

Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

**Induktion neuronaler Plastizität  
im menschlichen primär motorischen Kortex  
mit Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation  
mit doppelter Sinusvollwelle**

Anke Kalb

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation: 1. Prof. Dr. Volker Mall  
2. apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Die Dissertation wurde am 09.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2021 angenommen.

**To my South African family**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Neuronale Plastizität.....	1
1.1.1 LTP und LTD als Formen der Plastizität.....	3
1.2 Transkranielle Magnetstimulation.....	5
1.2.1 Entstehungsgeschichte der TMS und ihre heutige Anwendung.....	5
1.2.2 Neurophysiologische und technische Grundlagen.....	6
1.2.3 Technische Einflussfaktoren auf die Effizienz der TMS.....	7
1.2.4 Stimulationsprinzipien.....	10
1.2.5 TMS-induzierte deszendierende Erregungswellen.....	16
1.3 Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle.....	19
2 Zielsetzung der Studie und Hypothese.....	23
3 Material und Methoden.....	24
3.1 Aufbau der Experimente.....	24
3.2 Probanden.....	24
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
3.3 Technische Grundlagen.....	27
3.3.1 Stromflussrichtung.....	27
3.3.2 Stimulatoren.....	28
3.3.3 Magnetspule.....	30
3.3.4 Elektromyographie.....	31
3.3.5 Stimulations- und Schwellensoftware.....	33
3.4 Ablauf der Experimente.....	33
3.4.1 Voruntersuchung.....	35
3.4.2 Intervention.....	37
3.4.3 Nachuntersuchung.....	38
3.5 Auswertung der Daten.....	39

4	Ergebnisse.....	40
4.1	Vergleich von DSqTBS_AP und DSqTBS_PA.....	40
4.1.1	DSqTBS mit ISI 1,5_200 in AP- und PA-Richtung (n = 10).....	42
4.1.2	DSqTBS mit ISI 5_200 in AP- und PA-Richtung (n = 10).....	44
4.1.3	DSqTBS mit ISI 50_200 in AP- und PA-Richtung (n = 9).....	46
5	Diskussion .....	48
5.1	DSqTBS in I-Wellen Periodizität (ISI 1,5 ms).....	48
5.2	DSqTBS außerhalb der I-Wellen Periodizität.....	54
5.2.1	DSqTBS mit einem ISI 5 ms.....	54
5.2.2	DSqTBS mit einem ISI von 50 ms.....	56
5.3	Schwellenveränderungen nach DSqTBS .....	57
5.4	DSqTBS im Vergleich mit anderen Stimulationsprotokollen.....	58
5.5	Kritische Beurteilung.....	61
6	Zusammenfassung.....	65
7	Literaturverzeichnis .....	V
8	Anhang.....	XIX
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	XIX
8.2	Tabellenverzeichnis .....	XX
8.3	Anlagen .....	XX
8.3.1	Edinburgh Handedness Inventory.....	XX
8.3.2	Einverständniserklärung.....	XXI
8.3.3	Case Report Form .....	XXV
8.4	Danksagung.....	XXIX

# Abkürzungsverzeichnis

A/mA	elektrische Stromstärke in Ampere/Milliampere
ADM	Musculus abductor digiti minimi
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
AMT	aktive motorische Schwelle
ANOVA	Varianzanalyse
AP	anteroposterior
APB	Musculus abductor pollicis brevis
F	elektrische Kapazität in Farad
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cm/mm	Länge in Zentimeter/Millimeter
CRF	case report form
cTBS	kontinuierliche Theta Burst Stimulation
DSqTBS	Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle
DSqTBS_AP	anteroposteriore double-sine Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation
DSqTBS_PA	posteroanteriore double-sine Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation
D-Welle	direkte Welle
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
Hz/kHz	Frequenz in Hertz/Kilohertz
IBI	Interburstintervall
ID	Identifikationsnummer
i.e.	id est
IGBT	insulated gate bipolar transistor
imTBS	intermediäre Theta Burst Stimulation
ISI	Interstimulusintervall
iTBS	intermittierende Theta Burst Stimulation
I-Welle	indirekte Welle
J	Energie in Joule
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
m	männlich
M1	menschlicher primär motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
MSO	maximal stimulator output
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

PA	posteroanterior
post1	Nachuntersuchung 2 bis 5 min nach Interventionsende
post2	Nachuntersuchung 15 min nach Interventionsende
post3	Nachuntersuchung 30 min nach Interventionsende
post4	Nachuntersuchung 60 min nach Interventionsende
pre	Voruntersuchung
QPS	Quadro-Pulse Stimulation
qTBS	Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit einfacher Sinusvollwelle
qTBS_AP	anteroposteriore Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation
qTBS_PA	posteroanteriore Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation
rmANOVA	ANOVA mit Messwiederholung
RMT	relaxierte motorische Schwelle
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s/ms/ $\mu$ s	Zeit in Sekunde/Millisekunde/Mikrosekunde
ST	sensorische Schwelle
STDP	spike-timing dependent plasticity, zeitabhängige Plastizität
T	magnetische Flussdichte in Tesla
TBS	Theta Burst Stimulation
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
V	elektrische Spannung in Volt
w	weiblich

# 1 Einleitung

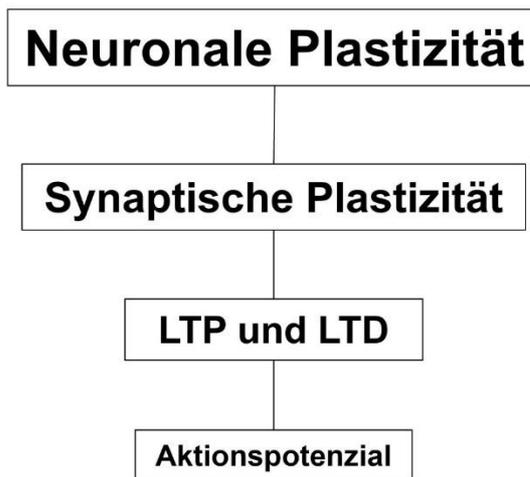
Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive und schmerzlose Methode der Stimulation des menschlichen Gehirns, die es möglich macht, kortikale Neurone fokal und transsynaptisch durch den intakten Schädel hindurch zu erregen (Ziemann et al., 1995, Hamada et al., 2007, Huang et al., 2005, Rossini et al., 2015). Über die Ableitung motorisch evozierter Potenziale (MEP) am peripheren Zielmuskel und die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT) lässt sich unter anderem die lokale Erregbarkeit des menschlichen primär motorischen Kortex (M1) evaluieren sowie durch bestimmte Pulsabfolgen die Erregbarkeit des M1 modulieren (Pascual-Leone et al., 1998, Fitzgerald et al., 2002a, Rossini et al., 2015, Jung et al., 2016).

Verschiedene Parameter beeinflussen die Effekte der transkraniellen Magnetstimulation. So sind diese unter anderem von der Pulswellenkonfiguration (Kammer et al., 2001, Niehaus et al., 2000, Jung et al., 2012), der Stromflussrichtung im Gehirn (Jung et al., 2016, Werhahn et al., 1994, Di Lazzaro et al., 2003a) und der Spulenform (Rosler et al., 1989) abhängig. Zusätzlich können die Dauer, die Frequenz und die Stimulationsintensität sowie die interventionsabhängige Anzahl der einzelnen Stimuli variiert werden. Diese Faktoren nehmen Einfluss auf die lokale Erregbarkeit des menschlichen motorischen Kortex und die Induktion der neuronalen Plastizität mittels transkranieller Magnetstimulation (Huang et al., 2005, Maeda et al., 2000a, Di Lazzaro et al., 2003a, Hoogendam et al., 2010).

## 1.1 Neuronale Plastizität

Neuronale Plastizität ist die Fähigkeit des Zentralnervensystems und der Synapsen sich in Abhängigkeit von ihrer Nutzung anatomisch und funktionell sowie auf molekularer und zellulärer Ebene anzupassen (Yuste and Bonhoeffer, 2001). Diese kortikale Neuorganisation erfolgt in Abhängigkeit der individuellen Anforderungen und Erfahrungen (Elbert et al., 1995) und ist eine wesentliche Folge aller neuronaler Aktivität (Pascual-Leone et al., 2005).

Der neuronalen Plastizität unterzuordnen ist die synaptische Plastizität, welche aktivitätsabhängige Änderungen beschreibt (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: Übersicht zur Plastizität (nach Heckmann and Dudel, 2011):**

Mit Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) werden zwei Arten synaptischer Plastizität unterschieden. Beide zeigen längerfristige Veränderungen der synaptischen Übertragung und gelten somit als mögliche Mechanismen des Lernens. Es erfolgt die Auslösung eines LTP über eine hochfrequente Serie von Aktionspotenzialen. Dem gegenüberzustellen ist eine LTD, eine lang andauernde Depression in der Effizienz der synaptischen Übertragung. Beide werden durch einen postsynaptischen Calciumeinstrom ausgelöst.

Das Modulieren von synaptischer Plastizität bedeutet Lernen (Hebb, 1949). Die synaptische Plastizität kann in die funktionelle und strukturelle Plastizität unterschieden werden. Eine funktionelle Beeinflussung der synaptischen Plastizität kann durch prä- und postsynaptische Mechanismen stattfinden (Feldman, 2009, Cirillo et al., 2017). Präsynaptisch kommt es beispielsweise zu einer vermehrten Ausschüttung von Transmittern oder der Änderung der Wiederaufnahmegeschwindigkeit. Postsynaptisch wird die Dichte der Rezeptoren reguliert. Auf struktureller Ebene können die Anzahl und Organisation der Synapsen verändert werden. Die Wechselwirkungen von prä- und postsynaptischen Aktionspotentialen an einem Neuron führen durch funktionelle und strukturelle Veränderungen zu einer Änderung der synaptischen Wirksamkeit und sind bidirektional (Citri and Malenka, 2008, Sjostrom et al., 2008). Das bedeutet, dass die Richtung der Plastizität sich in strenger Abhängigkeit der Stimulationsrichtung zeigt. Unterschiedliche Stromflussrichtungen können zu verschiedenen Ausprägungen von Hemmung oder Bahnung führen.

Diese Veränderungen der synaptischen Übertragung im Sinne von Bahnung (Langzeitpotenzierung, LTP) (Bliss and Lomo, 1973) und Hemmung (Langzeitdepression, LTD) werden als neuronale Grundlage für Lernen und die Gedächtnisbildung angesehen (Abbott and Nelson, 2000). Die Langzeitpotenzierung ist die plötzliche und lang anhaltende Steigerung synaptischer Effizienz nach einer kurzen Serie hochfrequenter Stimulation (Bliss and Lomo, 1973). Es werden die akuten, während der Stimulation auftretenden Effekte und die lang anhaltenden Konditionierungseffekte differenziert. Letztere beinhalten die Änderung der lokalen Erregbarkeit und Aktivität der Synapse sowie die funktionelle Vernetzung zwischen

Hirnregionen (Lee et al., 2003b). Synaptische Plastizität ist Input-spezifisch, assoziativ, bidirektional, lang anhaltend, schnell entwickelnd, voll reversibel und abhängig vom N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor (Delvendahl et al., 2012, Ziemann et al., 2004, Hamada et al., 2008, Bliss and Collingridge, 1993).

Veränderungen der Strukturen und Funktionen im menschlichen Gehirn können mittels transkranieller Magnetstimulation sichtbar gemacht werden. Beim Menschen kann die synaptische Plastizität durch bestimmte TMS-Protokolle induziert und durch MEP-Amplitudenveränderungen demonstriert werden (Ziemann et al., 1998a, Ridding and Ziemann, 2010). In Versuchsreihen mit transkranieller Magnetstimulation werden motorisch evozierte Potentiale mittels Elektromyographie (EMG) in der Vor- und Nachuntersuchung aufgezeichnet und ausgewertet. Die Größe der elektromyographisch-aufgezeichneten Antwort auf einen singulären TMS-Puls dient zur Objektivierung der Veränderungen kortikaler Erregbarkeit (Huang et al., 2005). Bei Menschen spricht man von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität, da die Dauer der Effekte Veränderungen der synaptischen Plastizität zur Folge haben zu scheint. Der Aktivitätszustand vor der Stimulation hat einen Einfluss auf den eigentlichen Stimulationseffekt. So kann die transkranielle Magnetstimulation bei gleichem Stimulationsprotokoll unterschiedliche Effekte im Sinne von Bahnung und Hemmung hervorrufen. Dieses Phänomen wird als Metaplastizität bezeichnet. Das bedeutet, dass die neuronale Plastizität durch den Erregungszustand der Nervenzellen vor, während und nach der TMS beeinflussbar ist. So ist eine Bahnung besonders dann gut zu induzieren, wenn das neuronale Netzwerk zum Interventionszeitpunkt gut erregbar ist (Hess et al., 1996). Auch können die Effekte der verschiedenen Protokolle aufgrund von vorausgegangener Voraktivierung des Gehirns (Gentner et al., 2008), dem Probandenalter (Muller-Dahlhaus et al., 2008), der Tageszeit (Sale et al., 2008), dem Menstruationszyklus (Inghilleri et al., 2004) und genetischen Faktoren (Cheeran et al., 2008) variieren.

### **1.1.1 LTP und LTD als Formen der Plastizität**

Studien an verschiedenen Regionen des tierischen und menschlichen Gehirns haben gezeigt, dass chemische Synapsen in der Lage sind, sich in Reaktion auf die verschiedenen TMS-Protokolle nachhaltigen Veränderungen in der Wirksamkeit zu unterziehen (Bliss and Cooke, 2011).

Unter den lang anhaltenden Konditionierungseffekten der TMS wird eine der Langzeitpotenzierung- und Langzeitdepression-ähnlichen Plastizität, die eine dauerhafte Veränderung der synaptischen Stärke darstellen, verstanden. Eine Potenzierung wurde erstmals durch eine elektrische Stimulation bei anästhesierten Kaninchen induziert (Bliss and Lomo, 1973). Ableitungen der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) zeigten eine anhaltende Steigerung der synaptischen Übertragung nach hochfrequenter tetanischer Stimulation (Bliss and Cooke, 2011).

Diese Steigerung konnte bei Ratten für eine Dauer von bis zu einem Jahr beobachtet werden (Abraham et al., 2002). Die LTP ist eine Form von aktivitätsabhängiger und Input-spezifischer Plastizität (Malenka and Nicoll, 1999), welche zu einer anhaltenden Steigerung der synaptischen Übertragung führt (Bliss and Cooke, 2011). Dem gegenüberzustellen ist die LTD, bei der es zu einer reduzierten Wirksamkeit der synaptischen Übertragung kommt. LTP und LTD werden über NMDA-Rezeptoren induziert (Huang et al., 2008, Ziemann et al., 2008).

Der NMDA-Rezeptor ist ein spannungsabhängiger ionotroper Glutamatrezeptor, der von einem extrazellulären Magnesiumion blockiert ist (Kandel, 2000, S. 212, Malenka and Nicoll, 1999). Er koexistiert zusammen mit dem Aminomethylphosphonsäure (AMPA)-Rezeptor an der Postsynapse. Beide Rezeptoren werden durch die Bindung von präsynaptisch freigesetztem Glutamat aktiviert (Malenka and Nicoll, 1999). Nach der Bindung von Glutamat wird der AMPA-Rezeptor für Natriumionen durchlässig und eine geringfügige Depolarisation des postsynaptischen Neurons wird ausgelöst. Gleichzeitig bindet Glutamat auch an den postsynaptischen, durch Magnesium blockierten, NMDA-Rezeptor. Das EPSP wird unter diesen Umständen nur durch den AMPA-Rezeptor vermittelt (Malenka and Nicoll, 1999). Kommt es zu einer größeren postsynaptischen Depolarisation und einem gesteigerten Natriumeinstrom durch den AMPA-Rezeptor, wird der Magnesiumblock im NMDA-Rezeptor gelöst (Collingridge, 2003, Nowak et al., 1984). Es kommt zu einem postsynaptischen Calciumeinstrom, der als Auslöser für synaptische Plastizität fungiert (Bear and Malenka, 1994, Thibbom, 2007) und eine zentrale Stellung bei der LTP- und LTD-Induktion einnimmt (Sjostrom et al., 2008). So wird eine LTD auch über die Zunahme des postsynaptischen Calciums, das NMDA-Rezeptor abhängig ist, aber die LTP-Schwelle nicht erreicht, induziert (Malenka and Nicoll, 1993). Die Induktion von LTP und LTD ist abhängig vom postsynaptischen Level der Depolarisation (Artola et al., 1990).

Aktivierende Enzyme wie die cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP)-abhängige Kinase und die Calcium Calmodulin-abhängige Kinase 2 sind essenziell für die NMDA-abhängige Form der Induktion von LTP (Malenka and Nicoll, 1999). Sie erkennen direkt und indirekt Calciumspiegelerhöhungen und phosphorylieren Proteine, wie die AMPA-Rezeptoren (Lee et al., 2003a), die in die LTP-Expression involviert sind. Die phosphorylierten Proteine können dann unter anderem zu Erhöhungen der Kanalleitfähigkeit führen. Neurotransmitter und die Aktivierung cAMP-abhängiger Signalwege in Neuronen haben eine regulatorische Rolle in der Langlebigkeit von synaptischer Plastizität (Bliss and Cooke, 2011). Aber auch die Calcium-Calmodulin-abhängige Kinase 2 und die Proteinkinase M $\zeta$ , eine atypische Isoform der Calciumabhängigen Kinase, sind entscheidend (Bliss and Cooke, 2011).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

### 1.2.1 Entstehungsgeschichte der TMS und ihre heutige Anwendung

Der Weg zur TMS führt über die Entwicklung der transkraniellen elektrischen Stimulation. Patrick A. Merton und H. Bert Morton entwickelten im Jahr 1980 einen elektrischen Stimulator, der durch den intakten Schädel über ultrakurze elektrische Hochspannungs-Kondensator-Reize die motorischen Areale des Gehirns elektrisch stimulieren konnte (transkranielle elektrische Stimulation, TES) (Merton and Morton, 1980). Es gelang ihnen einzelne Muskelzuckungen in den Extremitätenmuskeln auszulösen, was allerdings aufgrund der benötigten hohen Stimulationsintensitäten und der demzufolge gleichzeitigen Erregung von sensorischen Nervenendigungen für die Teilnehmer sehr schmerzhaft war (Kammer and Thielscher, 2003). Daraus folgend fertigte Anthony Barker im Jahr 1985 einen Magnetstimulator an, mit dem er schmerzfrei klar erkennbare Bewegungseffekte an Armen und Händen erzielte (Barker et al., 1985). Noch heute wird die Entwicklung Barkers als Geburtsstunde der transkraniellen Magnetstimulation gesehen.

Eine Weiterentwicklung der TMS über die Jahre blieb nicht aus. So war es ein großer Fortschritt Doppelreize und Salven anstatt der üblichen Einzelreize über repetitive Stimulatoren zu applizieren (repetitive TMS, rTMS). Durch die neuen Stimulatoren konnten die bestehenden Stimulationsprotokolle weiterentwickelt und neue, wie beispielsweise erst kürzlich die sogenannte Theta Burst Stimulation (TBS) (Huang et al., 2005), eingeführt werden. Heutzutage findet die transkranielle Magnetstimulation in Forschung und Klinik verschiedenste Anwendungsgebiete. So wird sie in der Funktionsdiagnostik der kortikomotorischen Bahnen eingesetzt. Durch die Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit, welche definiert ist als die Gesamtlatenz von der Auslösung des Magnetreizes an der primär motorischen Hirnrinde bis zum abgeleiteten MEP, können Aussagen über die Funktion schwer zugänglicher Abschnitte des peripheren Nervensystems gemacht werden. Eine pathologische Verlängerung der zentralmotorischen Leitungszeit zeigt sich bei myelinisierenden und axonalen Schäden, die im Rahmen von Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose, dem Apoplex und Morbus Parkinson auftreten (Rossini et al., 2015).

Aber auch die Physiologie des Gehirns und das sensorische, motorische und kognitive Brainmapping in Ort und Zeit stellen wichtige Forschungsthemen dar. Unter Brainmapping wird die Kartierung kortikomuskulärer Projektionen mit der Erstellung einer funktionellen Erregbarkeitskarte für einen Zielmuskel verstanden. Die Karte wird durch Verschieben am effektivsten mit einer achtförmigen Magnetspule (Wassermann et al., 1992) auf der Oberfläche des Schädels und unter Ableitung der daraus ausgelösten MEP erstellt. Dabei kommt es zu einer räumlichen Entsprechung der Aktivierungsmaxima bei darstellenden MEP-Karten und funktioneller Bildgebung (Classen et al., 1998). Ihren klinischen Nutzen findet die Magnetstimulation in Diagnostik und Therapie oft in Verbindung mit Magnetresonanztomographie,

Positronenemissionstomographie und Elektroenzephalographie (EEG) bei Krankheitsbildern wie der Multiplen Sklerose, dem Schlaganfall, dem Morbus Parkinson und psychiatrischen Erkrankungen. Da viele psychiatrische und neurologische Krankheiten mit einer pathologischen Änderung der kortikalen Erregbarkeit zusammenhängen (Wassermann and Lisanby, 2001), welche die Hirnfunktion signifikant beeinträchtigt (Pötter et al., 2005), kann die TMS als direkte Therapiemöglichkeit und auch als Objektivierung der stattgefundenen Therapie, durch die Aufzeichnung von MEP und der Bestimmung der Phosphenschwelle (Pötter et al., 2005), einer Erkrankung dienen. Hierbei werden die bahnenden (= fazilitierenden) und hemmenden (= inhibierenden) Effekte der Stimulation eines dysfunktionellen Systems voll ausgeschöpft und bedeutende Funktionsverbesserungen erzielt. Zum Einsatz kommen fazilitierende Protokolle bei Depressionen (Pötter et al., 2005), Läsionen bei zerebralen Insult (Khedr et al., 2005) und hypokinetischen Bewegungsstörungen. Hemmende Protokolle finden bei Tinnitus (Plewnia et al., 2007), Schizophrenie mit akustischen Halluzination (Pötter et al., 2005), Epilepsien (Tergau et al., 1999) und hyperkinetischen Bewegungsstörungen (Siebner et al., 1999) Anwendung.

### **1.2.2 Neurophysiologische und technische Grundlagen**

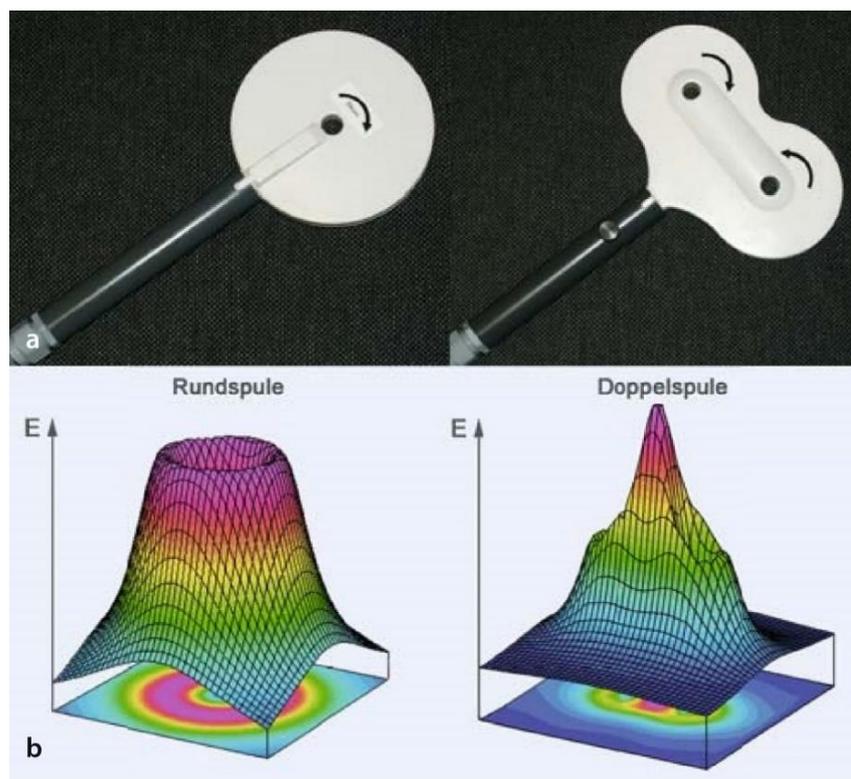
Eine der Schädeloberfläche in Verbindung mit einem Stimulator aufliegende Spule produziert ein zeitveränderliches magnetisches Feld senkrecht zur Spule (Rossini et al., 2015). Dieses hat eine Flussdichte von bis zu 2 Tesla sowie eine Dauer von 100 bis circa 400  $\mu$ s und induziert nach Faraday'schem Gesetz eine Spannung. Dabei nimmt die Stärke des Magnetfeldes mit dem Abstand der Spule zum stimulierenden Gewebe stark ab (Epstein et al., 1990). Das magnetische Feld ist in der Lage nahezu ohne Widerstandsverlust den intakten Schädel zu durchdringen und induziert senkrecht dazu ein elektrisches Feld mit Strömungen. Diese Strömungen verlaufen in umgekehrter Richtung zu denen in der Spule (Kammer and Thielscher, 2003, Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Durch Ladungsverschiebungen erfolgt die Aktivierung neuronaler Strukturen. Diese werden bei paralleler Ausrichtung des elektrischen Feldes und bei Intensitätsänderungen aufgrund von Distanz erregt. Außerdem kommt es zu einer Erregung an den Biegungen der neuronalen Strukturen, wenn das elektrische Feld nicht komplett parallel ausgerichtet ist (Hallett, 2007). Prinzipielle Zielstrukturen für die TMS sind parallel zur Kortexoberfläche verlaufende Axone von Pyramidenzellen und Faserbündel (Mills et al., 1992). Wird die Reizschwelle überschritten und kommt es zu einer entscheidenden Änderungsrate der Feldstärke entlang einer bestimmten Raumrichtung, führt dies zur Depolarisation und Auslösung eines Aktionspotenzials (Basser, 1994, Roth and Basser, 1990). Aktionspotentiale lassen sich in den Nervenzellen des Gehirns am besten auslösen, wenn das elektrische Feld vom Dendriten zum Axon fließt und einen auswärtsgerichteten Strom am Soma oder im Abschnitt des initialen Axonhügels induziert, der folglich die Zellmembran depolarisiert (Roth, 1994). Über periphere motorische Axone wird

dieses über die Vorderhornzellen zum Zielmuskel weitergeleitet und löst dort als Summe aller peripheren motorischen Aktionspotentiale ein MEP aus (Rothwell et al., 1999), welches durch Oberflächenelektromyographie abgeleitet und dargestellt werden kann. Die Stärke des induzierten elektrischen Feldes, die Ausrichtung der Nervenzelle im elektrischen Feld, die Größe der Nervenzelle und die Membranerregbarkeit haben einen Einfluss auf den Effekt der transkraniellen Magnetstimulation (Amassian et al., 1987).

### 1.2.3 Technische Einflussfaktoren auf die Effizienz der TMS

#### 1.2.3.1 Spulentyp

Es gibt zwei verschiedene Arten von Magnetspulen (siehe Abbildung 2). Diese variieren in Form und Anzahl der Windungen. Die Windungen haben durch Summation einen Einfluss auf die erzeugten Feldanteile. Generell ist zu sagen, dass die Intensitäten und Fokalitäten der Spule mit der Tiefe abnehmen, aber sich durch die Größe der Spule und der applizierten Reizintensität steigern lassen (Terao and Ugawa, 2002).



**Abbildung 2: Rund- und Doppelspule (a) und ihr jeweils elektrisch induziertes Feld (b) (aus Siebner and Ziemann, 2007, S. 631):**

Bei der Rundspule sind die elektrischen Schleifen in der Peripherie am stärksten und nehmen zum Zentrum ab, sodass sie im direkten Spulenzentrum nicht mehr vorhanden sind. Dahingegen addieren sich bei der Doppelspule die elektrischen Felder und bilden das gemeinsame Maximum am Berührungspunkt beider Rundspulen.

Die Rundspule ist mit einem üblicherweise durchschnittlichen Durchmesser von 14 cm leistungsfähig (Terao and Ugawa, 2002), aber relativ ungenau in der Lokalisation und Fokalität

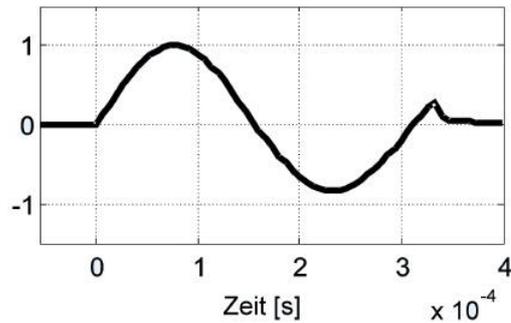
(Kammer and Thielscher, 2003). Die elektrischen Schleifen sind bei der Rundspule am stärksten in der Peripherie der Spule, nehmen zur Mitte hin ab und sind im direkten Zentrum nicht mehr vorhanden (siehe Abbildung 2). Das magnetisch und elektrisch induzierte Feld verhalten sich gegenläufig. Während das magnetische Feld im Zentrum der Spule sein Maximum findet, ist das elektrische Feld kreisförmig um die Spule anzufinden (Kammer and Thielscher, 2003). Das erklärt, warum direkt unterhalb des Zentrums keine Reizung stattfindet und es sich um ein kreisförmiges Stimulationsareal handelt. Vorteile der Rundspule sind die geringe Erwärmung während der Stimulation und die hohe Tiefenreichweite, welche im Durchschnitt bei 1,8 bis 2,1 cm liegt (Rudiak and Marg, 1994). Die Rundspule eignet sich bei der Platzierung über dem Vertex für die bihemisphärische Stimulation (Ray et al., 2002).

Die Doppelspule, auch Achterspule genannt, setzt sich aus zwei in einer Ebene liegenden Rundspulen, welche je einen Durchmesser von circa 9 cm haben, zusammen (Terao and Ugawa, 2002). Der Strom fließt erst durch die eine Teilspule und dann in gegenläufiger Stromflussrichtung durch die andere (Ueno and Matsuda, 1992). Die elektrischen Felder beider Spulen addieren sich und bilden ihr gemeinsames Maximum am Berührungspunkt der beiden Rundspulen (siehe Abbildung 2). Die Achterspule zeichnet sich durch eine bessere Fokalität aus (Rosler et al., 1989) und ist deshalb sehr gut für das Brainmapping geeignet (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Ein Nachteil der Achterspule ist, dass sie standardisiert mit Position und Winkel vom Untersucher am Kopf des Probanden gehalten werden muss und eine schlechtere Tiefenwirkung hat.

