



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Induktion homöostatischer Metaplastizität
mittels biphasischer Quadripuls-Thetaburst-Stimulation –
Einfluss eines inhibierenden Priming**

Anna Elisabeth Neugebauer

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.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Volker Mall
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 25.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.



Für meine Eltern

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis.....	3
II	Abkürzungsverzeichnis.....	6
1	Einleitung.....	9
1.1	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	11
1.1.1	Geschichte der Transkraniellen Stimulation	11
1.1.2	Technische Grundlagen der TMS.....	12
1.2	Neuronale Plastizität	14
1.2.1	Formen neuronaler Plastizität.....	16
1.2.1.1	Langzeitpotenzierung	17
1.2.1.2	Langzeitdepression	19
1.2.2	Induktion neuronaler Plastizität – nicht-invasive Stimulationsformen.....	21
1.2.2.1	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation.....	21
1.2.2.2	Quadripuls-Theta-burst-Stimulation (qTBS)	23
1.2.2.3	Weitere nicht-invasive Stimulationsformen	26
1.3	Homöostatische Metaplastizität.....	26
1.3.1	Physiologische Grundlagen.....	26
1.3.1.1	Bienenstock-Cooper-Munro-Theorie.....	28
1.3.1.2	Calcium-abhängige Plastizität	31
1.3.1.3	Nicht-homöostatische Metaplastizität	32
1.3.2	Priming.....	33
2	Ziele der Studie und Hypothesen	37
3	Material und Methoden.....	38
3.1	Allgemeine Hinweise und Sicherheit	38
3.2	Studienteilnehmer	39
3.3	Technische Grundlagen	40
3.3.1	Magnetstimulator.....	40
3.3.2	Stimulationsspulen	41
3.3.3	Pulswellenkonfiguration – biphasische Pulswelle	43
3.3.4	Stromflussrichtung	44
3.3.5	Elektromyographie	45

3.3.6	Stimulations- und Schwellensoftware	47
3.4	Aufbau der Experimente	48
3.5	Durchführung der Experimente	49
3.5.1	Hotspot	51
3.5.2	Motorische Ruheschwelle	52
3.5.3	Bestimmung der Zielbereiche und Stimulationsintensität.....	53
3.5.4	Intervention: qTBS	54
3.6	Analysemethoden und Auswertung.....	56
3.6.1	Rohdatenauswertung	56
3.6.2	Statistische Auswertung.....	56
4	Ergebnisse	57
4.1	LTD gefolgt von LTP (50ms/200ms – 5ms/200ms)	58
4.1.1	Tabellarische Darstellung der Rohdaten	58
4.1.2	Motorisch evozierte Potenziale.....	59
4.1.3	Änderungsverlauf der Motorischen Schwelle.....	60
4.1.4	Gemittelte Abweichung vom Ausgangswert (Mean Change from baseline).....	61
4.2	LTD gefolgt von LTD (50ms/200ms – 50ms/200ms)	62
4.2.1	Tabellarische Darstellung der Rohdaten	62
4.2.2	Motorisch evozierte Potenziale.....	63
4.2.3	Änderungsverlauf der Motorischen Schwelle.....	64
4.2.4	Gemittelte Abweichung vom Ausgangswert (Mean Change from baseline).....	65
5	Diskussion der Ergebnisse	66
5.1	Einfluss eines qTBS LTD-Priming auf die Induktion nachfolgender LTP-ähnlicher Plastizität.....	66
5.2	Einfluss eines qTBS LTD-Priming auf die Induktion nachfolgender LTD-ähnlicher Plastizität.....	77
5.3	Ausblick	89
6	Zusammenfassung	90
III	Anhang	92
1	Abbildungsverzeichnis.....	93
2	Tabellenverzeichnis.....	95
3	Literaturverzeichnis.....	96

4	Einverständniserklärung	114
5	Edinburgh Handedness Inventory	121
6	Case Report Form (CRF)	122
IV	Danksagungen	128

II Abkürzungsverzeichnis

A/ mA	Ampere/ Milliampere Stromstärke, elektrische Stromstärke
ADM	Musculus abductor digiti minimi ("Kleinfingerspreizer")
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
AMT	aktive motorische Schwelle (engl. <i>active motor threshold</i>)
AP, a.-p.	anterior-posterior
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BDNF	engl. <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
C	Kapazität in Mikro-Farad (μF)
CFB	engl. <i>Change from baseline</i> , normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert
cm/ mm	Zentimeter/ Millimeter
CRF	engl. <i>Case Report Form</i> (Erhebungsbogen für klinische Studien)
cTBS	kontinuierliche Thetaburst-Stimulation
dp-rTMS	Doppelpuls repetitive Transkranielle Magnetstimulation
E	Energie in Joule
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FPB	Musculus flexor pollicis brevis
GABA	γ Aminobuttersäure
Hz/ kHz	Hertz/ Kilo-Hertz; Frequenz, 1Hz = 1/sec
IBI	Interburstintervall
IGBT	engl. <i>insulated gate bipolar transistor</i> (Bipolartransistor mit isolierter Gate-Elektrode)
IMETUM	ehemals Institut für Medizintechnik der Technischen Universität München. Heute MSB (Munich School of BioEngineering)
imTBS	Intermediäre Thetaburst-Stimulation
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
iTBS	Diskontinuierliche/ intermittierende Thetaburst Stimulation

IQI	Interquadripulsintervall
J	Joule; Energie, $1\text{J} = 1\text{N} \times \text{m}$
LM, l.-m.	latero-medial
LTD	Langzeitdepression (engl. <i>long-term depression</i>)
LTP	Langzeitpotenzierung (engl. <i>long-term potentiation</i>)
m	männlich
MEP	motorisch-evoziertes Potential
MSB	Munich School of BioEngineering (ehemals IMETUM)
MSO	Maximal Stimulator Output (maximale Reizstärke des Stimulators)
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PA, p.-a.	posterior-anterior
PAS	gepaarte assoziative Stimulation (engl. <i>paired associative stimulation</i>)
Post1	Nachuntersuchung 2-5 Minuten nach Interventionsende
Post2	Nachuntersuchung 15 Minuten nach Interventionsende
Post3	Nachuntersuchung 30 Minuten nach Interventionsende
Post4	Nachuntersuchung 60 Minuten nach Interventionsende
Pre	Voruntersuchung
QPS	Quattropuls-Stimulation mit einfacher Sinuswelle
qTBS	Quadripuls-Thetaburst Stimulation
rmANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholungen (<i>repeated measures Analysis of variance</i>)
RMT	relaxierte motorische Schwelle (engl. <i>resting motor threshold</i>)
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
s/ ms/ μs	Sekunde/ Millisekunde/ Mikrosekunde
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
ST	sensorische Wahrnehmungsschwelle (engl. <i>sensory threshold</i>)
TBS	Thetaburst-Stimulation

tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation (engl. <i>transcranial direct current stimulation</i>)
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
U	elektrische Spannung in Volt
V/ mV/ μ V	Volt/ Millivolt/ Mikrovolt
VW	Vollwelle
w	weiblich

1 Einleitung

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt heute eine in der Neurophysiologie häufig eingesetzte Methode der nicht-invasiven Untersuchung und Stimulation des menschlichen Gehirns zur Induktion von Plastizität dar (Joseph, 2013, Karabanov et al., 2015, Ziemann et al., 2008). Ihre Verwendung findet die TMS im wissenschaftlichen Bereich hauptsächlich zur Untersuchung von kortikaler Exzitabilität und zur Kartierung (*mapping*) von Gehirnregionen (Lefaucheur, 2019, Rossini et al., 2019, Metman et al., 1993). Doch nicht nur im wissenschaftlichen Bereich hat die TMS Bedeutung erlangt, sondern auch im klinischen Bereich wird die TMS als diagnostisches und therapeutisches Instrument immer häufiger eingesetzt (Hallett, 2007, Iglesias, 2020). Die TMS ist heute eine etablierte nicht-invasive und schmerzfreie neurophysiologische Methode (Barker et al., 1985), die zur Diagnostik und Therapie (Rossini and Rossi, 2007) bei vielen Krankheiten eingesetzt wird, die mit einer Dysfunktion der kortikospinalen Bahnen einhergehen; Beispiele hierfür sind die Multiple Sklerose, die amyotrophe Lateralsklerose, Schlaganfall, Bewegungsfunktionsstörungen oder Schädigungen im Bereich der Hirnnerven (Groppa et al., 2012).

Einen großen Bereich in der neurophysiologischen Forschung, um den es auch in der vorliegenden Arbeit gehen soll, stellt die Untersuchung der neuronalen Plastizität im menschlichen Gehirn dar (Liepert et al., 1995, Ziemann et al., 1998, Pascual-Leone et al., 1993, Pascual-Leone et al., 1995, Ziemann et al., 2008). Neuronale Plastizität kann unterteilt werden in kortikale und synaptische Plastizität (Spitzer, 1996). Ihre zwei wichtigsten Formen sind die Langzeitpotenzierung (*long term potentiation*, LTP) und die Langzeitdepression (*long term depression*, LTD). Diese Mechanismen gelten als neurophysiologisches Modell für Gedächtnis- und Erinnerungsprozesse (Bliss and Collingridge, 1993, Feldman, 2009). Die Theorie stützt sich auf die Lernregel von Donald O. Hebb, die er 1949 in seinem Buch *“The Organization of behaviour“* formulierte. Sie lautet:

“When an axon of cell A is near enough to excite cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A’s efficiency, as one of the cells firing B, is increased” (Hebb DO. The organization of behavior: a neurophysiological theory. New York: Wiley; 1949) aus (Cooper, 2005).

Vereinfacht besagt sie, dass je häufiger zwei Neurone miteinander agieren, desto besser werden sie auch zukünftig interagieren. Abgekürzt wird die Theorie häufig durch den Spruch zum Ausdruck gebracht (Malenka and Bear, 2004, Markram et al., 2011, Sejnowski, 1999):

“what fires together, wires together“

Das erste Mal konnte diese von Donald O. Hebb gefundene Regel im Tierexperiment an Hasen von Bliss und Lomo in Form einer induzierten LTP nachgewiesen werden (Bliss and

Gardner-Medwin, 1973). Im Jahre 2016 konnte man zeigen, dass Schlaf eine Schlüsselrolle bei der Verstärkung und Aufrechterhaltung lernbedingter synaptischer Prozesse hat (Kuhn et al., 2016). Die Aufrechterhaltung von synaptischen Strukturen trägt entscheidend zu Gedächtnis- und Erinnerungsprozessen bei (Yang et al., 2014). Donald O. Hebb gilt als Entdecker der synaptischen Plastizität, die heute als neurophysiologisches Korrelat für Lernen und Gedächtnis verstanden wird (Riout-Pedotti et al., 2000, Bliss and Collingridge, 1993, Feldman, 2009).

Durch die sogenannte repetitive TMS (rTMS), bei der in unterschiedlicher Art und Weise Stimuli repetitiv über bestimmten Kortexarealen appliziert werden und die einen neuromodulatorischen Charakter besitzt, gewinnt die TMS neben der Routinediagnostik (z.B. Charakterisierung der kortikospinalen Bahn) zunehmend im klinisch-therapeutischen Einsatz an Bedeutung (Lefaucheur, 2019, Iglesias, 2020). Beispiele hierfür sind Patienten mit Depression (George et al., 2000, George et al., 1995, Lefaucheur, 2019, Sonmez et al., 2019), mit Parkinson (Pascual-Leone et al., 1994a, Chen and Chen, 2019), Dystonien (Huang et al., 2010b) oder Tic-Störungen (Ziemann et al., 1997, Grados et al., 2018). Der Schlaganfall stellt heute eine der häufigsten Ursachen für neurologische Langzeitbehinderungen dar. Es gibt zahlreiche Studien, in denen untersucht wird, wie sich Patienten von einem Schlaganfall regenerieren und wie sich die entstandenen Läsionen im Gehirn verändern. Auch in diesen Fällen wird diskutiert, ob die TMS als therapeutisches Mittel zur Verbesserung des motorischen Lernens in der Regenerationsphase eingesetzt werden könnte (Hoyer and Celnik, 2011, Kubis, 2016, Cassidy et al., 2014).

Die therapeutische Anwendung der TMS ist meist jedoch auf den Einsatz in klinischen Studien beschränkt. Ein Grund hierfür ist unter anderem die Variabilität der Effekte auf die unterschiedlichen Krankheitsbilder, die sich auch häufig in einem interindividuellen Vergleich widerspiegelt (Goldsworthy et al., 2014a, Hamada et al., 2013, Karabanov et al., 2015, Lopez-Alonso et al., 2014, Maeda et al., 2000, Ridding and Ziemann, 2010, Wiethoff et al., 2014, Ziemann and Siebner, 2015, Gangitano et al., 2002). Aufgrund des klinischen Potenzials der TMS besteht ein großes Interesse daran, die genauen Mechanismen der Plastizitätsprozesse zu verstehen, um anschließend Stimulationsmethoden zu entwickeln, die einen konstanten langanhaltenden und starken Effekt nachweisen können (Huang et al., 2005, Iglesias, 2020, Lefaucheur, 2019).

