden (Hamada et al., 2008). Die Ergebnisse von Hamada et al zeigten also über die Stimulation hinaus anhaltende Veränderungen der MEP-Größe, vereinbar mit Veränderungen synaptischer Plastizität wie LTP und LTD, abhängig von der Wahl des Interstimulusintervalls. Auch in der vorliegenden Arbeit beeinflusste die Wahl des Interstimulusintervalls, ob es zur Induktion LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität kommt. Insbesondere bei einem Interstimulusintervall von 1,5ms – *entsprechend der I-Wellen-Latenz* – zeigte sich eine Effektkkehr mit LTP-ähnlicher Plastizität in ap-Richtung und LTD-ähnlicher Plastizität in pa-Richtung. Bei QPS *außerhalb der I-Wellen-Latenz* – insbesondere bei QPS mit einem ISI von 50ms - finden sich sowohl bei Hamada et al wie auch in der vorliegenden Arbeit eine größere Effektivität bezüglich der Induktion LTD-ähnlicher Plastizität in PA-Richtung.

Auch Thickbroom et al vermuteten, dass die I-Wellen-Periodizität die wesentliche Komponente bei der Plastizitätsinduktion sei (Thickbroom et al., 2006a), jedoch zeigten die Ergebnisse von Hamada et al, dass auch die QPS außerhalb der I-Wellen-Latenz (ISI = 5ms) einen ebenso lang anhaltenden Fazilitierungseffekt aufweist (Hamada et al., 2008). Auch in der vorliegenden Arbeit fand sich eine Fazilitierung bei einem ISI von 5 ms, jedoch zeigt sich kein bidirektionaler Effekt bei Umkehr der induzierten Stromflussrichtung im Gehirn. Das könnte bedeuten, dass bei der QPS mit Interstimulusintervallen außerhalb der I-Wellen-Latenz der Einfluss der Stromflussrichtung wesentlich geringer ist. Dennoch gibt es wohl weitere Determinanten neben dem Interstimulusintervall und der Stromflussrichtung, welche die Richtung der Plastizitätsinduktion vorgeben: die Pulswellenkonfiguration sowie das Interburstintervall.

Es muss in diesem Zusammenhang, wie schon in Kapitel 1.4.2 ausgeführt worden ist, bei den rTMS-Interventionen die Pulswellenkonfigurationen berücksichtigt werden. Während die Arbeitsgruppe um Hamada mit vier *monophasischen* Magnetstimulatoren arbeitete, kam in der vorliegenden Arbeit ein neues, im Zentralinstitut für Medizintechnik der TU München gefertigtes Gerät zum Einsatz, das eine *biphasische* Quattropulsstimulation mit nur *einem* Stimulator möglich machte. Erst dieser handgefertigte biphasische Magnetstimulator ermöglichte es, die Blöcke nicht nur alle 5 Sekunden (0,2 Hz) zu applizieren wie bei Hamada et al, sondern eine QPS durchzuführen mit einem Interburstintervall alle 200ms (5Hz), das entsprechend im Theta-Frequenz-Bereich (4 -7 Hertz) liegt, was bisher so technisch nicht möglich war.

Mit Variation des Interburstintervalls bei der QPS in der gleichen Arbeitsgruppe, konnte dessen Effekt entsprechend näher untersucht werden. Eine QPS mit einem Interburstintervall von nur 200ms wurde erst durch den Bau des in unserer Studie verwendeten Magnetstimulators möglich, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine entsprechenden Vergleiche mit anderen Untersuchungen möglich sind.

Die oben angeführten teils unterschiedlichen Voraussetzungen der Messung wie das Interburstintervall und die Pulswellenkonfiguration könnten ursächlich sein für die teils widersprüchlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und derjenigen von Hamada.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben wurde, können I1-Wellen 1,5 ms und I3-Wellen 4,5 ms nach transkranieller Magnetstimulation des Motorkortex abgeleitet werden, die eine indirekte Aktivierung der Pyramidenbahn-Neurone P5 über Interneurone darstellen. Bei I-Wellen-adaptierter Stimulation mit Wahl eines Interstimulusintervalls von 1,5 ms kommt es zur selektiven I1-Wellen-Stimulation, hingegen führt eine TMS mit ISI von 4,5 ms zur selektiven I3-Wellen-Stimulation. Jedoch spielt hier auch die im Gehirn induzierte Stromflussrichtung eine entscheidende Rolle. In pa-Richtung werden initial I1-Wellen beobachtet, in ap-Richtung hingegen I3-Wellen. Erst durch Erhöhung der

Stimulationsintensität kommen jeweils weitere deszendierende Erregungswellen hinzu. Diese Erkenntnisse müssen aber im Zusammenhang mit verschiedenen Stimulationsprotokollen und Pulswellenkonfigurationen gesehen werden. Ein Protokoll, das in der Lage ist, transsynaptische Verbindungen zu stärken und das den Effekt der I-Wellen-adaptierten Stimulation untersuchen und nutzen will, stellt die schon beschriebene iTMS dar. Wie schon für die ICF (intracortical facilitation: TMS mit ISI zwischen 10 und 25 ms) angenommen (Di Lazzaro et al., 2006, Di Lazzaro et al., 2010), könnte auch die iTMS noch weitere – über die I-Wellen-Generierung hinausgehende – intrakortikale Netzwerke einschließen und deren Erregbarkeit steigern. So führt die iTMS vermutlich zu einer ausgedehnteren asynchronen Aktivierung (Abbildung 32). Zusätzlich zur hochsynchronen I-Wellen Aktivierung bei Einzel-Puls-TMS (Di Lazzaro et al., 2010). Wahrscheinlich werden hier Interneurone aktiviert, die transsynaptisch mit der Pyramidenbahnzelle verbunden sind und zu einer ausgedehnteren Erregung führen (Di Lazzaro und Rothwell, 2014). Es wird angenommen, dass ähnliche Mechanismen den Effekten der QPS zugrunde liegen (Hamada et al., 2007).

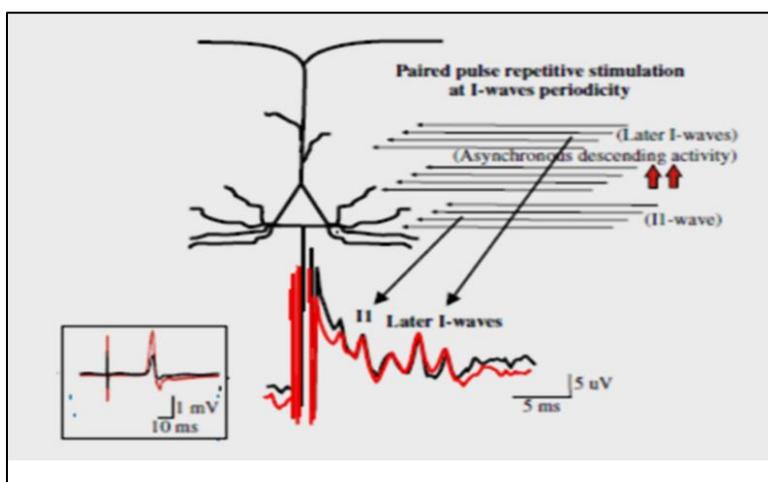


Abbildung 32: Darstellung der Effekte der iTMS auf unterschiedliche Netzwerke und MEP, die durch TMS aktiviert werden, aus (Di Lazzaro et al., 2010)

Der Einfluss verschiedener Interstimulusintervalle der QPS auf die Plastizitätsinduktion wurde bereits von Hamada et al untersucht (Hamada et al., 2008). In der Arbeit von Hamada wurde eine Stimulationsform mit einer pa-Stromflussrichtung im Gehirn "verwendet". Ein annähernder Vergleich der Studie von Hamada mit der vorliegenden Arbeit scheint somit besser für die pa-Richtung möglich.