### **1.2.3.2 Pulswellenkonfiguration**

Es werden verschiedene Pulswellenkonfigurationen der Stimulation unterschieden: mono-, bi- und polyphasisch. Dabei zeigt sich, dass unterschiedliche Pulswellenkonfigurationen auch unterschiedliche neurophysiologische Effekte haben (Delvendahl et al., 2014, Pechmann et al., 2012, Peterchev et al., 2014).

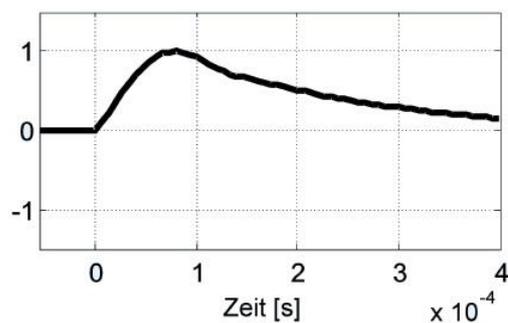
Die bi- und polyphasische Stimulation wird durch den Ersatz der Diode durch einen Thyristor möglich gemacht. Dieser Tausch hat zur Folge, dass die Schwingung minimal gedämpft wird, was zum Vorteil hat, dass ein großer Teil der abgegebenen Energie in den Kondensator zurückgespeist werden kann und es zu keiner Erwärmung der Spule kommt. Die dabei entstehende Wellenform ist die Sinusvollwelle mit einem natürlichen Polaritätswechsel (siehe Abbildung 3). Die höchste Wirksamkeit der biphasischen Welle wird dem zweiten und dritten Quadranten der Schwingung zugeschrieben, was durch die längere Dauer der Depolarisation erklärt wird (Maccabee et al., 1998, Sommer et al., 2006). Die biphasische Stimulation eignet sich besonders für schnelle Pulsabfolgen, wie sie bei der rTMS benötigt werden um Neurone bei kleinen Stimulationsintensitäten und hohen Schwellen stabil zu aktivieren (Niehaus et al., 2000).



**Abbildung 3: Spulenstrom eines biphasischen Pulses (aus Kammer and Thielscher, 2003):**

Form einer Sinusvollwelle mit natürlichem Polaritätswechsel.

Bei der monophasischen Stimulation wird die natürliche Schwingung der abgegebenen Stimulationswelle durch eine Diode und einen Widerstand so gedämpft, dass diese nach der ersten Viertelwelle abklingt (siehe Abbildung 4). Dies hat zum Nachteil, dass viel Energie in Wärme umgewandelt wird. Nur der Aufstrich der Welle führt zu einer neuronalen Stimulation und ist so ausschlaggebend für die induzierten Effekte (Rossini et al., 2015). Während der Stimulation kommt es zu keiner Polaritätsänderung.



**Abbildung 4: Spulenstrom eines monophasischen Pulses (aus Kammer and Thielscher, 2003):**

Die natürliche Schwingung wird so gedämpft, sodass diese nach einer Viertelwelle abklingt und es zu keiner Polaritätsänderung kommt.

Im Vergleich beider Wellenkonfigurationen erweist sich die biphasische Stimulation als effektiver (Kammer et al., 2001, Niehaus et al., 2000). Zum einen hat sie niedrigere Schwellen (Sommer et al., 2006), erzeugt aber auch relativ zum Stimulatoroutput höhere MEP-Amplituden als die monophasische Stimulation (Niehaus et al., 2000), was dem Richtungswechsel zugrunde liegt, der für eine höhere Neuronenrekrutierung verantwortlich ist (Sommer et al., 2013).

Noch häufigere Richtungswechsel können mit einer neu entwickelten Wellenkonfiguration erreicht werden. Die Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle, welche auf vorangegangene Stimulationsprinzipien aufbaut und bisher noch nicht untersucht ist, verspricht die Induktion neuronaler Plastizität im menschlichen primär motorischen Kortex (Pechmann et al., 2012).

#### **1.2.4 Stimulationsprinzipien**

Prinzipiell kann die transkranielle Magnetstimulation mit Einzelpulsen oder Pulspaaren, die durch ein bestimmtes Intervall getrennt sind, appliziert werden (Rossi et al., 2009).

Bei der Single Pulse TMS, auch Einzelreiz- oder Einzelpulsstimulation genannt, wird ein mono- oder biphasischer einzelner Puls in einer unregelmäßigen Wiederholungsrate (Wassermann, 1998) von zum Beispiel 0,25 Hz von einem Stimulator abgegeben, der im Zielmuskel ein MEP erzeugt, welches durch Elektromyographie aufgezeichnet werden kann. Die Einzelreizstimulation eignet sich besonders für die klinisch neurophysiologische Funktionsdiagnostik der kortikospinalen motorischen Bahnen. Dort dient sie unter anderem zur Aufzeichnung von Reizschwellen- und Amplitudenänderungen vor, während und nach einer Intervention mit interventioneller TMS. Mithilfe der intensitätsabhängigen Einzelreizstimulation ist es zudem aber auch möglich fokale Effekte im Millisekundenbereich im Gehirn auszulösen. So kann beispielsweise durch okzipital applizierte Reize die visuelle Wahrnehmung beeinflusst werden (Amassian et al., 1989). Trotz einer unregelmäßigen Wiederholungsrate von Einzelreizen besteht bei vorbestehender Epilepsie ein Risiko für Krampfanfälle, das insgesamt jedoch als sehr gering zu erachten ist (Classen et al., 1995, Rossi et al., 2009).

##### **1.2.4.1 Stimulationsprotokolle**

Verschiedene Stimulationsprotokolle finden mittels transkranieller Magnetstimulation Anwendung bei der Plastizitätsinduktion. Plastizität ist die Fähigkeit des Nervensystems auf wiederholte Reize mit synaptischen, funktionellen und zellulären, anatomischen Veränderungen zu reagieren (Citri and Malenka, 2008). Dieser Umbau dient der Anpassung, der Funktionserhaltung und der Erweiterung.

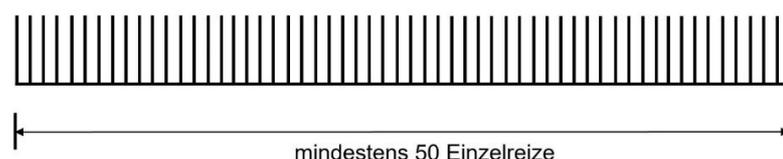
Unter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) wird eine Stimulation mit einer sich konstant wiederholenden kontinuierlichen Serie von Reizen verstanden, sodass mindestens 50 Einzelreize aufeinanderfolgen (Ziemann et al., 2008) (siehe Abbildung 5). So kommt es zu sich zeitlich wiederkehrenden Mustern, welche zu Bahnung oder Hemmung führen. Die repetitive Magnetstimulation bedient sich der mono- und biphasischen Stimulation und kann aufgrund der schnellen Abfolge von Pulsen Krampfanfälle auslösen (Wassermann, 1998).

Das Interstimulusintervall (ISI) ist das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Reizen und bestimmt die Frequenz eines Stimulationsprotokolls. In verschiedenen Studien wurde der Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die damit verbundenen Stimulationseffekte untersucht. So konnte die kortikale Erregbarkeit in Abhängigkeit des Interstimulusintervalls gesteigert oder gehemmt werden (Hamada et al., 2008). Unterschieden werden niedrig- und hochfrequente rTMS-Protokolle (Rossi et al., 2009). Niederfrequente rTMS-Protokolle mit 0,2 bis 1 Hz führen zu inhibitorischen Effekten in der Erregbarkeit (Chen et al., 1997), wohingegen hochfrequente

rTMS-Protokolle mit 5 bis 10 Hz zu faszinierenden Effekten (Pascual-Leone et al., 1994, Pascual-Leone et al., 1998) der kortikospinalen Erregbarkeit führen (Maeda et al., 2000a). Die niedrigfrequente Stimulation ist besonders abhängig von der Stimulationsintensität und führt zu relativ kleinen Effekten auf die kortikospinale Erregbarkeit (Fitzgerald et al., 2006). Diese inhibierenden Effekte auf die MEP-Amplitude spiegeln aber nicht zwangsläufig eine Zunahme der kortikalen Inhibition wider (Fitzgerald et al., 2006).

Zusätzlich zur konventionellen rTMS existieren die Doppelpuls-rTMS mit der repetitiven Applikation von festen Stimulipaaaren, die Theta Burst-rTMS als salvenartiges kontinuierliches oder diskontinuierliches Protokoll und die assoziative rTMS als gepaarte Stimulation zweier neuronaler Strukturen. Die MEP-Amplituden während der rTMS sind abhängig von der Frequenz und der Stimulationsintensität (Terao and Ugawa, 2002). Aber auch die Anzahl von abgegebenen Pulsen ist von Bedeutung für die MEP-Größe (Maeda et al., 2000a) und Dauer der Effekte (Touge et al., 2001). So führt eine 1 Hz Stimulation zu länger anhaltenden inhibierenden MEP-Ergebnissen, wenn die Länge der Pulsblöcke gesteigert (Maeda et al., 2000a) und die Stimulationsintensität höher ist (Fitzgerald et al., 2002b). Ausschlaggebend sind aber nicht nur diese Faktoren. So konnte gezeigt werden, dass das Zeitintervall zwischen den Stimuli mit zum rTMS-Effekt beiträgt (Fitzgerald et al., 2006). Vergleichsweise führt eine Stimulation mit rTMS zu Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit bevorzugt im Sinne von MEP-Größenänderungen als der motorischen Ruheschwelle (Fitzgerald et al., 2006).

Neuronavigation kann die Effektivität von rTMS durch die Kombination mit einer Bildgebung erhöhen (Ahdab et al., 2010). Beispielsweise kann bei einer Epilepsie das betroffene Gebiet mit funktioneller Magnetresonanztomographie dargestellt und die Stimulationseffekte im Sinne von ereigniskorrelierten Potentialen und motorischen Effekten erfasst werden (Bliss and Cooke, 2011).



**Abbildung 5: Repetitive transkranielle Magnetstimulation (nach Ziemann et al., 2008):**

Eine konstant sich wiederholende Serie von mindestens 50 Einzelreizen führt zu Bahnung oder Hemmung. Das Interstimulusintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Reizen bestimmt die Stimulationsfrequenz.

Die Paired-Pulse Stimulation oder auch Doppelpulsstimulation dient zur Untersuchung und Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch lokale faszinierende und inhibierende kortikokortikale Netzwerke (Rossini et al., 2015). Bei dieser Art von Stimulation wird ein konditionierender Reiz und ein Testreiz abgegeben (siehe Abbildung 6). Durch das Variieren des Interstimulusintervalls, der Stimulationsintensität und der Stromflussrichtung der Pulse kommt es aufgrund von Interaktionen entweder zu einer Bahnung oder einer Hemmung der

motorisch evozierten Potentiale.

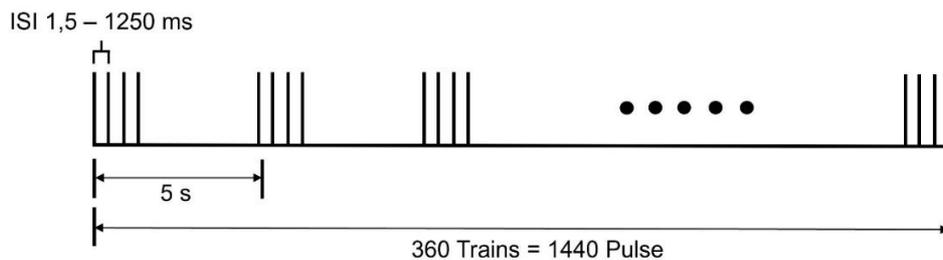
So kommt es beispielsweise bei einer Stimulation mit zwei überschwelligen Stimuli bei Interstimulusintervallen von 60 bis 200 ms zu einer intrakortikalen Hemmung und von 10 bis 30-40 ms zu einer intrakortikalen Bahnung (Claus et al., 1992, Valls-Sole et al., 1992). Die Doppelpulsstimulation kann auch repetitiv angewendet werden. Eine 30-minütige Paired-Pulse Stimulation mit gleicher Stimulationsintensität beider Pulse bei I-Wellen Periodizität steigert während und bis 10 min nach der Intervention kontinuierlich die kortikospinale Erregbarkeit auf kortikalem Level (Thickbroom et al., 2006). Im Gegensatz dazu führt eine Verlängerung des Interpulsintervalls auf 2 ms zu einer Umkehrung der Stimulationseffekte und stellt ein LTD-ähnliches Protokoll dar (Cash et al., 2013). Es wird angenommen, dass es zu einer Abnahme der kortikomotorischen Erregbarkeit kommt, die aber nicht einer Steigerung der intrakortikalen Inhibition zugrunde liegt (Cash et al., 2013).



**Abbildung 6: Paired-Pulse Stimulation (nach Sommer et al., 2001):**

Abgabe eines konditionierenden Reizes, welcher von einem Testreiz gefolgt wird. Das Interstimulusintervall, die Intensität und die Stromflussrichtung der Pulse im menschlichen Kortex sind variabel und bestimmen Bahnung und Hemmung.

Die klassische Quadro-Pulse Stimulation (QPS) besteht aus vier monophasischen Pulsen gleicher Intensität mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms, die alle 5 s wiederholt werden (= Train/Burst) (Hamada et al., 2007) (siehe Abbildung 7). Da sich eine Intervention aus rTMS-Einzelpulsen als hoch variabel in ihrer Reproduzierbarkeit herausgestellt hat (Maeda et al., 2000b) und die Anzahl von Pulsen pro Burst ein sehr potenter Faktor für die Beeinflussung der synaptischen Plastizität im Hippocampus ist (Nakao et al., 2004), soll durch diese Pulsabfolge eine gesteigerte Effektivität neuronaler Plastizität induziert werden. Der Stimulationseffekt wird stark von der Anzahl von Trains beeinflusst, wohingegen die Stimulationsintensität eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. 360 Trains, welche einer Gesamtheit von 1440 abgegebenen Stimuli entsprechen, induzieren eine anhaltende MEP-Fazilitierung. LTP- und LTD-ähnliche Plastizität kann hervorgerufen werden indem das Interstimulusintervall zwischen den vier abgegebenen Pulsen im Bereich von 1,5 bis 1250 ms variiert wird. Kurze Intervalle zwischen den Stimuli führen zu einer Fazilitierung der Potenziale und lange Intervalle zu einer Hemmung (Hamada et al., 2008). Eine Quadro-Pulse Stimulation ist effektiver als eine Paired-Pulse Stimulation (Hamada et al., 2007).

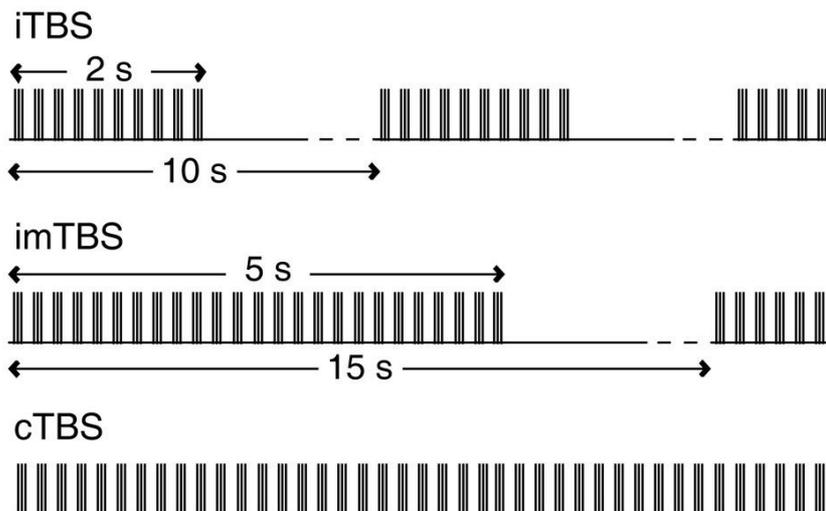


**Abbildung 7: Quadro-Pulse Stimulation (nach Hamada et al., 2007):**

Eine Gesamtheit von 1440 Stimuli, die in 360 Trains als Abfolge von vier monophasischen Pulsen von gleicher Intensität mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 1,5 ms bis 1250 ms und einem Interburstintervall von 5 ms abgegeben werden.

Die Theta Burst Stimulation (TBS) ist ein salvenartiges rTMS-Protokoll. Sie besteht aus kurzen und hochfrequenten Bursts mit drei Pulsen mit 50 Hz (= 20 ms), welche in Abständen von 200 ms (= 5 Hz), also innerhalb der Theta-Frequenz, abgegeben werden (Huang et al., 2005). Die Abgabe der Bursts in dieser hohen Frequenz ist wichtig für das lange Anhalten der Stimulationseffekte nach der Intervention, denn die Anzahl der abgegebenen TMS-Pulse steigert die Effektdauer und ist ein wirksamer Faktor für die Induktion synaptischer Plastizität (Hoogendam et al., 2010), was auch im Tierexperiment im Hippocampus gezeigt werden konnte (Nakao et al., 2004).

Es werden drei Applikationsarten unterschieden: kontinuierlich (cTBS), intermittierend (iTBS) und intermediär (imTBS) (siehe Abbildung 8). Alle drei Theta Burst Stimulationsarten bedienen sich der Stimulation im zuvor beschriebenen Muster. Bei der kontinuierlichen TBS werden ununterbrochen Stimuli über eine Dauer von 40 s abgegeben. Gegensätzlich dazu setzt sich die intermittierende TBS aus einer 2 s langen Stimulationsphase mit anschließender Pause und der Wiederholung dieser periodischen Stimulation mit Abständen von 10 s zusammen. Aufgrund der Unterbrechungen dauert die Stimulation 190 s. Die intermediäre TBS variiert wiederum mit diesen Werten und besteht aus einer 5 s langen Abfolge von Theta Burst Stimuli, welche 15 sekundlich wiederholt wird. Sie hat eine Länge von 110 s. Bei allen drei Applikationsarten werden pro Protokoll 600 Stimuli abgegeben. Dabei führt die kontinuierliche Applikation zu einer Inhibition und die intermittierende zu einer Fazilitierung der MEP. Eine Fazilitierung wird hierbei schneller als eine Depression induziert (Huang et al., 2005). Für eine große Effizienz spricht, dass niedrige Stimulationsintensitäten und kurze Stimulationsdauern ausreichend sind um Ergebnisse zu erzielen.

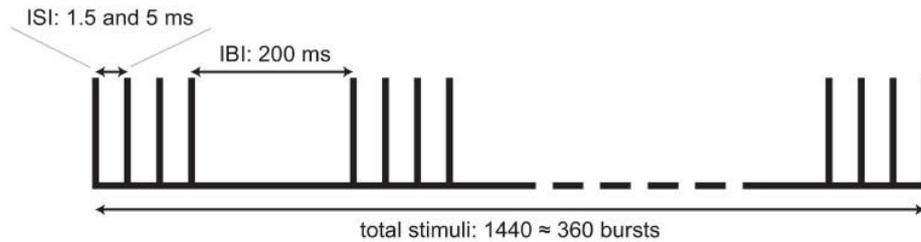


**Abbildung 8: Theta Burst Stimulation (aus Huang et al., 2005):**

Salvenartige repetitive TMS aus hochfrequenten Bursts mit je drei Pulsen mit 50 Hz, welche in Abständen von 200 ms (= Theta-Frequenz) appliziert werden. Pro Protokoll werden 600 Stimuli abgegeben. Unterschieden wird in intermittierende (iTBS), intermediäre (imTBS) und kontinuierliche (cTBS) Theta Burst Stimulation.

iTBS: 2 s Stimulationsphase mit anschließender Pause, Stimulationswiederholung in Abständen von 10 s, Stimulationsdauer 190 s. imTBS: 5 s Stimulationsphase mit anschließender Pause, Stimulationswiederholung in Abständen von 15 s, Stimulationsdauer 110 s. cTBS: kontinuierliche Abgabe von TBS ohne Pause, Stimulationsdauer 40 s.

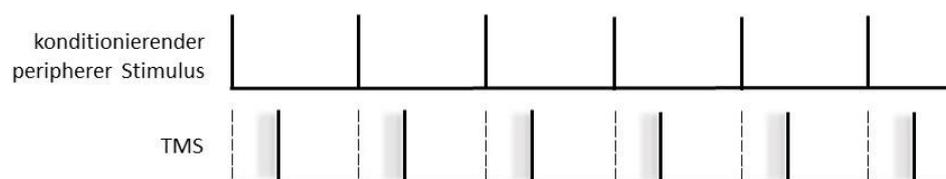
Die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation (qTBS) ist aufbauend auf die Ergebnisse und Erkenntnisse der Quadro-Pulse (Hamada et al., 2007) und der Theta Burst Stimulation (Huang et al., 2005). Durch das Zusammenführen dieser Stimulationsprinzipien ist ein neues hochfrequentes rTMS-Protokoll entstanden. Mit unterschwelliger biphasischer qTBS-Stimulation und Interstimulusintervallen von 666 Hz und 200 Hz (siehe Abbildung 9) und anteroposteriorer (AP) sowie posteroanteriorer (PA) Stromflussrichtung können Veränderungen in der kortikospinalen Erregbarkeit hervorgerufen werden (Jung et al., 2016). Die qTBS besteht aus 1440 Quadri-Pulse Theta Burst-Pulsen, welche in 360 Bursts abgegeben werden. Ein Burst besteht aus 4 TMS-Pulsen, welche die Form einer einfachen Sinusvollwelle (single-sine) haben. Die Bursts werden durch ein Interburstintervall (IBI) von 200 ms getrennt. Nach der Stimulation mit einem ISI von 1,5 ms wurden bidirektionale Ergebnisse beobachtet. So führt eine Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation in PA-Richtung (qTBS\_PA) mit 666 Hz zu einer Hemmung und in AP-Stromfluss (qTBS\_AP) zu einer Fazilitierung der MEP-Amplituden. Die effektive Stromflussrichtung im Gehirn bestimmt bei I-Wellen Periodizität die Stimulationseffekte. Unabhängig von der Stromflussrichtung zeigt eine Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 200 Hz einen MEP-Amplituden Anstieg in AP- und PA-Stromflussrichtung, der bis zu 60 min nach der Stimulation anhält (Jung et al., 2016).



**Abbildung 9: Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation (aus Jung et al., 2016):**

Unterschwelliges Stimulationsprotokoll basierend auf QPS und TBS mit einer Gesamtzahl von 1440 Stimuli, abgegeben als 360 Bursts bestehend aus 4 Pulsen aus einfacher Sinusvollwelle und einem Interstimulusintervall (ISI) von 1,5 und 5 ms und einem Interburstintervall (IBI) von 200 ms.

Unter Paired Associative Stimulation wird die gepaarte assoziative Stimulation zweier verbundener neuronaler Strukturen verstanden. In Studien mit gesunden Probanden wurden beispielsweise eine elektrische Nervus medianus-Stimulation am Handgelenk mit 3-facher Stärke der sensorischen Schwelle und eine kontralaterale TMS des primär motorischen (Stefan et al., 2000) oder primär somatosensorischen Kortex (Wolters et al., 2005) gepaart. Das Stimulusintervall zwischen dem peripheren und zentralen Stimulus bestimmt das synchrone oder asynchrone Eintreffen beider Stimuli am primär motorischen Kortex und führt so zu Bahnung oder Hemmung und LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität (Ziemann et al., 2004). Der periphere elektrische Stimulus wird circa 25 ms vor dem TMS-Stimulus appliziert (Stefan et al., 2000) (siehe Abbildung 10). Die zeitliche Verschiebung beider Stimuli bedingt, dass beide Stimuli den motorischen Kortex zur gleichen Zeit erreichen und es zu einer Fazilitierung der MEP kommt. Durch eine periphere Stimulusabgabe 10 ms vor der TMS kommt es bei gleichbleibenden Paired Associative Stimulationsprotokoll zu einem asynchronen Eintreffen beider Stimuli und so zu einer Hemmung der Erregbarkeit (Wolters et al., 2003).

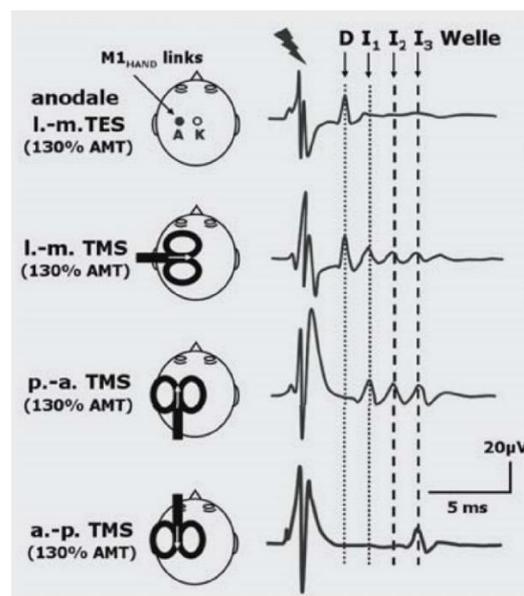


**Abbildung 10: Paired Associative Stimulation (nach Stefan et al., 2000):**

Gepaarte elektrische Nervus medianus-Stimulation und kontralaterale TMS des Kortex führt je nach Stimulusintervall zwischen beiden Stimuli zu synchronem oder asynchronem Eintreffen am primär motorischen Kortex und bestimmt so Bahnung oder Hemmung.

### 1.2.5 TMS-induzierte deszendierende Erregungswellen

Deszendierende Erregungswellen sind zeitlich-räumlich synchronisierte Aktionspotenziale (Siebner and Ziemann, 2007, S. 35), die durch einen überschwelligen Einzelreiz in den schnell leitenden kortikospinalen Axonen der großen Pyramidenzellen erzeugt werden (siehe Abbildung 12). Es werden eine direkte Welle (D-Welle) und indirekte Wellen (I-Wellen) unterschieden (Patton and Amassian, 1954), welche je nach Pulswellenkonfiguration, Stimulationsintensität und Spulenposition in unterschiedlicher Intensität ausgelöst werden (Ziemann and Rothwell, 2000).



**Abbildung 11: Unterschiedliche Spulenpositionen und die durch Stimulation ausgelösten deszendierenden Wellen (aus Siebner and Ziemann, 2007, S. 40):**

Die durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) über dem menschlich primär motorischen Kortex des Handareals (M1 HAND) ausgelösten deszendierenden Erregungswellen (D-Welle und I-Wellen) unterliegen einer Richtungsselektivität. Sie werden in Abhängigkeit von der Stromflussrichtung in unterschiedlichem Maße hervorgerufen. Verglichen wird eine anodale lateromediale (I.-m.) transkranielle elektrische Stimulation (TES) mit überschwelligen TMS bei 130% aktiv motorischer Schwelle (AMT). D-Wellen werden vorrangig durch eine Stimulation mit einer Achterspule in lateromedialer (I.-m.) Stromflussrichtung und I-Wellen in posteroanteriorer (p.-a.) und eine späte I-Welle in anteroposteriorer (a.-p.) Stromflussrichtung hervorgerufen.

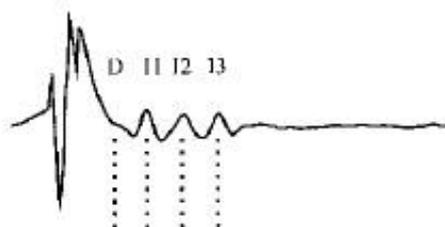
Auch der Spulentyp und die Pulsform beeinflussen die Aktivierung von D- oder I-Wellen (Di Lazzaro et al., 2004). Die deszendierenden Wellen unterliegen einer sogenannten Richtungsselektivität. Das bedeutet, dass D- und I-Wellen in Abhängigkeit von der gewählten Stromflussrichtung im Gehirn in unterschiedlichem Maße ausgelöst werden (Di Lazzaro et al., 2002) (siehe Abbildung 11). D-Wellen werden vorrangig durch eine Stimulation mit einer Achterspule in lateromedialer (Kaneko et al., 1996) und I-Wellen in posteroanteriorer Stromflussrichtung hervorgerufen (Werhahn et al., 1994). Als ursächlich für diese Selektivität wird die Orientierung der Axone gesehen (Siebner and Ziemann, 2007, S. 39). Gleichzeitig werden vermutlich unterschiedliche inhibitorische und exzitatorische Interneurone stimuliert

(Hamada and Rothwell, 2016). Interneurone erhalten von anderen Neuronen Signale und leiten diese nach der Verarbeitung weiter. Sie können vorwärts, rückwärts oder präsynaptisch hemmen und dienen so der Modulation von Erregungen. Dabei zeigt sich ein interindividuelles Ansprechen auf die Plastizitätsprotokolle, das auf die verschiedenen aktivierten Neuronenpopulationen zurückzuführen ist. Das unterschiedliche Ansprechen auf die TMS-Protokolle ist stark beeinflusst davon, welche neuronalen Netzwerke durch einen TMS-Puls aktiviert werden (Hamada et al., 2013).

Die Erregungspotentiale der deszendierenden Erregungswellen addieren sich an den Motoneuronen und führen bei Schwellenüberschreitung zu einem Aktionspotenzial, welches zum Zielmuskel weitergeleitet wird. Die initial ausgelöste Welle bei der Stimulation mit TMS ist die I-Welle und bei TES die D-Welle (Di Lazzaro et al., 2004). Aber auch D-Wellen können durch eine monophasische magnetische Stimulation ausgelöst werden, wenn eine lateromediale oder posteroantere Stromflussrichtung mit hohen Intensitäten gewählt wird. Die D-Welle spiegelt die direkte Erregung eines kortikospinalen Neurons (Patton and Amassian, 1954), zwei bis drei Ranviersche Schnürringe vom Soma entfernt, auf Höhe der subkortikalen weißen Substanz (Di Lazzaro et al., 2002) wider. Sie ist von Änderungen der kortikalen Erregbarkeit wenig beeinflusst und lässt sich gegensätzlich zu den I-Wellen bei TES nicht durch willkürliche Muskelkontraktion in ihrer Amplitude steigern (Di Lazzaro et al., 1999).

#### 1.2.5.1 Indirekte Wellen

Die indirekten Wellen (I-Wellen) stellen die indirekte synaptische Aktivierung der kortikospinalen Zellen dar (Patton and Amassian, 1954). Sie werden am ehesten über einen posteroanterioren Stromfluss im Gewebe hervorgerufen (Kaneko et al., 1996) (siehe Abbildung 11). I-Wellen folgen der D-Welle in regelmäßigen Intervallen von circa 1,3 bis 2,1 ms und haben eine Periodizität von circa 666 Hz (Patton and Amassian, 1954) (siehe Abbildung 12). Durch Paired-Pulse Stimulation konnte gezeigt werden, dass die Latenz der I-Wellen im Mittel bei Abständen von 1,3; 2,7 und 4,2 ms liegt (Ziemann et al., 1998b). Entsprechend ihrem Auftreten und der Anzahl nach dem Interneuron zwischengeschalteten Synapsen werden sie  $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_3$  und fortlaufend benannt (Amassian and Cracco, 1987).