1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.1.1 Geschichte der Transkraniellen Stimulation

Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts stimulierten Capparoni und Rolando mit einem konstanten Gleichstrom den primärmotorischen Kortex (*Gyrus praecentralis*) von verschiedenen Haustieren (Capparoni and Rolando, 1928). Die Muskelzuckungen, die dabei erzeugt wurden, konnten damals aber nicht sicher auf die elektrische Stimulation zurückgeführt werden, da durch die Stimulation große kortikale Läsionen verursacht wurden. So blieb man lange Zeit in dem Glauben, dass das Gehirn nicht elektrisch reizbar sei (Hess, 2007, S. 4, Capparoni and Rolando, 1928). Erst ein halbes Jahrhundert später wurden weitere Untersuchungen mit einem konstanten galvanischen Strom angestellt, und die Auffassung setzte sich durch, dass das Gehirn doch elektrisch stimulierbar sei. 1870 wurden von Fritsch und Hitzig in Berlin Versuche an Hunden durchgeführt, die später als Grundlage für Stimulationen am menschlichen motorischen Kortex dienten (Carlson and Devinsky, 2009). Die Befunde wurden von Ferrier im Jahre 1875 durch Experimente an Affen bestätigt. Durch elektrische Einzelreize konnten Muskelkontraktionen der kontralateralen Körperhälfte beobachtet werden (Hess, 2007, S. 4, Fritsch and Hitzig, 1870, Ferrier, 1875). Die ersten Versuche schließlich, das menschliche Gehirn zu stimulieren, wurden 1874 von dem Neurochirurgen Bartholow in Ohio durchgeführt. Dieser steckte während einer chirurgischen Operation Elektroden in das Gehirn eines Patienten und löste durch Erhöhung des Reizstroms einen generalisierten cerebralen Anfall aus. Vermutlich war dies der erste *in vivo*-Versuch, der zeigen konnte, dass die Gehirnhälften gekreuzt dargestellt sind (Harris and Almerigi, 2009, Hess, 2007, S. 5). Mit der Möglichkeit, einzelne Gehirnareale zu stimulieren, konnten Untersuchungen zur genauen Organisation des Gehirns und der Funktion einzelner Areale (*mapping*) begonnen werden. Durch die neue Methode konnte im Jahre 1931 von Jackson die somatotrope Organisation des motorischen Kortex nachgewiesen werden (Hess, 2007, S. 5, Jackson, 1931). Von Penfield und Boldrey wurde anschließend im Jahre 1937 der heute bekannte *Homunculus* (Menschlein) eingeführt, eine Darstellung der einzelnen Körperteile und deren Repräsentation am motorischen und sensorischen Kortex (Metman et al., 1993, Penfield and Boldrey, 1937).

Die bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen waren stets invasiv, so dass die Suche nach einer Methode weiterging, das Gehirn nicht-invasiv stimulieren zu können. Merton und Morton waren bei dieser Suche erfolgreich und konnten erstmals im Jahre 1980 den menschlichen Kortex durch die intakte Schädeldecke hindurch mittels Transkranieller elektrischer Stimulation (TES) stimulieren und dabei einzelne periphere Muskelzuckungen nachweisen (Merton and Morton, 1980). Zu dieser Zeit war diese Methode allgemein leider nicht praktikabel, da die Durchführung der Untersuchung ohne Sedierung zu schmerzhaft war. Einige Jahre später entwickelten Merton und Barker deshalb den ersten Magnetstimulator in der

Hoffnung, mit dieser Methode eine schmerzlose Stimulation durchführen zu können. Sie hatten Erfolg, und von diesem Zeitpunkt an bestand die Möglichkeit, den motorischen Kortex durch eine kontaktlose schmerzfreie und nicht-invasive Methode direkt zu stimulieren. Die TMS erwies sich als sehr effektiv, da das magnetische Feld sogar durch die große Barriere der Schädelkalotte hindurchdringen konnte. Außerdem war sie eine schnelle, flexible und einfache Methode, die sich in der Handhabung im klinischen Umfeld als praktikabel erwies, da eine invasive Implantation von Elektroden nicht mehr erforderlich war (Barker et al., 1985).

Mit diesen Untersuchungen war nun eindeutig belegt, dass durch das elektromagnetische Feld eine Muskelzuckung ausgelöst werden konnte. Das größte Problem bestand vorerst jedoch in der Aufzeichnung der Muskelantwort und daher in der Dokumentation der induzierten Effekte. Obwohl Bickford und Freeming 1965 den ersten Magnetstimulator für Einzelreize gebaut hatten, gelang es ihnen nicht, das Muskelsummenpotenzial ohne Artefakte durch Nachschwingungen aufzuzeichnen (Hess, 2007, S. 7, Bickford and Freeming, 1965). Das Aufzeichnungsproblem durch die Nachschwingungen konnte einige Jahre später durch Öberg gelöst werden (Öberg, 1973). Die TMS konnte damit als nicht-invasive schmerzfreie Methode mit ableitbaren motorisch evozierten Potentialen bei neurophysiologischen Untersuchungen eingesetzt werden (Barker et al., 1985).

1.1.2 Technische Grundlagen der TMS

Die TMS basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, die bereits 1831 von Michael Faraday entdeckt wurde (Weyh and Siebner, 2007, S. 18). Fließt ein elektrischer Strompuls z.B. durch eine auf der Schädelkalotte positionierte Magnetspule, entstehen magnetische Felder. Diese durchdringen die Schädelkalotte und induzieren im Gewebe ein sekundäres elektrisches Feld (Abbildung 1 und 2). Dabei verläuft dieses elektrische Feld im Gewebe in entgegengesetzter Richtung zum Magnetfeld der Spule und führt zur Depolarisation (Aktionspotenzial) der Nervenzellen (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

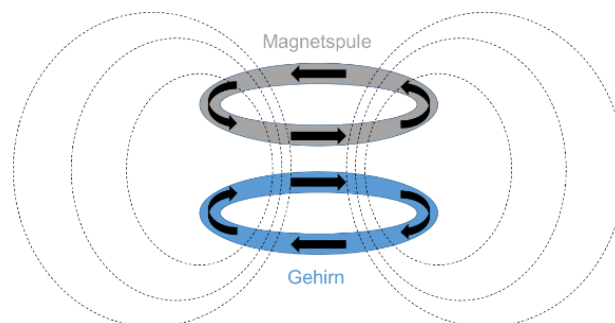


Abbildung 1: Richtung des Strompulses in der Magnetspule und Feldlinien (--), Richtung des sekundär erzeugten elektrischen Feldes im Gehirn. Abbildung modifiziert nach (Hallett, 2007).

Das magnetische Wechselfeld besteht aus geschlossenen Feldlinien und induziert im Gehirn ein zeitlich veränderliches elektrisches Feld, das senkrecht zum magnetischen Feld steht (Rothwell et al., 1999). Dieses elektrische Feld führt zur Depolarisation, und es resultiert eine neuronale Erregung (Terao and Ugawa, 2002). Die magnetische Feldstärke wird von zwei entscheidenden Faktoren beeinflusst: erstens durch den Spulenstrom und zweitens durch die Anzahl der übereinander angebrachten Windungen in der Spule, die als einzelne Leiter betrachtet werden können und deren Feldstärken nach dem linearen Superpositionsprinzip addiert werden dürfen (Weyh and Siebner, 2007, S. 18). Die Stärke des sekundär induzierten elektrischen Feldes ist direkt proportional zur Änderungsrate des magnetischen Feldes (Rothwell, 1997). Da das magnetische Feld mit zunehmendem Abstand von der Spulenoberfläche stark abfällt und damit auch die zeitliche Änderung des Feldes kleiner wird, nimmt auch die Stärke des elektrischen Feldes zunehmender Gewebetiefe ab (Weyh and Siebner, 2007, S. 19).

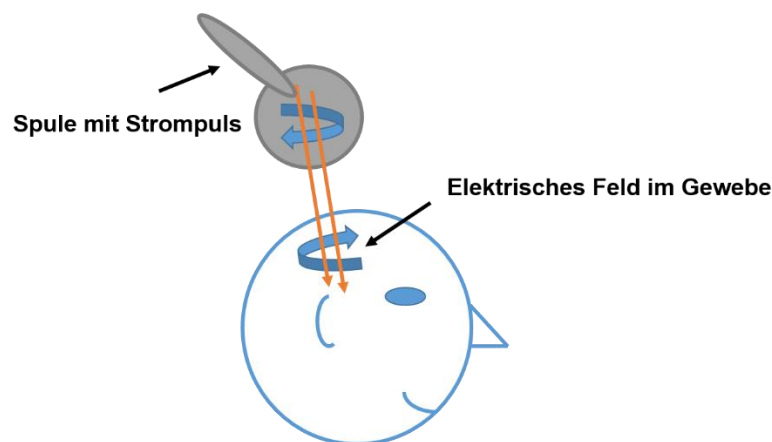


Abbildung 2: Richtung der Strompuls in der Magnetspule und im Gewebe.

Magnetspule mit Richtung des Magnetfeldes, sekundär induziertes elektrisches Feld im Gewebe des Kortex. Abbildung modifiziert nach (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003). Der durch die Spule fließende Strompuls erzeugt ein sich zeitlich veränderndes magnetisches Feld, was zu einem in entgegengesetzter Richtung gerichteten elektrischen Feld im Gewebe führt (Roth and Basser, 1990, Hallett, 2007).

Ist das elektrische Feld gekrümmt und das Axon gerade oder umgekehrt das elektrische Feld gleichförmig und das Axon gekrümmt, so kommt es zu einem Ionenstrom über der Membran und in der Folge zu einem Aktionspotenzial (Abbildung 3). In beiden Fällen entsteht an der Biegungsstelle ein räumlicher Gradient (Änderungsrate der Feldstärke entlang einer bestimmten Raumrichtung), der entscheidend für die Depolarisation des Neurons ist (Roth, 1994, Roth and Basser, 1990). Die Biegungsstelle ist hierbei entweder das gekrümmte elektrische Feld oder der natürliche Verlauf des Axons im menschlichen Gehirn beispielsweise beim Übergang von der grauen in die weiße Substanz (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

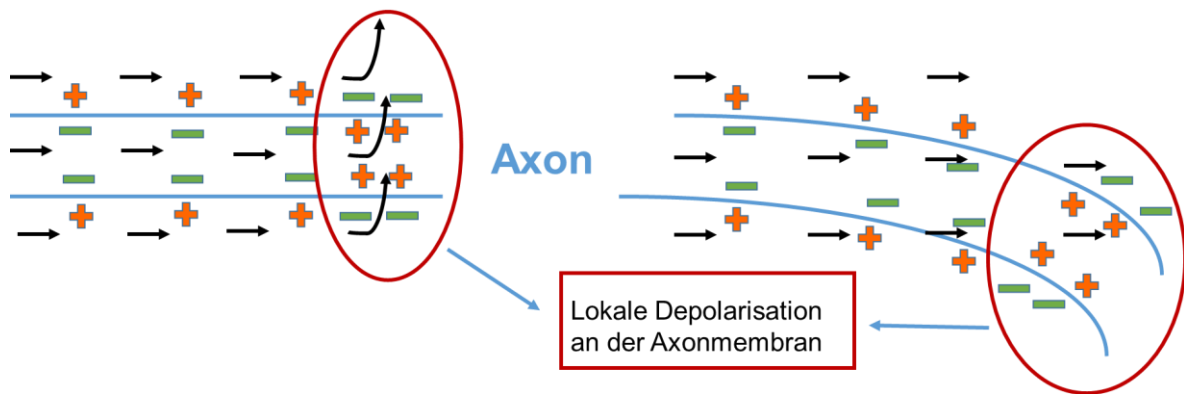


Abbildung 3: Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradienten Feld. Abbildung modifiziert nach (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).

Die TMS beruht auf demselben Mechanismus wie die Transkranielle Elektrostimulation (TES). Der terminale Trigger zur Depolarisation der Neurone ist beide Male das elektrische Feld. Dabei nimmt es bei der TMS den Umweg über das magnetische Feld, was nur dazu dient, das elektrische Feld aufzubauen. Der Begriff Magnetstimulation ist daher irreführend (Siebner and Ziemann, 2007, S. 28).