Für die Protokolle mit einem ISI von 5ms und 50ms zeigten sich in der vorliegenden Arbeit ähnliche Effekte wie in der bereits publizierten monophasischen QPS. Im Gegensatz zu Hamada et al zeigten jedoch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen Abfall der MEP Amplitude, je kürzer die Wahl des ISI (1,5ms), wohingegen Hamada hier eine Fazilitierung der MEP erhielten. Nachdem hier ein

Vergleich gezogen wird bei derselben Gesamtzahl der Stimuli, der gleichen Stimulationsform, also der Quattropulsstimulation, sowie der gleichen Wahl der Interstimulusintervalle und von einer induzierten Stromflussrichtung von posterior nach anterior für die Interventionen von Hamada ausgegangen werden kann, müssen die unterschiedlichen Effekte auf die MEP-Größe entweder auf die Pulsform (monophasisch vs. biphasisch) oder auf das verschieden lange Interburstintervall (5000ms vs. 200ms) oder auf beide Einflussfaktoren zurückgeführt werden.

Ähnliche Effekte finden sich für die Interstimulusintervalle 5ms und 50ms. Die QPS mit sehr kurzem ISI von 1,5 ms führte zu entgegengesetzten Ergebnissen, was darauf hindeutet, dass eine QPS in I-Wellen-Latenz besonders abhängig ist von weiteren Parametern wie dem Interburstintervall, der Pulsform und insbesondere von der Stromflussrichtung. Denn die QPS 1,5\_200 in *ap-Richtung* der vorliegenden Arbeit führte ebenso wie die QPS 1,5\_5000 von Hamada zur Fazilitierung der MEP. Diese übereinstimmenden Ergebnisse stützen eine weitere Hypothese der Problemstellung: Richtungsabhängige Effekte der QPS sind abhängig vom Interstimulusintervall. Die stärksten Effekte ergeben sich bei I-Wellen-adaptierter Stimulation. Durch Umkehr der Stromflussrichtung ergibt sich *nur* beim Protokoll 1,5\_200 mit einem Interstimulusintervall von 1,5ms eine Effektumkehr mit langanhaltender LTD-ähnlicher Plastizität in *pa-Richtung* und ein LTP-ähnlicher Effekt auf den Post4-Zeitpunkt in *ap-Richtung*. Damit wird eine weitere Hypothese der Problemstellung gestützt: Die QPS in I-Wellen-Latenz (ISI = 1,5ms) induziert richtungsabhängige, bidirektionale neuronale Plastizität: in *pa-Richtung* wird LTD-ähnliche Plastizität und in *ap-Richtung* LTP-ähnliche Plastizität induziert. Eine wesentliche Rolle spielen hier die bereits in 1.4.1 dargestellten „high fidelity spike-timing-dependent“-Mechanismen. Die anderen Protokolle (außerhalb der I-Wellen-Latenz) zeigen bei Umkehr der Stromflussrichtung keine Effektumkehr. Insbesondere bei der QPS 5\_200 spielt die Stromflussrichtung für den Effekt (Fazilitierung der MEP in *pa-* und *ap-Richtung*) keine Rolle. Die verschiedenen Stromflussrichtungen (*ap* oder *pa*) haben einen unterschiedlich starken Einfluss je nach Zielparameter: Die optimale Stromflussrichtung zur Plastizitätsinduktion scheint derjenigen zum Erhalt der niedrigsten motorischen Schwelle genau entgegengesetzt zu sein (Sommer et al., 2013). Während die TMS in *pa-Richtung* zu einer Soma-Depolarisation der Pyramidenbahn-Neurone im „neuen M1“ führt, somit optimal geeignet ist für die Auslösung von Aktionspotentialen und zu einer geringen messbaren motorischen Ruheschwelle führt, hat die TMS in *ap-Richtung* eine antidrome Erregung der Strukturen des motorischen Kortex zur Folge. Dadurch kommt es zur Soma-Hyperpolarisation, aber Dendriten-Depolarisation. Damit ermöglicht die *ap-Stromflussrichtung* Veränderungen der Erregbarkeit am Dendritenbaum und führt damit zu Plastizitätseffekten im neuronalen Netzwerk, auch wenn eine ausreichende Aktivierung kortikospinaler, absteigender Bahnen ausbleibt (Sommer et al., 2013). Der inhibitorische LTD-ähnliche Effekt der biphasischen QPS 1,5\_200 in *ap-pa-Richtung* könnte der Dauer des ersten Viertels der Sinusvollwelle geschuldet sein,

die zwar in ap-Richtung verläuft, jedoch von zu kurzer Dauer für die Induktion von Plastizitätsänderungen ist. Dass die Stromflussrichtung besonders entscheidend ist beim Protokoll 1,5\_200 hängt vermutlich mit den I-Wellen zusammen. In pa-Richtung konnten initial frühe I1-Wellen epidural abgeleitet werden, wohingegen in ap-Richtung zunächst späte I3-Wellen rekrutiert werden, da bei letzterer descendierende kortikospinale Bahnen vermutlich erst über Interneurone des Dendritenbaums aktiviert werden können (Sommer et al., 2013). Die ausgeführten Ergebnisse sind vereinbar mit dem Phänomen der sogenannten „spike-timing-dependant-plasticity“ (vgl. S. 25).

Auch wenn der Einfluss der Stromflussrichtung bei der QPS mit Interstimulusintervallen außerhalb der I-Wellen-Latenz wesentlich geringer ist, so ist die Induktion LTD-ähnlicher Plastizität bei QPS 50\_200 in pa-Richtung effektiver als in ap-Richtung. Dieser Effekt wurde auch von Hamada et al 2008 beobachtet.

### **5.1.2 Einfluss der Pulswellenkonfiguration**

Bereits in der Einleitung dieser Arbeit wurde auf die Komplexität der Zusammenhänge von Stimulationsform, Interstimulusintervall, Pulswellenkonfiguration und Stromflussrichtung aufmerksam gemacht, die in ihrer Gesamtheit die Plastizitätsinduktion beeinflussen und von besonderer Bedeutung bei der Generierung der I-Wellen sind. Nachdem Hamada et al mit einem monophasischen Magnetstimulator arbeitete, sind die Ergebnisse der biphasischen QPS der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt mit ihren Ergebnissen vergleichbar (Hamada et al., 2008). Zum Effekt der biphasischen Stimulation tragen insbesondere das zweite und dritte Viertel der Sinusvollwelle bei (Niehaus et al., 2000, Corthout et al., 2001, Salvador et al., 2011, Maccabee et al., 1998). Eine Erklärung hierfür lieferten Maccabee et al: Sie postulierten für die gleichen Erkenntnisse an peripheren Nerven, dass der zweite Teil des biphasischen Pulses im Gegensatz zur initialen Halbwelle eine größere Ladungsverschiebung über die Nervenmembran induziert und damit dieser zum Nettoeffekt der Stimulation stärker beiträgt (Maccabee et al., 1998, Di Lazzaro et al., 2001a, Sommer et al., 2006). Eine andere Hypothese besagte, dass bei einem biphasischen ap-pa-Puls die initiale Halbwelle hyperpolarisierend wirkt, so zu einer höheren Öffnungswahrscheinlichkeit von Natrium-Kanälen beiträgt und damit eine Verstärkung des depolarisierenden Effekts der zweiten Halbwelle (pa) hervorruft (Clay et al., 2012).