**Abbildung 12: Durch posteroanteriore Magnetstimulation ausgelöste deszendierende Erregungswellen (aus Di Lazzaro et al., 2003a):**

Indirekte Wellen (I-Wellen), benannt nach ihrem Auftreten, folgen der direkten Welle (D-Welle) in regelmäßigen Intervallen.

Ursächlich für die I<sub>1</sub>-Welle ist ein monosynaptisches exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (Amassian et al., 1987). Durch Abkühlen der Schädeloberfläche kommt es erst zum Verschwinden der späten und schlussendlich der frühen I-Wellen. Daraus wird geschlossen, dass späte I-Wellen durch oberflächliche und frühe I-Wellen durch tiefer liegende Interneurone hervorgerufen werden (Amassian et al., 1987). Durch Veränderungen des Pulsintervalls, welches durch I-Wellen Dynamik im Mikrosekundenbereich festgelegt wird, kann es zu Bahnung oder Depression kommen. Es wird angenommen, dass LTD-ähnliche Effekte auf einer Abnahme der erregenden Übertragungen basieren und nicht durch Veränderungen im Grad der Inhibition entstehen (Cash et al., 2013).

Bezüglich der Richtungsselektivität ist zu erwähnen, dass die I<sub>1</sub>-Welle mit einer Latenz von 1,5 ms durch eine gerade überschwellige monophasische TMS fazilitiert wird, wenn die induzierte Stromflussrichtung von posterior nach anterior oder von lateral nach medial gerichtet ist (Sakai et al., 1997, Di Lazzaro et al., 2012). Späte Wellen, wie beispielsweise die I<sub>3</sub>-Welle nach 4,5 ms, werden durch eine Flussrichtung von anterior nach posterior oder von medial nach lateral fazilitiert (Sakai et al., 1997) (siehe Abbildung 11). Dies ist mit der horizontalen Ausrichtung senkrecht zum Sulcus centralis (Brasil-Neto et al., 1992) und einer posteroanterioren für I<sub>1</sub> und einer anteroposterioren für I<sub>3</sub> Orientierung der Axone zu begründen.

Eine monophasische magnetische Stimulation mit posteroanterioren Stromflussrichtung löst eine frühe I<sub>1</sub>-Welle aus (Di Lazzaro et al., 2003a). Bei erhöhten Stimulationsintensitäten in posteroanterioren Richtung werden dann auch I<sub>3</sub>- und D-Wellen ausgelöst. Eine Umkehrung der Stromflussrichtung mit monophasischer Magnetstimulation in anteroposteriore Richtung ändert nicht, wie ursprünglich angenommen, die Reihenfolge der hervorgerufenen I-Wellen, sondern bewirkt ein komplexes Muster an Rekrutierung (Di Lazzaro et al., 2001). In der Elektromyographie zeigen sich so späte I-Wellen aber auch eine I<sub>1</sub>-Welle und D-Welle mit veränderter Latenz im Vergleich zur umgekehrten Stromflussrichtung. Aus diesen Beobachtungen wird geschlossen, dass es durch eine Stromflussumkehrung zur Aktivierung an verschiedenen Orten und von verschiedenen Populationen von kortikalen Neuronen kommt (Di Lazzaro et al., 2001). Im Vergleich dazu ist die biphasische Stimulation weniger homogen in ihren Ergebnissen. Beide Phasen der Stimulation sind in der Lage, deszendierende Wellen und ein komplexes Muster an kortikaler Aktivierung auszulösen (Di Lazzaro et al., 2003a).

I-Wellen sind von motorischer Aktivität beeinflussbar. Sie haben eine kürzere Latenz als D-Wellen, wenn der angesteuerte Muskel kontrahiert wird (Henneman et al., 1965, Di Lazzaro et al., 2002). Eine willkürliche, insbesondere maximale Kontraktion führt bei allen Stimulationsintensitäten von TMS mit posteroanterioren Stromflussrichtung zu einer Fazilitierung der I-Wellen. Das heißt, dass mehr I-Wellen rekrutiert werden und ihr Ausschlag

größer wird (Di Lazzaro et al., 1998). Bei weiterer Steigerung der Stimulationsintensität zeigt sich eine D-Welle. Grund dafür ist, dass sich die Neuronen in diesem Zustand in einem höheren Aktivitätslevel befinden und so eine Zunahme der Aktivierung erregen. Diesen Veränderungen der I-Wellen liegen aller Wahrscheinlichkeit spinale und keine kortikalen Erregbarkeitsveränderungen zugrunde. Hingegen führt eine maximale und demnach ermüdende Willkürkontraktion des Muskels nach zwei bis drei Minuten zur Abschwächung des MEP sowie der Amplituden von I- und D-Wellen (Di Lazzaro et al., 2003b). D-Wellen hingegen sind nicht durch willkürliche Muskelkontraktionen bei TES (Di Lazzaro et al., 1999) oder lateromedialer TMS beeinflussbar (Di Lazzaro et al., 2004).

### **1.3 Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle**

Ein Problem der bisher existierenden Protokolle ist unter anderem die lange Dauer und die teilweise hohe interindividuelle Variabilität der Stimulationsergebnisse. Eine technische Neuerung erlaubt es zwei verschiedene Mechanismen der Induktion neuronaler Plastizität, die auf tierexperimentellen Daten basierende und stark neurophysiologisch motivierte Theta Burst Stimulation (Huang et al., 2005) mit der herkömmlichen Quadro-Pulse Stimulation (Hamada et al., 2007), die beim Menschen stabile Plastizitätseffekte zeigen als Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation miteinander zu kombinieren (Jung et al., 2016). Die Effekte der TBS sind abhängig von Calcium, da es durch die Theta-Frequenz zu einem optimalen postsynaptischen Calciumeinstrom in die Zelle kommt, der eine wichtige Rolle in der synaptischen Plastizität und notwendig für die Induktion von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität ist (Weise et al., 2017, Huang et al., 2011). Die QPS induziert Plastizität über Interstimulusintervalle. Diese Intervalle mimen das rhythmische Muster der multiplen deszendierenden Erregungswellen in sogenannter I-Wellen Periodizität, die im kortikospinalen Trakt aufgezeichnet werden können (Di Lazzaro et al., 2001, Hamada et al., 2008, Di Lazzaro et al., 2012).

Die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation stellt ein neues rTMS-Protokoll dar, das sich der ultra-hochfrequenten Stimulation bedient und lang anhaltende Änderungen der kortikospinalen Erregbarkeit im primär motorischen Kortex hervorrufen kann (Jung et al., 2016). Die gezeigten Änderungen der Erregbarkeit entsprechen dem Modell der LTP-ähnlichen und LTD-ähnlichen Plastizität. Die Stromflussrichtung und das Interstimulusintervall haben dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Stimulationsergebnisse (Jung et al., 2016).

Das ursprüngliche Quadri-Pulse Theta Burst Stimulationsprotokoll bediente sich der Stimulation mit einer einfachen Sinusvollwelle. Durch die biphasische Stimulation kommt es durch die häufige Richtungsumkehr zu einer höheren Neuronenrekrutierung (Sommer et al., 2013). Pechmann et al. zeigten in Hinblick auf die motorische Ruheschwelle und Dosiswirkungskurve, dass bei Einzelpulsen mehrere Sinusvollwellen als Grundlage eines

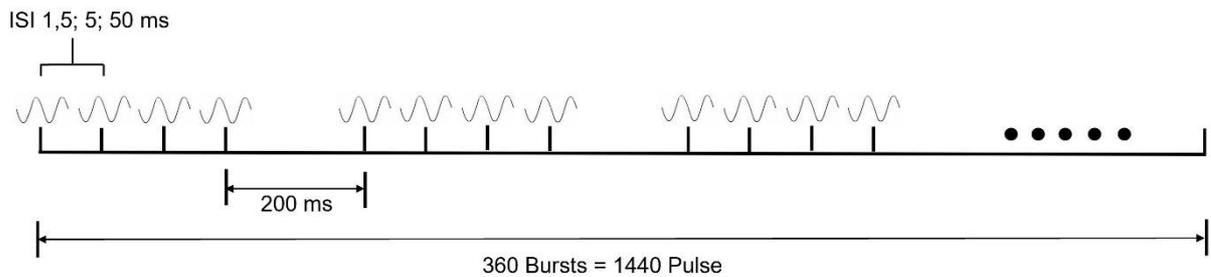
Stimulus effektiver sind als einzelne Sinuspulse (Pechmann et al., 2012). Die maximale Wirksamkeit wurde dabei mit einer Stimulation mit zwei Sinusvollwellen erreicht. Eine weitere Steigerung der Pulswellenzahl führte bei mehr als zwei Sinusvollwellen zu keinem weiteren Effektunterschied, woraus geschlussfolgert wird, dass es zu einer Sättigung kommt (Pechmann et al., 2012). Hieraus lässt sich ableiten, dass es keine lineare Abhängigkeit zwischen der Pulswellenzahl und TMS-Wirksamkeit gibt. Die Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle ist in der Lage größere MEP und kleinere Schwellen als bei einfacher biphasischer Stimulation hervorzurufen (Pechmann et al., 2012). Die Anzahl der Sinusvollwellen in der folgenden Studie wurde dementsprechend von eins auf zwei verdoppelt (double-sine qTBS, qTBS mit doppelter Sinusvollwelle, DSqTBS). Durch die Verdopplung eines biphasischen TMS-Pulses auf eine doppelte Vollwelle kommt es zur Verdopplung der Viertelwellen eines einzelnen Pulses von zwei auf vier, die wiederum in Abhängigkeit dessen auch eine Steigerung der Richtungswechsel des effektiven Stromflusses in M1 herbeiführen (siehe Abbildung 14). Für die DSqTBS bedeutet das, dass die Gesamtpulslänge mit 160  $\mu$ s bestehen bleibt, aber die Einzelsinuspulsdauer auf 80  $\mu$ s reduziert wird. Dies hat eine Frequenzsteigerung auf 12500 Hz zur Folge. Die Kopplung von zwei biphasischen Pulsen bedingt multiple Umkehrungen der effektiven Stromflussrichtung in einem Puls und ebenfalls ein steileres Steigen und Fallen der langen Flanken, das für die Effektivität der TMS-Pulse verantwortlich gemacht wird (Peterchev et al., 2014). Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit Versuchen an Menschen und Tiermodellen, wo die periphere Nervenstimulation mit polyphasischen Pulsen sich effektiver mit niedrigen Schwellen bei steigender Zahl an Zyklen per Puls zeigte (McRobbie and Foster, 1984, Reilly, 1989, Pechmann et al., 2012).

Mit der zuvor erwähnten Frequenzsteigerung fällt die Stimulation in die Kategorie der Mittelfrequenzströme mit 1000 bis 100000 Hz (Gildemeister, 1944), die von den niedrig- und hochfrequenten Strömen abzugrenzen sind. Polyphasische TMS-Pulse im Mittelfrequenzbereich können die Wirksamkeit von hochfrequenten gemusterten rTMS-Protokollen, wie qTBS, durch Summation unterschwelliger Erregungen analog zum Gildemeister-Effekt, wie dieser an peripheren Nerven beobachtet wurde, steigern (Gildemeister, 1944). Der Gildemeister-Effekt beschreibt, dass eine bestimmte Nutzzeit gleichbedeutend mit einer Mindestzahl von Pulsperioden durchlaufen werden muss bis es zu einem Reizerfolg kommt (Bromm and Lullies, 1966). Dabei erzeugen hochfrequente Bursts nicht unbedingt Aktionspotenziale, aber es kann zur Addition unterschwelliger Erregungen kommen (Gildemeister, 1944, Bromm and Girndt, 1967), da jede durchlaufene unterschwellige Sinuspulsperiode zu einer sich langsam aufbauenden lokalen Antwort führt (Bromm and Girndt, 1967), die eine erhöhte Natriumpermeabilität der Zellmembran bedingen (Wyss, 1963) und schließlich durch Summation und Depolarisation zu einem fortgeleiteten Aktionspotenzial

führen. Dieses Summationsphänomen von exzitatorischen Effekten und eine Reduktion der Spannungsschwelle für Nervenerregbarkeit durch elektrische Stimulation peripherer Nerven mit umgekehrten Doppelpulsen konnte in Tierversuchen am Frosch gezeigt werden (Bromm and Girndt, 1967). Ebenfalls ist der Stimulationseffekt von umgekehrten Doppelpulsen abhängig von der Sequenz der Polarität und dem Wert des Membranpotenzials. So zeigte sich eine gesteigerte Effektivität bei hyperpolarisierter Membran und einem initial negativen und bei depolarisierter und einem initial positiven Doppelpuls (Bromm and Girndt, 1967). Daraus resultierend kommt es zu Veränderungen in der Schwelle für Nervenerregungen durch Zusammenführen von Sinuspulsen (Bromm and Girndt, 1967). Es ist anzunehmen, dass im Rahmen des Gildemeister-Effekts polyphasische TMS-Pulse bei Mittelfrequenz die Wirkung von hochfrequenten rTMS-Protokollen wie das der DSqTBS durch Summation von unterschwelligen Erregungen steigern (Gildemeister, 1944).

Es gibt sechs verschiedene DSqTBS-Stimulationsprotokolle, die sich durch Stromflussrichtung und Interstimulusintervalle unterscheiden und auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Da bereits gezeigt wurde, dass die Stromflussrichtung maßgeblich die Effekte der transkraniellen Magnetstimulation beeinflusst (Jung et al., 2016, Sommer et al., 2013), erfolgt die Unterscheidung in zwei Stromflussrichtungen. Hierbei bedeutet eine Stimulation in PA-Richtung (DSqTBS\_PA), dass der Puls mit einer initialen negativen Halbwelle und in AP-Richtung (DSqTBS\_AP) der Puls mit einer initialen positiven Halbwelle startet (siehe Abbildung 14). In PA-Richtung besitzt der Puls drei lange Flanken in der Abfolge PA-AP-PA und dementsprechend in AP-Richtung in AP-PA-AP. Es wurden Interstimulusintervalle mit den Abständen von 1,5 ms, 5 ms und 50 ms gewählt. Mit einem ISI von 1,5 ms wird die natürliche I-Wellen Periodizität nachgeahmt. I-Wellen gehören zu den deszendierenden Erregungswellen und setzen sich aus mehreren inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen und Axonen in unterschiedlicher Größe, Orientierung, Lage und Funktion zusammen und aktivieren neuronale Elemente präsynaptisch zur kortikospinalen Zelle (Di Lazzaro et al., 2012, Di Lazzaro et al., 2001). Eine Stimulation in posteroanteriore Stromflussrichtung löst bevorzugt frühe I-Wellen ( $I_1$ ) aus. Dem gegenübergestellt werden bei einer Stimulation in anteroposteriore Stromflussrichtung bevorzugt  $I_3$ -Wellen rekrutiert (Jung et al., 2012, Di Lazzaro et al., 2012). Bei der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit einfacher Sinusvollwelle und einem ISI von 1,5 ms konnte gezeigt werden, dass die Stromflussrichtung maßgeblich ausschlaggebend für das Stimulationsergebnis war. Anteroposteriore qTBS führte zu einem Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit, wohingegen posteroanteriore qTBS zu einer Hemmung in M1 führte (Jung et al., 2016). Um außerhalb der I-Wellen Periodizität zu stimulieren und dennoch einen optimalen postsynaptischen Calciumeinstrom als Voraussetzung der Steigerung der synaptischen Stärke (LTP-ähnliche Plastizität) (Kenney and Manahan-Vaughan, 2013) in die postsynaptischen Zellen zu erlangen, wurde ein

Interstimulusintervall von 5 ms (= 200 Hz) gewählt. Mit einer weiteren Steigerung des Interstimulusintervalls auf 50 ms (= 20 Hz) wird eine Verlangsamung um den Faktor 10 erzeugt. Aufgrund des daraufhin folglich möglichen fehlenden Calciumeinstroms, Verlassen der Mittelfrequenz und der zeitlichen Korrelation im Sinne von Hebb führt diese Verlangsamung potentiell zu einer LTD-ähnlichen Plastizität oder keiner Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit. Abbildung 13 zeigt eine schematische Darstellung des neuen rTMS-Protokolls.



**Abbildung 13: Schematische Darstellung der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle:**

Stimulationsprotokoll mit einer Gesamtzahl von 1440 Stimuli bestehend aus 360 Bursts von TMS-Pulsen. Jeder Burst besteht aus vier Pulsen der Quadri-Puls Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle, welche mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 1,5 ms, 5 ms und 50 ms und einem konstanten Interburstintervall von 200 ms appliziert werden.

## 2 Zielsetzung der Studie und Hypothese

Das Ziel der Studie ist es, die Effektivität der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit zwei Sinusvollwellen in der Induktion neuronaler Plastizität im menschlichen primär motorischen Kortex mit verschiedenen Interstimulusintervallen und Stromflussrichtungen zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit werden die Interstimulusintervalle 1,5 ms, 5 ms und 50 ms in beiden effektiven Stromflussrichtungen im Gehirn, anteroposterior und posteroanterior, untersucht.

Die folgende Hypothese soll überprüft werden:

Die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle induziert frequenz- und richtungsabhängige neuronale Plastizität im primär motorischen Kortex des Menschen.

Diese Hypothese gliedert sich in folgende Unterpunkte:

- (1) Die Induktion neuronaler Plastizität der doppelten Sinusvollwelle ist abhängig vom Interstimulusintervall und der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn.
- (2) In I-Wellen Periodizität (ISI 1,5 ms) zeigt sich analog der einfachen Vollwelle eine stromflussabhängige bidirektionale Plastizität, die entgegengesetzt der einfachen Sinusvollwelle ist.
- (3) Außerhalb der I-Wellen Latenz (ISI 5 ms) führt die qTBS mit doppelter Sinusvollwelle zu einer LTP-ähnlichen neuronalen Plastizität unabhängig der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn.
- (4) Bei der qTBS mit doppelter Sinusvollwelle und längeren ISI (ISI 50 ms) lässt sich keine Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit im Sinne einer LTP- oder LTD-ähnlichen Plastizität nachweisen, wie sie für die qTBS mit ISI von 50 ms für die einfache Sinusvollwelle gezeigt werden konnte.

Diese Hypothesen stützen sich im Wesentlichen auch auf die Beobachtungen der qTBS mit einfacher Sinusvollwelle (Jung et al., 2016). Eine richtungsabhängige bidirektionale Plastizität für die einfache Sinusvollwelle konnte nachgewiesen werden, wohingegen die Stimulation außerhalb der I-Wellen Latenz weniger ausgeprägte richtungsspezifische beziehungsweise keine richtungsspezifischen Effekte gezeigt hat (Jung et al., 2016).

## **3 Material und Methoden**

Die Experimente für diese offene prospektive neurophysiologische Pilotstudie wurden alle in der Munich School of BioEngineering der Technischen Universität München im Forschungszentrum Garching durchgeführt. Die TMS wurde nach den aktuellen Sicherheitsrichtlinien für die transkranielle Magnetstimulation durchgeführt (Rossi et al., 2009, Rossi et al., 2011). Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Technischen Universität München (Nr. 5423/12) lag für die Durchführung der Studie vor. Die Untersuchungen wurden gemäß der letzten Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### **3.1 Aufbau der Experimente**

Dem Probanden werden über die Magnetspule und die beiden Stimulatoren elektromagnetische Pulse appliziert. Der QuattroMAG 2266 dient in der Voruntersuchung und Evaluation der Einzelpulsabgabe. Der QuattroBURST 2714 wird für die Intervention, sprich die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle, benutzt. Die motorisch evozierten Potentiale werden elektromyographisch aufgezeichnet, zwischengespeichert, verstärkt und schließlich via Computer visualisiert. Die Stimulatoren werden computergesteuert getriggert.

### **3.2 Probanden**

Insgesamt nahmen 16 gesunde Probanden im Alter von 21 bis 37 Jahren (Altersdurchschnitt  $24,88 \pm 3,71$  Jahre, Median 29 Jahre) an der Studie teil. Von den 16 Studienteilnehmern waren acht Probanden männlich und acht weiblich, zwölf waren Rechtshänder und vier Linkshänder. Unter den Probanden befand sich ein Raucher, alle anderen waren Nichtraucher. Eine Aufschlüsselung der Probanden mit ihren Identifikationsnummern (ID) sowie eine ausführliche Übersicht bietet Tabelle 1.

**Tabelle 1: Probandenübersicht:**

Übersicht der teilnehmenden Probanden mit Aufschlüsselung nach Identifikationsnummer (ID), Geschlecht in männlich (m) und weiblich (w), Alter in Jahren, Händigkeit nach Edinburgh Handedness Inventory, eingenommener Dauermedikation und Nikotinverhalten.

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Dauermedikation	Nikotin
1	m	37	rechts	keine	nein
2	w	23	links	hormonelles Kontrazeptivum	nein
3	m	26	rechts	keine	nein
4	m	27	rechts	keine	nein
5	w	23	rechts	hormonelles Kontrazeptivum	nein
6	w	23	rechts	keine	nein
7	w	22	rechts	L-Thyroxin 50µg	nein
8	w	22	rechts	keine	nein
9	m	21	rechts	keine	nein
10	m	24	links	keine	nein
11	m	23	rechts	keine	nein
12	m	25	links	keine	ja
13	w	25	rechts	hormonelles Kontrazeptivum	nein
14	w	25	links	hormonelles Kontrazeptivum	nein
15	m	29	rechts	keine	nein
16	w	23	rechts	hormonelles Kontrazeptivum	nein

Die Probanden wurden durch den anwesenden Studienarzt über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis (siehe Anlage 8.3.2). Zu Beginn wurde einmalig der standardisierte Edinburgh Handedness Inventory (siehe Anlage 8.3.1) durchgeführt und somit die Händigkeit der Probanden ermittelt (Oldfield, 1971). Im gesamten Verlauf wurde die EMG-Ableitung an der nicht dominanten Hand durchgeführt. Viele Probanden nahmen an nicht nur einem, sondern verschiedenen Protokollen teil. Vier Probanden nahmen dabei an allen sechs Protokollen, fünf Probanden an vier Protokollen und sieben Probanden an zwei Protokollen teil. Eine konkrete Auflistung darüber, welche Probanden an welchem Protokoll teilnahmen findet sich in Tabelle 2 wieder. Die Mehrfachteilnahme erlaubt der Studie einen intraindividuellen Studienvergleich, der das Ansprechen auf die unterschiedlichen Interventionen darstellt. Die Reihenfolge der verschiedenen Protokolle wurde für jeden Probanden randomisiert. Ein Abstand zwischen den Messungen von mindestens sieben Tagen wurde stets beachtet.

**Tabelle 2: Übersicht Proband und Protokoll:**

Übersicht über die Teilnahme der verschiedenen Probanden anhand ihrer Identifikationsnummer (ID) und den verschiedenen Stimulationsprotokollen, benannt nach:  
ISI\_IBI\_Stimulationsprotokoll\_Stromflussrichtung.

ID	1,5_200 DSqTBS_AP	5_200 DSqTBS_AP	50_200 DSqTBS_AP	1,5_200 DSqTBS_PA	5_200 DSqTBS_PA	50_200 DSqTBS_PA
1	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	x
3		x			x	
4	x			x		
5	x	x		x	x	
6			x			x
7	x	x	x	x	x	x
8	x	x		x	x	
9	x			x		
10			x			x
11	x			x		
12	x		x	x		x
13		x	x		x	x
14		x			x	
15		x	x		x	x
16	x	x	x	x	x	x

### 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der Rekrutierung der Probanden war ausschlaggebend, dass diese gesund waren und keine bekannten, insbesondere neurologischen, Vorerkrankungen vorlagen. Konkret wurden Kontraindikationen für die TMS, wie bekannte Anfallserkrankungen, epileptische Anfälle und zurückliegende Schädelhirntraumen, metallische Implantate (beispielsweise Herzschrittmacher oder Schädelimplantate), die Einnahme von zentralnervös wirksamen Substanzen, Hörhilfen wie beispielsweise ein Cochleaimplantat, Tinnitus oder andere Ohrgeräusche und das Vorliegen einer Schwangerschaft abgefragt (siehe Anlage 8.3.2) (Rossi et al., 2009). Erfüllte ein Proband diese Ausschlusskriterien wurde keine Untersuchung durchgeführt und er wurde von der Studie ausgeschlossen. Vor jeder Messung wurde die aktuelle Medikation, wenn vorhanden der letzte Koffeinkonsum und das Nikotinverhalten erfragt und in der case report form (CRF) vermerkt. Es wurde darauf geachtet, dass während der Messung keine koffeinhaltigen Lebensmittel zu sich genommen wurden.

Den Probanden war es zu jederzeit möglich die Untersuchungen abzubrechen und aus der Studie auszusteigen. Zu jedem Zeitpunkt wurden die Daten der Probanden dem Datenschutz entsprechend vertraulich behandelt, verschlüsselt und in ein einheitliches Studiendesign gebracht.

### 3.3 Technische Grundlagen

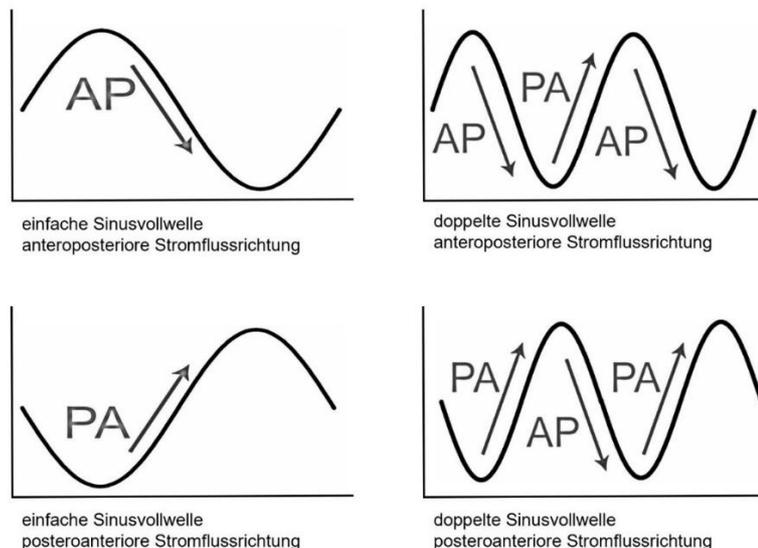
#### 3.3.1 Stromflussrichtung

Es werden zwei Stromflussrichtungen unterschieden, welche sich prinzipiell durch die Richtung der langen Flanken des Stimulus unterscheiden (siehe Abbildung 14).

Die lange Flanke der Funktion ist dabei bestimmend für die effektive Stromflussrichtung im Gehirn (Salvador et al., 2011, Sommer et al., 2013). Ihre Richtung wird bei einfacher Sinusvollwelle von dem zweiten und dritten Viertel des biphasischen Pulses bestimmt. Bei der doppelten Sinusvollwelle geht die Stromflussrichtung aus dem zweiten und dritten und zusätzlich aus dem sechsten und siebten Achtel hervor (siehe Abbildung 14).

Für den single-sine Puls gilt, dass eine Stimulation PA heißt, wenn der induzierte Strom im M1 eine posteroantere Richtung hat. Gegensätzlich dazu heißt eine Stimulation AP, wenn ein anteroposteriorer Strom in M1 produziert wird.

Von einer DSqTBS Stimulation in posteroanteriorer Richtung wird gesprochen, wenn die initiale Halbwelle negativ ist und diese drei lange Flanken (i.e. PA-AP-PA) hat. Dementsprechend hat eine Stimulation mit anteroposteriorer Richtung eine positive initiale Halbwelle, welche in drei lange Flanken entgegengesetzter Richtung (i.e. AP-PA-AP) resultiert.



**Abbildung 14: Übersicht zur Stromflussrichtung und Wellenform:**

Es erfolgt die Unterscheidung in eine einfache und eine doppelte Sinusvollwelle sowie in eine anteroposteriore (AP) und posteroantere (PA) Stromflussrichtung. Beide Wellenformen haben eine Pulsdauer von 160  $\mu$ s. Eine Stimulation bei einfacher Sinusvollwelle heißt AP, wenn der induzierte Strom im primär motorischen Kortex eine anteroposteriore und PA eine posteroantere Richtung hat. Eine AP-Stimulation bei doppelter Sinusvollwelle bedeutet, dass der Puls mit einer initialen positiven Halbwelle startet und drei lange Flanken in der Abfolge AP-PA-AP hat. Eine PA-Stimulation bei doppelter Sinusvollwelle bedeutet, dass der Puls mit einer initialen negativen Halbwelle startet und drei lange Flanken in der Abfolge PA-AP-PA hat. Für die Voruntersuchung und Evaluation wurde sich der einfachen Sinusvollwelle und für die Stimulation der doppelten Sinusvollwelle bedient.

Eine Umkehrung der Sinusfunktion und somit der Stromflussrichtung von posteroanterior nach anteroposterior wird durch das Zwischenschalten eines Kabels, des AP/PA Switches (Munich School of BioEngineering, Technische Universität München) zwischen Spule und Stimulator erreicht (siehe Abbildung 15). Es kommt zu einem Polaritätswechsel des induzierten Stroms, der eine Änderung der Stromflussrichtung im motorischen Kortex zur Folge hat.



**Abbildung 15: AP/PA Switch (Munich School of BioEngineering, Technische Universität München):**  
Ermöglicht die Umkehrung der Sinusfunktion und somit der Stromflussrichtung.

Die weiteren Richtungsangaben des Stromflusses in dieser Arbeit beziehen sich immer auf die effektive Stromflussrichtung im Gehirn.

### 3.3.2 Stimulatoren

Bei dem für die Voruntersuchung und Evaluation zur Einzelpulsabgabe verwendeten Stimulator QuattroMAG 2266 und für die Intervention mit der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle verwendeten QuattroBURST 2714 handelt es sich um eine Sonderanfertigung der Arbeitsgruppe um Dr.-Ing. Bernhard Gleich der Munich School of BioEngineering der Technischen Universität München.

Der Vorteil des speziell für die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle konfigurierten Stimulator ist, dass nicht mehr vier Stimulatoren miteinander kombiniert werden müssen, wie es beispielsweise bei der klassischen QPS (Hamada et al., 2007) der Fall war.