1.2 Neuronale Plastizität

Synapsen, Nervenzellen und ganze Gehirnstrukturen inklusive deren unterschiedlichster Funktionen sind dynamische Strukturen. In Abhängigkeit vom Gebrauch der Funktionen besteht ein enormes Potenzial zur Veränderung der bereits existierenden neuronalen Strukturen (Feldman, 2009, Yuste and Bonhoeffer, 2001, Draganski et al., 2004). Dieser dynamische aktivitätsabhängige Prozess, beispielsweise in Form von Lernvorgängen, wird als neuronale Plastizität bezeichnet (Elbert et al., 1995, Karim et al., 2007, S. 556). Die neuronalen und synaptischen Veränderungen finden sowohl auf zellulärer als auch molekularer Ebene statt (Yuste and Bonhoeffer, 2001).

Unterteilt werden kann die neuronale Plastizität in synaptische und kortikale Plastizität (Spitzer, 1996).

1. Unter **synaptischer Plastizität** versteht man die *aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung*. Die Änderungen können bestehen in einer strukturellen oder physiologischen Änderung der Synapse. Je stärker die Änderung durch eine Transmitterausschüttung an der Postsynapse ist, desto stärker ist die synaptische Übertragung der Erregung. Der Effekt an der Postsynapse kann eine Verstärkung (Potenzierung) oder Abschwächung (Depression) in der synaptischen Übertragung bewirken. Die synaptische Plastizität wird folglich durch zwei Faktoren beeinflusst: erstens durch die Menge der Transmitterausschüttung an der Präsynapse und zweitens durch dessen Bindungsmenge an der Postsynapse (Spitzer, 1996). Funktionelle Mechanismen führen zu einer Änderung

der bereits existierenden Synapsen und verschiedenste Formen von synaptischer Plastizität konnten bereits sowohl *in vitro* als auch *in vivo* bei exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen nachgewiesen werden (Foeller and Feldman, 2004, Feldman, 2009, Sjöström et al., 2008, Karabanov et al., 2015). Synaptische Verbindungen können sich in Abhängigkeit von ihrem Aktivitätszustand verstärken (LTP) oder abschwächen (LTD) (Malenka and Bear, 2004, Cooper, 2005). Die synaptische Plastizität kann durch andere Formen von Plastizität wie die intrinsische Plastizität und die homöostatische Metaplastizität ergänzt werden (Turrigiano and Nelson, 2004, Abraham and Bear, 1996, Karabanov et al., 2015).

2. Unter **kortikaler Plastizität** versteht man die *aktivitätsabhängige Änderung der Größe, Konnektivität oder Aktivierungsmuster von kortikalen Netzwerken*. Die kortikale Plastizität beschreibt folglich nicht nur die Plastizität von einzelnen Synapsen, sondern auch von funktional verbundenen Netzwerken.

Nachgewiesen wurde neuronale Plastizität in zahlreichen Studien. Eine Arbeitsgruppe beispielsweise beschäftigte sich mit der Repräsentation der Fingerareale am primärmotorischen Kortex von Probanden, die ein Saiteninstrument spielten (Elbert et al., 1995). Durch die Lernvorgänge beim Üben des Instrumentes konnte man bei dieser Probandengruppe zeigen, dass die Fingerareale am motorischen Kortex deutlich größer repräsentiert waren als bei einer Kontrollgruppe, die kein Saiteninstrument spielte (Elbert et al., 1995). Durch die Methode der TMS können nach schweren Hirnläsionen oder neurochirurgischen Operationen Rückschlüsse auf das Potential anschließender neuronaler Plastizität und damit zum Teil auch auf den Erfolg einer Rehabilitation gezogen werden (Liepert, 2003). Sogar eine aktive Modulation kortikaler Plastizität kann durch die TMS induziert werden (Pascual-Leone et al., 1998, Karim et al., 2007, S. 556, Ziemann et al., 2008). Die neuronale Plastizität gilt als physiologisches Korrelat für Lernen und Gedächtnis (Collingridge et al., 2010, Caroni et al., 2012, Abraham, 2008, Rioult-Pedotti et al., 2000, Feldman, 2009). Wenn es möglich ist, die neuronale Plastizität durch eine Stimulation zu modifizieren, so stellt die TMS zukünftig nicht nur ein diagnostisches und prognostisches Instrument dar, sondern könnte eine Therapieoption bei verschiedenen Erkrankungen sein. Im Rahmen bisheriger Untersuchungen zur transkraniellen Magnetstimulation konnte gezeigt werden, dass durch diese nicht-invasive Methode neuronale Plastizitätsprozesse induziert werden können (Cohen et al., 1998, Ziemann et al., 2008). Erfolgt die Plastizität durch eine magnetische Stimulation, spricht man von stimulations-induzierter Plastizität (Ziemann, 2007b, S. 341).

Zellbiologisch kann neben der synaptischen und kortikalen Plastizität außerdem eine membrangebundene (intrinsische) Plastizität unterschieden werden. Die intrinsische Plastizität wird vorwiegend durch die Art, Anzahl und Funktion spannungsabhängiger Ionenkanäle in der Zellmembran bestimmt (Lang and Siebner, 2007, S. 501). Die synaptische Plastizität hingegen findet in funktioneller und struktureller Form statt (Karabanov et al., 2015, Yuste and

Bonhoeffer, 2001, Lang and Siebner, 2007, S. 501). Die intrinsische Aktivität beeinflusst den Schwellenwert für die Induktion einer Potenzierung oder Depression, wohingegen die synaptische Plastizität die Amplitudengröße der motorisch-evozierten Potenziale (MEP) bestimmt (Chen et al., 1997b, Delvendahl et al., 2012). Hierbei korreliert die MEP-Amplitudengröße bzw. deren Änderung direkt mit der synaptischen Übertragungsrate (Delvendahl et al., 2012). Beide Messgrößen dienen zur Quantifizierung der TMS-induzierten Plastizität.

Die folgenden Kapitel beschäftigen sich mit den unterschiedlichen Formen neuronaler Plastizität und nicht-invasiven Stimulationsformen, die diese induzieren können. Der letzte Punkt befasst sich mit den Mechanismen der homöostatischen Metaplastizität, die die Grundlage für die Hypothesen dieser Studie bilden.

1.2.1 Formen neuronaler Plastizität

Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) sind die zwei wichtigsten Formen neuronaler Plastizität. LTP und LTD beschreiben die Verstärkung bzw. Abschwächung von exzitatorischen oder inhibitorischen Synapsen und führen funktionsunabhängig zu morphologischen Veränderungen an den Dendriten (Markram et al., 1997, Bliss and Collingridge, 1993). Sie sind wichtige Mechanismen, die zur Reorganisation und Modulation neuronaler Verbindungen und zu deren Effizienz beitragen. Durch diese Funktion stellen sie einen grundlegenden physiologischen Prozess dar, der für Lernprozesse und die Gedächtnisbildung essenziell ist (Bliss and Collingridge, 1993, Foeller and Feldman, 2004, Rioult-Pedotti et al., 2000).

Die physiologischen Eigenschaften von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität, die durch repetitive TMS (rTMS), gepaart assoziative Stimulation (*paired associative stimulation*, PAS) oder transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) bei Menschen induziert werden können (siehe 1.2.2), stimmen überein mit den Befunden in Gewebeschnittexperimenten des Hippocampus am Tier zur Untersuchung physiologischer Vorgänge der synaptischen Plastizität (Bliss and Gardner-Medwin, 1973). Daraus lässt sich schließen, dass sich nachweislich durch diese Methoden LTP- und LTD-ähnliche Plastizität im Gehirn des Menschen hervorrufen lassen (Ziemann et al., 2008). Jedoch ist es bis heute nicht endgültig nachgewiesen, dass bei den Effekten tatsächlich rein die synaptische Plastizität gemessen wird (Bliss and Cooke, 2011). Die Ergebnisse der *in vitro*-Experimente am Hippocampus können nicht als völlig übereinstimmend mit den komplexen Mechanismen des menschlichen Gehirns verglichen werden: zum einen ist der Hippocampus nicht mit den multilaminaren Schichten des Neocortex zu vergleichen, zum anderen werden die Ableitungen der MEPs in gewisser Distanz vom eigentlichen Erregungsort aufgezeichnet (Bliss and Cooke, 2011). Das aufgezeichnete MEP ist eine Mischung von erstens der komplexen Kombination aus mono-/polysynaptischen exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (EPSP) und zweitens dem eigentlichen Aktionspotential (AP) (Bliss and Cooke, 2011). Aufgrund dessen kann das

aufgezeichnete MEP entweder tatsächlich die synaptisch vermittelte LTP bzw. LTD widerspiegeln oder aber nur eine gesteigerte intrinsische Exzitabilität bzw. Inhibition der zugrunde liegenden Zellpopulation (Bliss and Cooke, 2011).

Aus diesen Gründen wird bei Stimulationen am menschlichen primärmotorischen Kortex (M1) meist von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität gesprochen (Ziemann et al., 2004).

Trotz allem weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass im menschlichen Gehirn während einer TMS ähnliche Prozesse wie im Tierexperiment ablaufen (Ziemann, 2004a). Neuropharmakologische Untersuchungen konnten dabei helfen, die genauen Mechanismen von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität zu spezifizieren (Ziemann et al., 2014). Durch den zuvor bekannten Effekt von bestimmten Medikamenten konnten erstmals die physiologischen Eigenschaften der TMS- Messgrößen zur kortikalen Exzitabilität genauer erforscht werden (Ziemann et al., 2014). Der Vorher-Nachher-Vergleich einer TMS vor bzw. nach Medikamentengabe führte zu einem besseren Verständnis, was genau mit der TMS gemessen wird (Ziemann, 2004a).

Zwei Faktoren scheinen hierbei Einfluss zu nehmen: erstens geht es um den Aktivitätszustand von NMDA (*N-Methyl-D-Aspartat*) und AMPA (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*) Rezeptoren (beides Glutamat Rezeptoren) und zweitens um den Einfluss auf diese durch unterschiedliche Neurotransmitter wie zum Beispiel γ -Aminobuttersäure (GABA) (Hess et al., 1996, Collingridge et al., 2004). Es konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologische Blockade von NMDA-Rezeptoren zu einer Unterdrückung der Plastizitätsinduktion führte. Eine Aktivierung hingegen führte zu einer bidirektionalen Induktion entweder in Richtung LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität (Ziemann et al., 2006, Ziemann, 2007b, S. 341).

Bereits 1994 wurde von Pascual-Leone et al. festgestellt, dass außerdem die Frequenz der Impulse während einer Stimulation einen entscheidenden Einflussfaktor auf die bidirektionale Induktion neuronaler Plastizität darstellt (Pascual-Leone et al., 1994b). Dieser Befund führte zu der allgemeinen Regel, dass eine niederfrequente (*low-frequency*, <1 Hz) TMS zu einer Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit (LTD-ähnlichen Plastizität) (Chen et al., 1997a) und eine hochfrequente (*high-frequency*, > 5 Hz) TMS zu einer Zunahme der kortikospinalen Erregbarkeit (LTP-ähnlichen Plastizität) führt (Pascual-Leone et al., 1994b, Lang and Siebner, 2007, S. 500). Diese Effekte konnten auch nach der Stimulation für weitere 30 Minuten beobachtet werden (Hess, 2007, S. 13).

1.2.1.1 Langzeitpotenzierung

Zum ersten Mal wurde die Langzeitpotenzierung (*long term potentiation*, LTP) von Bliss und Lomo im Jahre 1973 am Gewebeschnitt eines Hippocampus von Hasen beobachtet (Bliss and Lomo, 1973, Bliss and Gardner-Medwin, 1973). Die LTP kann durch drei grundlegende

Merkmale charakterisiert werden: Kooperativität, Assoziativität und Eingangs- bzw. *Input*-Spezifität (Bliss and Collingridge, 1993). Die Kooperativität beschreibt die Existenz einer bestimmten Intensitätsschwelle, die eine LTP induziert. Eine schwache Stimulation aktiviert nur wenig afferente Fasern, die in ihrer Anzahl nicht ausreichend sind, um eine LTP zu induzieren. "Kooperieren" hingegen bei gleichzeitiger Stimulation viele afferente Fasern, wird eine LTP möglich (Ziemann, 2007a, S.517). Die LTP ist assoziativ in dem Sinne, dass ein schwacher Input durch eine synchrone tetanische (hochfrequente) Reizung eines anderen afferenten Eingangs potenziert werden kann (Ziemann, 2007a, S. 517). Durch den Einfluss mehrerer Afferenzen (*Inputs*) von verschiedenen Synapsen auf eine Zelle wird eine LTP erzeugt (Barrionuevo and Brown, 1983). Als drittes ist die LTP eingangs- (*input*) spezifisch. Afferente Fasern, die zum Zeitpunkt der tetanischen Reizung nicht aktiv sind, haben keinen Einfluss auf die Potenzierung, was bedeutet, dass benachbarte Synapsen unabhängig voneinander stimuliert werden können (Bliss and Collingridge, 1993, Ziemann, 2007a, S. 517).