Bezüglich des Einflusses der Pulsform auf die motorische Schwelle (5.2) sowie insbesondere auf anhaltende „Nacheffekte“ muss zwischen Studien mit Einzel-puls-TMS und rTMS-Interventionen unterschieden werden. Den *repetitiven TMS-Protokollen* wird die Möglichkeit zur Plastizitätsinduktion im Gehirn zugeschrieben, also über die Dauer der repetitiven TMS hinausgehende „Nach-Effekte“ und damit signifikante MEP-Amplitudenänderungen (Sommer et al.,

2013). In der vorliegenden Arbeit wurden die Einflüsse von Pulsconfiguration und Stromflussrichtung auf die Plastizitätsinduktion für eine spezielle Form der rTMS, die biphasische Quattropulsstimulation, untersucht.

In bisher durchgeführten Einzel-Puls-TMS-Experimenten wurden gleiche Stimulationsintensitäten für die monophasische als auch biphasische Stimulation verwendet (Arai et al., 2005). Bei den *repetitiven* TMS-Interventionen applizierten Sommer et al für die monophasische Stimulation jedoch höhere Stimulationsintensitäten wie für die biphasische Pulsform aufgrund einer höheren gemessenen motorischen Schwelle für monophasische Pulse. Die Annahme, dass die Intensität die Ursache für die unterschiedlichen Effekte sei, konnte später verworfen werden (Arai et al., 2007).

Generell muss zwischen Studien mit niederfrequenten und hochfrequenten rTMS Protokollen unterschieden werden, denn in zahlreichen Studien fand sich bei niederfrequenter Stimulation mit Frequenzen von 1 Hz oder weniger ein LTD-Effekt bezüglich der Erregbarkeit des Motorcortex, hingegen bei hochfrequenter Stimulation mit 5Hz oder mehr, insbesondere bei steigender Intensität, ein LTP-ähnlicher Effekt mit Steigerung der Erregbarkeit des motorischen Kortex (Modugno et al., 2001, Maeda et al., 2000). Bei der konventionellen, unterschwelligen rTMS *niedriger Frequenz* zeigten monophasische Pulse stärkere Nach-Effekte (Inhibition der MEP-Amplitude) wie biphasische Stimulationen beider Stromflussrichtungen (Sommer et al., 2002, Arai et al., 2005, Huang et al., 2009, Tings et al., 2005). Die Ergebnisse wurden folgendermaßen interpretiert: Mit der monophasischen Stimulation werden nur Neurone mit gleicher Orientierung aktiviert, sodass es hier zu einem Summationseffekt (auf die synaptische Plastizität) kommen kann und somit diese Stimulationsform attraktiver wird für klinische Anwendungen (Arai et al., 2005, Arai et al., 2007). Die Effekte unterschwelliger, jedoch *hochfrequenter* rTMS wurden von Arai et al sowohl für mono- als auch biphasische Interventionen näher erforscht. Sie fanden heraus, dass die monophasische (hier in **pa**-Stromflussrichtung) unterschwellige rTMS (90%RMT) mit hohen Frequenzen stärkere und länger anhaltende Fazilitierungs-Effekte auf die MEP-Amplitude zeigte im Vergleich zur biphasischen (hier **ap-pa**) Stimulation (Arai et al., 2007). Zusammenfassend ergeben sich also durch die unterschwellige rTMS-Intervention bei niedrigen Frequenzen stärkere inhibitorische und bei höheren Frequenzen stärker fazilitierende Nach-Effekte für die monophasische Pulsconfiguration im Vergleich zur biphasischen Pulsform. Dies wird auch durch Tings et al bestätigt: Monophasische hochfrequente (hier 5Hz) rTMS zeigt stärkere Effekte wie biphasische Protokolle, wobei die monophasische Stimulation nicht nur frequenz-, sondern auch richtungsabhängige Effekte zeigt: Zu einer Fazilitierung kommt es in **pa**- und zu einer Inhibierung in **ap**-Stromflussrichtung (Tings et al., 2005). Hier ist der Einfluss der Pulsconfiguration und der *Stromflussrichtung* gut ersichtlich: Das eigentlich exzitatorische konventionelle 5Hz-rTMS-Protokoll führt bei Wahl einer monophasischen

Pulskonfiguration *in ap-Stromflussrichtung* zur Aktivierung inhibitorischer Bahnen des Cortex und induziert somit eine kortikospinale Inhibierung, ebenso wie im Rahmen der niederfrequenten 1Hz-Stimulation (Tings et al., 2005).

Auch biphasische Pulse, appliziert mit hochfrequenter (5 Hz) rTMS, zeigen richtungsabhängige Effekte, beschrieben von Sommer et al für die 5Hz-rTMS. Sie fanden heraus, dass die Stromflussrichtung zur Plastizitätsinduktion derjenigen zum Erhalt der niedrigsten motorischen Schwelle entgegengesetzt ist: Hier ist eine **pa-ap**-Richtung bei biphasischer TMS effektiver, denn sie zeigte eine Fazilitierung der MEP über die TMS hinaus. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein Anstieg der MEP nach der Intervention in **pa-ap**-Richtung verzeichnet werden. Es kam jedoch zu einer Effekturnkehr mittels ap-pa-Switch. In **ap-pa**-Richtung zeigt sich ein über alle vier Post-Zeitpunkte anhaltender Abfall der MEP-Amplitude und damit ein LTD-ähnlicher Effekt. Damit wird die zweite Hypothese der Problemstellung bestätigt: Die Richtung der Plastizitätsinduktion ist abhängig von der im Gehirn effektiv induzierten Stromflussrichtung der biphasischen QPS.

## 5.2 Motorische Ruheschwelle – Einflussfaktoren und Bedeutung

Die motorische Schwelle reflektiert die Effektivität der neuronalen Stimulation. Je geringer die motorische Schwelle, umso höher die Wahrscheinlichkeit ein postsynaptisches Neuron zu depolarisieren und somit neuronales Gewebe zu aktivieren (Delvendahl et al., 2014).

Bezüglich des Einflusses der Pulsform auf die motorische Schwelle sowie insbesondere auf anhaltende „Nacheffekte“ muss zwischen Studien mit Einzel-Puls-TMS und rTMS unterschieden werden. Niehaus et al waren die erste Arbeitsgruppe, die für die transkranielle Stimulation mit *Einzel-TMS-Pulsen* belegen konnte, dass die biphasische Pulsform effektiver ist als die monophasische Kurvenform, was auf die Asymmetrie der monophasischen Pulswelle zurückgeführt wurde (Kammer et al., 2001, Niehaus et al., 2000, Sommer et al., 2002, Sommer et al., 2006). Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass mittels biphasischer Stimulation bei geringeren motorischen Schwellenwerten zudem höhere MEP-Amplituden erzielt werden können (Niehaus et al., 2000). Die Effektivität bezieht sich hier auf die Höhe der motorischen Schwelle als Ausdruck der Erregbarkeit neuronalen Gewebes. Neben der Pulskonfiguration spielt die Stromflussrichtung für die motorische Schwelle eine entscheidende Rolle. Es ergab sich bei der monophasischen Pulsform die größere Effektivität für die **pa**-Stromflussrichtung als für eine **ap**-gerichtete Stimulation, was vermutlich auf der Aktivierung von Strukturen mit geringeren Schwellenwerten basiert (Brasil-Neto et al., 1992, Sommer et al., 2006, Jung et al., 2012, Sakai et al., 1997). Hingegen zeigte die biphasische Stimulation