#### QuattroMAG 2266

Der für die Voruntersuchung und Evaluation verwendete QuattroMAG 2266 (siehe Abbildung 16) ist in der Lage, eine repetitive Magnetstimulation mit biphasischen Pulsen und sinusförmigen Vollwellen mit einer Pulsdauer von 160  $\mu$ s zu erzeugen (Gattinger et al., 2018). Die Energie eines abgegebenen Pulses berechnet sich wie folgt:  $E = 0,5 CU^2$  (mit  $C = 66 \mu$ F und  $U = 2200$  V). Bei einer 100% Reizintensität (MSO, maximal stimulator output) beträgt

diese somit 160 J. Der QuattroMAG 2266 zeichnet sich durch eine schnellere Pulsabfolge und Nachladeschaltung aus. Die schnelle Pulsabfolge wird durch das Ersetzen der in herkömmlichen Stimulatoren verwendeten Thyristors und Diode D erreicht. Durch Austausch dieser gegen ein insulated gate bipolar transistor (IGBT) -Modul wird eine Schaltfrequenz von bis zu 20 kHz ermöglicht. Durch die Ladeschaltung wird der Pulscondensator auf die gewünschte Spannung aufgeladen (Siebner and Ziemann, 2007, S. 19). Dabei sind Ladespannung und erzeugte Stromstärke linear abhängig von der eingestellten Intensität am Stimulator. Beispielsweise entsprechen 100% MSO einer Ladespannung von 2200 V und einer Stromstärke von 5000 A. Die manuell eingestellte Reizintensität entspricht so immer einem Prozentsatz der MSO. Bei der Verwendung einer anderen Spule oder einem anderen Stimulator verändern sich die benötigten Intensitäten für die Reizschwelle. Daher ist eine individuelle Bestimmung der relaxierten motorischen Schwelle und aktiven motorischen Schwelle für jeden Probanden bei jeder Messung notwendig (siehe Kapitel 3.4.1).



**Abbildung 16: QuattroMAG 2266 (Munich School of BioEngineering, Technische Universität München):** Stimulator, der repetitive Magnetstimulation mit biphasischen Pulsen und sinusförmigen Vollwellen erzeugt.

#### QuattroBURST 2714

Der QuattroBURST 2714 (siehe Abbildung 17) unterscheidet sich zum QuattroMAG 2266 durch seine Kondensatorgröße und die maximale Ladespannung. Gleichzeitig ermöglicht die zweifache Schwinggeschwindigkeit und das Abschalten nach der zweiten Schwingung, das Erzeugen einer doppelten Sinuswelle (double-sine), wie sie für die Intervention genutzt wird. Ein Einzelpuls ergibt eine Sinusschwingung mit einer Periodendauer von circa  $t = 80 \mu\text{s}$ , welche nach dem zweiten Durchlauf nach  $t = 160 \mu\text{s}$  abgeschaltet wird. Die Energie eines abgegebenen Pulses berechnet sich aus  $E = 0,5 CU^2$  (mit  $C = 14 \mu\text{F}$  und  $U = 2700 \text{ V}$ ). Bei einer 100% Reizintensität beträgt diese 51 J. Wie der QuattroMAG 2266 zeichnet sich der QuattroBURST 2714 durch eine schnellere Pulsabfolge und Nachladeschaltung aus. Die schnelle Pulsabfolge wird auch hier durch das Ersetzen der in herkömmlichen Stimulatoren verwendeten Thyristors und Diode D durch ein IGBT-Modul erreicht. Der Pulscondensator wird auf die gewünschte Spannung durch die Ladeschaltung aufgeladen. Analog sind dabei Ladespannung und erzeugte Stromstärke linear abhängig von der eingestellten Intensität am

Stimulator. 100% MSO entsprechen einer Ladespannung von 2700 V. Die eingestellte Reizintensität entspricht auch hier einem Prozentsatz der MSO. Die individuelle Bestimmung der relaxierten motorischen Schwelle und aktiven motorischen Schwelle eines jeden Probanden ist wie beim QuattroMAG 2266 notwendig.



**Abbildung 17: QuattroBURST 2714 (Munich School of BioEngineering, Technische Universität München):**  
Stimulator, der repetitive Magnetstimulation mit biphasischen Pulsen und doppelter Sinusvollwelle erzeugt.

### 3.3.3 Magnetspule

Bei der für die Untersuchungen verwendeten Achterspule handelt es sich um ein Standardprodukt der Firma MAG and More (MAG and More GmbH, München, Deutschland), welche in Abbildung 18 gezeigt wird. Sie besitzt einen Außendurchmesser von 100 mm und besteht aus zwei miteinander verbundenen Teilspulen mit jeweils zehn Windungen (siehe Abbildung 19). Durch das Zusammenführen der Teilspulen entsteht genau unterhalb der Mitte ein klar definiertes, kleines induziertes elektrisches Feld (siehe Abbildung 2). Sie zeichnet sich durch ein besonders limitiertes Reizareal aus, was präziser ist als bei einer handelsüblichen Rundspule. Außerdem ermöglicht die Doppelspule durch eine zusätzliche Wölbung eine noch bessere Anpassung an das Gewebe und steigert somit zusätzlich die Reizwirkung und Fokalität (Siebner and Ziemann, 2007, S. 23-24).



**Abbildung 18: Achterspule der Firma MAG and More (MAG and More GmbH, München, Deutschland)**



**Abbildung 19: Rekonstruktion der Spule nach Computertomographie (zur Verfügung gestellt durch die Munich School of BioEngineering und Dr. Klaus Achterhold, Technische Universität München)**

Über die Verbindung zum Stimulator induziert die Spule ein elektrisches Feld, welches dann über kortikospinale Erregungsweiterleitung ein MEP am Zielmuskel generiert. Durch die Einheit von Spule und Stimulator wird eine Sinuswelle mit einer negativen initialen Halbwelle erzeugt (siehe Abbildung 14).

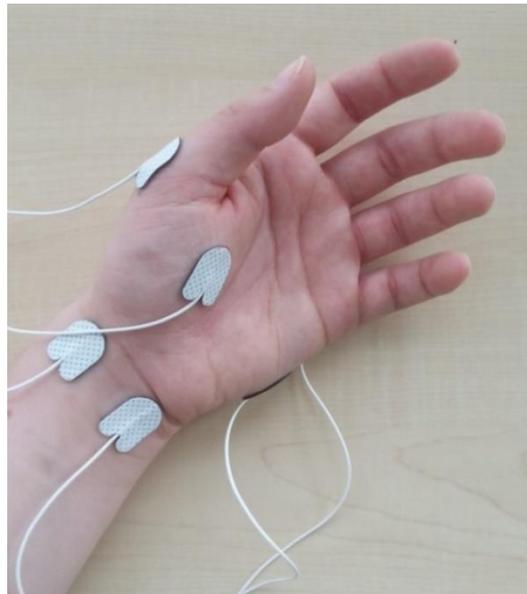
Die Spule wird mit beiden Stimulatoren, dem QuattroMAG 2266 und QuattroBURST 2714, verbunden.

### **3.3.4 Elektromyographie**

Zur Kontrolle der gezielten selektiven Ansteuerung des Handareals und der erzeugten motorisch evozierten Potenziale wird sich der Elektromyographie bedient. Ein MEP ist dabei definiert als die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels, die durch Stimulation des primär motorischen Kortex erzeugt wird (Rothwell et al., 1999).

Es werden Silber-Silberchlorid Klebeelektroden vom Typ Neuroline 700 mit einer Oberfläche von 263 mm<sup>2</sup> (AMBU, Ballerup, Dänemark) verwendet und nach belly-tendon montage an die

nicht dominante Hand geklebt (siehe Abbildung 20). Grund für die Wahl der nicht dominanten Hand ist, dass unspezifische Trainingseffekte der dominanten Hemisphäre vermieden und so weitestgehend naive kortikale Areale stimuliert werden sollen (siehe auch Jung et al., 2012). Bei dem abzuleitenden Muskel handelt es sich um den Musculus abductor pollicis brevis (APB). Der Musculus abductor digiti minimi (ADM) dient dabei als Kontrollmuskel um möglichst selektiv das Kortexareal zu stimulieren, das den abzuleitenden APB ansteuert.



**Abbildung 20: Positionierung der Klebeelektroden nach belly-tendon montage an der nicht dominanten Hand:**

Die Platzierung der Elektroden erfolgt über dem Musculus abductor pollicis brevis und dem Musculus abductor digiti minimi. Die Referenzelektroden werden über der Articulatio metacarpophalangealis I und V und die Erdungen ventral über dem Handgelenk platziert.

Durch das aktive Anspannen beider Muskeln des Probanden gegen Druck werden die Muskelbäuche vorgewölbt und durch den Untersucher erkannt. Es folgt die mittige Platzierung der Klebeelektroden, die anschließend nicht mehr verändert wird. Die Referenzelektroden werden dorsal an der Articulatio metacarpophalangealis I und V, die den jeweiligen Sehnenansatz und eine elektrisch inaktive Stelle darstellt, und die Erdungen ventral am Handgelenk angebracht (Siebner and Ziemann, 2007, S. 61). Die Elektroden werden im Anschluss über zugfrei geführte Kabel an den Verstärker Ekida (Referenz: G00 Seriennummer: 693057, Ekida GmbH, Denzlingen Deutschland) angeschlossen. Hierbei handelt es sich um einen Präzisions-AC-DC-Verstärker, der unter anderem der Kompensierung der Elektrodenpotentiale dient. Für die Aufzeichnung der elektromyographisch gesammelten Daten wird der MICRO3 1401 (Seriennummer: M4357, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) mit einer Abtastrate von 5 kHz verwendet. Der HTerm (Version 0.8.1 beta, Tobias Hammer, 2006) dient der Konfiguration der Verstärker. Durch seinen Hoch- und Tiefpassfilter erfolgt die Weiterleitung von Frequenzen im

20 Hz bis 2 kHz Bereich. Alle Frequenzen, die sich außerhalb des vorgegebenen Bereichs befinden werden unterdrückt. Im Anschluss werden die erhobenen Daten zur Analyse an den Computer gesandt.

### 3.3.5 Stimulations- und Schwellensoftware

Für die Darstellung der MEP am Computer wird Signal (Version 5.04 x 86 (Oktober 2011), Seriennummer: 050868, Cambridge Electronic Design LTD, Cambridge, Großbritannien) verwendet.

Eine bipolare Elektrode (Care Fusion Nicolet, San Diego, United States) wird am nicht dominanten Daumen angebracht (siehe Abbildung 24) über die elektronische Stimuli vom Digitimer DS7A (Seriennummer: DS7A-1798-2012, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Großbritannien) (siehe Abbildung 21) für die Aufmerksamkeitskontrolle appliziert werden.

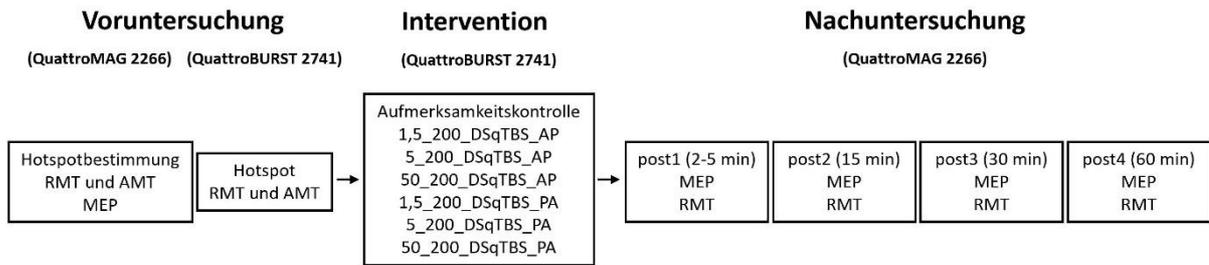


Abbildung 21: Digitimer DS7A

Das Computerprogramm TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0) (Awiszus and Borckardt, 2006) (siehe Jung et al., 2016) hilft bei der Bestimmung der Schwellen über einen Maximum Likelihood Algorithmus.

## 3.4 Ablauf der Experimente

Die Experimente gliedern sich in eine Voruntersuchung, Intervention und Nachuntersuchung auf die im folgenden Kapitel näher eingegangen wird. Abbildung 22 zeigt den Versuchsablauf der DSqTBS mit seinen einzelnen Unterpunkten. Die jeweils aus den Experimenten erhobenen Daten sowie Angaben zum Probanden werden in einer case report form (siehe Anlage 8.3.3) festgehalten.



**Abbildung 22: Versuchsablauf DSqTBS:**

Es werden insgesamt sechs verschiedene Interventionsprotokolle und daraus resultierend drei Experimente anhand der Interstimulusintervalle voneinander unterschieden. Um eine Abhängigkeit nach I-Wellen Periodizität zu testen, wurde sich eines Interstimulusintervalls (ISI) von 1,5 ms bedient. Außerhalb der I-Wellen Latenz wurde ein ISI von 5 ms gewählt und um LTD-ähnliche Plastizität hervorzurufen das ISI auf 50 ms festgelegt. Alle Experimente wurden in anteroposteriorer (AP) und posteroanteriorer (PA)-Stromflussrichtung durchgeführt. Die Intervention mit doppelter Sinusvollwelle unter Aufmerksamkeitskontrolle wurde durch den QuattroBURST 2741 durchgeführt. Für die Einzelpuls-TMS im Rahmen der Voruntersuchung (pre), die sich aus der Bestimmung des Hotspots, der relaxierten motorischen Schwelle (RMT), aktiven motorischen Schwelle (AMT) und der Zielbereichsbestimmung und Aufzeichnung von 20 MEP zusammensetzt, und der Nachuntersuchung (post1, post2, post3, post4) mit Aufzeichnung von je 20 MEP und RMT, wurde von einer einfachen Sinusvollwelle dank des QuattroMAG 2266 Gebrauch gemacht.

Während jeder Messung wird auf eine ruhige Umgebungsatmosphäre und entspannte Lagerung der abzuleitenden nicht dominanten Handmuskeln geachtet. Die Lagerung sollte für den Probanden so angenehm wie möglich sein und kann durch eine Polsterung mit einem Kissen optimiert werden. So soll verhindert werden, dass es zu einer ungewollten passiven Haltearbeit kommt. Von den Probanden getragener Schmuck, Uhren, Brillen oder andere potenziell leitende oder magnetische Objekte werden vor der Untersuchung abgelegt, sodass eine Interaktion mit dem magnetischen Feld während der transkraniellen Magnetstimulation verhindert werden kann (Rossi et al., 2009). Es wird darauf geachtet, dass der Proband seine Augen während der gesamten Untersuchung offen hat. Um jegliche Art von Bahnung zu vermeiden soll der Proband weder seine Beine überkreuzen noch Kaugummi kauen oder Ähnliches. Ein Zug auf den Kabeln wird verhindert. Sollte es dennoch zu einer für den Untersucher am Computerbildschirm sichtbaren Voraktivierung kommen, wird der Proband gebeten seine Hand zu entspannen und gegebenenfalls erneut zu lagern. Vor der Datenauswertung erfolgt die neuerliche Sichtung aller aufgezeichneten MEP. Vorfazilitierte Frames beziehungsweise MEP, die eine Größe von 0,05 mV überschreiten werden offline erkannt und aus der weiteren Analyse herausgenommen.

Für die Vor- und Nachuntersuchung wird der QuattroMAG 2266 und für die Intervention der QuattroBURST 2714 genutzt. Die Stromflussrichtung ist für die Voruntersuchung, Evaluation und Intervention stets identisch.

### 3.4.1 Voruntersuchung

Zu Beginn der Voruntersuchung (pre) wird der Hotspot bestimmt. Dieser ist der optimale Reizort mit der größten Dichte an kortikospinalen Verbindungen bei dem der abzuleitende Kennmuskel *Musculus abductor pollicis brevis* am besten über dem motorischen Kortex ansteuerbar ist. Dazu wird die Magnetspule orientierend zum Handareal am kontralateralen Gyrus praecentralis, circa 4 bis 5 cm lateral und 1 bis 2 cm anterior vom Vertex mit dem Spulengriff in posterolateraler Richtung und einem 45° Winkel angesetzt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 85). Mit überschwelligem Pulsen in Form von Sinuswellen, die in einem Abstand von 0,25 Hz abgegeben werden wird die Hotspotsuche begonnen. Dazu wird die Spule in kleinen Abständen über den Kopf bewegt. Die Pulsintensität wird dann im Verlauf je nach Bedarf schrittweise um 5 bis 10% MSO gesteigert, bis das motorisch evozierte Potential konstant und mit dem vom maximalen positiven bis maximalen negativen größten (peak to peak) Ausschlag (siehe auch Rossini et al., 1994, Ziemann et al., 2001) gefunden ist. Der Hotspot wird dann mit einem Stift auf der Kopfhaut des Probanden markiert und dient ab sofort als einziger Stimulationspunkt. Die korrekte Positionierung auf dem Hotspot sollte regelmäßig kontrolliert werden. Die Hotspotbestimmung wird für das Experiment ohne Neuronavigation durchgeführt. Eine signifikante Zunahme der Variabilität der MEP ist hierdurch nicht zu erwarten (Jung et al., 2010).

Anschließend werden die motorische Ruheschwelle (RMT) und die aktive motorische Schwelle (AMT) bestimmt.

Eine Schwelle ist definiert als die Stimulationsintensität, bei der in Ruhe eine Muskelantwort des Zielmuskels von  $> 0,05$  mV abgeleitet wird (Chen et al., 2008). Für die Schwellenbestimmung werden pro Schwelle jeweils 16 Pulse im Abstand von 0,25 Hz abgegeben. Die Stimulationsintensität beträgt anfänglich 45% MSO und wird je nachdem, ob das MEP den Schwellenwert von 0,05 mV über- oder unterschreitet erneut durch das Computerprogramm TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0) (Awiszus and Borckardt, 2006) berechnet und neu am Stimulator manuell eingestellt. Anhand eines Maximum Likelihood Algorithmus (Awiszus, 2003, Mishory et al., 2004), der ein optimales mathematisches Verfahren für die Schwellenfindung darstellt wird die Schwelle ermittelt.

Die AMT ist als Schwellenwert bei 5 bis 10% der maximalen Willkürkontraktion (Ravnborg et al., 1991) von Daumen und Zeigefinger im Zangengriff definiert und liegt unter der RMT (Hess et al., 1987). Diese wird anfänglich mithilfe eines Manometers (Seriennummer: 05111953, North Coast Medical, Gilroy, United States) bestimmt und während der Schwellenbestimmung vom Probanden gedrückt gehalten (siehe Abbildung 23).

Die übrige Schwellenbestimmung erfolgt analog zur Bestimmung der RMT.



**Abbildung 23: Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle unter Willkürkontraktion im Zangengriff mit Manometer**

Es folgt die Bestimmung des Zielbereichs, die als Effektkontrolle für die Intervention gesehen wird. In vorangegangenen Studien wurde ein 1,0 mV Zielbereich beschrieben (Ziemann et al., 2008), welcher auch in dieser Studie verwendet wird. Eine Abweichung von  $\pm 0,2$  mV wurde toleriert (0,8 bis 1,2 mV). Die Einordnung der MEP in einen Zielbereich ist in der Methodik gut etabliert und dient in der Nachuntersuchung der Objektivierung der Intervention. Es werden Pulse mit einfacher Sinusvollwelle in einem Abstand von 0,1 Hz abgegeben. Die Pulsintensität der Zielbereichsbestimmung wird anfänglich der ermittelten RMT angepasst und bleibt über die Ableitung von 20 MEP konstant. Sie werden aufgezeichnet und gespeichert. Sollte es zu einer Voraktivierung von  $> 0,05$  mV vor dem MEP kommen, werden die einzelnen Frames aus der darauffolgenden Mittelwertberechnung ausgeschlossen. Sollte der berechnete Mittelwert nicht im definierten Messbereich liegen oder wird während der Aufzeichnung bereits ersichtlich, dass der gewünschte Zielbereich nicht erreicht wird, wird der Vorgang abgebrochen und mit einer anderen Pulsintensität wiederholt bis der Zielbereich erreicht ist.

Ist der Vorgang der Hotspotsuche und Schwellenbestimmung abgeschlossen und der Zielbereich gefunden, wird die Hotspotsuche und Schwellenbestimmung von RMT und AMT für den Interventionsstimulator QuattroBURST 2714 mit doppelter Sinusvollwelle wiederholt. Auf abweichende Hotspots ist zu achten. Eine Abweichung bis max. 0,5 cm wird hierbei toleriert und im CRF vermerkt.

Um eine Konditionierung zu verhindern sollte bei der gesamten Voruntersuchung eine Stimulanzahl von insgesamt 200 Stimuli bei der Einzelevaluation nicht überschritten werden (Delvendahl et al., 2010).

Die Stromflussrichtung (i.e. AP und PA) im menschlichen Gehirn ist für Voruntersuchung, Nachuntersuchung (Einzelpuls mit einfacher Sinusvollwelle) und Intervention (DSqTBS) stets identisch.

### 3.4.2 Intervention

Die Intervention mittels double-sine qTBS erfolgt stets am entspannten Muskel und wird mit dem QuattroBURST 2714 durchgeführt. Die Interventionsdauer variiert je nach Protokoll. Der Beginn und das Ende der Intervention werden mit Uhrzeiten im CRF festgehalten und sind relevant für die Nachuntersuchung.

Die Aufmerksamkeit des Probanden auf seinen nicht dominanten Daumen während der Intervention ist essenziell für die Induktion von neuronaler Plastizität (Stefan et al., 2004, Mainberger et al., 2013). Für die Aufmerksamkeitskontrolle, die aus kurzen elektrischen Impulsen besteht, wird eine Elektrode mit proximal liegender Kathode an die radiale Seite des Digitus I angebracht (siehe Abbildung 24). Über den Verlauf der Intervention werden über diese eine bestimmte Anzahl von elektrischen Rechteckimpulsen (in mA) von Signal und dem Digitimer DS7A abgegeben, die vom Probanden wahrgenommen und gezählt werden müssen. Die Anzahl der 200  $\mu$ s langen Impulse variiert zwischen 0 und 10 und ist vom Untersucher frei zu wählen. Dafür wird zunächst die sensorische Schwelle (ST) mit dem Digitimer DS7A bestimmt. Als ST ist die kleinste Größe des Stromimpulses definiert, die vom Probanden gerade noch gespürt wird. Für die Stimulationsintensität während der Intervention werden die Werte der ST verdoppelt, sodass eine sichere Wahrnehmung durch den Probanden garantiert ist (Prozedur nach Stefan et al., 2004).

Am Ende der Intervention wird die gezählte Zahl der Impulse vom Probanden abgefragt und mit den gesendeten verglichen. Es werden die Fehler dokumentiert und Probanden mit einer Fehleranzahl von  $> 1$  werden von der Messung ausgeschlossen. Während der Intervention ist es notwendig, dass eine ruhige Atmosphäre herrscht, der Proband ruhig sitzt und sich auf seine nicht dominante Hand konzentriert.



**Abbildung 24: Angebrachte Elektrode für die Aufmerksamkeitskontrolle:**

Kurze elektrische Impulse werden über den Verlauf der Intervention abgegeben und müssen vom Probanden erkannt und gezählt werden.

Es werden für die Intervention sechs verschiedene Protokolle benutzt, welche sich durch das Interstimulusintervall und die anteroposteriore oder posteroanteriore Stromflussrichtung unterscheiden. Sie bedienen sich alle der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle und haben das Interquattroburstintervall und die Gesamtzahl von 1440 Stimuli, die auf 360 Bursts aufgeteilt sind, gemeinsam.

Ein Quattro-Burst ist eine Abfolge von vier Stimuli, die in regelmäßigen Zeitabständen durch den Stimulator abgegeben werden und die gleiche Intensität haben. Das Interstimulusintervall ist definiert als der Zeitraum zwischen den vier Einzelstimuli eines Bursts und beträgt in den Protokollen 1,5 ms; 5 ms oder 50 ms. Das Interburstintervall ist der Abstand zwischen dem letzten und ersten Stimulus der Pakete von Viererstimuli und ist stets 200 ms.

Die Protokolle werden in folgender Art und Weise benannt: Interstimulusintervall\_Interburstintervall\_Stimulationsprotokoll\_Stromflussrichtung.

Es wird mit einer Stimulationsintensität von 90% AMT, die in der Voruntersuchung mit dem QuattroBURST 2714 ermittelt und am Stimulator eingestellt wird, stimuliert. So wird sichergestellt, dass es sich um eine unterschwellige Stimulation handelt. Eine unterschwellige Stimulation gewährleistet eine hauptsächlich kortikale Erregung, die eine Aktivierung der absteigenden kortikospinalen Bahnen unwahrscheinlich macht (Huang et al., 2005, Bestmann et al., 2004). Bei sichtbarer Muskelkontraktion des Daumens wird die double-sine qTBS unterbrochen und die Intensität um weitere 10% der AMT reduziert und im CRF dokumentiert. Daraus ergibt sich die QuattroBURST-Schwelle. Sie ist die Stimulationsintensität bei der es zu keinen sichtbaren Muskelkontraktionen mehr kommt.

Die Ausführung des Protokolls und die Abgabe der Stimuli werden gleichzeitig durch Untersucher und Dokumentierenden gesichert und sind nur möglich, wenn beide diese freigegeben.

### **3.4.3 Nachuntersuchung**

Nach dem Abbau der Aufmerksamkeitskontrolle folgt auf die Intervention die Nachuntersuchung mit dem QuattroMAG 2266. Sie stellt die Evaluation der Intervention dar und gliedert sich in vier post-Untersuchungen (post1, post2, post3, post4), die jeweils aus der Aufzeichnung von 20 MEP mit einer Frequenz von 0,1 Hz für den Zielbereich und der Bestimmung der relaxierten motorischen Schwelle (analog zur Voruntersuchung) bestehen. Die Stimulationsintensität ist mit 1,0 mV aus der Voruntersuchung zu übernehmen. Die Anfangsintensität für die Schwellenbestimmung richtet sich jeweils nach der vorher bestimmten Ruheschwelle und wird übernommen. Die post1 wird 2 bis 5 min, post2 15 min, post3 30 min und die post4 60 min nach Interventionsende durchgeführt.

### 3.5 Auswertung der Daten

Als Statistikprogramm wurde die Software SPSS (IBM Corp, Released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA) verwendet. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung überprüft und eine Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) mit den unabhängigen Variablen Protokoll und Zeit sowie abhängigen Variablen MEP und RMT wurde durchgeführt.

Zusätzlich wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures analysis of variance, rmANOVA) mit den Innersubjektfaktoren ZEIT (5 Level: pre, post1, post2, post3, post4) und PROTOKOLL (2 Level: AP, PA) angewandt. Um eine Häufung des Alpha-Fehlers bei multipler Testung zu verhindern, wurde zusätzlich eine Korrektur nach Bonferroni vorgenommen. Die Daten wurden mit dem Mauchly Test auf Sphärizität getestet und wenn notwendig, kam es zu einer Korrektur nach Greenhouse-Geisser. Dies führte zur Anpassung der p-Werte aufgrund einer Korrektur der Freiheitsgrade. Um Unterschiede der relaxierten motorischen Schwelle und die MEP-Größe der verschiedenen Protokolle zu untersuchen, wurde für das paarweise Vergleichen der t-Test durchgeführt. Für die Unterschiede von Vor- zu Nachuntersuchung und den Intergruppenvergleich von AP- zu PA-Stromflussrichtung wurden post hoc t-Tests für verbundene Stichproben verwendet. Es wurden die Durchschnittswerte der jeweils 20 aufgezeichneten MEP-Amplituden und der RMT Schwellenwerte (%MSO) benutzt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf  $\alpha = 0,05$  festgesetzt. Im Folgenden werden alle Ergebnisse, wenn nicht anders angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung aufgeführt.

## 4 Ergebnisse

Während der Messungen kam es zu keinen unerwünschten Wirkungen. Eine Ausbreitung der Erregung auf benachbarte Muskeln, die Hand oder den Unterarm wurde nicht beobachtet.

Bei drei Messungen kam es zu methodisch nicht relevanten, diskreten Abweichungen des Hotspots zwischen QuattroMAG 2266 und QuattroBURST 2714 bis max. 0,5 cm (Schonfeldt-Lecuona et al., 2005, Herwig et al., 2001). Folgende Probanden und Protokolle waren betroffen: ID 4 mit 1,5\_200\_DSqTBS\_PA, ID 1 mit 5\_200\_DSqTBS\_AP, ID 15 mit 50\_200\_DSqTBS\_AP. Stimuliert wurde jeweils über dem aktuellen Punkt.

Es mussten keine Messungen aufgrund möglicher Fehler durch den Probanden in der Aufmerksamkeitskontrolle während der Intervention ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 3.4.2).

Alle nachfolgenden Grafiken der Ergebnisse sind eigene Darstellungen und werden mit den Rohdaten sowie dem Standardfehler angegeben. Die Rohdaten der MEP und RMT werden in zusätzlichen Tabellen gezeigt.

Ergebnisse mit einer Signifikanz sind mit einem Sternchen (Asterisk: \*) markiert. Befindet sich das Sternchen zwischen den beiden Graphen, so kennzeichnet es einen signifikanten Gruppenunterschied in der Zwischengruppenanalyse. Ein signifikanter Amplitudenanstieg gegenüber der Voruntersuchung wird dementsprechend durch ein Sternchen oberhalb oder unterhalb des Graphen auf Höhe der Nachuntersuchungszeit dargestellt.

### 4.1 Vergleich von DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA

In dem nachfolgenden Experiment wurde der Einfluss des Interstimulusintervalls und der Stromflussrichtung bei der Intervention mit doppelter Sinusvollwelle untersucht.

Die erhobenen Rohdaten zur Änderung der motorisch evozierten Potentiale in beiden Stromflussrichtungen und Interstimulusintervallen werden in Tabelle 3 gezeigt. Analog dazu zeigt Tabelle 4 die Rohdaten der Änderungen der RMT.

**Tabelle 3: Rohdaten Änderungen der MEP DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:**

Gegenüberstellung der MEP-Änderungen von der Voruntersuchung (pre) zu den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten (post1, post2, post3, post4) von anteroposteriorer (AP) und posteroanteriorer (PA) DSqTBS mit den Interstimulusintervallen (ISI) von 1,5 ms, 5 ms und 50 ms und einem Interburstintervall (IBI) von 200 ms.

ISI_IBI	Stimulation	pre (mV)	post1 (mV)	post2 (mV)	post3 (mV)	post4 (mV)
<b>1,5_200</b>	DSqTBS_AP	1,01± 0,14	0,63±0,22	0,76± 0,36	0,84± 0,38	0,88± 0,38
	DSqTBS_PA	0,93±0,08	1,26± 0,31	1,29± 0,17	1,36± 0,37	1,27± 0,21
<b>5_200</b>	DSqTBS_AP	0,95± 0,13	0,79± 0,35	1,06± 0,35	1,11± 0,61	1,11± 0,55
	DSqTBS_PA	1,01± 0,13	1,19± 0,41	1,37± 0,50	1,17± 0,38	1,54± 0,54
<b>50_200</b>	DSqTBS_AP	0,99± 0,11	0,94± 0,33	0,85± 0,42	1,12± 0,69	1,24± 0,71
	DSqTBS_PA	0,99± 0,12	1,15± 0,42	1,34± 0,54	1,11± 0,44	1,16± 0,47

**Tabelle 4: Rohdaten Änderungen der RMT DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:**

Gegenüberstellung der Schwellenänderungen von der Voruntersuchung (pre) zu den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten (post1, post2, post3, post4) von anteroposteriorer (AP) und posteroanteriorer (PA) DSqTBS mit den Interstimulusintervallen (ISI) von 1,5 ms, 5 ms und 50 ms und einem Interburstintervall (IBI) von 200 ms.