Wie in der Einleitung zu den unterschiedlichen Formen der Plastizität beschrieben (s.1.2), spielt der Aktivitätszustand des NMDA-Rezeptors bei der Induktion von LTP und LTD eine entscheidende Rolle (Toyoda et al., 2006). Der NMDA-Rezeptor gehört zur Gruppe der glutamatergen ionotropen Ionenkanäle (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 62). Dies bedeutet, dass er je nach spannungs-abhängiger Bindung von Glutamat einen Ionenstrom über die Membran ermöglicht (Abbildung 4) (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 62). Sowohl der AMPA- als auch der NMDA-Rezeptorkanal sind unspezifische Ionenkanäle. Sind sie geöffnet, erfolgt ein rascher Einstrom von Natrium in die Zelle (s.u.), was zu deren Depolarisation führt und in einem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP) resultiert (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 61). Der NMDA-Rezeptor hat jedoch eine Besonderheit: im Ruhemembranpotenzial (-70 mV) ist der Ionenkanal, trotz Bindung von Glutamat, für Kationen nicht permeabel (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 61). Grund hierfür ist das Magnesium (Mg^{2+})-Ion, das innerhalb des Kanals die Passage von Kationen verhindert (Abbildung 4).

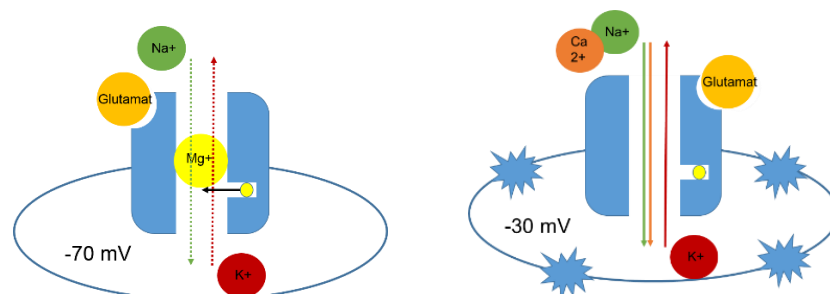


Abbildung 4: Modell eines NMDA-Rezeptorkanals in unterschiedlichen Aktivitätszuständen

NMDA-Rezeptor: normalerweise durch Magnesium (Mg^{2+}) verschlossen (links). Erfolgt eine Depolarisation auf ein Membranpotenzial von -30mV (rechts), diffundiert das Mg^{2+} aus dem Kanal und ermöglicht die Permeabilität für Natrium-, Calcium- und Kalium-Ionen. Abbildung modifiziert nach (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 62).

Die Mg^{2+} -Blockade kann aufgehoben werden, wenn die Zelle durch die Erregung anderer Synapsen auf Werte von etwa -30 mV depolarisiert (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 61-62). Dies führt zur Ablösung und Diffusion des Magnesiums, und der Ionenkanal wird permeabel für die Kationen (Natrium, Calcium, Kalium). Damit stellt der NMDA-Rezeptor eine zentrale Rolle beim assoziativen Lernen dar, denn auch hier sind mehrere synaptische Aktivierungen an einer Zelle gleichzeitig notwendig (Birbaumer and Schmidt, 2006, S. 62). Ist der Ionenkanal bei entsprechender Depolarisation nicht blockiert, gelangt Calcium (Ca^{2+}) zu Neuronen, an denen Ca^{2+} -abhängige Prozesse zur Triggerung synaptischer Plastizität führen (Bliss and Cooke, 2011). Dass dieser Ca^{2+} -Einstrom entscheidend für die Induktion kortikaler Plastizität ist, konnten Mulkey et. al bereits im Jahre 1992 nachweisen (Mulkey and Malenka, 1992). Ein weiterer Beweis dafür ist, dass die Bindung (Neutralisierung) des Calciums durch Chelatoren die Induktion kortikaler Plastizität blockiert (Lynch et al., 1983).

Die Ausschüttung und Bindung von Calcium stellen daher einen zentralen Punkt in der Entstehung von Plastizität dar (Mulkey and Malenka, 1992, Lynch et al., 1983). Hierfür müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: zum einen muss ein Neurotransmitter an den Rezeptor gebunden sein, was zur präsynaptischen Ausschüttung von Glutamat führt, und zum anderen muss die Menge an Glutamat und die Depolarisation der Postsynapse ausreichend sein, um die Mg^{2+} -Blockade am NMDA-Rezeptor aufzuheben (Nowak et al., 1984) zit. aus (Bliss and Cooke, 2011).

Dass die Effekte von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität NMDA-Rezeptor abhängig sind, konnte durch mehrere pharmakologische Untersuchungen in Verbindung mit der TMS bestätigt werden (Huang et al., 2007, Stefan et al., 2002).

1.2.1.2 Langzeitdepression

Die Langzeitdepression (*long term depression*, LTD) beschreibt im Gegensatz zur LTP die Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit (Jung et al., 2016, Hess, 2007, S. 13, Collingridge et al., 2010). Es können verschiedene Formen von LTD unterschieden werden. Die LTD kann sowohl homo- als auch heterosynaptisch sein und kann entweder *de novo* entstehen oder einer LTP folgen. Letzteres wird durch den Begriff Depotenzierung beschrieben (Lynch et al., 1977, Barrionuevo et al., 1980, Fujii et al., 1991). Jede Form von LTD unterliegt unterschiedlichen Mechanismen und hat eine unterschiedliche Funktion (Collingridge et al., 2010). Erstmals beobachtet wurde die LTD im Jahre 1977 von Lynch et al. *in vitro* an der CA1 Region des Hippocampus (Lynch et al., 1977). Sowohl homo- als auch heterosynaptische LTD-Formen konnten durch zahlreiche Signalwege am Hippocampus im Tiermodell ebenfalls *in vivo* induziert werden (Levy and Steward, 1979). Auch am visuellen Kortex im Tiermodell gab es bereits im Jahre 1990 Hinweise für das Bestehen einer LTD-ähnlichen Plastizität (Artola et al., 1990).

Die Depotenzierung, als Umkehr einer LTP, wird ebenfalls sowohl *in vitro* (Fujii et al., 1991) als auch *in vivo* (Barrionuevo et al., 1980) beschrieben.

Durch unterschiedliche Stimulationsformen (siehe 1.2.2) kann die Induktion einer LTD-ähnlichen Plastizität erzielt werden. Variiert werden kann die Stimulation in der Anzahl der Stimuli (Cavaleri et al., 2015) und der Reizserien (*bursts*) (Hamada et al., 2007), der Stimulationsfrequenz (Maeda et al., 2000, Gangitano et al., 2002) und der Stimulationsintensität (Murakami et al., 2012). In einer Studie von Stäubli aus dem Jahre 1997 wurden sechs unterschiedliche Stimulationsprotokolle verglichen und im Hinblick auf ihren LTD-Effekt untersucht. Den signifikantesten LTD-Effekt zeigte eine niederfrequente Stimulation mit kurzen Interstimulusintervallen und hoher Stimulationsintensität (Stäubli and Scafidi, 1997). Dies konnte später von Kemp et al. an Tierexperimenten bestätigt werden (Kemp and Manahan-Vaughan, 2004), und auch am menschlichen Kortex konnten diese Ergebnisse reproduziert werden (Ziemann, 2004b).

Die Induktionsmechanismen der LTD sind, wie bei der LTP, abhängig vom Aktivitätszustand der Rezeptoren und der aktuellen Glutamat-Konzentration (Dudek and Bear, 1992, Fujii et al., 1991, Muller et al., 2014). Eine Differenzierung der LTD-Formen kann anhand der Bindung von Glutamat an die jeweiligen Rezeptoren erfolgen - NMDA (*N-methyl-D-aspartat*)-Rezeptoren, AMPA (*α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic*)-Rezeptoren, Kainat-Rezeptoren oder metabotropen Glutamat-Rezeptoren (mGluR) (Collingridge et al., 2009) zit. aus (Collingridge et al., 2010).

Der folgende Abschnitt beschränkt sich auf die zwei häufigsten LTD-Formen: die NMDA-abhängige LTD und die mGluR-abhängige LTD. Während eine NMDA-abhängige LTD meist durch eine niederfrequente Stimulation induziert wird, resultiert eine mGluR-abhängige LTD meist in Folge einer hochfrequenten Stimulation (Massey and Bashir, 2007).

Betrachtet man die unterschiedlichen Mechanismen der LTD-Expression, kann man zusammenfassend sagen, dass sie ebenfalls den stetigen Veränderungen in prä- und postsynaptischen Strukturen unterliegen (Collingridge et al., 2010). Erstens wird die Induktion einer LTD durch anatomische Veränderungen wie die Verminderung von sowohl prä- als auch postsynaptischen Nervenfortsätzen beeinflusst, welche wiederum neue Synapsen ausbilden (Becker et al., 2008, Nägerl et al., 2004, Zhou et al., 2004). Zweitens ist die Induktion abhängig von biochemischen Prozessen, wie einer reduzierten Glutamat-Ausschüttung oder den Umbauprozessen an NMDA-Rezeptoren, die wiederum zu einer veränderten Ionenleitfähigkeit führen (Collingridge et al., 2010). Drittens kann es jedoch auch zu einer verminderten Sensitivität gegenüber Glutamat kommen, die durch postsynaptische Rezeptorveränderungen im Rahmen der mGluR-abhängigen LTD erklärt werden kann (Ito, 1982).

Die LTD-ähnliche Plastizität spielt ebenfalls wie die LTP-ähnliche Plastizität sowohl eine wichtige Rolle bei Lernprozessen und der Gedächtnisbildung als auch bei Suchtverhalten und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise mentaler Retardierung und der Alzheimer Krankheit (Malenka and Bear, 2004). Bereits 1997 hatten Chen et al. die Idee, sich den Effekt der LTD als Mechanismus, der die kortikale Exzitabilität herabsetzt, bei der Therapie von Epilepsie zunutze zu machen (Chen et al., 1997a). Weitere Untersuchungen zu den genauen Funktionsmechanismen der LTD sind daher von größter Bedeutung, um potenzielle Therapiekonzepte für unterschiedlichste Krankheiten zu entwickeln.

1.2.2 Induktion neuronaler Plastizität – nicht-invasive Stimulationsformen

Inzwischen gibt es zahlreiche Stimulationsmethoden, um die oben genannten Formen der neuronalen Plastizität (LTP- und LTD-ähnliche Plastizität) am menschlichen primärmotorischen Kortex (M1) zu induzieren (rTMS (Chen and Seitz, 2001, Pascual-Leone et al., 1994b, Pascual-Leone et al., 1998, Chen et al., 1997a, Quartarone et al., 2005, Fitzgerald et al., 2006, Touge et al., 2001), dp-rTMS (Khedr et al., 2004, Thickbroom et al., 2006, Sommer et al., 2002, Claus et al., 1992), PAS (Quartarone et al., 2006, Stefan et al., 2000, Wolters et al., 2003), QPS (Hamada et al., 2008, Hamada et al., 2009, Hamada and Ugawa, 2010, Hamada et al., 2007), TBS (Huang et al., 2007, Huang et al., 2011, Huang et al., 2005, Di Lazzaro et al., 2005, Di Lazzaro et al., 2008a, Fung and Robinson, 2014), qTBS (Jung et al., 2016)). Da in der Diskussion der vorliegenden Arbeit neben der verwendeten Stimulationsform der Quadripuls-Theta-burst-Stimulation (qTBS) auch andere nicht-invasive Stimulationsformen aufgeführt werden, sollen diese zum Verständnis im folgenden Abschnitt kurz beschrieben werden.

In den meisten Experimenten wird die Stimulation am primärmotorischen Kortex (M1) im Bereich des Handareals durchgeführt, da dieses Areal einer nicht-invasiven transkraniellen Magnetstimulation gut zugänglich ist und eine hohe Repräsentanz auch für andere Kortexregionen insbesondere in Hinblick auf neuronale Stimulations- und Trainingseffekte besitzt (Delvendahl et al., 2011). Der Effekt der Plastizitätsinduktion ist durch motorisch evozierte Potentiale (MEP) zu quantifizieren, welches ein gut etabliertes Paradigma in der TMS darstellt (Karabanov et al., 2015, Chen et al., 1997a).