sowohl eine geringere motorische Schwelle als auch stärkere Effekte bei initialem Stromfluss in ap-Richtung (d.h. ap-pa). Aufgrund der Tatsache, dass jeweils die zweite Halbwelle bei biphasischen Sinuswellen entscheidend ist, kann angenommen werden, dass sich die Effekte der monophasischen **pa**- und der biphasischen **ap-pa**-Stimulation ähneln, ebenso wie das Verhalten monophasischer **ap**- und biphasischer **pa-ap**-TMS vergleichbare Ergebnisse zeigen (Kammer et al., 2001, Di Lazzaro et al., 2001a). Dies steht in engem Zusammenhang mit der Aktivierung vermutlich ähnlicher neuronaler Strukturen, denn es zeigt sich – wie schon in 1.3.4 ausgeführt wurde – eine ähnliche D- und I-Wellen-Aktivierung bei biphasischer ap-pa-Stimulation mit steigenden Stimulationsintensitäten und monophasischer pa-TMS (Di Lazzaro et al., 2001a). Bisher wurde angenommen, dass der Einfluss der Pulsform und der Stromflussrichtung entweder auf die Aktivierung unterschiedlicher nervaler Strukturen oder aber verschiedener Stimulationsorte gleicher Interneurongruppen zurückzuführen sei (Di Lazzaro et al., 2001b, Kammer et al., 2001).

Die bisher angegebene „Effektivität“ der Stimulation bezieht sich auf die mittels Einzel-Puls-TMS gemessenen motorischen Schwellen und MEP und damit auf die Erregbarkeit neuronalen Gewebes (Delvendahl et al., 2014, Sommer et al., 2006).

Auch bei der *repetitiven TMS* (5Hz-rTMS) konnten Sommer et al eine Veränderung der motorischen Schwelle in Abhängigkeit von der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn zeigen. Es kommt zu einem anhaltenden MEP-Amplitudenanstieg nur bei effektivem Stromfluss in ap-Richtung (pa-ap), während die niedrigste motorische Schwelle nach biphasischer Stimulationen mit dem effektiven Stromfluss in pa-Richtung (ap-pa) zu beobachten ist (Sommer et al., 2013). Diese Ergebnisse finden sich auch bestätigend in der vorliegenden Arbeit bei der QPS wider: Die *motorische Schwelle* liegt in pa-Richtung bei allen drei Stimulationsprotokollen unabhängig vom Zeitpunkt der Messung stets niedriger als in ap-Richtung. Somit steht fest: Die motorische Ruheschwelle ist abhängig von der im Gehirn induzierten Stromflussrichtung. Dies wurde auch in anderen Studien mit biphasischen Stimulationen gefunden (Kammer et al., 2001, Di Lazzaro et al., 2001a). Die Ergebnisse stehen zudem im Zusammenhang mit I-Wellen: Biphasische Stimulationen in ap-pa-Richtung rufen frühe I1-Wellen hervor, wohingegen ein Stromfluss in ap-Richtung erst über die Aktivierung von Interneuronen an Dendriten der Zielstruktur ein Aktionspotential hervorrufen kann, weshalb hier die Erregungsschwelle höher liegen könnte. Die Arbeitsgruppe um Sommer et al sehen diese Ergebnisse in engem Zusammenhang damit, dass unterschiedliche Zielstrukturen durch die verschiedenen Stromflussrichtungen aktiviert werden. Grundlage ihrer Überlegungen ist die kortikale Topographie. Sie gehen davon aus, dass die Haupteffekte der TMS auf den motorischen Kortex in der vorderen Reihe des Sulcus centralis induziert werden, d.h. in dem „neuen“ oligosynaptischen M1 (Sommer et al., 2013). Findet ein Stromfluss parallel zur Ausrichtung der dort liegenden Pyramidenbahnzellen

statt, kann von einer echten ortho- oder antidromen Stromflussrichtung ausgegangen werden. So behaupten Sommer et al, dass ein pa-gerichteter Stromfluss zu einer Soma-Depolarisation führen müsse und damit optimal geeignet sei für die Auslösung eines Aktionspotentials des Pyramidenbahn-Neurons. Diese Hypothese wird durch Latenz-Messungen und Erkenntnissen zu I-Wellen gestützt, da die Latenz hierfür kurz ist und frühe I1-Wellen epidural abgeleitet werden konnten bei TMS in pa-Richtung (Sommer et al., 2013). So lassen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vermuten, dass je nach Stromflussrichtung unterschiedliche neuronale Strukturen aktiviert bzw. Netzwerke rekrutiert werden, wobei die pa-Richtung optimal geeignet ist Aktionspotentiale in der Pyramidenbahnzelle zu induzieren und somit die motorische Schwelle geringer ist als in ap-Richtung.

Veränderungen in der Erregbarkeit des neuronalen Gewebes spiegeln sich im Anstieg der motorischen Ruheschwelle (RMT) wider. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein Anstieg der RMT nach der QPS in pa-Richtung (1,5\_200 und 50\_200). In ap-Richtung hingegen zeigten sich – unabhängig vom Protokoll – keine signifikanten Änderungen der motorischen Schwelle. Diese Ergebnisse einer Veränderung der motorischen Schwelle in pa-Richtung decken sich nicht mit bisherigen Studienergebnissen der Arbeitsgruppen um Hamada und Lazzaro. Bei Hamada et al, die ebenfalls die QPS (pa-Richtung) als Intervention nutzten, blieb die motorische Schwelle unbeeinflusst (Hamada et al., 2007, Hamada et al., 2008). Neuronale Gewebe, aktiviert durch TMS in pa-Richtung, zeigen eine relativ konstante motorische Schwelle. Lazzaro und Kollegen vermuten, dass hierbei Axone der Schichten P2+3 (kanonisches Modell) aktiviert werden, die auf die Pyramidenbahnneurone der Schicht P5 projizieren. Durch die Entfernung zum Soma der P5-Neurone wird bei der pa-Stimulation die motorische Schwelle von transsynaptischen Aktivitäten nicht beeinflusst (Di Lazzaro und Ziemann, 2013). In der vorliegenden Arbeit kommt es jedoch in pa-Richtung (1,5\_200 und 50\_200) zum Anstieg der motorischen Schwelle nach der biphasischen QPS. Eine mögliche Erklärung könnte die unterschiedliche Pulswellenkonfiguration oder das Interburstintervall sein. Zudem berichteten Sommer et al, dass die TMS in pa-Richtung eine geringere Schwelle hat aufgrund einer Soma-Depolarisation, wohingegen die TMS in ap-Richtung primär zur Soma-Hyperpolarisation und Dendriten-Depolarisation führen könnte (Sommer et al., 2013). Dies würde erklären, weshalb transkranielle Magnetstimulationen in ap-Richtung resistenter gegenüber Veränderungen der motorischen Schwelle sind: Da sie zur Depolarisation von Strukturen fern des Somas der Pyramidenbahnneurone führen, bleibt die motorische Schwelle hierbei durch synaptische Aktivitäten unverändert. Dass in ap-Richtung neuronales Gewebe in einiger Entfernung des Somas der Pyramidenbahnzellen aktiviert wird, spiegelt sich auch in den abgeleiteten I-Wellen wider: In ap-Richtung werden initial späte I3-Wellen mit längerer Latenz abgeleitet. Nachdem die QPS keinen

Einfluss auf eine signifikante Änderung der RMT in ap-Richtung nimmt, kann davon ausgegangen werden, dass Veränderungen in der Erregbarkeit nicht die zentrale Rolle bei der Plastizitätsinduktion spielen. Dies wurde auch von Hamada so gewertet (Hamada et al., 2008).