ISI_IBI	Stimulation	pre (%MSO)	post1 (%MSO)	post2 (%MSO)	post3 (%MSO)	post4 (%MSO)
<b>1,5_200</b>	DSqTBS_AP	51,7 ±5,23	54,2 ±8,27	54,8 ±4,92	52,9 ±7,26	53,4 ±5,99
	DSqTBS_PA	43,5 ±6,52	42,7 ±5,60	42,8 ±6,73	43,3 ±7,59	41,1 ±6,10
<b>5_200</b>	DSqTBS_AP	58,2 ±9,07	57,1 ±7,45	57,6 ±5,91	56,9 ±8,66	58,6 ±8,60
	DSqTBS_PA	48 ±4,22	48 ±3,83	48,5 ±5,21	48,4 ±6,26	47,5 ±5,72
<b>50_200</b>	DSqTBS_AP	54,78 ±13,05	58,11 ±12,14	57,11 ±12,22	56,22 ±11,66	55,11 ±10,67
	DSqTBS_PA	45,33 ±8,82	44,33 ±9,67	45,11 ±11,02	44,44 ±9,63	43,44 ±7,68

#### 4.1.1 DSqTBS mit ISI 1,5\_200 in AP- und PA-Richtung (n = 10)

Zehn Probanden nahmen an dem Experiment zur Untersuchung des Effekts der Bidirektionalität der DSqTBS bei I-Wellen Latenz (i.e. ISI 1,5 ms) teil.

Es waren die Probanden mit folgenden Probanden IDs: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 16 (n = 10).

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjekt Faktoren zeigte sich ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F_{[4; 36]} = 1,738$ ,  $p = 0,163$ ) und ein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F_{[1; 9]} = 18,246$ ;  $p = 0,002$ ) sowie eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren ZEIT\*PROTOKOLL ( $F_{[4; 36]} = 5,466$ ;  $p = 0,002$ ) für das Interstimulusintervall von 1,5 ms.

Post-hoc t-Tests zeigten für die DSqTBS\_PA gegenüber pre einen signifikanten Amplitudenanstieg auf allen Nachuntersuchungszeitpunkten post1 ( $p = 0,009$ ), post2 ( $p = 0,000$ ), post3 ( $p = 0,003$ ) und post4 ( $p = 0,001$ ). Für die DSqTBS\_AP zeigten sie gegenüber pre einen signifikanten Amplitudenabfall auf der Nachuntersuchungszeit post1 ( $p = 0,001$ ) und keinen signifikanten Anstieg für post2 ( $p = 0,075$ ), post3 ( $p = 0,145$ ) und post4 ( $p = 0,253$ ). In der Zwischengruppenanalyse zeigte sich ein nicht signifikanter Gruppenunterschied von DSqTBS\_PA zu DSqTBS\_AP auf dem Nachuntersuchungspunkt pre ( $p = 0,111$ ) und ein signifikanter Unterschied auf post1 ( $p = 0,001$ ), post2 ( $p = 0,002$ ), post3 ( $p = 0,026$ ), post4 ( $p = 0,039$ ).

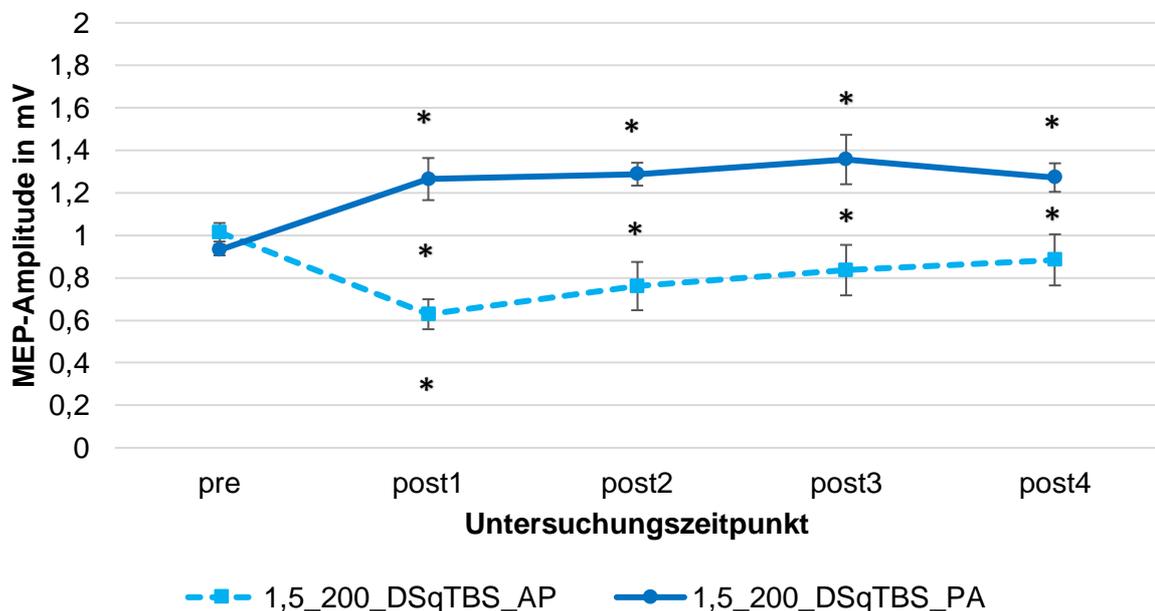


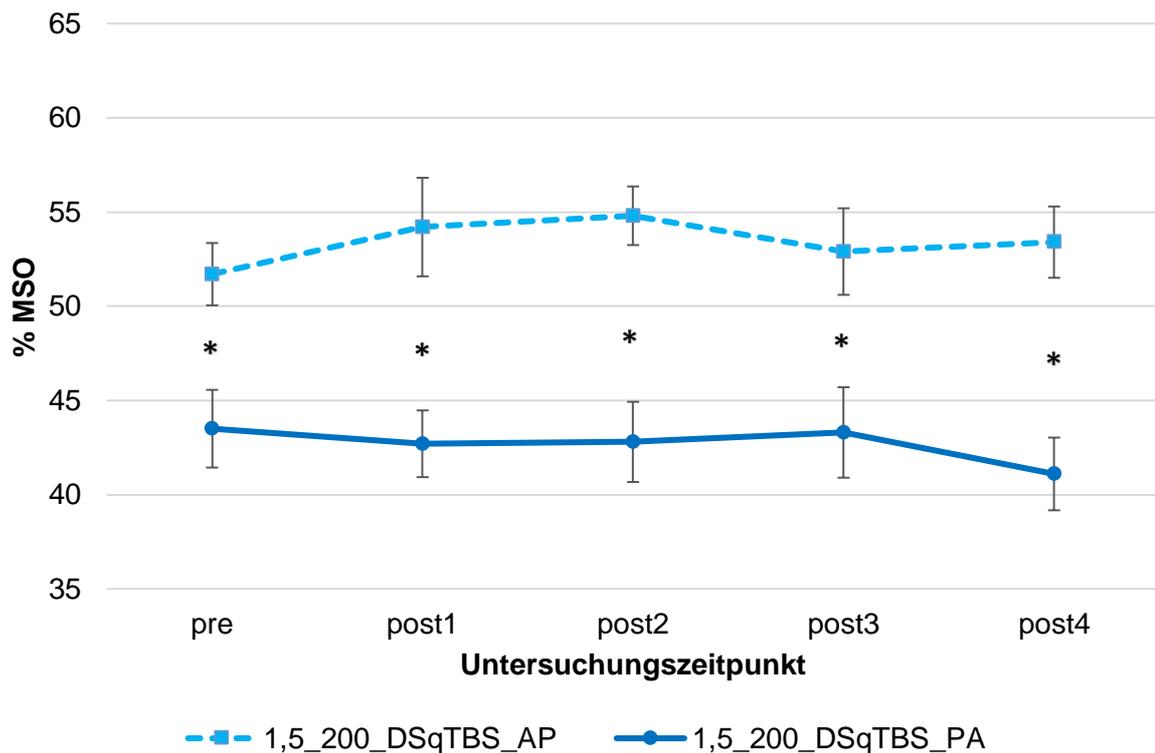
Abbildung 25: 1,5\_200 DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:

Ergebnisse der MEP-Daten und zeitlicher Verlauf der MEP-Amplituden nach qTBS mit doppelter Sinusvollwelle in AP- und PA-Richtung bei einem ISI von 1,5 ms. Gezeigt werden die Durchschnittswerte der jeweils 20 aufgezeichneten MEP-Amplituden. Ein Wechsel der Stromflussrichtung im motorischen Kortex führte zu einer bidirektionalen Änderung der synaptischen Plastizität mit einem signifikanten Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit in PA-Richtung und signifikanter Abnahme in AP-Richtung, entgegengesetzt zu den Ergebnissen der bidirektionalen qTBS mit einfacher Sinusvollwelle (Jung et al., 2016).

#### 4.1.1.1 Schwelle

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjektfaktoren zeigte sich ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F_{[4; 36]} = 0,809$ ,  $p = 0,528$ ) und ein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F_{[1; 9]} = 42,178$ ;  $p = 0,000$ ) sowie eine nicht signifikante Interaktion der beiden Faktoren ZEIT\*PROTOKOLL ( $F_{[4; 36]} = 2,523$ ;  $p = 0,058$ ) für das Interstimulusintervall von 1,5 ms.

In der Zwischengruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied von DSqTBS\_PA zu DSqTBS\_AP auf allen Nachuntersuchungspunkten pre ( $p = 0,000$ ), post1 ( $p = 0,000$ ), post2 ( $p = 0,004$ ), post4 ( $p = 0,000$ ).



**Abbildung 26: Schwelle 1,5\_200 DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:**

Ergebnisse zu den Veränderungen der RMT nach qTBS mit doppelter Sinusvollwelle in AP- und PA-Richtung bei einem ISI von 1,5 ms. RMT mit einfacher Sinusvollwelle nach Stimulation mit qTBS mit doppelter Sinusvollwelle zeigte keine signifikanten Änderungen. Wie erwartet unterschied sich die RMT in AP- und PA-Richtung signifikant in der Voruntersuchung.

#### 4.1.2 DSqTBS mit ISI 5\_200 in AP- und PA-Richtung (n = 10)

Mit dem folgenden Experiment wurde der Effekt der Stromflussrichtung der DSqTBS bei einem ISI von 5 ms (i.e. Pulswiederholungsrate von 200 Hz) untersucht, welches mutmaßlich außerhalb der I<sub>1</sub>- bis I<sub>3</sub>-Wellen Periodizität liegt und dementsprechend einen maximalen Calciumeinstrom in die postsynaptische Zelle herbeiführen soll. Folgende Probanden nahmen an dem Vergleich teil: 1, 2, 3, 5, 7, 8, 13, 14, 15, 16 (n = 10).

Es zeigte sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjektfaktoren ein signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F_{[4; 36]} = 3,018$ ;  $p = 0,030$ ) und ein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F_{[1; 9]} = 5,152$ ;  $p = 0,049$ ) sowie eine nicht signifikante Interaktion der beiden Faktoren ZEIT\*PROTOKOLL ( $F_{[4; 36]} = 1,514$ ;  $p = 0,219$ ) für das Interstimulusintervall von 5 ms.

Für die DSqTBS\_PA zeigten Post-hoc t-Tests gegenüber pre einen signifikanten Amplitudenanstieg auf dem Nachuntersuchungszeitpunkt post4 ( $p = 0,001$ ) und einen nicht signifikanten für post1 ( $p = 0,188$ ), post2 ( $p = 0,050$ ) und post3 ( $p = 0,224$ ). Für die DSqTBS\_AP zeigten sie gegenüber pre keinen signifikanten Amplitudenabfall für alle Nachuntersuchungszeiten post1 ( $p = 0,165$ ), post2 ( $p = 0,329$ ), post3 ( $p = 0,376$ ) und post4 ( $p = 0,356$ ). In der Zwischengruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied von DSqTBS\_PA zu DSqTBS\_AP auf den Nachuntersuchungspunkten post1 ( $p = 0,032$ ) und post4 ( $p = 0,034$ ) und ein nicht signifikanter Unterschied auf pre ( $p = 0,266$ ), post2 ( $p = 0,140$ ), post3 ( $p = 0,781$ ).

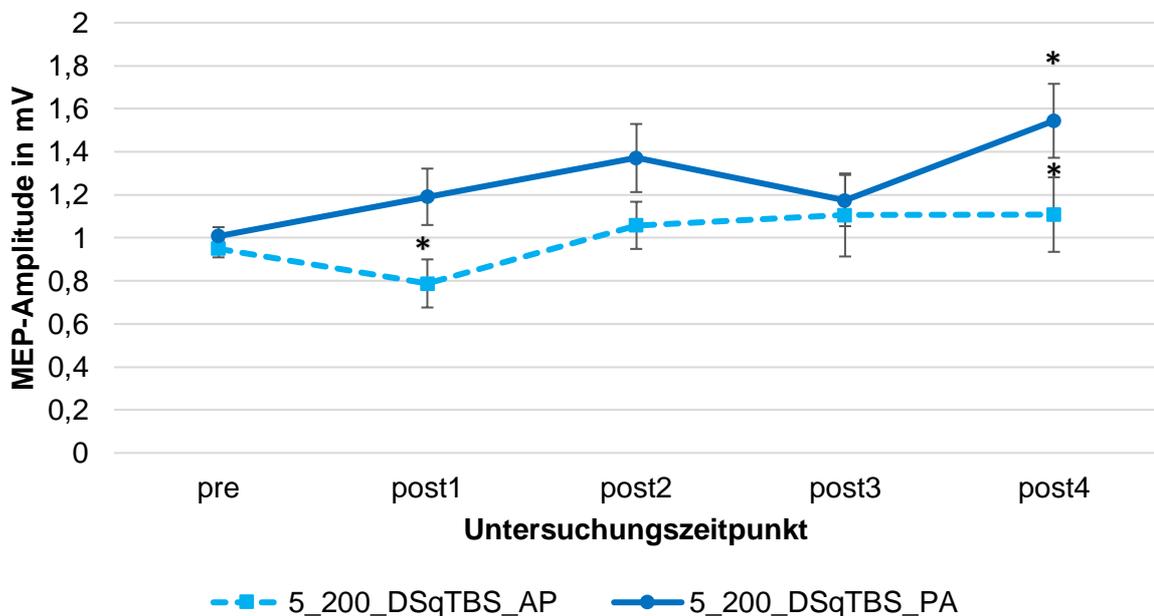


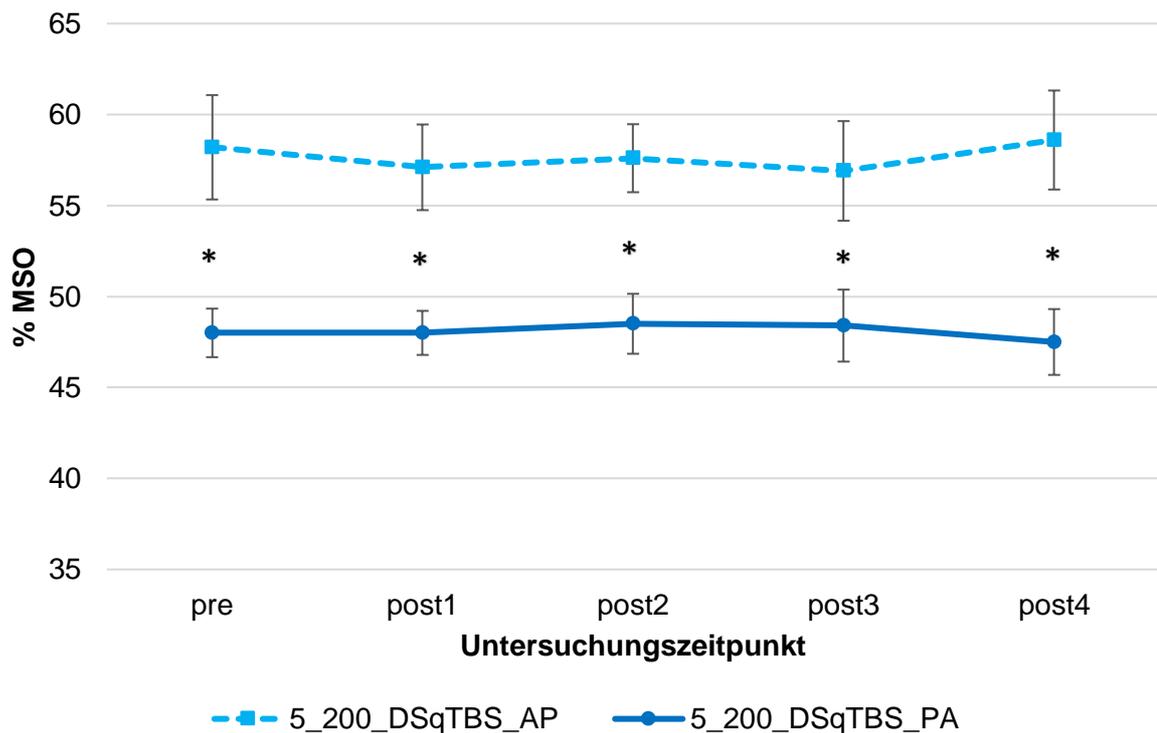
Abbildung 27: 5\_200 DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:

Ergebnisse der MEP-Daten und zeitlicher Verlauf der MEP-Amplituden nach qTBS mit doppelter Sinusvollwelle in AP- und PA-Richtung bei einem ISI von 5 ms. Gezeigt werden die Durchschnittswerte der jeweils 20 aufgezeichneten MEP-Amplituden. MEP-Amplituden nahmen nach DSqTBS in PA-Richtung signifikant zu, wohingegen keine signifikante Änderung in AP-Richtung gesehen wurde.

#### 4.1.2.1 Schwelle

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjektfaktoren zeigte sich ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F_{[4; 36]} = 0,092$ ,  $p = 0,984$ ) und ein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F_{[1; 9]} = 36,662$ ;  $p = 0,000$ ) sowie eine nicht signifikante Interaktion der beiden Faktoren ZEIT\*PROTOKOLL ( $F_{[4; 36]} = 0,505$ ;  $p = 0,732$ ) für das Interstimulusintervall von 5 ms.

In der Zwischengruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied von DSqTBS\_PA zu DSqTBS\_AP auf allen Nachuntersuchungspunkten pre ( $p = 0,002$ ), post1 ( $p = 0,002$ ), post2 ( $p = 0,001$ ), post3 ( $p = 0,001$ ), post4 ( $p = 0,001$ ).



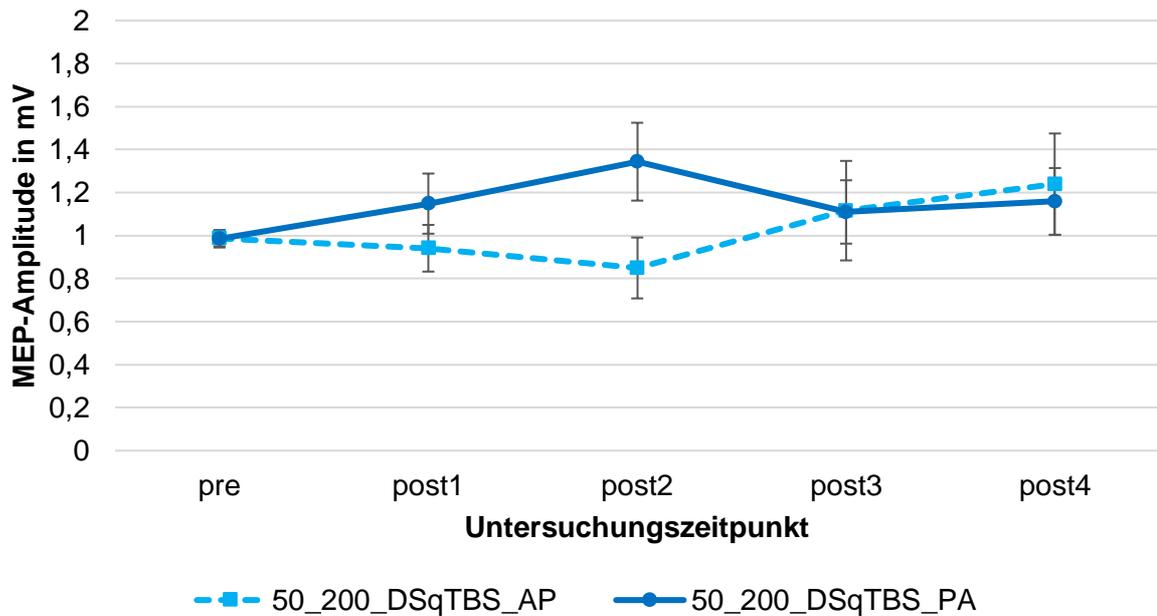
**Abbildung 28: Schwelle 5\_200 DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:**

Ergebnisse zu den Veränderungen der RMT nach qTBS mit doppelter Sinusvollwelle in AP- und PA-Richtung bei einem ISI von 5 ms. RMT mit einfacher Sinusvollwelle nach Stimulation mit qTBS mit doppelter Sinusvollwelle zeigte keine signifikanten Änderungen. Wie erwartet unterschied sich die RMT in AP- und PA-Richtung signifikant in der Voruntersuchung.

#### 4.1.3 DSqTBS mit ISI 50\_200 in AP- und PA-Richtung (n = 9)

Folgende Probanden nahmen an dem Vergleich teil: 1, 2, 6, 7, 10, 12, 13, 15, 16 (n = 9).

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjekt Faktoren zeigt sich ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F_{[4; 32]} = 0,923$ ;  $p = 0,462$ ) und ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F_{[1; 8]} = 1,433$ ;  $p = 0,266$ ) sowie eine nicht signifikante Interaktion der beiden Faktoren ZEIT\*PROTOKOLL ( $F_{[4; 32]} = 2,335$ ;  $p = 0,077$ ) für das Interstimulusintervall von 50 ms.



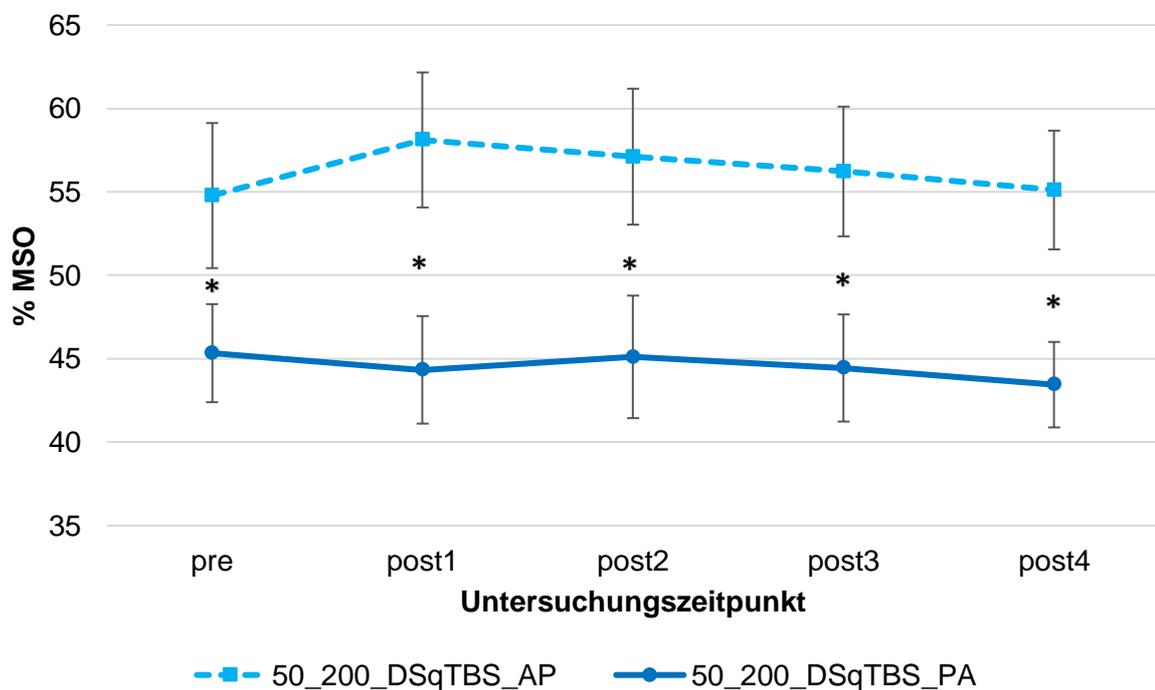
**Abbildung 29: 50\_200 DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:**

Ergebnisse der MEP-Daten und zeitlicher Verlauf der MEP-Amplituden nach qTBS mit doppelter Sinusvollwelle in AP- und PA-Richtung bei einem ISI von 50 ms. Gezeigt werden die Durchschnittswerte der jeweils 20 aufgezeichneten MEP-Amplituden. MEP-Amplituden zeigten weder nach DSqTBS in PA-Richtung noch in AP-Richtung eine signifikante Änderung.

#### 4.1.3.1 Schwelle

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT und PROTOKOLL als Innersubjektfaktoren zeigt sich ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ( $F_{[4; 32]} = 1,493$ ,  $p = 0,227$ ) und ein signifikanter Einfluss des Faktors PROTOKOLL ( $F_{[1; 8]} = 29,480$ ;  $p = 0,001$ ) sowie eine nach Greenhouse-Geisser korrigierte nicht signifikante Interaktion der beiden Faktoren ZEIT\*PROTOKOLL ( $F_{[1,634; 13,073]} = 1,605$ ;  $p = 0,237$ ) für das Interstimulusintervall von 50 ms.

In der Zwischengruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied von DSqTBS\_PA zu DSqTBS\_AP auf allen Nachuntersuchungspunkten pre ( $p = 0,006$ ), post1 ( $p = 0,001$ ), post2 ( $p = 0,001$ ), post3 ( $p = 0,003$ ), post4 ( $p = 0,000$ ).



**Abbildung 30: Schwelle 50\_200 DSqTBS\_AP und DSqTBS\_PA:**

Ergebnisse zu den Veränderungen der RMT nach qTBS mit doppelter Sinusvollwelle in AP- und PA-Richtung bei einem ISI von 50 ms. RMT mit einfacher Sinusvollwelle nach Stimulation mit qTBS mit doppelter Sinusvollwelle zeigte keine signifikanten Änderungen.

## 5 Diskussion

Die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit einer doppelten Sinusvollwelle kann mit dem gemittelten MEP als Messwert für kortikospinale Erregbarkeit neuronale Plastizität im Sinne von LTP- und LTD-ähnlichen Effekten im primär motorischen Kortex des Menschen induzieren. Die Effekte sind abhängig von der effektiven Stromflussrichtung im menschlichen Gehirn und den Interstimulusintervallen.

Nach der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle bei I-Wellen Periodizität und einem Interstimulusintervall von 1,5 ms kam es zur Induktion von richtungsabhängiger bidirektionaler Plastizität. Die Richtung der Plastizität zeigte sich dabei in strenger Abhängigkeit der Stimulationsrichtung, wie bereits für die qTBS mit einfacher Sinusvollwelle gezeigt wurde (Jung et al., 2016). In Bezug auf die effektive Stromflussrichtung im Gehirn sind die Effekte entgegengesetzt zu den Stimulationsergebnissen mit qTBS mit einfacher Sinusvollwelle (Jung et al., 2016). Eine DSqTBS in posteroanteriorer Stromflussrichtung (DSqTBS\_PA) bei I-Wellen Latenz führte zur Fazilitierung und eine qTBS mit einfacher Sinusvollwelle (qTBS\_PA) in gleicher Stromflussrichtung zu einer Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit (Jung et al., 2016). Dem gegenüberstellend führte eine DSqTBS in anteroposteriorer Stromflussrichtung (DSqTBS\_AP) zu einer Inhibierung und die qTBS mit einfacher Sinusvollwelle (qTBS\_AP) zu einer Steigerung der Erregbarkeit (Jung et al., 2016). Eine Stimulation außerhalb der I-Wellen Periodizität führte bei einem Interstimulusintervall von 5 ms in PA-Richtung zu einem LTP-ähnlichen Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit. Eine DSqTBS in anteroposteriorer Stromflussrichtung konnte keinen offensichtlichen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit zeigen. Die double-sine qTBS mit einem ISI von 50 ms führte unabhängig von der Stromflussrichtung zu keiner signifikanten Änderung der kortikalen Erregbarkeit.

### 5.1 DSqTBS in I-Wellen Periodizität (ISI 1,5 ms)

Die Experimente zur qTBS mit doppelter Sinusvollwelle haben gezeigt, dass die Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit abhängig von der bevorzugten induzierten Stromflussrichtung im Gehirn sind.

Eine Stimulation in PA-Richtung bedeutet, dass der Puls mit einer initial negativen Halbwelle startet und drei lange Flanken (i.e. PA-AP-PA) aufweist. Dementsprechend beginnt eine Stimulation in AP-Richtung mit einer initial positiven Halbwelle und besitzt drei lange Flanken in entgegengesetzter Richtung (i.e. AP-PA-AP) (siehe Abbildung 14). Die Stimulationsrichtung und Aufzeichnung der motorisch evozierten Potenziale erfolgte stets in der gleichen Stromflussrichtung, demnach sind die Stimulations- und Evaluationsrichtung identisch.

Eine double-sine qTBS in I-Wellen Latenz in AP-Richtung führte zu einer Hemmung und in

PA-Richtung zu einer Fazilitierung der motorisch evozierten Potenziale (siehe Kapitel 4.1.1). Die Stimulationsergebnisse zeigen eine Bidirektionalität. Bidirektionale Stimulationseffekte bei I-Wellen Periodizität in Abhängigkeit der effektiven Stromflussrichtung konnten auch nach der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit einfacher Sinusvollwelle gezeigt werden (Jung et al., 2016). Hervorzuheben ist jedoch, dass die Ergebnisse der Stimulation mit single-sine qTBS (Jung et al., 2016) sich gegensätzlich zur Stimulation mit double-sine qTBS verhalten. So bedingt, in Bezug auf die Stromflussrichtung, eine Verdopplung von einer einfachen zu einer doppelten Sinuswelle eine Effekturnkehr der Stimulationsergebnisse. Eine Stimulation mit qTBS und einfacher Sinusvollwelle führte in anteroposteriorer zu einer Fazilitierung und in posteroanteriorer Stromflussrichtung zu einer Inhibition der kortikospinalen Erregbarkeit (Jung et al., 2016). Eine DSqTBS in I-Wellen Periodizität führte in posteroanteriorer Richtung zu einer Steigerung und eine Stimulation in anteroposteriorer Richtung zu einer Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit.