1.2.2.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Die konventionelle Form der repetitiven TMS (rTMS) besteht aus einer Reizserie von singulären Stimulationspulsen, die wiederholt in einem bestimmten Zeitintervall abgegeben werden (Abbildung 5). Die rTMS kann anhand der unterschiedlichen Frequenzen in eine sehr langsame ($< 0,5$ Hz), eine niederfrequente (*low frequency rTMS*, < 1 Hz) und in eine hochfrequente (*high frequency rTMS*, > 5 Hz) rTMS eingeteilt werden (Lang and Siebner, 2007, S. 500).

Es gilt als gesichert, dass die rTMS Veränderung in der kortikalen Exzitabilität hervorrufen kann (Chen and Seitz, 2001). Chen et al. sowie viele andere Wissenschaftler vertreten die Meinung, dass eine hochfrequente rTMS_{5Hz} zu einer Steigerung der kortikalen Exzitabilität führt (Pascual-Leone et al., 1994b), wohingegen eine niederfrequente rTMS_{1Hz} zu einer Abschwächung der kortikalen Erregbarkeit führt (Abbildung 5) (Chen and Seitz, 2001, Chen et al., 1997a).

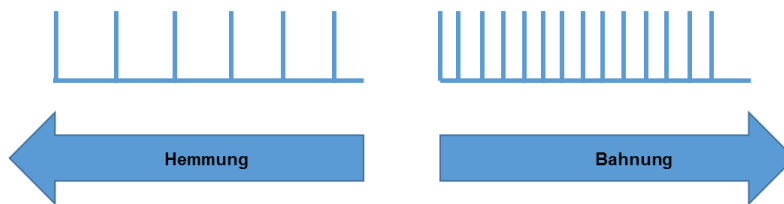


Abbildung 5: Konventionelle repetitive TMS

Die konventionelle repetitive TMS (rTMS) kann bidirektionale Veränderung in Form von entweder Hemmung (LTD) oder Bahnung (LTP) hervorrufen. Bei der konventionelle rTMS werden Serien von Einzelreizen abgegeben, wobei die Frequenz der Abfolge entscheidend für die Richtung des plastizitätsinduzierenden Effekts ist. Abbildung modifiziert nach (Lang and Siebner, 2007, S. 500).

Doch nicht nur die Stimulationsfrequenz, sondern auch die Stimulationsdauer, die Anzahl der Stimuli und die gewählte Stimulationsintensität haben Einfluss auf die plastizitätsinduzierenden Effekte (Quartarone et al., 2005, Fitzgerald et al., 2006, Fitzgerald et al., 2002, Touge et al., 2001).

Als Messgröße für den Effekt der rTMS dienen die MEP-Amplitudengröße und die Werte der motorischen Ruheschwelle (*resting motor threshold*, RMT). In einem Überblick zu den bisher (2006) durchgeführten rTMS-Experimenten kann man allgemein sagen, dass die rTMS mehr Einfluss auf die Größe der MEP-Amplituden hat als auf die Werte der RMT (Fitzgerald et al., 2006). Durch eine höhere Frequenz kann eine Zunahme der MEP-Amplituden beobachtet werden (Quartarone et al., 2005, Peinemann et al., 2004), ohne dass gleichzeitig zwingend eine Zunahme der RMT verzeichnet werden muss (Siebner et al., 2000). Die Effekte einer konventionellen rTMS können durch eine konditionierende Stimulation (s.u. 1.3.2 Priming) verstärkt werden, indem sie der eigentlichen Intervention (Test-Stimulation) vorausgeht. Dieses Phänomen basiert auf der BCM-Theorie (s.u. 1.3.1.1).

Ausgehend von der ursprünglichen konventionellen rTMS wurden mehrere neue Stimulationsmethoden entwickelt wie die TBS (Huang et al., 2005) und die QPS (Hamada et al., 2008), welche wiederum zur Entwicklung der neuen Stimulationsform der Quadripuls-Theta-Burst-Stimulation (qTBS) (Jung et al., 2016) beigetragen haben.

1.2.2.2 Quadripuls-Thetaburst-Stimulation (qTBS)

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals eine neue hochfrequente Stimulationsform, die Quadripuls-Thetaburst-Stimulation (qTBS), und deren Einfluss auf homöostatische Metaplastizität. Durch den Einsatz einer neuen Technik war eine neurophysiologisch motivierte Kombination der Quadripuls-Stimulation (Hamada et al., 2008) und der Thetaburst-Stimulation (Huang et al., 2005) möglich, die eine hochfrequente Stimulation der Quadrupel-*bursts* innerhalb der Thetafrequenz (5 Hz) ermöglichte (Jung et al., 2016). Aus dieser Kombination ist die neue hochfrequente Stimulationsform Quadripuls-Thetaburst-Stimulation (qTBS) entstanden (Abbildung 6). Die hohe Stimulusfrequenz von 200 Hz führt in Tierexperimenten am Hippocampus zu einer Calcium-abhängigen Plastizität (Grover et al., 2009, Jung et al., 2016). Aus diesem Grund wurden die *bursts* mit 200 Hz appliziert (entspricht einem ISI von 5 ms), was potentiell zu einer Optimierung des postsynaptischen Calcium-Einstroms führt, der wiederum Einfluss auf die synaptische Plastizität hat (Naie and Manahan-Vaughan, 2004, Kenney and Manahan-Vaughan, 2013, Jung et al., 2016).

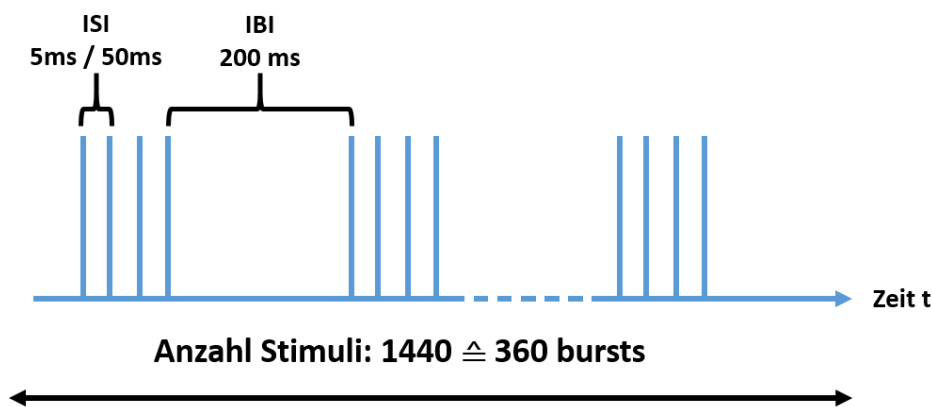


Abbildung 6: Quadripuls-Thetaburst Stimulation (qTBS)

Ein Stimulationsprotokoll der qTBS besteht aus 360 *bursts*. Ein *burst* wird jeweils gebildet aus vier biphasischen Pulsen, die mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 5 ms oder 50 ms appliziert werden. Die Gesamtanzahl an Stimuli während einer qTBS beträgt daher insgesamt 1440 Stimuli. Die *bursts* werden in einem zeitlichen Intervall von 200 ms appliziert, was dem Interburstintervall (IBI) entspricht. Abbildung modifiziert nach (Jung et al., 2016).

Die vorliegende Arbeit untersucht damit eine neue hochfrequente und schnelle Stimulationsform, die bei variablen Interstimulusintervallen von 1,5 ms und 5 ms LTP- und LTD-ähnliche Effekte gezeigt hat (Jung et al., 2016). In den beiden folgenden Abschnitten werden die einzelnen Komponenten dieser neuen Stimulationsform zum Verständnis einzeln erläutert.

Quadripuls-Stimulation

Bei der Quadripuls-Stimulation (*quadri-pulse stimulation*, QPS) besteht eine Reizserie aus vier Stimuli, die als *burst* bezeichnet werden. Bei Hamada et al. erfolgen die einzelnen Stimuli in

einem Zeitabstand von 1,5 ms und werden nach 5 sec wiederholt (Abbildung 7) (Hamada et al., 2007).

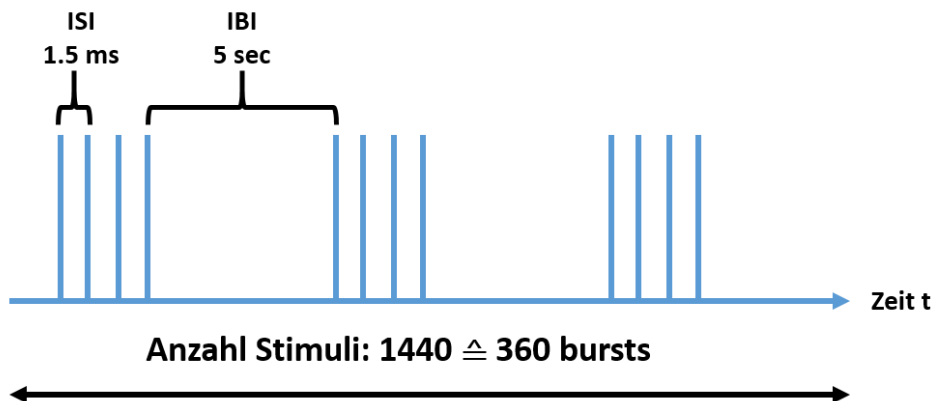


Abbildung 7: QPS am Beispiel von Hamada et al.

Quadripuls-Stimulation (QPS) am Beispiel von Hamada et al. ISI: Interstimulusintervall (1,5 ms). IBI: Interburstintervall (5 sec) (eigene Darstellung).

Die Vorgehensweise, vier Stimuli zu kombinieren, basiert auf der Annahme, dass die Anzahl der Stimuli einen entscheidenden Einfluss auf die plastizitätsinduzierenden Effekte hat (Nakao et al., 2004). So wird angenommen, dass eine Zunahme der Anzahl der Stimuli auch zu einer Verstärkung des erwarteten Effekts führt, was Nakao et al. in einem Tierexperiment nachweisen konnten (Nakao et al., 2004). So scheint die QPS auch deutlich effizienter zu sein als eine Doppelpuls-rTMS (s.u. dp-rTMS), was Hamada et al. in einer Vergleichsstudie nachweisen konnten (Hamada et al., 2007). Hamada et al. führen dies eher zurück auf die höhere Anzahl an Stimuli als auf die Stimulationsintensität (Hamada et al., 2007).

Ein Jahr später bekräftigten Hamada et al. die zuvor beschriebenen Effekte erneut. Ein kurzes ISI (1,5 ms, 5 ms, 10 ms) führte zu einer Größenzunahme (Bahnung) der MEP-Amplituden, wohingegen ein langes ISI (30 ms, 50 ms, 100 ms, 1250 ms) in einer Größenabnahme (Hemmung) der MEP-Amplituden resultierte (Hamada et al., 2008).

Drei wichtige Beobachtungen wurden von Hamada et al. festgehalten (Hamada et al., 2008):

1. Es besteht eine nicht-lineare Beziehung zwischen der MEP-Erregbarkeit und den ISIs, die der *BCM-like sigmoid curve* ähnelt. Diese beschreibt, dass ein kurzes ISI die MEPs erleichtert, wohingegen ein langes ISI die MEPs unterdrückt.
2. Die QPS kann durch eine konditionierende Stimulation (*Priming*) beeinflusst werden. Diese Beobachtung entspricht der BCM-Theorie, die besagt, dass die Schwelle zur Induktion einer LTP oder LTD nicht konstant gleich ist, sondern sich je nach Voraktivität des Neurons ändern kann (Bienenstock et al., 1982).
3. Die QPS zeigt homöostatische Zusammenhänge bei der Induktion kortikaler Plastizität.

Thetaburst-Stimulation

Die Thetaburst-Stimulation (*theta-burst-stimulation*, TBS) ist eine relativ neue Form der repetitiven TMS (rTMS). Die Methode stammt aus der tierexperimentellen Neurobiologie (Grover et al., 2009), etabliert sich aber zunehmend in der Forschung zur Untersuchung kortikaler Exzitabilität am Menschen (Hess, 2007, S. 9).

Das erste TBS-Protokoll, was sich als geeignet zur Anwendung beim Menschen zeigte, wurde von Huang et al. entwickelt (Huang et al., 2005). Die TBS wird auch salvenartige rTMS genannt, da Reizsalven, bestehend aus drei einzelnen Stimuli, hintereinander appliziert werden (Abbildung 8). Die Frequenzabfolge der Salven erfolgt mit 5 Hz, was im sogenannten Theta-Bereich (4-7 Hz) liegt. Die TBS gehört damit zu den hochfrequenten rTMS-Stimulationsformen (Huang et al., 2005). Eine kontinuierliche Stimulation (cTBS) führt zu einer Hemmung der kortikalen Erregbarkeit, wohingegen eine intermittierende Stimulation (iTBS) in einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit resultiert (Abbildung 8) (Huang et al., 2005).