Die motorische Schwelle ist die geringste Intensität, mit der eine Muskelantwort in Form eines MEP erzielt werden kann und damit eine wichtige Voraussetzung, neuronales Gewebe zu aktivieren. Dies wiederum ist eine Grundlage für die Induktion neuronaler Plastizität und auch für langanhaltende Veränderungen der Plastizität mittels rTMS.

## **6 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden neue Protokolle zur Plastizitätsinduktion (LTP- und LTD-ähnliche Plastizität) am menschlichen motorischen Kortex (M1) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) evaluiert. Diese Mechanismen gelten als neurophysiologische Grundlage jeglicher Form von Lernen und Erinnerung. Ein neues, hochfrequentes rTMS Protokoll, welches sich in seinen technischen Parametern an bisher publizierte rTMS Protokolle, die deutliche Effekte auf die Plastizitätsinduktion gezeigt haben, anlehnte, konnte erstmals technisch realisiert werden: die biphasische Quattropulsstimulation. Mittels des handgefertigten QuattroMAG konnten drei verschiedene Stimulationsprotokolle mit Variation des Interstimulusintervalls und der Stromflussrichtung über dem menschlichen Motorkortex appliziert werden. Hierbei konnte ein Einfluss der Stromflussrichtung (ap oder pa) auf die Plastizitätsinduktion im M1 nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich dieser richtungsabhängige Effekt der Quattropulsstimulation auch abhängig vom Interstimulusintervall. In diesem Zusammenhang ist besonders die Bedeutung der bereits in der Literatur beschriebenen sogenannten I-Wellen hervorzuheben. Erstmals gelang mit dieser Arbeit der Nachweis, dass die I-Wellen-adaptierte Stimulation (QPS mit einem ISI von 1,5ms) eine bidirektionale neuronale Plastizität zur Folge hat. Dieses Wissen über die Bidirektionalität für das Stimulationsprotokoll QPS 1,5\_200 ist ein weiterer Schritt für den gezielteren Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation in Klinik und Forschung. Bei der Quattropulsstimulation in pa-Richtung liegt die motorische Schwelle niedriger als bei der Stimulation in entgegengesetzter Richtung und es wird ein LTD-ähnlicher Effekt erzielt. Vermutlich findet hier eine Soma-Depolarisation mit kortikospinaler Erregungsweiterleitung statt, was auch zur I1-Wellen-Rekrutierung in pa-Richtung passen würde. Die synaptischen Prozesse am Dendriten führen jedoch aufgrund der Hyperpolarisation zu einem LTD-ähnlichen Effekt. In ap-Richtung hingegen werden andere Neuronengruppen, fern des Somas der Pyramidenbahnzelle, aktiviert, wodurch in dieser Richtung bevorzugt I3-Wellen abgeleitet werden können und die motorische Schwelle höher liegt als in pa-

Richtung. Doch die synaptischen Prozesse an den Dendriten führen über eine hier stattfindende Depolarisation zu einem LTP-ähnlichen Effekt. Die Quattropulsstimulation außerhalb der I-Wellen-Periodizität (QPS 5\_200) konnte keinen vergleichbar starken Effekt zeigen, was die Bedeutung der I-Wellen bei der Quattropulsstimulation besonders hervorhebt. Durch das tiefere Verständnis von den Einflussfaktoren auf die Plastizitätsinduktion des menschlichen motorischen Kortex besteht die Hoffnung und das Potenzial, die transkranielle Magnetstimulation in Zukunft gezielter zur Behandlung neurologisch-motorischer Störungen einsetzen zu können.

## 7 Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, W. C. 2008. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 9, 387.
- ABRAHAM, W. C. & BEAR, M. F. 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 19, 126-30.
- AMASSIAN, V. E., EBERLE, L., MACCABEE, P. J. & CRACCO, R. Q. 1992. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 291-301.
- ANDERSEN, P. & LOMO, T. 1967. Control of hippocampal output by afferent volley frequency. *Prog Brain Res*, 27, 400-12.
- ANDERSON, C. T., SHEETS, P. L., KIRITANI, T. & SHEPHERD, G. M. 2010. Sublayer-specific microcircuits of corticospinal and corticostriatal neurons in motor cortex. *Nat Neurosci*, 13, 739-44.
- 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.
- ARAI, N., OKABE, S., FURUBAYASHI, T., TERAOKA, Y., YUASA, K. & UGAWA, Y. 2005. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 116, 605-13.
- AWISZUS, F. 2003. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 13-23.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BARRIONUEVO, G., SCHOTTLER, F. & LYNCH, G. 1980. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus. *Life Sciences*, 27, 2385-2391.
- BEAR, M. F. & ABRAHAM, W. C. 1996. Long-term depression in hippocampus. *Annu Rev Neurosci*, 19, 437-62.
- BENWELL, N. M., MASTAGLIA, F. L. & THICKBROOM, G. W. 2006. Paired-pulse rTMS at trans-synaptic intervals increases corticomotor excitability and reduces the rate of force loss during a fatiguing exercise of the hand. *Exp Brain Res*, 175, 626-32.
- BERARDELLI, A., INGHILLERI, M., CRUCCU, G. & MANFREDI, M. 1990. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neuroscience Letters*, 112, 54-8.
- BIENENSTOCK, E. L., COOPER, L. N. & MUNRO, P. W. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2, 32-48.
- 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.

- BLISS, T. V. & GARDNER-MEDWIN, A. R. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 357-74.
- BRASIL-NETO, J. P., COHEN, L. G., PANIZZA, M., NILSSON, J., ROTH, B. J. & HALLETT, M. 1992. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol*, 9, 132-6.
- 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.
- CLAY, J. R., FORGER, D. B. & PAYDARFAR, D. 2012. Ionic mechanism underlying optimal stimuli for neuronal excitation: role of Na<sup>+</sup> channel inactivation. *PLoS One*, 7, e45983.
- COENEN, V. A., AMTAGE, F., VOLKMANN, J. & SCHLAPFER, T. E. 2015. Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 519-26.
- COOKE, S. F. & BLISS, T. V. 2006. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129, 1659-73.
- CORTHOOT, E., BARKER, A. T. & COWEY, A. 2001. Transcranial magnetic stimulation. Which part of the current waveform causes the stimulation? *Exp Brain Res*, 141, 128-32.
- DASKALAKIS, Z. J., MOLLER, B., CHRISTENSEN, B. K., FITZGERALD, P. B., GUNRAJ, C. & CHEN, R. 2006. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res*, 174, 403-12.
- 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.[Erratum appears in *J Physiol (Lond)* 1990 Nov;430:617]. *Journal of Physiology*, 412, 449-73.
- DEBANNE, D., GAHWILER, B. H. & THOMPSON, S. M. 1998. Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J Physiol*, 507 ( Pt 1), 237-47.
- DELVENDAHL, I., GATTINGER, N., BERGER, T., GLEICH, B., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2014. The role of pulse shape in motor cortex transcranial magnetic stimulation using full-sine stimuli. *PLoS One*, 9, e115247.
- 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.
- DESAI, N. S. 2003. Homeostatic plasticity in the CNS: synaptic and intrinsic forms. *J Physiol Paris*, 97, 391-402.
- 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. *Clinical Neurophysiology*, 111, 794-799.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., MAZZONE, P., INSOLA, A., RANIERI, F. & TONALI, P. A. 2003. 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. *Clinical Neurophysiology*, 115, 255-266.
- 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., PILATO, F., OLIVIERO, A., DILEONE, M., SATURNO, E., MAZZONE, P., INSOLA, A., PROFICE, P., RANIERI, F., CAPONE, F., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2006. Origin of

- facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol*, 96, 1765-71.
- DI LAZZARO, V., PROFICE, P., PILATO, F., DILEONE, M., OLIVIERO, A. & ZIEMANN, U. 2010. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clinical Neurophysiology*, 121, 464-473.
- DI LAZZARO, V., PROFICE, P., RANIERI, F., CAPONE, F., DILEONE, M., OLIVIERO, A. & PILATO, F. 2012. I-wave origin and modulation. *Brain Stimulation*, 5, 512-525.
- DI LAZZARO, V., RESTUCCIA, D., OLIVIERO, A., PROFICE, P., FERRARA, L., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1998. 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. 2014. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *J Physiol*, 592, 4115-28.
- DI LAZZARO, V. & ZIEMANN, U. 2013. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits*, 7, 18.
- DI LAZZARO, V., ZIEMANN, U. & LEMON, R. N. 2008. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul*, 1, 345-62.
- DOUGLAS, R., MARTIN, K. & WITTERIDGE, D. 1989. A canonical microcircuit of neocortex. *Neural Comput*, 1, 480-488.
- DROUOT, X., OSHINO, S., JARRAYA, B., BESRET, L., KISHIMA, H., REMY, P., DAUGUET, J., LEFAUCHEUR, J. P., DOLLE, F., CONDE, F., BOTTLAENDER, M., PESCHANSKI, M., KERAVAL, Y., HANTRAYE, P. & PALFI, S. 2004. Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation. *Neuron*, 44, 769-78.
- DUFFAU, H. 2006. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci*, 13, 885-97.
- ESSER, S. K., HILL, S. L. & TONONI, G. 2005. Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *J Neurophysiol*, 94, 622-39.
- FITZGERALD, P. B. & DASKALAKIS, Z. J. 2011. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Med Devices*, 8, 85-95.
- GANGITANO, M., VALERO-CABRÉ, A., TORMOS, J. M., MOTTAGHY, F. M., ROMERO, J. R. & PASCUAL-LEONE, Á. 2002. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1249-1257.
- GE, Y., DONG, Z., BAGOT, R. C., HOWLAND, J. G., PHILLIPS, A. G., WONG, T. P. & WANG, Y. T. 2010. Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 16697-702.
- GENTNER, R., WANKERL, K., REINSBERGER, C., ZELLER, D. & CLASSEN, J. 2008. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb Cortex*, 18, 2046-53.
- GOLDER, W. 2007. *Hippokrates und das Corpus Hippocraticum. Eine Einführung für Philologen und Mediziner*, Würzburg, Königshausen & Neumann.
- HALLETT, M. 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147-50.
- HALLETT, M. 2007. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55, 187-99.
- HAMADA, M., HANAJIMA, R., TERAOKA, Y., ARAI, N., FURUBAYASHI, T., INOMATA-TERADA, S., YUGETA, A., MATSUMOTO, H., SHIROTA, Y. & UGAWA, Y. 2007. 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., TERAOKA, 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.

- HAMADA, M. & UGAWA, Y. 2010. Quadripulse stimulation--a new patterned rTMS. *Restor Neurol Neurosci*, 28, 419-24.
- HOOGENDAM, J. M., RAMAKERS, G. M. & DI LAZZARO, V. 2010. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*, 3, 95-118.
- 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, 201-6.
- HUANG, Y. Z., ROTHWELL, J. C., EDWARDS, M. J. & CHEN, R. S. 2008. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex*, 18, 563-70.
- 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.
- IEZZI, E., CONTE, A., SUPPA, A., AGOSTINO, R., DINAPOLI, L., SCONTRINI, A. & BERARDELLI, A. 2008. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *J Neurophysiol*, 100, 2070-6.
- IYER, M. B., SCHLEPER, N. & WASSERMANN, E. M. 2003. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 23, 10867-72.
- 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.
- 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.
- KANDEL, E. R. & SPENCER, W. A. 1961. Electrophysiology of hippocampal neurons. II. After-potentials and repetitive firing. *J Neurophysiol*, 24, 243-59.
- KANEKO, K., KAWAI, S., FUCHIGAMI, Y., MORITA, H. & OFUJI, A. 1996. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 101, 478-482.
- KARABANOV, A., ZIEMANN, U., HAMADA, M., GEORGE, M. S., QUARTARONE, A., CLASSEN, J., MASSIMINI, M., ROTHWELL, J. & SIEBNER, H. R. 2015. Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 8, 442-454.
- KAUDERER, B. S. & KANDEL, E. R. 2000. Capture of a protein synthesis-dependent component of long-term depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 13342-7.
- KHEDR, E. M., GILIO, F. & ROTHWELL, J. 2004. Effects of low frequency and low intensity repetitive paired pulse stimulation of the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 1259-63.
- KIERS, L., CROS, D., CHIAPPA, K. H. & FANG, J. 1993. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 89, 415-423.
- KLINKE, P., SILBERNAGL 2005a. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme Verlag.
- KLINKE, R., PAPE, H.-CH., SILBERNAGL, S. 2005b. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme Verlag.
- LARSON, J., WONG, D. & LYNCH, G. 1986. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*, 368, 347-50.
- LAZZARO, V. D., CAPONE, F., PAOLUCCI, M., ASSENZA, F., BRUNELLI, N., RICCI, L. & FLORIO, L. 2016. Canonical cortical circuits: current evidence and theoretical implications. *Neuroscience and Neuroeconomics*.
- LEFAUCHEUR, J. P., ANDRE-OBADIA, N., ANTAL, A., AYACHE, S. S., BAEKEN, C., BENNINGER, D. H., CANTELLO, R. M., CINCOTTA, M., DE CARVALHO, M., DE RIDDER, D., DEVANNE, H., DI LAZZARO, V., FILIPOVIC, S. R., HUMMEL, F. C., JAASKELAINEN, S. K., KIMISKIDIS, V. K., KOCH, G., LANGGUTH, B., NYFFELER, T., OLIVIERO, A., PADBERG, F., POULET, E., ROSSI, S., ROSSINI, P. M., ROTHWELL, J. C., SCHONFELDT-LECUONA, C., SIEBNER, H. R., SLOTEMA, C. W., STAGG,