In vorangegangenen Studien wurde bereits eine Richtungsspezifität bei repetitiver transkranieller Magnetstimulation untersucht. So zeigten Versuche der Arbeitsgruppe um Sommer et al., dass die durch unterschwellige biphasische TMS-ausgelösten Plastizitätseffekte abhängig von der Stromflussrichtung im Gehirn sind (Sommer et al., 2013). Diese Erkenntnisse in Bezug auf die Abhängigkeit der induzierten Stromflussrichtung im menschlichen Gehirn stehen dabei mit den Stimulationsergebnissen der DSqTBS in Übereinstimmung. Eine anteroposteriore Stromflussrichtung, vom Soma in den apikalen Dendritenbaum, ist Soma-hyperpolarisierend (Jefferys, 1981) und Dendriten-depolarisierend (Sommer et al., 2013). Über eine Veränderung der Erregbarkeit am Dendriten wird, auch über eine ausbleibende Aktivierung kortikospinaler absteigender Bahnen, Plastizität im neuronalen Netzwerk vermittelt (Sommer et al., 2013). Eine Erregung in posteroanteriorer Richtung verläuft im Gegensatz dazu orthodrom vom apikalen Dendritenbaum zum Soma, ist dementsprechend Soma-depolarisierend und steigert die Erregbarkeit (Jefferys, 1981, Chan and Nicholson, 1986, Sommer et al., 2013). Die posteroanteriore Stromflussrichtung ist zur Induktion von Aktionspotenzialen von Pyramidenbahnneuronen optimal (Sommer et al., 2013), da sie folglich pyramidenbahnnah stimuliert und es über die direkte Verbindung zum ersten Motoneuron zu einer Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit kommt.

Wenig ist dabei über die Mechanismen von polyphasischen TMS-Pulsen und deren Auswirkung auf induzierte Gewebeströme mit wechselnden Mittelfrequenzen bekannt. Bei einer transkraniellen Magnetstimulation tragen Steigung, Amplitude und Dauer jeder Phase des induzierten Gewebestroms zur Axondepolarisation im stimulierten Gewebe bei (Maccabee et al., 1998, Delvendahl et al., 2014, Peterchev et al., 2014). Durch Verwendung der speziell für diese Studie entwickelten Stimulatoren war es im Rahmen der Stimulation mit DSqTBS möglich zwei 80  $\mu$ s lange Sinusreize mit hoher Frequenz zu applizieren. Die vom Stimulator

abgegebenen Pulse zeigten dementsprechend eine kürzere Anstiegszeit, die einer gesteigerten Effizienz zugeschrieben wird (Barker et al., 1991, Maccabee et al., 1998).

Pechmann et al. zeigten, dass die Anwendung von mehreren Sinusvollwellen als Grundlage eines TMS-Pulses eine höhere Effektivität im primär motorischen Kortex hat als der Gebrauch von einzelnen Sinuspulsen (Pechmann et al., 2012). Die größte Wirksamkeit der Stimulation konnte dabei mit zwei verknüpften Sinuswellenpulsen erreicht werden (Pechmann et al., 2012). Nachdem eine zusätzliche Steigerung zu keinem weiteren Effektunterschied führt, wird von einer Sättigung des Effekts ausgegangen (Pechmann et al., 2012).

Wird bei der vorliegenden Stimulation zu einem einfachen Sinuspuls ein zusätzlicher Sinuspuls addiert dann besteht der Stimulationspuls folglich aus drei langen Flanken statt aus einer langen Flanke. Die drei Flanken stehen in einem Richtungsverhältnis von 2:1 zueinander. Bei einer posteroanterioren Stromflussrichtung lässt sich der einfache Sinuspuls dementsprechend mit seiner langen Flanke als PA und der doppelte als eine Abfolge von PA-AP-PA-Flanken darstellen. Anders als bei einem einfachen Sinuspuls mit einer langen Flanke kommt es bei der doppelten Sinusvollwelle mit drei langen Flanken zu mehrfachen Richtungswechseln innerhalb eines einzigen Pulses. Bei einem doppelten Sinuspuls gleichen sich die erste und die dritte Flanke in ihrer Richtung, wohingegen die mittlere Flanke eine entgegengesetzte Richtung hat (siehe Abbildung 14). Folglich stellt sich die Frage, welche der drei langen Flanken für die induzierte Stromflussrichtung im menschlichen Gehirn und die daraus resultierende Richtung der Plastizitätsinduktion im Sinne von Bahnung oder Hemmung im primär motorischen Kortex verantwortlich ist. Da die double-sine qTBS entgegengesetzte Plastizitätseffekte im Vergleich zur single-sine qTBS hervorbringt wird angenommen, dass die mittlere lange Flanke, die sich entgegengesetzt zur langen Flanke der einfachen Sinusvollwelle verhält, die Richtung der Plastizität bestimmt.

Auffällig ist, dass sowohl die mittlere Flanke des Doppelpulses als auch die für die Stimulationseffekte verantwortliche lange Flanke der single-sine qTBS um den Zeitpunkt von 80  $\mu$ s auftreten. Sollte demnach die mittlere Flanke der DSqTBS für den Plastizitätseffekt verantwortlich sein, stellt sich die Frage, welchen Einfluss die erste und dritte Flanke als auch die initiale negative oder positive Sinushalbwellen, welche eine entgegengesetzte Richtung zur mittleren Flanke hat, auf die Effekte haben. Wie Bromm und Grindt bereits im Tiermodell zeigten, hängt der Effekt einer umgekehrten Doppelpulsstimulation von der Sequenz der Polarität ab (Bromm and Grindt, 1967). Bei hyperpolarisierter Membran zeigt der initial negative Doppelpuls und bei depolarisierter Membran der initial positive Puls eine größere Wirkung (Bromm and Grindt, 1967). Eine magnetische Stimulation eines peripheren Nervs mit biphasischem Puls führt mit einer kurzen initialen negativen Flanke zu einer Hyperpolarisation der Membran, währenddessen die folgende lange Aktionspotenzial-auslösende Flanke effektiv die Nervenmembran depolarisiert (Clay et al., 2012). Das hyperpolarisierende Halbsegment

führt zu einer gesteigerten Verfügbarkeit der Natriumkanäle, verstärkt so die Depolarisation und triggert Aktionspotenziale (Clay et al., 2012). Die hyperpolarisierende Phase wird dementsprechend als eine wichtige Komponente der Wellenform angesehen (Clay et al., 2012). Werden diese Erkenntnisse auf die Beobachtungen der Stimulation mit DSqTBS angewendet, so führen Pulse mit einem initialen Halbsinus PA-Segment (DSqTBS\_PA) und einer anschließenden langen aufsteigenden Flanke zu einer Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit. Eine initial kurze hyperpolarisierende Flanke macht das Neuron empfänglicher für die folgende Depolarisation der langen aufsteigenden ersten PA-Flanke des Pulses, die dann entsprechend zu mehr Aktionspotenzialen führt. Die folgende mittlere fallende AP-Flanke führt zu einer Hyperpolarisation der Membran und unterstützt den Effekt der dritten aufsteigenden PA-Flanke. Entgegengesetzt zeigen sich die Effekte bei DSqTBS\_AP mit einer mittleren PA-Flanke, die eine Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit zeigte. Eine kurze Depolarisation durch das initiale positive Halbsinussegment wird gefolgt von einer Hyperpolarisation durch die erste lange AP-Flanke und Depolarisierung durch die zweite PA-Flanke vor der anschließend dritten und fallenden AP-Flanke (siehe Abbildung 14). In diesem Szenario wird davon ausgegangen, dass die Effektivität der mittleren depolarisierenden PA-orientierten langen Flanke weniger effektiv ist als in der umgekehrten Stromflussrichtung, wo die mittlere hyperpolarisierende AP-Flanke zu einer Zunahme der Effektivität der dritten PA-orientierten Flanke führt (Maccabee et al., 1998, Clay et al., 2012). Werden nun die Effekte der DSqTBS und der qTBS bezüglich einer Hemmung und Bahnung der kortikospinalen Erregbarkeit verglichen so sind diese unter Betrachtung der mittleren Flanke gleich. Denn wird die mittlere Flanke einer DSqTBS für die effektive Stromflussrichtung im menschlichen Gehirn und die Richtungsspezifität der Nacheffekte der kortikospinalen Erregbarkeit verantwortlich gemacht, dann zeigen DSqTBS\_PA und qTBS\_AP eine Steigerung und DSqTBS\_AP und qTBS\_PA eine Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit. Schlussfolgernd kann der mittleren Flanke einer DSqTBS bezüglich der Richtungsspezifität der kortikalen Erregbarkeit eine entsprechende Bedeutung zugeschrieben werden.

Die kontinuierliche und hochfrequente Aktivierung des primären Motoneurons kann anlehnend an die Hebb'sche Theorie über die gleichzeitige Aktivierung von Zellen, welche zu einer Stärkung der synaptischen Verbindung zwischen den Zellen führt (Hebb, 1949), für die Steigerung der Stimulationseffekte nach DSqTBS verantwortlich sein. Die Dopplung der Sinuswelle von einer single-sine zu einer double-sine qTBS führt zu einer Reduzierung der Einzelpulsdauer auf 80  $\mu$ s. Vergleichsweise dazu beträgt die Einzelpulsdauer der single-sine qTBS 160  $\mu$ s (Jung et al., 2016). Das bedeutet eine Frequenzsteigerung auf 12500 Hz, welche außerhalb jeglicher physiologischen Schwingungen bzw. Oszillationen liegt und ebenfalls in den von Gildemeister beschriebenen Bereich der Mittelfrequenzströme fällt (Gildemeister, 1944). Gildemeister zeigte, dass alternierende Mittelfrequenzströme zu einem

Summationsphänomen führen (Gildemeister, 1944). Dementsprechend führt nicht jede Mittelfrequenzwechselstromperiode zu einer Reizauslösung, sondern durch Summation von einzelnen unterschwelligen mittelfrequenten Reizen kommt es nach einer gewissen Zeit zu einer Auslösung eines Aktionspotenzials (Gildemeister, 1944). Durch jede alternierende Pulsperiode wird dabei das Membranpotenzial näher an das Schwellenpotenzial gedrängt bis eine Depolarisation erreicht und ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Mit steigender Zahl an Pulsperioden wird die Schwelle bis an einen bestimmten Punkt reduziert (Gildemeister, 1944, Ward, 2009).

Verschiedene Stimulationsprotokolle haben bereits die Induktion LTP-ähnlicher Plastizität in I-Wellen Periodizität untersucht. So konnte die Arbeitsgruppe um Thickbroom zeigen, dass eine repetitive Paired-Pulse Stimulation innerhalb der I-Wellen Periodizität kontinuierlich die kortikospinale Erregbarkeit im menschlichen Motorkortex steigert (Thickbroom et al., 2006). In der Studie wurden gepaarte Stimuli gleicher Intensität im 1,5 ms Interstimulusintervall über eine Dauer von 30 min bei einer Rate von 0,2 Hz appliziert und die MEP-Amplitude vor und nach dem Protokoll untersucht. Gezeigt werden konnte ein linearer Anstieg der MEP-Amplitude während der Stimulation, welcher sich nach Ende sogar verfünffacht hatte (Thickbroom et al., 2006). Hamada zeigte, dass eine Quadro-Pulse Stimulation mit vier abgegebenen Pulsen in I-Wellen Periodizität effektiver in der Plastizitätsinduktion ist als eine Paired-Puls Stimulation mit zwei Pulsen (Hamada et al., 2007). Vor allem für die Dauer der Stimulationseffekte ist die Anzahl der Pulse pro Train von entscheidender Bedeutung (Hamada et al., 2007). Mit der Abgabe eines Bursts, bestehend aus vier Pulsen mit einem ISI von 1,5 ms, soll das rhythmische Muster der multiplen absteigenden Erregungswellen gemimt werden (Jung et al., 2016) (siehe Kapitel 1.2.5). Bereits Änderungen des Interstimulusintervalls im Millisekundenbereich, die bei 2 ms nicht mehr der I-Wellen Periodizität entsprechen, führten nach einer Paired-Pulse TMS zu einer Umkehrung der Stimulationseffekte von einer Potenzierung zu einer Depression (Cash et al., 2013). Es wird davon ausgegangen, dass die LTD-ähnlichen Effekte über eine Reduzierung der stimulierenden Signale und nicht über eine Steigerung der Inhibition vermittelt wurden (Cash et al., 2013). Es wird in diesem Fall von den zeitabhängigen Effekten der Plastizitätsinduktion gesprochen und ein Interstimulusintervall von 1,5 ms zeigt sich demnach als ein potenter Faktor in der Steigerung der kortikalen Erregbarkeit (Cash et al., 2013).

Die zeitabhängige Plastizität (spike timing-dependent plasticity, STDP) stellt eine Art des Hebb'schen Lernens dar, die durch eine enge zeitliche Korrelation zwischen Aktionspotentialen von prä- und postsynaptischen Neuronen induziert wird. Allgemein ist zu sagen, dass der Dendritenbaum und die Synapsen plastischen Veränderungen unterliegen können (Sjostrom et al., 2008). Die relativen aufeinander abgestimmten Abläufe der prä- und postsynaptischen Aktionspotentiale bestimmen dabei die Richtung und den Umfang der

synaptischen Veränderung (Bi and Poo, 1998). Dem Phänomen der STDP liegen postsynaptische rückwärtslaufende Aktionspotenziale zugrunde, die vom Axonhügel retrograd in den Dendritenast geleitet werden (Stuart and Sakmann, 1994). Dort reagieren sie mit dem aktivierten NMDA-Rezeptor und induzieren permanente synaptische Änderungen (Markram et al., 1997). Die Paarung von einem EPSP und einem rückwärtslaufenden Aktionspotential löst eine Depolarisation aus, die zum Anstieg der Calciumkonzentration führt (Yuste and Denk, 1995). Das hat Plastizitätsänderungen zur Folge. In Tierversuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass die Voraussetzung für die zeitabhängige Plastizität eine Aktivierung des NMDA-Rezeptors, ein rückwärtslaufendes Aktionspotential und die Depolarisation eines AMPA-Rezeptors sind (Fuenzalida et al., 2010). Die Depolarisation der AMPA-Rezeptoren, die zum Aufheben des Magnesiumblocks im NMDA-Rezeptor führt, ist erforderlich für die LTP-Induktion. Eine alleinige Aktivierung des NMDA-Rezeptors und ein rückwärtslaufendes Aktionspotential sind nicht ausreichend (Fuenzalida et al., 2010). Das Zeitfenster für die Induktion von zeitabhängiger Plastizität liegt innerhalb von 10 ms (Markram et al., 1997) beziehungsweise 20 ms (Bi and Poo, 1998). Das Auslösen wiederholter postsynaptischer Aktionspotentiale nach präsynaptischer Aktivierung im Sinne einer prä-post-synaptischen Paarung führt zu einem hohen Calciumeinstrom und einer LTP.

Die prä-post-synaptische Paarung stellt eine Voraussetzung für die LTP-Induktion im Sinne einer zeitabhängigen Plastizität dar (Abbott and Nelson, 2000). Die LTD wird durch eine Umkehrung zu einer post-prä-synaptischen Paarung und so einem postsynaptischen Aktionspotential vor wiederholter präsynaptischer Aktivierung induziert. Sie löst einen minimalen Calciumeinstrom durch einen unempfindlichen NMDA-Rezeptor aus. Die signifikante LTP-Induktion tritt nur bei Synapsen mit vorher schwachen synaptischen Verbindungen (schwache Synapse) ein, die LTD-Induktion ist von der ursprünglichen synaptischen Stärke unabhängig (Bi and Poo, 1998).

Es ist unwahrscheinlich, dass die hohe intrinsische Stimulationsfrequenz von 12,5 kHz suffiziente Aktionspotenziale induziert, die den zeitabhängigen Mechanismen von DSqTBS bei I-Wellen Periodizität zugerechnet werden können. Daher unterscheiden sich die Stimulationseffekte bei I-Wellen Periodizität zu denen, die bei einem ISI außerhalb der I-Wellen beobachtet werden. Gestützt wird diese Erkenntnis aus den Beobachtungen, dass eine DSqTBS bei einem ISI von 5 ms nicht die gleiche Richtungsabhängigkeit zeigt, wie eine qTBS mit einfacher Sinusvollwelle bei einem ISI von 1,5 ms (Jung et al., 2016). Perspektivisch könnte diese Erkenntnis eine entscheidende Bedeutung beispielsweise für die mögliche Planung von Therapieprotokollen in I-Wellen Latenz für neurologische oder psychiatrische Erkrankungen haben.

## 5.2 DSqTBS außerhalb der I-Wellen Periodizität

### 5.2.1 DSqTBS mit einem ISI 5 ms

Außerhalb der I-Wellen wurde ein Interstimulusintervall von 5 ms gewählt. Im Tiermodell führte eine hochfrequente Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 200 Hz zur Aktivierung des NMDA-Rezeptors (Kenney and Manahan-Vaughan, 2013). Der daraufhin ausgelöste effektive postsynaptische Calciumeinstrom stellt das intrazelluläre Signal für die LTP-Induktion dar (Kenney and Manahan-Vaughan, 2013). Hamada et al. konnten ebenfalls zeigen, dass eine monophasische Quadro-Pulse Stimulation bei einem Interstimulusintervall von 5 ms eine Fazilitierung der Stimulationseffekte bis zu 75 min nach der Stimulation hervorbringt (Hamada et al., 2008).

Bei einer langsameren Stimulation, die außerhalb der I-Wellen Periodizität bei einem ISI von 5 ms liegt, führt die DSqTBS nur in PA-Stromflussrichtung zu einem signifikanten Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit währenddessen eine Stimulation mit DSqTBS\_ AP diesen Effekt nicht hervorruft und keine Änderungen beobachtet werden konnten (siehe Kapitel 4.1.2). Diese Ergebnisse unterschieden sich zu denen der Stimulation mit single-sine qTBS bei einem ISI von 5 ms bei der die Stimulation unabhängig von der effektiven Stromflussrichtung im primär motorischen Kortex zu einer Bahnung der kortikospinalen Erregbarkeit führte (Jung et al., 2016).

Untersuchungen zur Abhängigkeit der MEP-Größe je nach applizierter Stromflussrichtung im menschlichen Gehirn bei Theta Burst Stimulation konnten eine solche nicht bestätigen (Huang et al., 2005). So konnte kein signifikanter Unterschied in der Effektivität einer cTBS und iTBS in posteroanteriorer und anteroposteriorer Stromflussrichtung erzielt werden (Zafar et al., 2008). Gleichzeitig konnte ebenfalls kein Einfluss der Wellenform, ob monophasisch, biphasisch oder halbsinus, nachgewiesen werden. Lediglich die Stromflussrichtung hatte einen Einfluss auf die Höhe der motorischen Schwellen (Zafar et al., 2008).

Für die hervorgerufenen Effekte nach einer DSqTBS bei einem Interstimulusintervall von 200 Hz könnten andere Mechanismen verantwortlich sein als die einer Stimulation mit einfacher Sinusvollwelle. Für die PA-AP-PA-Abfolge eines Doppelpulses bei einem ISI von 5 ms können die gleichen Mechanismen für die Bahnung der kortikospinalen Erregbarkeit verantwortlich sein, wie sie bereits für die Stimulation bei I-Wellen Periodizität gezeigt wurden. Posteroanterior gerichtete Ströme sind in der Lage das Membranpotenzial durch Summation zu erhöhen und die Schwelle für Nervenerregung zu senken (Maccabee et al., 1998, Gildemeister, 1944). Folglich können die Stimulationseffekte durch die Hebb'sche Theorie über die Änderung der synaptischen Übertragung und Verbindung erklärt werden (Hebb, 1949). Ein gesteigertes Vorhandensein von Natriumkanälen durch das initial hyperpolarisierende AP-Segment steigert zusätzlich den depolarisierenden Effekt des anschließend folgenden PA-orientierten Segments (Clay et al., 2012). Eine Pulsabfolge in

PA-AP-PA führt entsprechend zu einem stärkeren und direkten Input für das primäre Motoneuron. Dementsprechend wird für die AP-PA-AP-Abfolge eines Doppelpulses angenommen, dass diese zu einer stärkeren Hyperpolarisation der Membran führt. Ein Interstimulusintervall von 5 ms könnte zu schwach sein, um das darunterliegende Gewebe suffizient zu erregen. Die gleichzeitige Aktivierung von I<sub>1</sub>- und I<sub>3</sub>-Schaltkreisen, denen zusätzlich die bidirektionalen Effekte der DSqTBS in I-Wellen Periodizität zugeschrieben werden, kann abgeschwächt sein. Der Input über ausgelöste Aktionspotenziale ist zu wenig und daher kommt es zu keinem Effekt.

Es sollte jedoch zwischen einem einzelnen Doppelpuls und Bursts unterschieden werden. Ein Doppelpuls in PA-Richtung hat sich als effektiv bezüglich der Veränderung der Erregbarkeit gezeigt und bedingt auch als Burst einen suffizienten postsynaptischen Calciumeinstrom in die Zelle hinein. Ein einzelner Puls in der umgekehrter AP-Stromflussrichtung ist weder als Einzelpuls, noch im Burst effektiv. Die einzelnen häufigen Richtungswechsel innerhalb eines Pulses haben keinen physiologischen Effekt auf den Calciumeinstrom.

Die Arbeitsgruppe um Sommer konnte zeigen, dass die Stimulationsfrequenz einen besonderen Einfluss bei der Induktion von Hemmung als bei Induktion von Bahnung zu haben scheint. So wurde eine MEP-Fazilitierung mit einer Frequenz von 5 Hz erreicht, aber eine Depression durch eine 1 Hz Stimulation (Sommer et al., 2013). Unter gleichen Bedingungen in Abhängigkeit der Wellenform wurde eine Hemmung besser durch monophasische Pulse und eine Bahnung durch biphasische Pulse ausgelöst (Sommer et al., 2013). Außerhalb der I-Wellen wird in einem TBS-Model angenommen, dass eine Hemmung durch die Gesamtsumme des einströmenden Calciums bestimmt wird (Huang et al., 2011). Ausschlaggebend hierfür könnten die Kontinuität der Stimulation und die damit verbundene stetige Aufrechterhaltung des Calciumeinstroms sein. Im Modell akkumuliert die Fazilitierung entsprechend der Anstiegsrate von Triggern währenddessen die Inhibition langsamer, entsprechend dem Gesamtniveaus der Triggerfaktoren aufgebaut wird (Huang et al., 2011). Yang zeigte in Tierversuchen, dass ein LTP durch eine plötzliche Steigerung des postsynaptischen Calciumlevels getriggert wird, wohingegen ein stetiger Anstieg der Calciumlevel zuverlässig LTD auslöst (Yang et al., 1999). Die Amplitude und Dauer des Calciumsignals sei für die Antwort der Neurone verantwortlich (Yang et al., 1999). Die Faktoren führen zu einem möglicherweise damit verbundenen nur langsamen Aufbau von Inhibition (Huang et al., 2011). Auch Sommer et al. konnten zeigen, dass eine kontinuierliche Stimulation ohne Intervalle zum Abfall der MEP-Amplituden führt (Sommer et al., 2013).

Für eine Stimulation, die LTP-ähnliche Effekte mit einem Interstimulusintervall außerhalb der I-Wellen Periodizität hervorrufen soll, wird eine double-sine qTBS mit posteroanteriorer Stromflussrichtung empfohlen.

### 5.2.2 DSqTBS mit einem ISI von 50 ms

Die vorangegangenen Experimente mit den Interstimulusintervallen von 1,5 und 5 ms zeigten bereits die systematische Verlangsamung der Stimulation. Wie in Kapitel 5.2.1 diskutiert, war bereits das gewählte Interstimulusintervall von 5 ms zu langsam und zeigte eine Effektabnahme der Stimulation. Mit der Wahl des Interstimulusintervalls von 50 ms wurde nun die Stimulation erneut um den Faktor 10 verlangsamt.

So zeigte auch Hamada, dass eine QPS mit einem Interstimulusintervall von 50 ms (= 20 Hz) oder 100 ms zu einer prolongierten Abnahme der MEP führte (Hamada et al., 2008), wobei Kollegen bei einer rTMS mit 50 ms eine signifikante Änderung in Richtung Bahnung beobachteten (Maeda et al., 2000a). Ebenfalls wurde die Beobachtung auch bei einer überschwelligen rTMS mit einem ISI von 50 ms gemacht (Pascual-Leone et al., 1994), wobei von Hamada angemerkt wird, dass die unterschiedlichen Effekte in Richtung Bahnung und Hemmung der unterschiedlichen Anzahl an Pulsen per Train zugerechnet werden kann (Hamada et al., 2008). Auch kommt es bei einer Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit einfacher Sinusvollwelle bei niedrigen Stimulationsfrequenzen in PA-Richtung zu einem signifikanten Amplitudenabfall über alle Nachuntersuchungspunkte (Daten nicht veröffentlicht) (Jung et al., 2016). Eine DSqTBS mit einem Interstimulusintervall von 50 ms konnte in den Ergebnissen dieser Arbeit jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Größe der MEP nachweisen (siehe Kapitel 4.1.3). Änderungen der kortikalen Erregbarkeit oder die Induktion LTD-ähnlicher Plastizität wurden nicht beobachtet. Womöglich müssen andere Mechanismen für ein Ausbleiben eines Stimulationseffektes bei DSqTBS in Betracht gezogen werden.

Wie bereits an den Interstimulusintervallen von 1,5 ms und 5 ms demonstriert werden konnte, sind die TMS-induzierten Effekte der DSqTBS vom Interstimulusintervall abhängig und hohe Stimulationsfrequenzen führen zu einer stärkeren Ausprägung der Stimulationsergebnisse. Eine Stimulation mit DSqTBS mit einem ISI von 50 ms könnte für einen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit zu niedrigfrequent sein. Die Effektivität des einzelnen Doppelsinuspulses mit den zuvor beschriebenen Mittelstromeffekten könnte zu schwach ausgeprägt sein. Ein Vorteil des single-sine Pulses, der einen LTD-Effekt bei 50 ms in PA-Richtung gezeigt hat (Daten nicht veröffentlicht), könnte in diesem Zusammenhang der langsame definierte Calciumeinstrom als wesentliche Voraussetzung der LTD sein (Malenka and Bear, 2004, Dan and Poo, 2006). Dieser kann umgekehrt bei einem Sinusdoppelpuls nicht mehr vorhanden sein, da durch die Polaritätswechsel vermehrt Natriumkanäle eine Verschiebung des Membranpotentials bewirken. Die Pulsabfolge für einen effektiven postsynaptischen Calciumeinstrom, der auch für LTD vorhanden sein muss, ist zu langsam. Möglich ist auch, dass es durch ein Aufeinandertreffen von sich vor- und rückwärts ausbreitenden Aktionspotenzialen zu Phasenauslöschungsphänomenen kommt. Ein ISI von 50 ms ist in diesem Fall zu langsam für fassbare Erregungsänderungen und wenig sensitiv um

das Auslöschungsphänomen zu kompensieren. Ein eindeutiger synaptischer Input in eine Richtung wäre in diesem Fall nicht vorhanden. Eine DSqTBS Stimulation mit einem ISI von 5 ms in posteroanteriorer Stromflussrichtung könnte zu einer Aktivierung des NMDA-Rezeptors und postsynaptischen Ausschüttung von Calcium führen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 50 ms auch in diesem Fall zu langsam ist und der träge kontinuierliche Calciumeinstrom und die Ausschüttung von Glutamat aus der Präsynapse, die für die Änderung der kortikalen Erregbarkeit nötig sind, fehlen. Aufgrund des ausbleibenden Calciumeinstroms kann sich kein Stimulationseffekt zeigen und eine Änderung der MEP-Amplitude kann nicht hervorgerufen werden.

### **5.3 Schwellenveränderungen nach DSqTBS**

Ziemann et al. zeigten, dass die motorische Schwelle aus der Erregbarkeit der postsynaptischen Zellmembran resultiert (Ziemann et al., 1998a). Da Schwellenänderungen und die Änderungen in der MEP-Amplitude partiell unabhängig voneinander sind, kann die Induktion synaptischer Plastizität, im Sinne von LTD- und LTP-ähnlichen Effekten, dementsprechend mithilfe von MEP-Amplituden Änderungen nachvollzogen werden und ist nicht schwellenvermittelt (Delvendahl et al., 2012). Auch Thickbroom et al. beschreiben Veränderungen in der Amplitude der motorisch evozierten Potenziale sowie keine Änderungen in der motorischen Schwelle und schlussfolgern daraus, dass ein Protokoll mit I-Wellen Periodizität die synaptische Wirksamkeit auf kortikalem Level beeinflusst (Thickbroom et al., 2006). Ähnlich dazu nimmt die Arbeitsgruppe um Cash an, dass bei konstanten Ergebnissen in der Bestimmung der relaxierten motorischen Schwelle LTP- und LTD-ähnliche Effekte hervorgerufen werden (Cash et al., 2013).

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die motorische Schwelle von der Stromflussrichtung beeinflusst ist. Wie erwartet, zeigten sich die pre-Werte der motorischen Schwellen in posteroanteriorer Stromflussrichtung niedriger als die in anteroposteriorer Richtung. Ein signifikanter Unterschied der Stimulationsrichtungen, posteroanterior zu anteroposterior, in der Voruntersuchung wurde beobachtet. Vergleichbare Effekte mit einem biphasischen Stimulationspuls und einer niedrigeren Schwelle in PA-Stromflussrichtung wurden bereits in anderen Arbeiten gezeigt (Sommer et al., 2013) und sind ähnlich zur Stimulation mit qTBS und einfacher Sinusvollwelle (Jung et al., 2016). Eine weitere Diskussion bezüglich des Schwellenverlaufs gestaltet sich bezüglich der unterschiedlichen Ausgangswerte jedoch als schwierig. Ein signifikanter Unterschied über den zeitlichen Verlauf, von dem pre- zu den jeweiligen post-Werten, konnte nicht beobachtet werden.

## 5.4 DSqTBS im Vergleich mit anderen Stimulationsprotokollen

Das Ziel eines rTMS-Protokolls ist es stabile Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit zu induzieren, die dann wiederum Nutzen in Therapie und Wissenschaft finden (Rossini et al., 2015). Mit dieser Studie wurde erstmals die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle systematisch untersucht und vorgestellt. Das DSqTBS-Protokoll ist ein neues, hoch effektives, repetitives Protokoll der transkraniellen Magnetstimulation mit einer neuen Pulswellenform. Dementsprechend ist es vorstellbar, dass die hervorgerufenen Effekte dieser neuartigen Stimulation Mechanismen der neuronalen Erregbarkeit darstellen, welche durch die bereits bestehenden rTMS-Protokolle nicht untersucht werden konnten. Die Experimente mit DSqTBS zeigten, dass durch den Gebrauch von langsameren und schnelleren Interstimulusintervallen unterschiedliche Stimulationseffekte hervorgerufen werden. Erstmals war es technisch möglich mit der transkraniellen Magnetstimulation in Bereichen der Mittelfrequenzen zu stimulieren. Zusammenfassend wird demonstriert, dass selbst die kleinsten technischen Änderungen bis hin zu bidirektionalen Stimulationseffekten führen können.