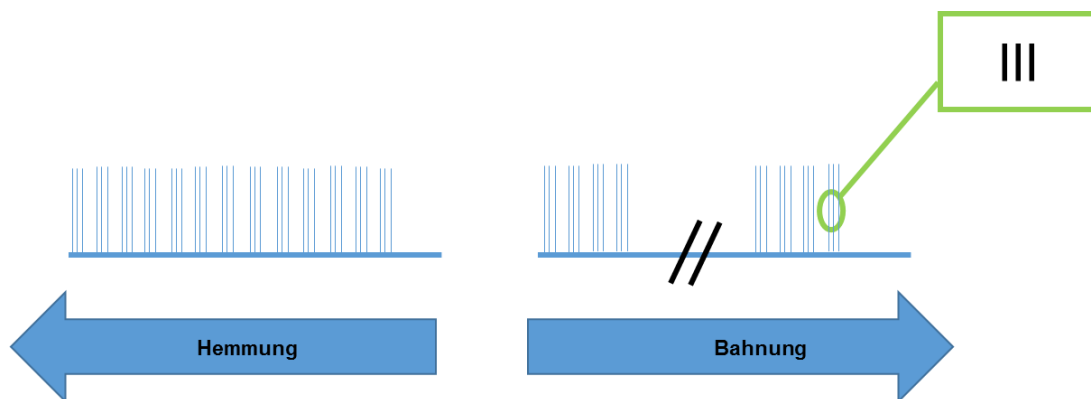


Abbildung 8: Schematische Darstellung der TBS

Durch ein rTMS-Protokoll kann eine bidirektionale Veränderung (Bahnung oder Hemmung) in der kortikalen Erregbarkeit induziert werden, hier die Theta-Burst-Stimulation (TBS) mit wiederkehrenden Reizsalven bestehend aus drei Stimuli. cTBS: kontinuierliche TBS (links), iTBS: intermittierende TBS (rechts). Abbildung modifiziert nach (Lang and Siebner, 2007, S. 500).

Es gilt als gesichert, dass auch die TBS-induzierten Effekte in Abhängigkeit des Aktivitätszustandes des NMDA-Rezeptors vermittelt werden (Huang et al., 2007, Teo et al., 2007).

Merkmale der TBS sind die gegensätzlichen Plastizitätseffekte im Rahmen einer cTBS oder einer iTBS und die Dosis-Abhängigkeit, was man an der Effekturnkehr nach einer Verdopplung der Stimulationsdauer zeigen konnte (Fung and Robinson, 2014). Auch in anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass dies keine Seltenheit ist; häufig unterliegt die TMS-induzierte Plastizität einer Sättigung, einer Effekturnkehr oder wird sogar durch konditionierende Vorstimuli vollkommen unmöglich (Gentner et al., 2008, Müller et al., 2007, Pötter-Nerger et al., 2009, Huang et al., 2010a) zit. aus (Fung and Robinson, 2014). Ein Nachteil der TBS ist die starke interindividuelle Variabilität (Ridding and Ziemann, 2010), wobei kleinste

Änderungen der Stimulationsparameter, wahrscheinlich aufgrund des Rekrutierungsverhaltens und des neuronalen Status (Hamada et al., 2013), zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Goldsworthy et al., 2012b).

Ein Vorteil dieser Stimulationsform ist, dass in sehr kurzer Zeit mit niedrigeren Stimulationsintensitäten ein sehr langes Überdauern der Reizeffekte nach der Stimulation erreicht werden kann (Huang et al., 2005). Dies konnten auch Nyffeler et al. in einer Studie zeigen, in der die TBS mit der konventionellen rTMS verglichen wurde (Nyffeler et al., 2006).

1.2.2.3 Weitere nicht-invasive Stimulationsformen

Doppelpuls rTMS und gepaarte assoziative Stimulation (PAS)

Die Doppelpuls-rTMS (dp-rTMS) wird charakterisiert durch wiederkehrende feste Stimulus-Paare, die in ihrem Interstimulusintervall (ISI) und in ihrer Wiederholungsfrequenz variiert werden können und damit entweder eine Hemmung oder Bahnung induzieren (Khedr et al., 2004, Thickbroom et al., 2006, Sommer et al., 2002, Claus et al., 1992).

Die gepaarte assoziative Stimulation (*paired associative stimulation*, PAS) ist eine Form der repetitiven TMS. Gepaart heißt die Stimulation deswegen, weil die Stimulation kortikaler Strukturen (rTMS) mit einer anderen Form der Neurostimulation (periphere Nervenstimulation, meist *Nervus medianus*) kombiniert werden (Lang and Siebner, 2007, S. 500, Stefan et al., 2000).

In der Zusammenschau dieser oben beschriebenen nicht-invasiven Stimulationsformen kann man festhalten, dass die neuronale Plastizität durch zahlreiche plastizitätsinduzierende Stimulationen getriggert werden kann und sich nicht nur auf eine bestimmte Stimulation beschränkt (Fung and Robinson, 2014).

Die vorliegende Arbeit soll erstmals die Quadripuls-Theta-Burst-Stimulation (qTBS) und deren mögliche homöostatischen und metaplastischen Eigenschaften untersuchen.

1.3 Homöostatische Metaplastizität

1.3.1 Physiologische Grundlagen

Der Begriff **Metaplastizität** beschreibt eine der synaptischen Plastizität übergeordnete Form der Plastizität und wurde erstmals von Abraham und Bear eingeführt (Abraham and Bear, 1996). Die Metaplastizität bezieht sich auf ein synaptisches oder zelluläres Aktivitätslevel, was sich auf die Möglichkeit einer subsequenter synaptischen Plastizitätsinduktion vorbereitet (Karabanov et al., 2015). Dieses auf das Aktivitätslevel einflussnehmende Ereignis muss selbst nicht zwangsläufig zu einer gesteigerten synaptischen Übertragung führen (Karabanov et al., 2015). Metaplastizität kann homöostatisch oder nicht-homöostatisch sein (Karabanov et al., 2015).

Dies konnte bereits 1990 in einem Experiment am visuellen Kortex von Ratten gezeigt werden – die gleiche Stimulation konnte in Abhängigkeit vom vorausgegangenen Aktivitätszustand des postsynaptischen Neurons entweder eine LTP oder eine LTD induzieren (Artola et al., 1990). Diese Beobachtung wurde mit dem Begriff der Metaplastizität beschrieben. Durch eine pharmakologische Modifikation konnte bewiesen werden, dass die Mechanismen der LTP und LTD postsynaptische Vorgänge sind (Artola et al., 1990). Entscheidend für die Induktion einer LTP oder LTD schien der Grad der Depolarisation des postsynaptischen Neurons zu sein und die damit verbundene Aufhebung bzw. weiterbestehende Blockade des NMDA-Rezeptors durch Magnesium (Artola et al., 1990). Durch diese Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass dasselbe Stimulationsprotokoll, in Abhängigkeit des vorangegangenen Aktivitätszustandes der Postsynapse, sowohl eine LTP als auch eine LTD induzieren kann.

Der Begriff **homöostatische Plastizität** beschreibt, dass es verschiedene Mechanismen bzw. Stabilisierungsprozesse gibt, die die synaptische Plastizität in einem physiologischen Gleichgewicht halten (Abbott and Nelson, 2000, Abraham, 2008, Hulme et al., 2013, Ziemann and Siebner, 2007, S. 544). Dies bedeutet, dass Synapsen in Abhängigkeit ihres präsynaptischen Aktivitätslevels dynamisch die synaptischen Effektivität im Rahmen von LTP und LTD anpassen können (Abbott and Nelson, 2000). Die Schwelle zur Induktion von LTP und LTD passt sich durch homöostatische Mechanismen flexibel an das Aktivitätslevel der Postsynapse an (Turrigiano and Nelson, 2004, Karabanov et al., 2015). Homöostatische Mechanismen können metaplastisch und nicht-metaplastisch sein (Karabanov et al., 2015).

Die der homöostatischen Metaplastizität zugrunde liegende Theorie ist die Bienenstock-Cooper-Munro Theorie (s.u. 1.3.1.1, (Bienenstock et al., 1982)). Diese besagt, dass der vorausgegangene Aktivitätszustand des postsynaptischen Neurons dessen aktuellen Erregungszustand beeinflusst und dadurch die Fähigkeit für die Induktion von Plastizität bestimmt (Christie and Abraham, 1992, Huang et al., 1992). Zwei grundlegend unterschiedliche Mechanismen können die homöostatische Plastizität regulieren: zum einen kann sich die synaptische Übertragung von einem zum anderen Neuron verstärken bzw. abschwächen, zum anderen können intrinsische neuronale Veränderungen zu einer gesteigerten oder reduzierten Plastizitätsfähigkeit führen (Turrigiano, 2008, Karabanov et al., 2015). Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass beide Regulationsmechanismen nebeneinander bestehen. Bisher ist jedoch nicht ausreichend geklärt, zu welchem Anteil die Regulationsmechanismen die homöostatische Plastizität beeinflussen (Karabanov et al., 2015, Turrigiano, 2011, Turrigiano, 2012, Nelson and Turrigiano, 2008).

Dem besseren Verständnis der Mechanismen soll das folgende Beispiel dienen (Abbildung 9). Nimmt man an, dass ein Neuron unter geringer Aktivität steht, so müsste - gemäß dem Gesetz der Homöostase - ein Mechanismus in Gang gesetzt werden, der zu einer Erleichterung der nachfolgenden neuronalen Erregung führt. Wie Abbildung 9 zeigt, kann dies zum einen durch

eine Verstärkung der exzitatorischen Synapse (**b**: grüner Pfeil) oder durch einen vermehrten Einbau von Natrium-Kanälen in der Zellmembran erzielt werden (**c**: beispielhafter Einbau von vier anstatt wie in **b** nur zwei Natrium-Kanälen). Eine nachfolgende Erregung wird demnach stärker ausfallen und führt damit zum angestrebten Gleichgewicht (Karabanov et al., 2015).

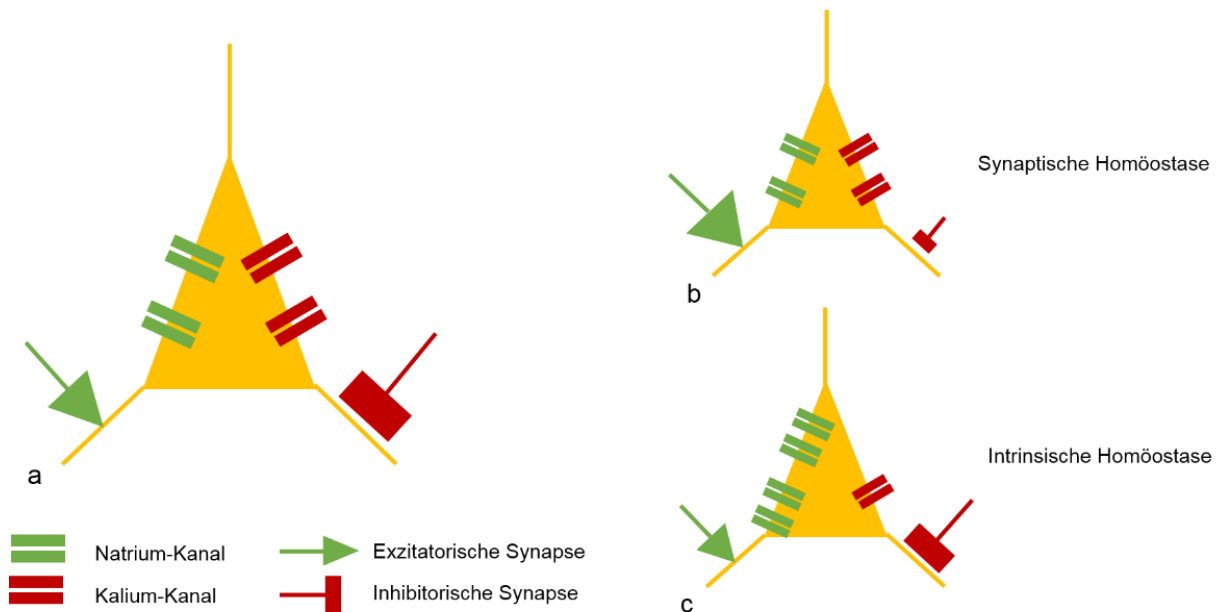


Abbildung 9: Synaptische Homöostase und intrinsicche Homöostase

a Ausgangspunkt eines Neurons mit Ionenkanälen und exzitatorischen (grüner Pfeil) bzw. inhibitorischen (roter Balken) Synapsen, wobei beide Anteile zum homöostatischen Gleichgewicht beitragen.

b Synaptische Homöostase entsteht in diesem Fall bei zuvor geringer neuronaler Aktivität durch eine gesteigerte Interaktion an der exzitatorischen Synapse (grüner Pfeil).

c Intrinsicche Homöostase entsteht, ebenfalls bei zuvor geringer neuronaler Aktivität, durch eine `Hochregulierung` der Produktion von Natrium-Kanälen, die anschließend vermehrt in die Zellmembran eingebaut werden. Abbildung modifiziert nach (Karabanov et al., 2015).