- C. J., VALLS-SOLE, J., ZIEMANN, U., PAULUS, W. & GARCIA-LARREA, L. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125, 2150-206.
- LEVY, W. B. & STEWARD, O. 1983. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience*, 8, 791-797.
- LOMO, T. 2003. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358, 617-20.
- MACCABEE, P. J., NAGARAJAN, S. S., AMASSIAN, V. E., DURAND, D. M., SZABO, A. Z., AHAD, A. B., CRACCO, R. Q., LAI, K. S. & EBERLE, L. P. 1998. Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve. *J Physiol*, 513 ( Pt 2), 571-85.
- MAEDA, F., KEENAN, J. P., TORMOS, J. M., TOPKA, H. & PASCUAL-LEONE, A. 2000. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 111, 800-805.
- MALENKA, R. C. 2003. The long-term potential of LTP. *Nat Rev Neurosci*, 4, 923-6.
- 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.
- MATTHIES, H., FREY, U., REYMANN, K., KRUG, M., JORK, R. & SCHROEDER, H. 1990. Different mechanisms and multiple stages of LTP. *Adv Exp Med Biol*, 268, 359-68.
- MERTON, P. A. & MORTON, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227.
- MILLS, K. R., BONIFACE, S. J. & SCHUBERT, M. 1992. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 17-21.
- MODUGNO, N., NAKAMURA, Y., MACKINNON, C. D., FILIPOVIC, S. R., BESTMANN, S., BERARDELLI, A. & ROTHWELL, J. C. 2001. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res*, 140, 453-9.
- MULLER, J. F., OREKHOV, Y., LIU, Y. & ZIEMANN, U. 2007. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci*, 25, 3461-8.
- NAKAMURA, H., KITAGAWA, H., KAWAGUCHI, Y. & TSUJI, H. 1996. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neuroscience Letters*, 210, 45-48.
- NAKAO, K., MATSUYAMA, K., MATSUKI, N. & Ikegaya, Y. 2004. Amygdala stimulation modulates hippocampal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 14270-5.
- 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.
- NOLLET, H., VAN HAM, L., DEPREEZ, P. & VANDERSTRAETEN, G. 2003. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. *Vet J*, 166, 28-42.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- PATTON, H. D. & AMASSIAN, V. E. 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 17, 345-63.
- 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.
- PFEIFFER, B. E. & HUBER, K. M. 2006. Current advances in local protein synthesis and synaptic plasticity. *J Neurosci*, 26, 7147-50.
- 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.
- ROSENBERG, O., SHOENFELD, N., ZANGEN, A., KOTLER, M. & DANNON, P. N. 2010. Deep TMS in a resistant major depressive disorder: a brief report. *Depress Anxiety*, 27, 465-9.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M. & PASCUAL-LEONE, A. 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., DESIATO, M. T., LAVARONI, F. & CARAMIA, M. D. 1991. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*, 567, 111-9.
- ROTH, B. J. 1994. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng*, 22, 253-305.
- SAKAI, K., UGAWA, Y., TERAOKA, 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.
- SHIMAZU, H., MAIER, M. A., CERRI, G., KIRKWOOD, P. A. & LEMON, R. N. 2004. Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci*, 24, 1200-11.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. *Das TMS-Buch; Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Heidelberg, Springer.
- SOMMER, M., ALFARO, A., RUMMEL, M., SPECK, S., LANG, N., TINGS, T. & PAULUS, W. 2006. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 117, 838-44.
- 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., WYCISLO, M. & CLASSEN, J. 2004. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol*, 92, 66-72.
- SUTTON, M. A. & SCHUMAN, E. M. 2006. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell*, 127, 49-58.
- TERGAU, F., NAUMANN, U., PAULUS, W. & STEINHOFF, B. J. 1999. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*, 353, 2209.
- THICKBROOM, G. W. 2007. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res*, 180, 583-93.
- THICKBROOM, G. W., BYRNES, M. L., EDWARDS, D. J. & MASTAGLIA, F. L. 2006a. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: A new technique for modulating synaptic plasticity. *Clinical Neurophysiology*, 117, 61-66.
- THICKBROOM, G. W., BYRNES, M. L., EDWARDS, D. J. & MASTAGLIA, F. L. 2006b. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol*, 117, 61-6.
- TINGS, T., LANG, N., TERGAU, F., PAULUS, W. & SOMMER, M. 2005. Orientation-specific fast rTMS maximizes corticospinal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res*, 164, 323-33.
- TOKIMURA, H., RIDDING, M. C., TOKIMURA, Y., AMASSIAN, V. E. & ROTHWELL, J. C. 1996. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101, 263-72.
- TREPEL, M. 2012. *Neuroanatomie*

- Struktur und Funktion*, München, Elsevier, Urban & Fischer.
- TURRIGIANO, G. G. & NELSON, S. B. 2000. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 10, 358-64.
- WERHAHN, K. J., FONG, J. K., MEYER, B. U., PRIORI, A., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L. & THOMPSON, P. D. 1994. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93, 138-46.
- ZIEMANN, U. 2011. Plastizität. *Handfunktionsstörungen in der Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg.
- 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. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17, 397-405.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungs-und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Stromflussrichtung in der Magnetspule und des induzierten Stromflusses im Gehirn, aus (Hallett, 2000) .....	11
Abbildung 2: Biphasischer Puls als Sinusvollwelle, aus (Siebner and Ziemann, 2007).....	12
Abbildung 3: links: Darstellung der biphasischen Sinusvollwelle – oben: mit initial positiver Halbwelle, dadurch im Gehirn induzierte ap-Stromflussrichtung; unten: mit initial negativer Halbwelle, dadurch im Gehirn induzierte pa-Stromflussrichtung; rechts: mögliche Spulenposition bei unterschiedlichen im Gehirn induzierten Stromflussrichtungen, aus (Hamada et al., 2013) .....	12
Abbildung 4: Darstellung des mit der Achterspule induzierten elektrischen Feldes (E), die Höhe der 3D-Kurve entspricht dem Betrag des Feldes, aus (Siebner und Ziemann, 2007) .....	13
Abbildung 5: E = elektrische Feldstärke; links oben: gekrümmtes elektrisches Feld verursacht am Axon eine lokale Depolarisation, links unten: horizontales elektrisches Feld entlang der Nervenfasern mit nach rechts abnehmender Feldstärke; rechts: homogenes elektrisches Feld verursacht an gebogenem Axon einen Feldgradienten, der dieses dadurch depolarisieren kann (Siebner und Ziemann, 2007).....	13
Abbildung 6: Vergleich eines a: Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP) und b: motorisch evozierten Potenzials (MEP) mit S = Stimulusartefakt, N=maximale negative Deflexion, P =maximale positive Deflexion, modifiziert nach (Siebner and Ziemann, 2007).....	15
Abbildung 7: Darstellung der Abhängigkeit der MEP-Amplitude von der Reizintensität (in % des MSO)(Siebner and Ziemann, 2007).....	15
Abbildung 8: Darstellung der im Gehirn effektiv induzierten Stromflussrichtung (Pfeile) bei Stimulation mit einer Achterspule mit biphasischen Pulsen, links in pa- und rechts in LM-Stromflussrichtung, aus (Kaneko et al., 1996) .....	17
Abbildung 9: Darstellung der epiduralen Ableitung von D- und I-Wellen nach monophasischer (pa, LM, ap) und biphasischer (pa-ap, ap-pa) TMS in verschiedene Stromflussrichtungen, aus (Di Lazzaro et al., 2003) .....	18
Abbildung 10: Kanonisches kortikales Netzwerk, aus (Di Lazzaro et al., 2012) .....	21