Verschiedene technische Faktoren haben Einfluss auf die Entwicklung des neuen double-sine Quadri-Pulse Theta Burst Stimulationsprotokolls genommen. Zu diesen gehören unter anderem Erkenntnisse aus verschiedenen Experimenten über die Pulskonfiguration und das Stimulationsprinzip. Das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren sollte den Stimulationseffekt in der Induktion von neuronaler Plastizität positiv beeinflussen.

Neurophysiologisch motiviert wurden zwei bereits bestehende, unterschiedliche und effektive TMS-Protokolle gekoppelt. Als Grundlage wurde sich der Stimulationsprinzipien der Quadro-Pulse (Hamada et al., 2007) und Theta Burst (Huang et al., 2005) Stimulation bedient. Die Quadro-Pulse Stimulation ist eine Stimulationsform aus vier monophasischen Pulsen mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms, welche alle 5 s wiederholt werden (Hamada et al., 2007). Dies entspricht einer Gesamtheit von 1440 abgegebenen Stimuli in der Intervention. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Quadro-Pulse Stimulation eine gesteigerte Effektivität in der Induktion neuronaler Plastizität aufweist (Hamada et al., 2007). Die QPS ist in der Lage, langanhaltende kortikale MEP-Fazilitierung hervorzurufen, wobei die Anzahl der Pulse eines Trains für die Dauer der Nacheffekte und nicht für die Größensteigerung verantwortlich ist (Hamada et al., 2007). Hamada verglich dafür die Paired-Pulse Stimulation und Quadro-Pulse Stimulation mit jeweils 180 und 360 Trains. Ein Train ist die Abfolge von vier monophasischen Pulsen gleicher Intensität mit einem Interstimulusintervall von 1,5 ms. Er konnte in seinem Experiment zeigen, dass 360 Trains zu einer Potenzierung führen. Mit der Stimulation von 180 Trains, einer Gesamtanzahl von 720 Stimuli, konnte kein Ergebnis erzielt werden (Hamada et al., 2007). Die Abgabe von vier biphasischen Stimuli und auch die Stimulanzahl von 1440 bei einer DSqTBS sind an die Quadro-Pulse Stimulation angelehnt. Die

Induktion einer gesteigerten synaptischen Effektivität, die an den Synapsen zwischen den kortikospinalen Neuronen und Interneuronen oder zwischen Interneuronen des Motorkortex stattfindet, führt zu einer Steigerung der kortikokortikalen synaptischen Effektivität im Motorkortex, die die Effekte der QPS erklären können (Hamada et al., 2007). Zusätzlich wäre eine Wirkungssteigerung auch durch die Effektabnahme von hemmenden Interneuronen annehmbar (Hamada et al., 2007). Verantwortlich für die Effekte der Quadro-Pulse Stimulation wäre laut Hamada et al. also eine Balance zwischen Hemmung und Bahnung (Hamada et al., 2007). Da die aktive und relaxierte motorische Schwelle unverändert blieb wird angenommen, dass die Änderungen in der neuronalen Membranerregbarkeit nicht zur kortikalen MEP-Fazilitierung beigetragen haben (Hamada et al., 2007).

Am Beispiel der Theta Burst Stimulation von Huang wurde ein Interburstintervall von 200 ms für die qTBS gewählt (Huang et al., 2005). Das IBI von 200 ms entspricht 5 Hz und liegt innerhalb der Theta Frequenz, die ein physiologisches Muster von neuronaler Erregung im Hippocampus von Tieren darstellt (Huang et al., 2009) und dementsprechend im EEG zu finden ist. Es wurde gezeigt, dass eine intermittierende Stimulation zu einer Fazilitierung und eine kontinuierliche Abgabe von Stimuli zu einer Depression führte (Huang et al., 2005).

In einer weiteren Studie von Huang et al. konnte demonstriert werden, dass die Ergebnisse der reinen Theta Burst Stimulation durch das Zusammenspiel von Inhibition und Exzitation beeinflusst werden (Huang et al., 2011). Abhängig vom Stimulationsmuster und dem Interstimulusintervall kann das angenommene ursprüngliche Gleichgewicht beider in Richtung einer Induktion von LTP- oder LTD-ähnlichen Effekten verschoben werden (Huang et al., 2011). In einem theoretischen Modell wurde der Einfluss von Calcium bei der kontinuierlichen, intermediären und intermittierenden Theta Burst Stimulation bei gleichbleibender Pulszahl verglichen (Huang et al., 2011). Durch eine kontinuierliche Stimulation kommt es zu einem zeitlich stets gleichhochbleibenden Calciumlevel, das zur Ausschüttung von vorrangig inhibitorischen Substanzen führt und eine Inhibition der MEP zeigt (Huang et al., 2011). Eine intermediäre TBS führt zu mittellangen und gehäuften Spitzen des Calciumeinstroms, die gleichermaßen zu einer Ausschüttung von inhibierenden und fazilitierenden Substanzen führen und in der Nachuntersuchung keine ausgeprägten Effekte in eine bahnende oder inhibierende Richtung zeigen (Huang et al., 2011). Durch intermittierende TBS kommt es zu vielen sehr kurzen Spitzen im Calciumeinstrom, die vergleichsweise in einer höheren Ausschüttung von bahnenden als inhibierenden Substanzen resultieren (Huang et al., 2011). In den Ergebnissen zeigt sich dadurch eine dominierende zeitlich begrenzte Fazilitierung der Stimulationseffekte. Schlussfolgernd wird angenommen, dass die potenzierenden LTP-ähnlichen Effekte der Stimulation vom zeitlichen oder auch frequenziellen Calciumeinstrommuster bestimmt werden. LTD-ähnliche Stimulationseffekte hingegen werden durch die Gesamtsumme des einströmenden Calciums bestimmt. Ausschlaggebend hierfür

sind die Kontinuität der Stimulation und die damit verbundene stetige Aufrechterhaltung des Calciumeinstroms. Die Faktoren führen zu einem möglicherweise damit verbundenen langsamen Aufbau von Inhibition. Um einen optimalen Calciumeinstrom und daraus folgend maximale LTP-ähnliche Stimulationseffekte zu garantieren wird suggeriert, dass potenzierende Protokolle kurze Pausen benötigen (Huang et al., 2011). Mit dem gewählten IBI von 200 ms sollten die Stimulationsergebnisse der double-sine qTBS verstärkt werden.

Die Arbeit von Pechmann und Mitarbeitern zur Pulswellenkonfiguration bei sogenannter multicycle TMS konnte zeigen, dass bei der Abgabe von Einzelreizen durch die Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle eine effektivere Stimulation bei der Induktion lokaler Erregbarkeit erreicht werden kann (Pechmann et al., 2012). So hat ein TMS-Puls mit doppelter Sinusvollwelle im Vergleich zur einfachen Vollwelle eine kleinere Schwelle. Gleichzeitig werden bei maximalem Stimulatoroutput größere MEP-Amplituden ausgelöst und ein steiler Anstieg der Dosiswirkungskurve ist zu beobachten (Pechmann et al., 2012). Die Dosiswirkungskurve zeigt die lokale Erregbarkeit auf einen Einzelpuls. Sie reflektiert den Anstieg der MEP-Amplitude mit steigenden Stimulationsintensitäten (Ridding and Rothwell, 1997).

Stimulationen mit qTBS und DSqTBS zeigen eine Bidirektionalität der Ergebnisse auf, die sich jedoch bezüglich der Stromflussrichtung gegensätzlich verhalten. Beispielsweise führt eine qTBS\_PA innerhalb der I-Wellen Periodizität zu einer Hemmung und eine DSqTBS\_PA zu einer Fazilitierung der MEP. Grund für diese unterschiedlich ausgeprägte Bidirektionalität kann, wie bereits diskutiert in der unterschiedlichen Ausprägung der mittleren Flanke liegen, die eine PA-Flanke bei einfacher und eine AP-Flanke bei doppelter Sinusvollwelle ist (siehe Abbildung 14).

Durch die Verdopplung der Sinusvollwelle verlängerte sich bei Pechmann auch die Pulsdauer. Dies wurde den stärkeren Effekten der doppelten Sinusvollwelle zugerechnet (Pechmann et al., 2012). Angelehnt an die Studie zur Pulswellenkonfiguration (Pechmann et al., 2012) hatten die modifizierten Stimulatoren in diesem Experiment, der QuattroMAG 2266 und der QuattroBURST 2714, beide eine Pulsdauer von 160  $\mu$ s (Gattinger et al., 2018). Eine Verdopplung der Sinuswelle führte in unseren Experimenten also nicht zu einer verlängerten Pulsdauer. Sie ist für die einfache und doppelte Sinuswellenstimulation identisch. Die identische Pulsdauer kann ein Grund für das Ausbleiben der stärkeren Effekte der doppelten Welle in dieser Arbeit sein.

Für die Untersuchung zu den Effekten der Umkehrung der Stromflussrichtung wurde vom AP/PA Switch Gebrauch gemacht (siehe Abbildung 15). Das hatte unter anderem zum Vorteil, dass die Spulenposition während der Versuche stets gleichblieb und nicht durch ständiges Rotieren auf dem Probandenkopf verändert werden musste, wie es beispielsweise bei anderen Versuchsreihen zur Stromflussrichtung erfolgte (Kammer et al., 2001).

## 5.5 Kritische Beurteilung

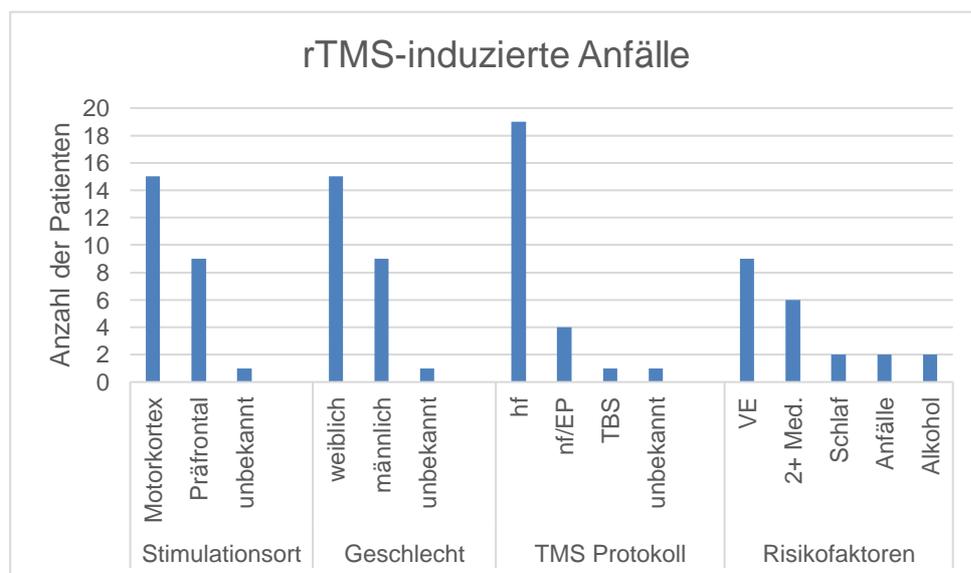
Mit dem neu eingeführten Stimulationsprotokoll und der Verwendung von Sinusdoppelpulsen sowie der hochfrequenten Applikation von Pulsen kann kortikospinale Erregbarkeit induziert werden. Durch die erstmalige Beschreibung eines hochfrequenten Protokolls mit dieser Pulsform stellt sich auch die Frage nach einer sicheren Durchführung. Der generelle Sicherheitsaspekt der TMS wurde im klinischen Setting bereits untersucht (Loo et al., 2008) und Sicherheitsrichtlinien für die Anwendung transkranieller Magnetstimulation in der Forschung und im klinischen Setting erstellt (Wassermann, 1998, Rossi et al., 2009).

Das Auftreten eines epileptischen Anfalls im Rahmen einer transkraniellen Magnetstimulation ist das bislang klinisch schwerwiegendste beobachtete und unerwünschte Ereignis (Rossi et al., 2009, Loo et al., 2008). Ausgelöst werden kann ein Anfall prinzipiell durch eine Einzelpuls-TMS mit hohen Stimulationsintensitäten, eine hochfrequente rTMS (Loo et al., 2008) und sehr kurze Intervalle zwischen den Trains (Rossi et al., 2009). Theoretisch kann ein Anfall in zwei mit der Stimulation assoziierten Perioden ausgelöst werden, während oder direkt nach der rTMS und während dem Andauern der Nachwirkungen (Rossi et al., 2009). In der vorliegenden Studie wird die Anfallsgefahr als gering eingeschätzt, da die Stimulationsintensität stets unterschwellig gewählt wurde, die Probanden während der Stimulation sowie in der Vor- und Nachuntersuchungszeit unter kritischer Beobachtung standen und potentiell klinisch gefährdete Personen nicht in die Untersuchungen einbezogen und von Anfang an ausgeschlossen wurden (siehe Kapitel 3.2).

Bei der Stimulation mit Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle handelt es sich um ein Stimulationsprotokoll das Gebrauch von sehr hohen Frequenzen macht. Die generelle Gefahr für einen Anfall in der Normalbevölkerung ohne Medikamenteneinnahme liegt bei 0,07 bis 0,09 % (Hauser and Kurland, 1975). In einer systematischen Überprüfung von publizierten Artikeln zeigte sich, dass es im Zeitraum von 1980 bis 2015 zu 25 rTMS-induzierten Anfällen kam (Dobek et al., 2015). Abbildung 31 zeigt eine in verschiedene Kategorien eingeteilte Übersicht zu diesen Anfällen. Unter den Probanden waren sechs von ihnen ohne Vorerkrankung. 76 Prozent (n = 19) der Anfälle wurden durch hochfrequente Stimulationsprotokolle > 3 Hz ausgelöst. Das Risiko für einen epileptischen Anfall während einer TMS ist auch vorhanden wenn keine Epilepsie oder neurologische Störung vorbekannt sind (Nowak et al., 2006). Insgesamt wird bis 2008 über zwölf Fälle berichtet, bei denen es während einer TMS bei einem gesunden Probanden, Patienten mit einer Depression, beziehungsweise Probanden mit bestehender Vorerkrankung wie Tinnitus oder chronischen Schmerzen, die das Anfallsrisiko bekannterweise aber nicht erhöhen, zu einem fokalen oder generalisierten Anfall kam (Loo et al., 2008). Hierbei ist zu erwähnen, dass es sich um Stimulationen handelte, die außerhalb der Sicherheitsrichtlinien (Wassermann, 1998) oder unter der Einnahme von Medikamenten (Loo et al., 2008)

durchgeführt wurden. Im Rahmen einer rTMS kam es bei der Applikation einer Theta Burst Stimulation bei einem gesunden Probanden bei einer Stimulationsintensität von entsprechenden 120% AMT zu einem Anfall (Rossi et al., 2009). In den klassischen rTMS-Protokollen wie der Quadro-Pulse und der Theta Burst Stimulation wird die Stimulationsintensität unterschwellig gewählt (Huang et al., 2005, Hamada et al., 2008). Die Intensität bei der DSqTBS beträgt 90% AMT und ist damit ebenfalls unterschwellig, in Übereinstimmung mit den allgemeinen Sicherheitsvorschriften (Rossi et al., 2009) und wird an die individuellen Schwellen für jeden Probanden spezifisch angepasst (siehe Kapitel 3.4.1 und 3.4.2).

Hervorzuheben ist, dass die Quadro-Pulse Stimulation und die LTP-ähnlichen Effekte Input-spezifisch sind, das heißt, dass nur aktivierte Leitungsbahnen durch Hemmung und Bahnung beeinflusst werden (Trepel and Racine, 1998). Auch Ziemann konnte für eine rTMS eine Inputspezifität für Plastizität beobachten nachdem eine langanhaltende Erhöhung der Armrepräsentation nur beobachtet wurde als das Gebiet durch rTMS effektiv stimuliert wurde (Ziemann, 2004).



**Abbildung 31: Übersicht der rTMS-induzierten Anfälle (in Anlehnung an Dobek et al., 2015):** Patienten mit rTMS-induzierten Anfällen kategorisiert nach Stimulationsort, Geschlecht, appliziertem TMS-Protokoll und Risikofaktoren. Abkürzungen: hf – hochfrequent, nf – niedrigfrequent, EP – Einzelpuls, TBS – Theta Burst Stimulation, VE – Vorerkrankungen, Med. – Medikamente, Schlaf – Schlafentzug, Anfälle – Anfallsereignisse in der Anamnese, Alkohol - Alkoholeinfluss.

Die Quadro-Pulse, Theta Burst und Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit einfacher Sinusvollwelle sind bis dato als sicher einzuschätzen (Huang et al., 2005, Huang and Rothwell, 2004). Dementsprechend ist das Risiko eines epileptischen Anfalls bei gesunden Probanden während der qTBS mit doppelter Sinusvollwelle als niedrig einzustufen. Unerwünschte Wirkungen von QPS, TBS und qTBS sind nicht bekannt und konnten auch während sowie

nach den Stimulationen mit qTBS und DSqTBS nicht beobachtet werden. Das neue Stimulationsprotokoll wurde von allen teilnehmenden Probanden ohne Nebenwirkungen vertragen. Erregungsweiterleitung auf angrenzende Muskeln von Hand und Unterarm konnten nicht beobachtet werden. Die Probanden berichteten in seltenen Fällen über ein Mitzucken der Kopfhaut bei der Stimuliabgabe, welches aber nicht als unangenehm empfunden wurde. Bei der Auswahl der Probanden wurden noch vor der Aufnahme in die aktuelle Studie systematisch die Risikofaktoren abgefragt (Wassermann, 1998, Rossini et al., 2015) (siehe Kapitel 3.2.1). Es wurde unter anderem darauf geachtet, dass bei den Probanden keine Vorerkrankungen bestanden. Bei Teilnehmern einer Einzelpuls-TMS oder rTMS, die beispielsweise an einer Epilepsie leiden oder einen Schlaganfall erlitten und so vorbestehende neurologische Störungen haben ist das Anfallsrisiko erhöht (Dhuna et al., 1991). In den Studien bei denen es zu Komplikationen wie epileptischen Anfällen kam, hatten die Probanden beispielsweise einen zurückliegenden Schlaganfall, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, eine Depression, eine positive Familienanamnese für Epilepsie oder eine Dauermedikation mit zentral wirksamen Arzneimitteln (Wassermann, 1998). Die gesunden Probanden unserer Studie befanden sich allzeit unter ärztlicher Aufsicht (Belmaker et al., 2003) und unter adäquater Elektromyographie-Kontrolle um frühzeitig Zeichen von schweren Nebenwirkungen zu erkennen (Hamada et al., 2007). Eine routinemäßige Überwachung bei gesunden Probanden mittels EEG wird nicht als Steigerung der Probandensicherheit angesehen (Rossi et al., 2009).

Auf eine doppelte Evaluation der Intervention mit qTBS mit einfacher und doppelter Sinusvollwelle und beiden Stromflussrichtungen wurde zugunsten der geringeren Stimulanzahl und Untersuchungsdauer verzichtet. So werden diese Punkte dennoch als möglicher konfundierender Faktor gesehen, welcher Einfluss auf die Ergebnisse haben und diese womöglich verändern kann. Für die Einzelevaluation wurde ein Cut-off Wert mit einer Pre-Stimulanzahl von 200 Stimuli festgelegt, da es bei 250 in geringer Frequenz abgegebenen Stimuli zu einer Effekblockierung eines plastizitätsinduzierenden Protokolls kommt (Delvendahl et al., 2010). Dieser von uns gewählte Cut-off Wert schließt alle vor der eigentlichen Intervention an den Probanden abgegebenen Stimuli ein. Er ist die Summe der Stimuli aus Hotspotsuche, Schwellen- und Zielbereichsbestimmung. Grund für eine Beschränkung der Stimulanzahl in der Voruntersuchung war, dass eine vorläufige Bahnung oder Hemmung verhindert und das Stimulationsprotokoll so in seiner Effektivität nicht beeinflusst werden sollte (Delvendahl et al., 2010). Untersuchungen wurden noch vor der Intervention abgebrochen, wenn der vorgegebene Zielbereich nicht getroffen wurde. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Langzeitpotenzierung eine Induktionsschwelle hat (Malenka, 1991), welche sich aus der Stimulationsintensität, der totalen Anzahl von abgegebenen Pulsen und dem Muster der tetanischen Stimulation

zusammensetzt (Trepel and Racine, 1998). Hamada konnte in seiner Studie zeigen, dass die Schwelle für die Potenzierung bei 360 Trains liegt (Hamada et al., 2007).

Idealerweise sollte der Hotspot als Spulenposition, die mit der kleinsten MSO charakteristische motorisch evozierte Potentiale mit einer vorher festgelegten Amplitude auslöst definiert sein. Dieser Hotspot kann sich intraindividuell von Tag zu Tag ändern (Jung et al., 2010). Aus diesem Grund kann eine Hotspotstabilität während eines Experiments und Protokolls nicht gewährleistet sein (Awiszus, 2014). Da ein verhältnismäßig relativ großes Feld stimuliert wurde, wurde eine Abweichung des Hotspots von QuattroMAG 2266 und QuattroBURST 2714 von bis zu 0,5 cm als nicht kritisch gesehen und toleriert. Eine Veränderung der MEP würden wir an dieser Stelle als unkritisch einschätzen, da auch eine navigationsgestützte Stimulation keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der Stimulation ohne Navigation bietet (Jung et al., 2010). Da die unterschiedlichen Ausprägungen der Stimulationseffekte im Sinne einer Variabilität der Effekte auf die kortikospinale Exzitabilität nach plastizitätsinduzierenden Protokollen wie der Quadro-Pulse Stimulation (Simeoni et al., 2016) und Theta Burst Stimulation (Hamada et al., 2013) bekannt sind und dennoch ein Vergleich der Stimulationsergebnisse gewährleistet werden soll, wurde ein Intrasubjekt-Studiendesign gewählt. Die Untersuchungen fanden zudem zu gleichen Tageszeiten statt.

Die DSqTBS ist in die Reihe der Stimulationsprotokolle der rTMS um QPS und TBS einzuordnen. Folgeuntersuchungen sind notwendig. So sollte auch in zukünftigen Studien die Sicherheit von rTMS-Protokollen mit multiplen Doppelpulsen adressiert und untersucht werden um die genaue Bedeutung der qTBS mit doppelter Sinusvollwelle im Rahmen der rTMS und nicht-invasiven Stimulationen des Gehirns zu bestimmen.

## 6 Zusammenfassung

Das zentrale Nervensystem ist in der Lage sich aktivitätsabhängig funktionell und strukturell zu verändern. Diese neuronale Plastizität in Form von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) wird als neurophysiologisches Korrelat für Lernen und Gedächtnisbildung angesehen und kann mit der sogenannten transkraniellen Magnetstimulation (TMS), einer nicht-invasiven Methode, beim Menschen untersucht werden. Aufbauend auf zwei etablierte repetitive TMS-Protokolle zur Induktion neuronaler Plastizität, der sogenannten Theta Burst Stimulation und der Quadro-Pulse Stimulation, konnte neurophysiologisch motiviert die Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation (qTBS) entwickelt werden, die eine effektive und schnelle Induktion LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität am menschlichen motorischen Kortex ermöglicht.

Aus der Erkenntnis heraus, dass häufigere Richtungswechsel zur Neuronenrekrutierung beitragen konnte eine Steigerung verschiedener Stimulationseffekte durch Vervielfachung der Sinusvollwellen eines Pulses erreicht werden. Eine maximale Wirksamkeit wurde jedoch bereits bei der Stimulation mit einer doppelten Sinusvollwelle erzielt, sodass basierend darauf das Protokoll der qTBS weiterentwickelt und die Pulsform zu einem doppeltem Sinuspuls (double-sine Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation, DSqTBS) modifiziert und die Pulsdauer mit 160  $\mu$ s beibehalten wurde.

Durch die transkranielle Magnetstimulation werden verschiedene deszendierende Erregungswellen im menschlichen Gehirn ausgelöst. So werden durch eine Stimulation in posteroanteriorer Stromflussrichtung indirekte Wellen (I-Wellen) hervorgerufen, die eine Periodizität haben und in regelmäßigen Abständen von circa 666 Hz auftreten.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der ultra-hoch frequenten Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle bei verschiedenen Interstimulusintervallen, sowie in Abhängigkeit der Stromflussrichtung auf die Induktion neuronaler Plastizität im menschlichen primär motorischen Kortex (M1) zu untersuchen. Bursts, bestehend aus vier double-sine Pulsen, in Interstimulusintervallen von 1,5 ms (I-Wellen Periodizität), 5 ms und 50 ms wurden in posteroanteriorer und anteroposteriorer Stromflussrichtung appliziert und die Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit mittels Einzelpuls-TMS mit einer einfachen Sinusvollwelle in korrespondierender Stromflussrichtung untersucht.

Nach der double-sine qTBS über dem primär motorischen Kortex konnten bei 16 gesunden Probanden bidirektionale Änderungen der kortikospinalen Erregbarkeit gezeigt werden. Eine DSqTBS in I-Wellen Periodizität zeigte in posteroanteriorer Stromflussrichtung einen LTP-ähnlichen Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit und in anteroposteriorer Stromflussrichtung einen LTD-ähnlichen Effekt. Diese Effekte waren entgegengesetzt denen der qTBS mit einer einfachen Sinusvollwelle in korrespondierender Stromflussrichtung.

Außerhalb der I-Wellen Periodizität, bei einem Interstimulusintervall von 5 ms, kam es in Abhängigkeit der Stromflussrichtung in posteroanteriorer Richtung zu einem Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit (LTP-ähnliche Plastizität). Eine anteroposteriore Stimulation zeigte keine Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit. Eine Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 50 ms konnte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss zeigen.

Die DSqTBS induziert in I-Wellen Periodizität in Abhängigkeit der effektiven Stromflussrichtung im Gehirn eine bidirektionale Plastizität im menschlichen M1, die entgegengesetzt der Effekte der single-sine qTBS waren. Gründe hierfür könnten ein schneller Wechsel der Pulsphasen sein, wie sie in Tiermodellen bereits gezeigt werden konnten.

Die Ergebnisse liefern neue Erkenntnisse zur neuronalen Plastizität beim Menschen und könnten neue Möglichkeiten für eine effektive Induktion kortikospinaler Plastizität im menschlichen primär motorischen Kortex eröffnen, die perspektivisch eine grundlagenwissenschaftliche und therapeutische Nutzung ermöglichen.

## 7 Literaturverzeichnis

- ABBOTT, L. F. & NELSON, S. B. 2000. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci*, 3 Suppl, 1178-83.
- ABRAHAM, W. C., LOGAN, B., GREENWOOD, J. M. & DRAGUNOW, M. 2002. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci*, 22, 9626-34.
- AHDAB, R., AYACHE, S. S., BRUGIERES, P., GOUJON, C. & LEFAUCHEUR, J. P. 2010. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*, 40, 27-36.
- AMASSIAN, V. E. & CRACCO, R. Q. 1987. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery*, 20, 148-155.
- AMASSIAN, V. E., CRACCO, R. Q., MACCABEE, P. J., CRACCO, J. B., RUDELL, A. & EBERLE, L. 1989. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74, 458-62.
- AMASSIAN, V. E., STEWART, M., QUIRK, G. J. & ROSENTHAL, J. L. 1987. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, 20, 74-93.
- ARTOLA, A., BROCHER, S. & SINGER, W. 1990. Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature*, 347, 69-72.
- AWISZUS, F. 2003. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 13-23.
- AWISZUS, F. 2014. Of thresholds and "hot spots". Quo vadis transcranial magnetic stimulation? *Clinical Neurophysiology*, 125, 2451-2453.
- AWISZUS, F. & BORCKARDT, J. 2006. *TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0)* [Online]. Available: <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm> [Accessed 14.07.2014].
- BARKER, A. T., GARNHAM, C. W. & FREESTON, I. L. 1991. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 43, 227-37.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BASSER, P. J. 1994. Focal magnetic stimulation of an axon. *IEEE Trans Biomed Eng*, 41, 601-6.
- BEAR, M. F. & MALENKA, R. C. 1994. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol*,

- 4, 389-99.
- BELMAKER, B., FITZGERALD, P., GEORGE, M. S., LISANBY, S. H., PASCUAL-LEONE, A., SCHLAEPFER, T. E. & WASSERMANN, E. 2003. Managing the risks of repetitive transcranial stimulation. *CNS Spectr*, 8, 489.
- BESTMANN, S., BAUDEWIG, J., SIEBNER, H. R., ROTHWELL, J. C. & FRAHM, J. 2004. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci*, 19, 1950-62.
- BI, G. Q. & POO, M. M. 1998. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 18, 10464-72.
- BLISS, T. V. & COLLINGRIDGE, G. L. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-9.
- BLISS, T. V. & COOKE, S. F. 2011. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo)*, 66 Suppl 1, 3-17.
- BLISS, T. V. & LOMO, T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 331-56.
- 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.
- BROMM, B. & GIRNDT, E. 1967. [Demonstration, extinction and summation of subliminal stimuli in the isolated node of Ranvier by stimulation with short reverse double pulse]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, 296, 1-13.
- BROMM, B. & LULLIES, H. 1966. Über den Mechanismus der Reizwirkung mittelfrequenter Wechselströme auf die Nervenmembran. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 289, 215-226.
- 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.
- CHAN, C. Y. & NICHOLSON, C. 1986. Modulation by applied electric fields of Purkinje and stellate cell activity in the isolated turtle cerebellum. *J Physiol*, 371, 89-114.
- CHEERAN, B., TALELLI, P., MORI, F., KOCH, G., SUPPA, A., EDWARDS, M., HOULDEN, H., BHATIA, K., GREENWOOD, R. & ROTHWELL, J. C. 2008. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*, 586, 5717-25.
- CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E. M., HALLETT, M.