Im menschlichen Gehirn sorgt die homöostatische Metaplastizität für die Stabilisierung der neuronalen Netzwerk-Aktivität. Beispielsweise schützt sie das menschliche Gehirn vor anhaltenden Lernprozessen und verbessert dadurch deren Verarbeitung und Aufrechterhaltung im Gedächtnis nach Episoden von großem Informationsfluss. Die homöostatische Plastizität hat damit eine entscheidende "neuroprotektive" Bedeutung, indem sie die Fähigkeit zur synaptischen Plastizität erhält (Müller-Dahlhaus and Ziemann, 2014).

1.3.1.1 Bienenstock-Cooper-Munro-Theorie

Die zugrunde liegende Theorie der in dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen ist die Bienenstock-Cooper-Munro(BCM)-Theorie (Bienenstock et al., 1982). Diese besagt, dass eine Stabilisierung der neuronalen Aktivität durch eine dynamische Adaptation der "gleitenden Modifizierungsschwelle" (*sliding modification threshold*) sichergestellt wird. Diese Schwelle ist über die Zeit hinweg nicht konstant, sondern ändert sich in Abhängigkeit von der post-synaptischen

neuronalen Aktivität. Daher wird von einer "gleitenden Schwelle" (*sliding threshold*) gesprochen (Bienenstock et al., 1982, Cooper and Bear, 2012).

Besteht beispielsweise eine andauernde Reduktion in der postsynaptischen Aktivität, wird konsekutiv auch die Modifizierungs-Schwelle herabgesetzt, was wiederum die Induktion einer nachfolgenden LTP ermöglicht. Besteht hingegen eine dauerhaft gesteigerte postsynaptische Aktivität, so steigt konsekutiv die Modifizierungsschwelle an und eine nachfolgenden LTD wird wahrscheinlicher (Abbildung 10) (Siebner et al., 2004). Die gleitende Schwelle bewirkt somit eine Homöostase in der neuronalen Aktivität (Ziemann and Siebner, 2007, S. 544). Um ein physiologisches Gleichgewicht zwischen LTP und LTD in den neuronalen Netzwerken beizubehalten, ist die gleitende Modifizierungs-Schwelle (Θ_M) von großer Bedeutung. Besteht bereits ein hohes vorausgehendes postsynaptisches Aktivitätslevel, verschiebt sich die Modifizierungsschwelle nach rechts, was zu einer erschwerten Induktion einer weiteren LTP, aber einer erleichterten Induktion einer LTD führt. Im Gegensatz dazu wird die Modifizierungsschwelle bei einem niedrigen postsynaptischen Aktivitätslevel nach links verschoben, was die Induktion einer LTP wahrscheinlicher macht und eine weitere Abschwächung der synaptischen Effizienz (LTD) verhindert (Abbildung 10) (Abraham, 2008).

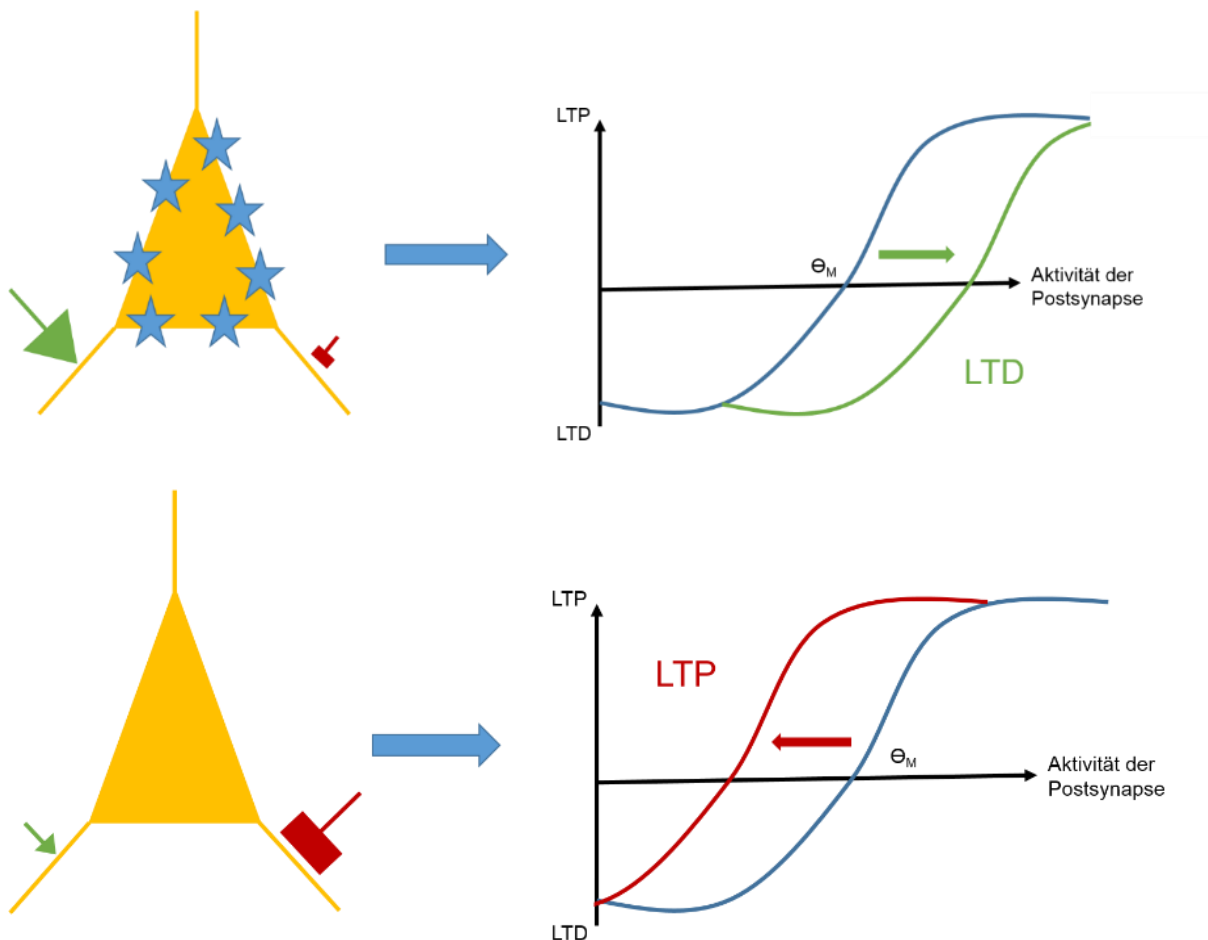


Abbildung 10: Gleitende Modifizierungsschwelle im BCM-Modell

BCM-Modell mit zwei Eigenschaften: 1. LTP und LTD lassen sich als Funktion darstellen, abhängig vom Grad der postsynaptischen Antwort, während afferenter Aktivierung. 2. Die Modifizierungsschwelle (Θ_M) gleitet (*sliding*) und variiert dadurch den Umkehrpunkt zwischen der Induktion einer LTP oder LTD (Erläuterungen s. Text). Abbildung modifiziert nach (Abraham, 2008, Karabanov et al., 2015).

Zwei grundlegende Hypothesen stehen bei diesem Modell im Vordergrund: Erstens muss ein Schwellenwert (*modification threshold*) erst überschritten werden, um eine LTP zu induzieren (Bear, 2003, Cooper et al., 1979). Eine LTD wird an aktiven Synapsen dann induziert, wenn die Aktivität des postsynaptischen Neurons unter die Modifizierungsschwelle fällt, aber oberhalb einer Mindestschwelle bleibt. D.h. der kritische Schwellenwert zur Induktion einer LTP wird (noch) nicht überschritten (Bear, 2003). Zweitens ist der Schwellenwert über die Zeit hinweg nicht konstant, sondern ändert sich in Abhängigkeit der postsynaptischen neuronalen Aktivität. Daher wird von einer "gleitenden Schwelle" (*sliding threshold*) gesprochen (Bienenstock et al., 1982). Die gleitende Schwelle führt durch den beschriebenen Mechanismus zu einem Gleichgewicht (Homöostase) in der neuronalen Aktivität (Ziemann and Siebner, 2007, S. 544)

Zwei Vorhersagen lassen sich aus diesen Hypothesen treffen: Erstens muss eine Stimulation, die keinen Ca^{2+} -Einstrom in der Postsynapse bewirkt, zur Induktion einer LTD führen. Zweitens muss sich die Modifizierungsschwelle ständig ändern, um eine LTP induzieren zu können, was durch die Veränderungen in der Spannungs- und Glutamat-Sensitivität der NMDA-Rezeptoren erreicht werden kann (Bear et al., 1987).

Erstmals untersucht wurde das Modell der gleitenden Modifizierungsschwelle am visuellen System im Tiermodell, konnte bald jedoch auch durch Untersuchungen an anderen Hirnregionen und am menschlichen Kortex bestätigt werden (Kirkwood et al., 1996, Hamada et al., 2008, Abraham et al., 2001, Wang and Wagner, 1999, Cooper and Bear, 2012, Hamada et al., 2009, Hamada and Ugawa, 2010).

In einem schematisch dargestellten Modell der BCM-Theorie von Fung et al. aus dem Jahre 2014 (Abbildung 11) läuft die Metaplastizität zeitgleich zur Plastizitätsinduktion ab – die Expression der Metaplastizität kann mit einer bestimmten Verzögerung anhand der MEPs indirekt quantifiziert werden (Gamboa et al., 2010, Huang et al., 2010a, Huang et al., 2005, Pötter-Nerger et al., 2009) aus (Fung and Robinson, 2014). Wie bei der ursprünglichen BCM-Theorie ist auch bei der Theorie von Fung et al. die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration das Maß für die neuronale Aktivität.

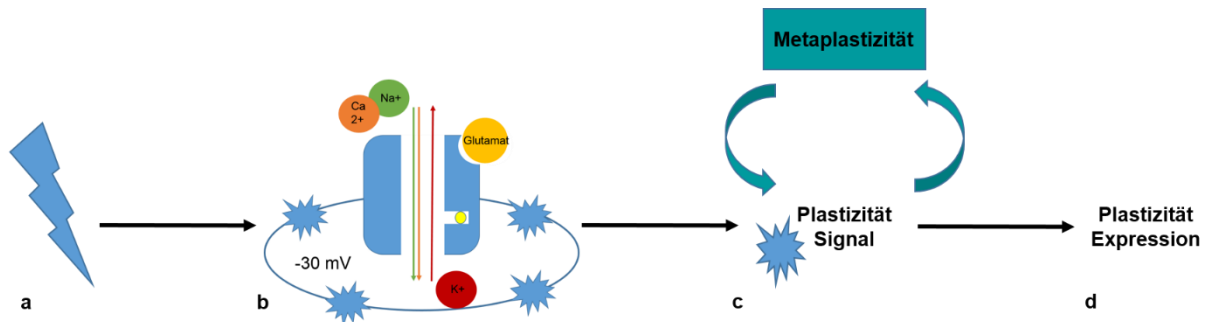


Abbildung 11: Schematische Darstellung der BCM-Theorie

Schematische Darstellung der BCM-Theorie modifiziert nach Fung et al.

(a) Neuronale Aktivität führt zu einem Ca²⁺-Einstrom (b), was wiederum das Signal für die Plastizitätsinduktion ist (c). Mit einer zeitlichen Verzögerung kommt es schließlich zu Expression der Plastizität (d).

In diesem Modell wird das Signal zu Plastizitätsinduktion während der Stimulation durch Metaplastizität beeinflusst. Abbildung modifiziert nach (Fung and Robinson, 2014).

1.3.1.2 Calcium-abhängige Plastizität

Die Ca²⁺-abhängige Plastizität stellt nach dem aktuellen Stand des Wissens die physiologische Grundlage für die BCM-Theorie dar (Abbildung 12) (Fung and Robinson, 2013).