Abbildung 11: Schema der I-Wellen-Generierung auf Grundlage des kanonischen Modells. Es wird ein Netzwerk für die I1-Wellen-Generierung angenommen (repräsentiert durch die monosynaptische exzitatorische Verbindung zwischen P2+3 und P5-Zellen - grün gestrichelte Linie) und ein weiteres Netzwerk für die Produktion der späten I-Wellen (enthält die gleichen kortikalen Elemente und zusätzlich lokale inhibitorische GABAerge Interneurone– rot gestrichelte Linie), aus (Di Lazzaro et al., 2012) .....	22
Abbildung 12: Darstellung der deszendierenden Erregungswellen nach TMS mit induzierter pa-Stromflussrichtung (obere Ableitung) und ap-Stromflussrichtung im Gehirn (untere Ableitung). ap-TMS rekrutiert kleinere und verspätete I-Wellen mit etwas längerer Latenz als nach pa-TMS. Man nimmt an, dass diese zeitlich gestreute und verzögerte Aktivierung (lila gestrichelte Linie) durch eine komplexe Struktur zustande kommt und kortikokortikale Assoziationsfasern einschließt, die vom pämotorischen Kortex auf Netzwerke des Motorkortex projizieren, die I-Wellen generieren, aus (Di Lazzaro et al., 2012) .....	23
Abbildung 13: Darstellung einer postsynaptischen Membran mit AMPA- und NMDA-Rezeptoren als Subtypen des Glutamatrezeptors. In Ruhe wird der NMDA-Rezeptor durch ein Mg <sup>2+</sup> -Ion blockiert. Nach Aktivierung der AMPA-Rezeptoren durch Glutamat kommt durch Natrium-Einstrom zur Depolarisation und damit zur Entstehung eines EPSP. Erst durch eine starke Depolarisation an sehr aktiven Synapsen wird der Mg <sup>2+</sup> -Block der NMDA_Rezeptoren aufgehoben mit konsekutivem Na <sup>+</sup> - und Ca <sup>2+</sup> -Einstrom, aus (Cooke und Bliss, 2006).....	26
Abbildung 14: Überblick über die verschiedenen rTMS-Protokolle (Abbildung aus „Hoogendam 2010“) .....	28
Abbildung 15: Darstellung der Effekte der cTBS (LTD) und der iTBS (LTP), aus (Huang et al., 2009) ...	29
Abbildung 16: hypothetische Input-Output-Kurve, Darstellung wie sich intrinsische elektrische Eigenschaften von Nervenzellen dem fluktuierenden synaptischen Input anpassen, aus (Desai, 2003) .....	33
Abbildung 17: Übersicht über den experimentellen Ablauf .....	37
Abbildung 18: Oberflächenelektroden.....	38
Abbildung 19: Versuchsanordnung, schematisch .....	39
Abbildung 20: handgefertigter QuattroMAG 2266, links: schematisch; rechts: Foto.....	40
Abbildung 21: Darstellung der a: zur Messung verwendeten Spule, b: Röntgenaufnahme der Spule.	40
Abbildung 22: ap-pa-Switch zur Umkehr der Stromflussrichtung.....	41
Abbildung 23: Manometer .....	44
Abbildung 24: Darstellung der Stromflussrichtung für die Prae-Untersuchungen, die Intervention (=QPS) und die Post-Messungen exemplarisch an einer biphasischen Pulsform bestehend aus einer Vollwelle mit initialer positiver Polarität für die Stromflussrichtung ap im Gehirn und initialer negativer Halbwelle für die Stromflussrichtung pa im Gehirn.....	46
Abbildung 25: Stimulationsmuster, dargestellt ist ein biphasischer Puls mit einer Länge von 160µs und beispielhaft das Stimulationsprotokoll P1 mit 360 Quattropulsen (=1440 Stimuli); ISI = Interstimulusintervall = 1.5ms und einem IBI= Interburstintervall = 200ms.....	47
Abbildung 26: Darstellung der CFB des 1mV-Zielbereichs (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap.....	49
Abbildung 27: Darstellung der CFB des 1mV-Zielbereichs (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap.....	50
Abbildung 28: Darstellung der CFB des 1mV-Zielbereichs (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap.....	51

Abbildung 29: Darstellung der RMT (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap (Stern bedeutet signifikante Änderung im Vergleich zum Prae-Wert) sowie Darstellung der Zwischengruppenanalyse mit Vergleich PA zu AP (Linie bedeutet signifikanter Unterschied zwischen PA und AP) .....	52
Abbildung 30: Darstellung der RMT (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap (Stern bedeutet signifikante Änderung im Vergleich zum Prae-Wert) und Darstellung der Zwischengruppenanalyse mit Vergleich PA zu AP (Linie bedeutet signifikanter Unterschied zwischen PA und AP). .....	53
Abbildung 31: Darstellung der RMT (Mittelwerte und SEM) im Zeitverlauf für die Stromflussrichtungen pa und ap (Stern bedeutet signifikante Änderung im Vergleich zum Prae-Wert) und Darstellung der Zwischengruppenanalyse mit Vergleich PA zu AP (Linie bedeutet signifikanter Unterschied zwischen PA und AP). .....	53
Abbildung 32: Darstellung der Effekte der iTMS auf unterschiedliche Netzwerke und MEP, die durch TMS aktiviert werden, aus (Di Lazzaro et al., 2010).....	59
Tabelle 1: Probandenübersicht .....	41
Tabelle 2: Stimulationsprotokolle P1- P3 mit Angabe der Stromflussrichtung im Gehirn.....	46
Tabelle 3: Übersicht über die Absolutwerte der MEP-Amplituden des 1mV-Zielbereichs mit Angabe der Mittelwerte und der SD in mV.....	54
Tabelle 4: Übersicht über die Absolutwerte der RMT mit Angabe des Mittelwerts und der SD in % MSO.....	54

## 8.2 Probandeninformation/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)?

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

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? \_\_\_\_\_

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?

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?  Ja  Nein

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 Prüfärztin in Druckbuchstaben

.....

Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfartes/der Prüfärztin**

### 8.3 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="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...malen:	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...etwas werfen:	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...eine Schere benutzen:	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...sich die Zähne putzen:	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...ein Messer benutzen (ohne Gabel):	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...einen Löffel benutzen:	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel):	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein

...ein Streichholz anzünden:	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel):	<input type="radio"/> Links   <input type="radio"/> Rechts   <input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein

Vielen Dank für Ihre Antworten!

## 8.4 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Carolin Haug  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Geburtsdatum: 29.12.1987

### Schulische Ausbildung

1994 – 1998: Grundschule Bayerisch Gmain  
 1998 – 2007: Karlsgymnasium Bad Reichenhall  
 06/2007: Abschluss der allgemeinen Hochschulreife, Note: 1,7

### Arbeit

Seit 01/2016: Assistenzärztin in der Kinderklinik Ravensburg

### Studium

2008 – 2015: Studium der Humanmedizin an der LMU München  
 09/2010: Abschluss des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
 04/2014: Abschluss des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
 06/2015: Abschluss des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung,  
 Gesamtnote: 2,0

### Praktisches Jahr

05/2014 – 09/2014: Wahltertial Pädiatrie:  
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
 Klinikum Dritter Orden München - Nymphenburg  
 09/2014 – 12/2014: Innere Medizin:  
 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU München  
 12/2014 – 04/2015: Chirurgie: Klinikum Traunstein

### Famulaturen

09/2011: Famulatur in der Anästhesiepraxis Dr. Schmidt, Dr. Schwagmeier, Dr. Heppe, Dr. Luxem in Aschaffenburg  
03/2012: Famulatur im Tibetan Delek Hospital in Dharamsala, Indien  
08/2012: Famulatur in der Kardiologie im Klinikum Großhadern in München  
03/2013: Famulatur in der Allgemeinarztpraxis Dr. Jochen Pöller in München

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. V. Mall, dem Leiter des Sozialpädiatrischen Zentrums der TU München, für die Bereitstellung der Doktorarbeit danken. Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Nikolai Jung, der mit viel Hingabe mich sowohl bei den Messungen im Forschungszentrum Garching unterstützte, als auch immer beratend bei den Auswertungen, der Interpretation der Ergebnisse und bei jeglichen Fragen zur Doktorarbeit zur Seite stand. Auch bei Dr. Bernhard Gleich und seiner Arbeitsgruppe im Institut für Medizintechnik der TU München (IMETUM) möchte ich mich herzlich bedanken. Nur mittels ihres handgefertigten Magnetstimulators konnte die Durchführung der Experimente realisiert werden. Selbstverständlich danke ich auch dem IMETUM für die Bereitstellung der Messgeräte und des Raumes im Forschungszentrum Garching. Von unschätzbarem Wert war die Unterstützung und Begleitung meiner Eltern vom Schulbeginn bis zum Abschluss des Studiums sowie der Doktorarbeit, denn ohne sie wäre dieser Weg nicht möglich gewesen. Daher danke ich ihnen von ganzem Herzen.