- & COHEN, L. G. 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1398-403.
- CHEN, R., CROS, D., CURRA, A., DI LAZZARO, V., LEFAUCHEUR, J. P., MAGISTRIS, M. R., MILLS, K., ROSLER, K. M., TRIGGS, W. J., UGAWA, Y. & ZIEMANN, U. 2008. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 119, 504-32.
- CIRILLO, G., DI PINO, G., CAPONE, F., RANIERI, F., FLORIO, L., TODISCO, V., TEDESCHI, G., FUNKE, K. & DI LAZZARO, V. 2017. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*, 10, 1-18.
- CITRI, A. & MALENKA, R. C. 2008. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 18-41.
- CLASSEN, J., KNORR, U., WERHAHN, K. J., SCHLAUG, G., KUNESCH, E., COHEN, L. G., SEITZ, R. J. & BENECKE, R. 1998. Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales. *J Physiol*, 512 ( Pt 1), 163-79.
- CLASSEN, J., WITTE, O. W., SCHLAUG, G., SEITZ, R. J., HOLTHAUSEN, H. & BENECKE, R. 1995. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94, 19-25.
- CLAUS, D., WEIS, M., JAHNKE, U., PLEWE, A. & BRUNHOLZL, C. 1992. Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *J Neurol Sci*, 111, 180-8.
- 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.
- COLLINGRIDGE, G. L. 2003. The induction of N-methyl-D-aspartate receptor-dependent long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358, 635-41.
- DAN, Y. & POO, M. M. 2006. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev*, 86, 1033-48.
- 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.
- DELVENDAHL, I., JUNG, N. H., MAINBERGER, F., KUHNKE, N. G., CRONJAEGER, M. & MALL, V. 2010. Occlusion of bidirectional plasticity by preceding low-frequency stimulation in the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 121, 594-602.
- DHUNA, A., GATES, J. & PASCUAL-LEONE, A. 1991. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology*, 41, 1067-71.

- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., MAZZONE, P., INSOLA, A., RANIERI, F. & TONALI, P. A. 2003a. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res*, 25, 143-50.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., SATURNO, E., DILEONE, M., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2004. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*, 115, 255-66.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PILATO, F., SATURNO, E., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2002. Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clin Neurophysiol*, 113, 114-9.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PROFICE, P., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1999. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Exp Brain Res*, 124, 525-8.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., SATURNO, E., PILATO, F., INSOLA, A., MAZZONE, P., PROFICE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 2001. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 138, 268-73.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., TONALI, P. A., MAZZONE, P., INSOLA, A., PILATO, F., SATURNO, E., DILEONE, M. & ROTHWELL, J. C. 2003b. Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. *Exp Brain Res*, 149, 535-8.
- DI LAZZARO, V., PROFICE, P., RANIERI, F., CAPONE, F., DILEONE, M., OLIVIERO, A. & PILATO, F. 2012. I-wave origin and modulation. *Brain Stimul*, 5, 512-25.
- DI LAZZARO, V., RESTUCCIA, D., OLIVIERO, A., PROFICE, P., FERRARA, L., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1998. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol*, 508 ( Pt 2), 625-33.
- DOBEK, C. E., BLUMBERGER, D. M., DOWNAR, J., DASKALAKIS, Z. J. & VILARODRIGUEZ, F. 2015. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2975-87.
- ELBERT, T., PANTEV, C., WIENBRUCH, C., ROCKSTROH, B. & TAUB, E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-7.
- EPSTEIN, C. M., SCHWARTZBERG, D. G., DAVEY, K. R. & SUDDERTH, D. B. 1990.

- Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, 40, 666-70.
- FELDMAN, D. E. 2009. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci*, 32, 33-55.
- FITZGERALD, P. B., BROWN, T. L. & DASKALAKIS, Z. J. 2002a. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand*, 105, 324-40.
- FITZGERALD, P. B., BROWN, T. L., DASKALAKIS, Z. J., CHEN, R. & KULKARNI, J. 2002b. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol*, 113, 1136-41.
- FITZGERALD, P. B., FOUNTAIN, S. & DASKALAKIS, Z. J. 2006. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*, 117, 2584-96.
- FUENZALIDA, M., FERNANDEZ DE SEVILLA, D., COUVE, A. & BUNO, W. 2010. Role of AMPA and NMDA receptors and back-propagating action potentials in spike timing-dependent plasticity. *J Neurophysiol*, 103, 47-54.
- GATTINGER, N., JUNG, N., MALL, V. & GLEICH, B. 2018. Transcranial magnetic stimulation devices for biphasic and polyphasic ultra-high frequency protocols. *BiolEng Med 2.*, doi: 10.15761/BEM.1000136.
- 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.
- GILDEMEISTER, M. 1944. Untersuchungen über die Wirkung der Mittelfrequenzströme auf den Menschen. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 247, 366-404.
- 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. & ROTHWELL, J. C. 2016. Neurophysiology of rTMS: important caveats when interpreting the results of therapeutic interventions, Pp. 1–10. In: PLATZ, T. (ed.) *Therapeutic rTMS in Neurology: Principles, Evidence, and Practice Recommendations*. Germany: Springer International Publishing.

- 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.
- HAUSER, W. A. & KURLAND, L. T. 1975. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*, 16, 1-66.
- HEBB, D. O. 1949. *Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, New York, John Wiley and Sons.
- HECKMANN, M. & DUDEL, J. 2011. Synaptische Übertragung. In: SCHMIDT, R. F., LANG, F. & HECKMANN, M. (eds.) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HENNEMAN, E., SOMJEN, G. & CARPENTER, D. O. 1965. Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. *J Neurophysiol*, 28, 599-620.
- HERWIG, U., SCHONFELDT-LECUONA, C., WUNDERLICH, A. P., VON TIESENHAUSEN, C., THIELSCHER, A., WALTER, H. & SPITZER, M. 2001. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res*, 108, 123-31.
- HESS, C. W., MILLS, K. R. & MURRAY, N. M. 1987. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*, 388, 397-419.
- HESS, G., AIZENMAN, C. D. & DONOGHUE, J. P. 1996. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol*, 75, 1765-78.
- 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. 2004. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 1069-75.
- HUANG, Y. Z., ROTHWELL, J. C., CHEN, R. S., LU, C. S. & CHUANG, W. L. 2011. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 122, 1011-8.
- 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.

- INGHILLERI, M., CONTE, A., CURRA, A., FRASCA, V., LORENZANO, C. & BERARDELLI, A. 2004. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol*, 115, 1063-8.
- JEFFERYS, J. G. 1981. Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices. *J Physiol*, 319, 143-52.
- JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., KUHNKE, N. G., HAUSCHKE, D., STOLLE, S. & MALL, V. 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. *Brain Stimul*, 3, 87-94.
- JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., PECHMANN, A., GLEICH, B., GATTINGER, N., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2012. Transcranial magnetic stimulation with a half-sine wave pulse elicits direction-specific effects in human motor cortex. *BMC Neurosci*, 13, 139.
- JUNG, N. H., GLEICH, B., GATTINGER, N., HOESS, C., HAUG, C., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2016. Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation using Ultra-High Frequency Bursts - A New Protocol to Induce Changes in Cortico-Spinal Excitability in Human Motor Cortex. *PLoS One*, 11, e0168410.
- KAMMER, T., BECK, S., THIELSCHER, A., LAUBIS-HERRMANN, U. & TOPKA, H. 2001. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol*, 112, 250-8.
- KAMMER, T. & THIELSCHER, A. 2003. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 22, 168.
- KANDEL, E. R. 2000. *Principles of neural science*, New York [u.a.], McGraw-Hill.
- KANEKO, K., KAWAI, S., FUCHIGAMI, Y., MORITA, H. & OFUJI, A. 1996. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101, 478-82.
- KENNEY, J. & MANAHAN-VAUGHAN, D. 2013. NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in dorsal and intermediate hippocampus exhibits distinct frequency-dependent profiles. *Neuropharmacology*, 74, 108-18.
- KHEDR, E. M., AHMED, M. A., FATHY, N. & ROTHWELL, J. C. 2005. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 65, 466-8.
- KOBAYASHI, M. & PASCUAL-LEONE, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2, 145-56.
- LEE, H. K., TAKAMIYA, K., HAN, J. S., MAN, H., KIM, C. H., RUMBAUGH, G., YU, S., DING, L., HE, C., PETRALIA, R. S., WENTHOLD, R. J., GALLAGHER, M. & HUGANIR, R. L. 2003a. Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. *Cell*, 112, 631-43.

- LEE, L., SIEBNER, H. R., ROWE, J. B., RIZZO, V., ROTHWELL, J. C., FRACKOWIAK, R. S. & FRISTON, K. J. 2003b. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 23, 5308-18.
- LOO, C. K., MCFARQUHAR, T. F. & MITCHELL, P. B. 2008. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11, 131-47.
- 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. 2000a. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*, 133, 425-30.
- MAEDA, F., KEENAN, J. P., TORMOS, J. M., TOPKA, H. & PASCUAL-LEONE, A. 2000b. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111, 800-5.
- MAINBERGER, F., ZENKER, M., JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., BRANDT, A., FREUDENBERG, L., HEINEN, F. & MALL, V. 2013. Impaired motor cortex plasticity in patients with Noonan syndrome. *Clin Neurophysiol*, 124, 2439-44.
- MALENKA, R. C. 1991. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, 6, 53-60.
- MALENKA, R. C. & BEAR, M. F. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44, 5-21.
- MALENKA, R. C. & NICOLL, R. A. 1993. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci*, 16, 521-7.
- MALENKA, R. C. & NICOLL, R. A. 1999. Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 285, 1870-4.
- MARKRAM, H., LUBKE, J., FROTSCHER, M. & SAKMANN, B. 1997. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275, 213-5.
- MCROBBIE, D. & FOSTER, M. A. 1984. Thresholds for biological effects of time-varying magnetic fields. *Clin Phys Physiol Meas*, 5, 67-78.
- 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.
- MISHORY, A., MOLNAR, C., KOOLA, J., LI, X., KOZEL, F. A., MYRICK, H., STROUD, Z.,

- NAHAS, Z. & GEORGE, M. S. 2004. The maximum-likelihood strategy for determining transcranial magnetic stimulation motor threshold, using parameter estimation by sequential testing is faster than conventional methods with similar precision. *J ect*, 20, 160-5.
- MULLER-DAHLHAUS, J. F., OREKHOV, Y., LIU, Y. & ZIEMANN, U. 2008. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*, 187, 467-75.
- 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.
- NOWAK, D. A., HOFFMANN, U., CONNEMANN, B. J. & SCHONFELDT-LECUONA, C. 2006. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 1631-3.
- NOWAK, L., BREGESTOVSKI, P., ASCHER, P., HERBET, A. & PROCHIANTZ, A. 1984. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307, 462-5.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- PASCUAL-LEONE, A., AMEDI, A., FREGNI, F. & MERABET, L. B. 2005. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*, 28, 377-401.
- PASCUAL-LEONE, A., TORMOS, J. M., KEENAN, J., TARAZONA, F., CANETE, C. & CATALA, M. D. 1998. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15, 333-43.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 ( Pt 4), 847-58.
- PATTON, H. D. & AMASSIAN, V. E. 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*, 17, 345-63.
- PECHMANN, A., DELVENDAHL, I., BERGMANN, T. O., RITTER, C., HARTWIGSEN, G., GLEICH, B., GATTINGER, N., MALL, V. & SIEBNER, H. R. 2012. The number of full-sine cycles per pulse influences the efficacy of multicycle transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, 5, 148-54.
- PETERCHEV, A. V., D'OSTILIO, K., ROTHWELL, J. C. & MURPHY, D. L. 2014. Controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulator with enhanced circuit topology and pulse shaping. *J Neural Eng*, 11, 056023.

- PLEWNIA, C., REIMOLD, M., NAJIB, A., BREHM, B., REISCHL, G., PLONTKE, S. K. & GERLOFF, C. 2007. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*, 28, 238-46.
- PÖTTER, M., PELLER, M. & SIEBNER, H. R. 2005. Therapeutische Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation in der Neurologie - Möglichkeiten und Grenzen. *Klin Neurophysiol*, 36, 186-201.
- RAVNBORG, M., BLINKENBERG, M. & DAHL, K. 1991. Standardization of facilitation of compound muscle action potentials evoked by magnetic stimulation of the cortex. Results in healthy volunteers and in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81, 195-201.
- RAY, J. L., MCNAMARA, B., PRIEST, A. & BONIFACE, S. J. 2002. Measuring TMS stimulus/response characteristics from both hemispheres simultaneously for proximal and distal upper limb muscles. *J Clin Neurophysiol*, 19, 371-5.
- REILLY, J. P. 1989. Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput*, 27, 101-10.
- RIDDING, M. C. & ROTHWELL, J. C. 1997. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105, 340-4.
- RIDDING, M. C. & ZIEMANN, U. 2010. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of Physiology*, 588, 2291-2304.
- ROSLER, K. M., HESS, C. W., HECKMANN, R. & LUDIN, H. P. 1989. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett*, 100, 347-52.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M. & PASCUAL-LEONE, A. 2011. Screening questionnaire before TMS: An update. *Clinical Neurophysiology*, 122, 1686.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M., PASCUAL-LEONE, A. & SAFETY OF, T. M. S. C. G. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120, 2008-39.
- ROSSINI, P. M., BARKER, A. T., BERARDELLI, A., CARAMIA, M. D., CARUSO, G., CRACCO, R. Q., DIMITRIJEVIC, M. R., HALLETT, M., KATAYAMA, Y., LUCKING, C. H. & ET AL. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91, 79-92.
- ROSSINI, P. M., BURKE, D., CHEN, R., COHEN, L. G., DASKALAKIS, Z., DI IORIO, R., DI

- LAZZARO, V., FERRERI, F., FITZGERALD, P. B., GEORGE, M. S., HALLETT, M., LEFAUCHEUR, J. P., LANGGUTH, B., MATSUMOTO, H., MINIUSI, C., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A., PAULUS, W., ROSSI, S., ROTHWELL, J. C., SIEBNER, H. R., UGAWA, Y., WALSH, V. & ZIEMANN, U. 2015. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126, 1071-1107.
- ROTH, B. J. 1994. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng*, 22, 253-305.
- ROTH, B. J. & BASSER, P. J. 1990. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37, 588-97.
- ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., BERARDELLI, A., EISEN, A., ROSSINI, P. & PAULUS, W. 1999. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- RUDIAK, D. & MARG, E. 1994. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93, 358-71.
- 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.
- SALE, M. V., RIDDING, M. C. & NORDSTROM, M. A. 2008. Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci*, 28, 8285-93.
- 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.
- SCHONFELDT-LECUONA, C., THIELSCHER, A., FREUDENMANN, R. W., KRON, M., SPITZER, M. & HERWIG, U. 2005. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 17, 253-9.
- SIEBNER, H. R., TORMOS, J. M., CEBALLOS-BAUMANN, A. O., AUER, C., CATALA, M. D., CONRAD, B. & PASCUAL-LEONE, A. 1999. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*, 52, 529-37.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Heidelberg, Springer.
- SIMEONI, S., HANNAH, R., SATO, D., KAWAKAMI, M., ROTHWELL, J., SIMEONI, S., GIGLI, G. L., SATO, D. & KAWAKAMI, M. 2016. Effects of Quadripulse Stimulation on Human Motor Cortex Excitability: A Replication Study. *Brain Stimul*, 9, 148-50.
- SJOSTROM, P. J., RANCZ, E. A., ROTH, A. & HAUSSER, M. 2008. Dendritic excitability and

- synaptic plasticity. *Physiol Rev*, 88, 769-840.
- 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., 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.
- SOMMER, M., TERGAU, F., WISCHER, S. & PAULUS, W. 2001. Paired-pulse repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 139, 465-72.
- STEFAN, K., KUNESCH, E., COHEN, L. G., BENECKE, R. & CLASSEN, J. 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123 Pt 3, 572-84.
- STEFAN, K., WYCISLO, M. & CLASSEN, J. 2004. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol*, 92, 66-72.
- STUART, G. J. & SAKMANN, B. 1994. Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature*, 367, 69-72.
- TERAO, Y. & UGAWA, Y. 2002. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*, 19, 322-43.
- 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. 2006. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol*, 117, 61-6.
- TOUGE, T., GERSCHLAGER, W., BROWN, P. & ROTHWELL, J. C. 2001. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol*, 112, 2138-45.
- TREPEL, C. & RACINE, R. J. 1998. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cereb Cortex*, 8, 719-29.
- UENO, S. & MATSUDA, T. 1992. Magnetic stimulation of the human brain. *Ann N Y Acad Sci*, 649, 366-8.
- VALLS-SOLE, J., PASCUAL-LEONE, A., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1992. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 355-64.

- WARD, A. R. 2009. Electrical stimulation using kilohertz-frequency alternating current. *Phys Ther*, 89, 181-90.
- WASSERMANN, E. M. 1998. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108, 1-16.
- WASSERMANN, E. M. & LISANBY, S. H. 2001. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*, 112, 1367-77.
- WASSERMANN, E. M., MCSHANE, L. M., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 1992. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 1-8.
- WEISE, D., MANN, J., RUMPF, J. J., HALLERMANN, S. & CLASSEN, J. 2017. Differential Regulation of Human Paired Associative Stimulation-Induced and Theta-Burst Stimulation-Induced Plasticity by L-type and T-type Ca<sup>2+</sup> Channels. *Cereb Cortex*, 27, 4010-4021.
- 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.
- WOLTERS, A., SANDBRINK, F., SCHLOTTMANN, A., KUNESCH, E., STEFAN, K., COHEN, L. G., BENECKE, R. & CLASSEN, J. 2003. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 89, 2339-45.
- WOLTERS, A., SCHMIDT, A., SCHRAMM, A., ZELLER, D., NAUMANN, M., KUNESCH, E., BENECKE, R., REINERS, K. & CLASSEN, J. 2005. Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *J Physiol*, 565, 1039-52.
- WYSS, O. A. 1963. [STIMULATORY EFFECTS OF MIDDLE-FREQUENCY ALTERNATING CURRENTS]. *Helv Physiol Pharmacol Acta*, 21, 173-88.
- YANG, S. N., TANG, Y. G. & ZUCKER, R. S. 1999. Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> elevation. *J Neurophysiol*, 81, 781-7.
- YUSTE, R. & BONHOEFFER, T. 2001. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1071-89.
- YUSTE, R. & DENK, W. 1995. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 375, 682-4.
- ZAFAR, N., PAULUS, W. & SOMMER, M. 2008. Comparative assessment of best conventional with best theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol*, 119, 1393-9.
- ZIEMANN, U. 2004. LTP-like plasticity in human motor cortex. *Suppl Clin Neurophysiol*, 57,

702-7.

- ZIEMANN, U., CORWELL, B. & COHEN, L. G. 1998a. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci*, 18, 1115-23.
- ZIEMANN, U., ILIC, T. V., PAULI, C., MEINTZSCHEL, F. & RUGE, D. 2004. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 1666-72.
- ZIEMANN, U., LONNECKER, S. & PAULUS, W. 1995. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 118 ( Pt 6), 1437-46.
- ZIEMANN, U., MUELLBACHER, W., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 2001. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, 124, 1171-81.
- ZIEMANN, U., PAULUS, W., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A., BYBLOW, W. D., BERARDELLI, A., SIEBNER, H. R., CLASSEN, J., COHEN, L. G. & ROTHWELL, J. C. 2008. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul*, 1, 164-82.
- ZIEMANN, U. & ROTHWELL, J. C. 2000. I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol*, 17, 397-405.
- ZIEMANN, U., TERGAU, F., WASSERMANN, E. M., WISCHER, S., HILDEBRANDT, J. & PAULUS, W. 1998b. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 511 ( Pt 1), 181-90.

# 8 Anhang

## 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht zur Plastizität .....	2
Abbildung 2: Rund- und Doppelspule (a) und ihr jeweils elektrisch induziertes Feld (b).....	7
Abbildung 3: Spulenstrom eines biphasischen Pulses .....	9
Abbildung 4: Spulenstrom eines monophasischen Pulses.....	9
Abbildung 5: Repetitive transkranielle Magnetstimulation .....	11
Abbildung 6: Paired-Pulse Stimulation.....	12
Abbildung 7: Quadro-Pulse Stimulation .....	13
Abbildung 8: Theta Burst Stimulation.....	14
Abbildung 9: Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation .....	15
Abbildung 10: Paired Associative Stimulation .....	15
Abbildung 11: Unterschiedliche Spulenpositionen und die durch Stimulation ausgelösten deszendierenden Wellen.....	16
Abbildung 12: Durch posteroanteriore Magnetstimulation ausgelöste deszendierende Erregungswellen.....	17
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation mit doppelter Sinusvollwelle .....	22
Abbildung 14: Übersicht zur Stromflussrichtung und Wellenform .....	27
Abbildung 15: AP/PA Switch .....	28
Abbildung 16: QuattroMAG 2266 .....	29
Abbildung 17: QuattroBURST 2714 .....	30
Abbildung 18: Achterspule der Firma MAG and More .....	31
Abbildung 19: Rekonstruktion der Spule nach Computertomographie .....	31
Abbildung 20: Positionierung der Klebeelektroden nach belly-tendon montage an der nicht dominanten Hand .....	32
Abbildung 21: Digitimer DS7A.....	33
Abbildung 22: Versuchsablauf DSqTBS .....	34
Abbildung 23: Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle unter Willkürkontraktion im Zangengriff mit Manometer .....	36
Abbildung 24: Angebrachte Elektrode für die Aufmerksamkeitskontrolle .....	37
Abbildung 25: 1,5_200 DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	42
Abbildung 26: Schwelle 1,5_200 DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	43
Abbildung 27: 5_200 DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	44
Abbildung 28: Schwelle 5_200 DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	45
Abbildung 29: 50_200 DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	46

Abbildung 30: Schwelle 50_200 DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	47
Abbildung 31: Übersicht der rTMS-induzierten Anfälle.....	62

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Probandenübersicht .....	25
Tabelle 2: Übersicht Proband und Protokoll .....	26
Tabelle 3: Rohdaten Änderungen der MEP DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	41
Tabelle 4: Rohdaten Änderungen der RMT DSqTBS_AP und DSqTBS_PA .....	41

## 8.3 Anlagen

### 8.3.1 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	links   rechts   beide	Ja   nein
...malen	links   rechts   beide	Ja   nein
...etwas werfen	links   rechts   beide	Ja   nein
...eine Schere benutzen	links   rechts   beide	Ja   nein
...sich die Zähne putzen	links   rechts   beide	Ja   nein
...ein Messer benutzen (ohne Gabel)	links   rechts   beide	Ja   nein
...einen Löffel benutzen	links   rechts   beide	Ja   nein
...einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel)	links   rechts   beide	Ja   nein
...ein Streichholz anzünden	links   rechts   beide	Ja   nein
...eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel)	links   rechts   beide	Ja   nein

### 8.3.2 Einverständniserklärung



Lehrstuhl für Sozialpädiatrie der TU München  
Kinderzentrum München gGmbH  
Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. med. Volker Mall  
Heiglhofstraße 63  
81377 München  
Tel.: 089 71009-233

Studienarzt: Hr. Dr. med. N. Jung

#### **Probanden-Information und Einverständniserklärung Einfluss der Stromflussrichtung und Pulsconfiguration auf die Evaluation und Induktion kortikaler Plastizität mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation beim Menschen - Pilotstudie**

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,  
wir freuen uns, dass Sie Interesse haben, an der von uns vorgesehenen Studie teilzunehmen und wir möchten Sie fragen, ob Sie hierzu bereit sind.

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

#### **Beschreibung und Ziel der Studie**

Die TMS-Untersuchung dient dazu, die nervalen Strukturen des Gehirns zu beurteilen. Die Stromflussrichtung und Pulsform der Magnetstimulation beeinflusst dabei die durch TMS messbare nervale Erregbarkeit. Durch die Untersuchung sind auch Veränderungen der nervalen Erregbarkeit nachweisbar. Die so genannte 4-fach oder 8-fach Stimulation (Quattropuls/Octopulsstimulation) ist ein Verfahren, mit welchem sich diese Erregbarkeit für eine kurze Zeit (ca. 1 Stunde) beeinflussen lässt.

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

#### **Mögliche Risiken der TMS**

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

#### **Möglicher Nutzen für Sie selber**

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer modernen Untersuchung ihrer Nerven- (kortiko-spinalen) Bahnen, die auf die Muskeln Ihrer Hand projizieren voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Bei Interessen an Technik und/oder Medizin erklären wir Ihnen gerne technische und weitere medizinische Details zu der Untersuchung.

Die Ergebnisse der Studie können möglicherweise dazu beitragen, die Grundlagen der Funktionsweise des Nervensystems zu verstehen und dadurch die Behandlung von Krankheiten zukünftig verbessern.

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

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

### **Vertraulichkeit und Datenschutz**

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

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

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

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

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

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

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

### **Freiwillige Teilnahme**

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

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

### **Weitere Informationen**

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

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

Dr. med. Nikolai Jung  
Tel.: 089/71009-105  
E-Mail: nikolai.jung@tum.de

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

## Einwilligungserklärung

### Studie:

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

.....  
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

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

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

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

- Ist eine Anfallserkrankung (Epilepsie) bei Ihnen bekannt oder hatten Sie jemals einen Krampfanfall?  Ja  Nein
- Hatten Sie jemals einen Schwächeanfall bzw. einen Bewusstseinsverlust (Synkope)?  Ja  Nein
- Hatten Sie jemals eine Kopfverletzung (z.B. mit Bewusstseinsverlust oder Gehirnerschütterung)?  Ja  Nein
- Haben Sie Probleme mit dem Gehör oder ein Ohrgeräusch (Tinnitus)?  Ja  Nein
- Haben Sie Hörhilfen (z.B. Hörgerät, Cochlea-Implantate)?  Ja  Nein
- Sind Sie schwanger oder könnten Sie schwanger sein?  Ja  Nein
- Haben Sie Metallimplantate im Kopf oder anderswo im Körper?  
Falls ja, wo und welcher Art? \_\_\_\_\_  Ja  Nein
- Haben Sie implantierte Geräte für Ihr Nervensystem (z.B. einen Neurostimulator)?  Ja  Nein
- Haben Sie einen Herzschrittmacher?  Ja  Nein
- Wurde bei Ihnen bereits eine TMS Untersuchung durchgeführt? Falls ja, gab es dabei Probleme?  Ja  Nein
- Wurde bei Ihnen bereits eine Kernspintomographie durchgeführt?  Ja  Nein
- Falls ja, gab es dabei auffällige Befunde?  Ja  Nein
- Sind Sie Raucher?  Ja  Nein
- Haben Sie vor der Untersuchung Coffein (z.B. Kaffee, Cola etc.) konsumiert?  Ja  Nein
- Falls ja, wie lange ist dies her? \_\_\_\_\_
- Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?  Ja  Nein
- Falls ja, welche? \_\_\_\_\_
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

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 Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfarztin**

### 8.3.3 Case Report Form

Technische Universität München  
Lehrstuhl für Sozialpädiatrie

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

QuattroBurst ISI: 1,5; 5; 50 ms; IBI: 200 ms

Studienkoordination: Dr. med. Nikolai Jung  
Leiter der klinischen Prüfung: Prof Dr. med. Volker Mall

CRF Datum: 02. 05. 2012

#### Probandendaten

Vorname: <input style="width: 150px;" type="text"/>		Nachname: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Initialen: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>		Probanden-Nummer: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Alter	<input style="width: 40px;" type="text"/> Jahre	Geburtsdatum	<input style="width: 20px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> . <input style="width: 40px;" type="text"/> (TT MM JJJJ)
		m	
Größe	<input style="width: 30px;" type="text"/> cm	Gewicht	<input style="width: 30px;" type="text"/> kg
Geschlecht	<input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/> männlich	Händigkeit	<input type="radio"/> rechts <input type="radio"/> links
Untersuchungsdatum:	<input style="width: 60px;" type="text"/>		
Untersucher:	<input style="width: 200px;" type="text"/>		
<b>Muskel: FPB links/rechts</b>		<b>Navigation: nein</b>	
<b>Verstärkung: 1500</b>		<b>Bandpass: 20-2000 Hz</b>	

#### Genetische Untersuchung Datum:

Uhrzeit:

Aufklärung	<input type="radio"/>
Proben-Code	<input style="width: 150px;" type="text"/>
DNA-Code	<input style="width: 150px;" type="text"/>
Blutentnahme 1 (2x10 ml Serum, 2x5 ml EDTA)	<input type="radio"/>
Material asserviert	<input type="radio"/>
Genetischer Befund BDNF	<input style="width: 150px;" type="text"/>
Genetischer Befund COMT	<input style="width: 150px;" type="text"/>

**TMS-Voruntersuchung****Uhrzeit:**

Stimulanzahl Hotspotsuche 1 Vollwelle		_____
Stimulanzahl Hotspotsuche 2 Vollwellen (QuattroBurst)		_____
Hotspot Differenz		_____
Stimulator Evaluation (Magstim 200, P160, QuattroMag, QuattroBurst)		_____
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)		_____
Pulspolarität (positive, negative initiale Halbwelle)		_____
Ableitung FPB durchgeführt?		Ja <input type="radio"/>
Motorische Schwelle (relaxiert)	(%)	_____
Motorische Schwelle (aktiv / 5-10% Willkürkontraktion)	(%)	_____
Motorische Schwelle (relaxiert) <b>QuattroBurst</b>	(%)	_____
Motorische Schwelle (aktiv / 5-10%) ) <b>QuattroBurst</b>	(%)	_____
Zielbereich 1mV – 800-1200 $\mu$ V	(%)	_____
Zielbereich 0,4mV – 200-600 $\mu$ V	(%)	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	<input type="radio"/>
20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	<input type="radio"/>
Stimulanzahl	<b>gesamt</b>	_____

**QuattroBurst-Stimulation****Uhrzeit:**

Pulsbreite	<b>160 <math>\mu</math>s</b>
Stimulator (QuattroBurst, QuattroMag)	_____
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)	_____

Pulspolarität (positive, negative initiale Halbwelle)		_____
Interstimulusintervall		<b>1,5 ms</b>
Interquattroburstintervall		<b>200 ms</b>
90 % AMT <b>QuattroBurst</b> [%]		_____
QuattroBurstschwelle [%]		_____
Stimulationsintensität (QuattroBurst)	%	_____
1440 Stimuli		○
360 Quattrobursts		○
Ende der Stimulation (Stimulationsdauer)		_____
Aufmerksamkeitskontrolle		○
Sensorische Schwelle / Stimulationsintensität (mA)		_/_
Fehleranzahl bei Aufmerksamkeitskontrolle		_____

### MEP-Aufzeichnung POST

<b>MEP POST 1</b> (2-5 min)	<b>Uhrzeit</b>	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____
<b>PAUSE __ min</b>		
<b>MEP POST 2</b> (15 min)	<b>Uhrzeit</b>	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	○

Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____
<b>PAUSE __ min</b>		
<b>MEP POST 3</b> (30 min)	<b>Uhrzeit</b>	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____
<b>PAUSE __ min</b>		
<b>MEP POST 4</b> (60 min)	<b>Uhrzeit</b>	_____
20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	○
20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____

**Bemerkungen**

## **8.4 Danksagung**

Ich möchte recht herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Volker Mall und meinem Betreuer PD Dr. med. Nikolai Jung für die Zusammenarbeit und die Betreuung dieser Doktorarbeit danken.

Ich danke den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe sowie Dr.-Ing. Bernhard Gleich und dem Team der Munich School of BioEngineering in Garching. Einen weiteren großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit tragen die Probanden, die sich für die Durchführung der Experimente zur Verfügung gestellt haben.