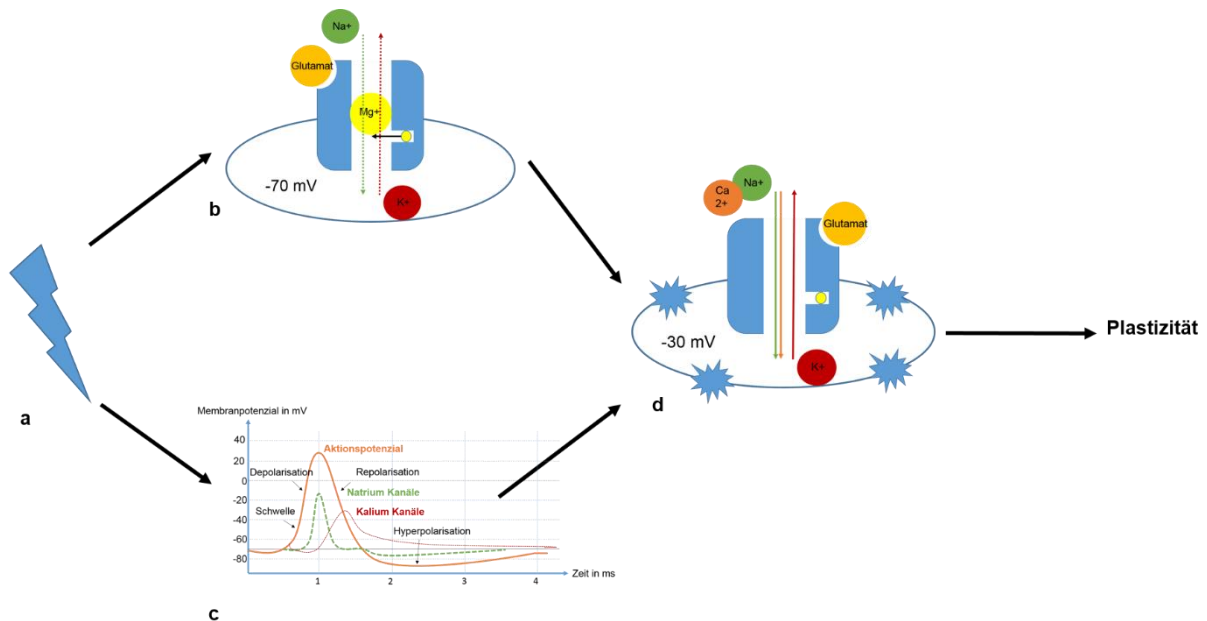


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Calcium-abhängigen Plastizität

(a) Neuronale Aktivität führt zur Öffnung von NMDA-Rezeptoren (d) über die Bindung von Glutamat an diesen (b) und die Soma-Depolarisation (c). Die Menge und Dynamik des Ca²⁺-Einstroms (d) bestimmt die Plastizität. Abbildung modifiziert nach (Fung and Robinson, 2014).

Die freie intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration gilt als biologisches Signal, das die homöostatische Plastizität beeinflusst (Shouval et al., 2002, Yeung et al., 2004). An vielen glutamatergen Synapsen beeinflusst die Menge und Dynamik des Ca²⁺-Einstroms an der Postsynapse deren

Aktivitätslevel und bestimmt dadurch, ob die präsynaptische Aktivität zu einer LTP oder LTD führt (Karabanov et al., 2015). Ein sehr schneller und großer Ca^{2+} -Einstrom führt zu einer LTP, wohingegen ein moderater, jedoch anhaltender Ca^{2+} -Einstrom zu einer LTD führt (Abbott and Nelson, 2000, Tsumoto, 1992, Lisman, 1989, Artola and Singer, 1993, Yang et al., 1999, Karabanov et al., 2015).

Die Änderung der Calcium-Konzentration erfolgt durch die Ausschüttung aus intrazellulären Speichern, durch den extrazellulären Einstrom über NMDA-Rezeptorkanäle sowie über spannungsabhängige Calcium-Kanäle (Mizuno et al., 2001, Cummings et al., 1996, Hirsch and Crepel, 1991). Sowohl *in vitro* im Tierexperiment (Hulme et al., 2012) als auch *in vivo* beim Menschen konnte gezeigt werden, dass LTP- bzw. LTD-ähnliche Mechanismen abhängig von der Dynamik der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration sind (Wankerl et al., 2010). Da die direkte Bestimmung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration beim Menschen komplex ist, kann auf diese nur indirekt über die NMDA-Rezeptor Aktivität geschlossen werden (Huang et al., 2007, Teo et al., 2007).

Berücksichtigt man die NMDA-Rezeptor-Plastizität, stellt die Ca^{2+} -abhängige Plastizität die physiologische Grundlage für die BCM-Theorie dar. Die Metaplastizität beeinflusst die Induktion von Plastizität über die Plastizität der NMDA-Rezeptor-abhängigen Leitfähigkeit von Calcium (Fung and Robinson, 2014).

1.3.1.3 Nicht-homöostatische Metaplastizität

Nicht-homöostatische Metaplastizität beschreibt Mechanismen, die den Schwellenwert für die Induktion von LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität nicht beeinflussen (Karabanov et al., 2015, Ziemann et al., 2008). Beispiele für nicht-homöostatische Mechanismen sind: das *Gating* und die damit verbundene verringerte Aktivität der intrakortikalen inhibitorischen Netzwerke und die De-Potenzierung bzw. De-Depression (Karabanov et al., 2015). Der Begriff *Gating* bedeutet Empfängnisbereitschaft bzw. Bahnung durch Steigerung der Erregbarkeit des Netzwerkes und spielt bei diesen Vorgängen eine entscheidende Rolle. Das *Gating* impliziert, dass beispielsweise eine LTP-ähnliche Plastizität zum Zeitpunkt einer gesteigerten Erregbarkeit im Netzwerk besonders gut induziert werden kann (Ziemann and Siebner, 2007). *Gating* kann sofort induziert werden (Quartarone et al., 2006) und ist daher besonders effektiv, wenn es simultan mit einer Stimulation appliziert wird (Ziemann et al., 2008). *Gating* kann durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden, wie beispielsweise durch einen Anstieg im Ca^{2+} -Einstrom in das Neuron, eine Steigerung der intrinsischen Exzitabilität oder eine zeitweilige Hemmung der intrakortikalen inhibitorischen Netzwerke (Karabanov et al., 2015). Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei *Gating* um einen nicht-homöostatischen Mechanismus handelt, da der Schwellenwert für die Induktion einer LTP bzw. LTD nicht beeinflusst wird (Ziemann and Siebner, 2008). Dennoch kann *Gating* die LTP- und LTD-ähnlichen Effekte

induzieren oder durch eine nicht-invasive Stimulationsform begünstigen und daher indirekt eine homöostatische Antwort hervorrufen (Karabanov et al., 2015).

Ein anderer nicht-homöostatischer Mechanismus ist die bereits im Kapitel Langzeitdepression erwähnte Depotenzierung bzw. die De-Depression. Wie im Kapitel zur Langzeitdepression bereits beschrieben wurde, ist die Depotenzierung eine Form der LTD, die einer vorausgegangenen LTP folgt. Möglicherweise ist die Depotenzierung ein entscheidender Mechanismus, der an Gedächtnisprozessen wie dem Vergessen und Verlernen beteiligt ist (Larson et al., 1993, Karabanov et al., 2015). Die De-Depression hingegen vermindert einen vorausgegangenen LTD-ähnlichen Effekt.

Neben diesen zwei Beispielen gibt es noch weitere nicht-homöostatische Mechanismen, die ebenfalls die TMS-induzierten Plastizitätseffekte beeinflussen. Von homöostatischer Plastizität darf folglich nur dann gesprochen werden, wenn die Schwelle gemäß der BCM-Theorie verändert wird (Karabanov et al., 2015).

1.3.2 Priming

In allen Experimenten zur Metaplastizität spielt der Begriff *Priming* eine wichtige Rolle. Um metaplastische Effekte untersuchen zu können, muss eine *Priming*-Episode der plastizitätsinduzierenden Stimulation vorausgehen. Wichtig ist bei der konditionierenden *Priming*-Episode, dass sie zu einer funktionalen neuronalen Veränderung führt. Der Begriff *Priming* beschreibt also den Einfluss auf die postsynaptische Aktivität (vor einer plastizitätsinduzierenden Stimulation), die wiederum die Modifizierungsschwelle bestimmt. Im Gegensatz zum *Gating* kann homöostatische Plastizität nur dann induziert werden, wenn das *Priming* das postsynaptische Aktivitätslevel beeinflusst (Ziemann et al., 2008). *Priming* kann in unterschiedlicher Art und Weise erzielt werden, beispielsweise kann eine nieder- oder hochfrequente *Priming*-Stimulation einer Test-Stimulation vorausgehen und dadurch zu neuronalen Veränderungen beitragen. Diese physiologischen neuronalen Veränderungen können sein: erstens die Steigerung bzw. Abschwächung des Erregungszustandes, zweitens die Leitfähigkeit von Ionenkanälen oder drittens die Ausschüttung von Neurotransmittern. Entscheidend dabei ist, dass der *Priming*-Effekt so lange andauert, dass eine anschließende plastizitätsinduzierende Stimulation durch den fortbestehenden *Priming*-Effekt beeinflusst werden kann. Ein theoretisches Modell von *Priming* und Metaplastizität zeigt Abbildung 13.

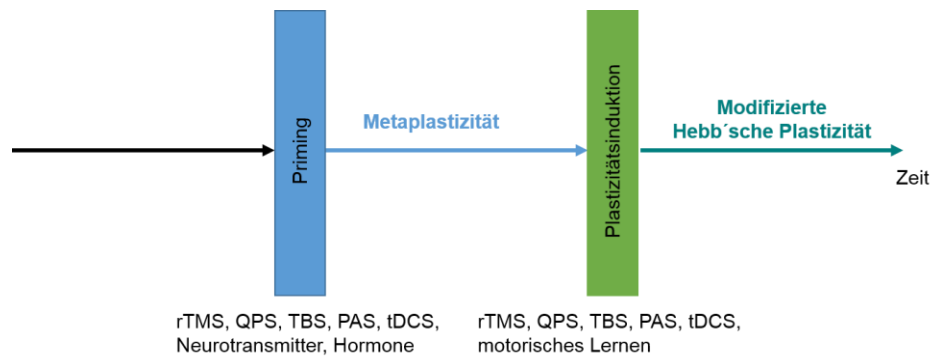


Abbildung 13: Priming und Metaplastizität

Der Effekt einer Priming-Stimulation muss so lange vor und bis zu der Test-Stimulation andauern, dass der Test-Effekt durch den Priming-Effekt verändert werden kann. Metaplastizität beschreibt die Modulation Hebb'scher Plastizität durch vorausgehende neuronale Aktivität. Abbildung modifiziert nach (Müller-Dahlhaus and Ziemann, 2014, Abraham, 2008).

Die erste Studie, die bidirektionale homöostatische Plastizität nachweisen konnte, wurde mit einer Transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) im Jahre 2004 von Siebner et al. durchgeführt (Siebner et al., 2004). In den darauffolgenden Jahren konnten viele weitere Studien ebenfalls die homöostatischen *Priming*-Effekte auf eine anschließende Plastizitätsinduktion nachweisen (Iyer et al., 2003, Lang et al., 2004, Müller et al., 2007, Nitsche et al., 2007, Todd et al., 2009). Alle Studien konnten zeigen, dass dieselbe Stimulation – in Abhängigkeit des durch eine andere Stimulation manipulierten neuronalen Aktivitätszustandes – bidirektionale Plastizität induzieren kann. Die ursprüngliche Annahme, dass es feste Paradigmen für LTP oder LTD-Stimulationsprotokolle gibt, musste aufgrund dieser zahlreicher Ergebnisse jedoch neu betrachtet werden (Karabanov et al., 2015). Alle Studien konnten zeigen, dass der Effekt einer Stimulation deutlich größer war, wenn das *Priming* einen entgegengesetzten Effekt induzierte als die nachfolgende Stimulation. Wurde als *Priming* hingegen ein Protokoll mit demselben Effekt gewählt, so kam es zu deutlich schwächeren oder sogar gegenläufigen Effekten (Karabanov et al., 2015).

Aufgrund der ähnlichen Untersuchungen von Hamada et al. wie den Experimenten dieser Arbeit soll das *Priming* anhand dieses Beispiels im folgenden Abschnitt genauer erklärt werden.

In den Experimenten von Hamada et al. wurden zwei Stimulationsprotokolle kombiniert. Dabei war das erste Stimulationsprotokoll ein *Priming*-Protokoll, was selbst keinen LTP- oder LTD-ähnlichen Effekt zeigte, und das zweite ein QPS-Protokoll (Abbildung 14). In den Experimenten konnte gezeigt werden, dass ein konditionierendes *Priming*-Protokoll mit einem ISI von 5 ms zu einer leichten Zunahme der kortikalen Exzitabilität führte. Die darauffolgende QPS resultiert gemäß der BCM-Theorie in einer Größenabnahme der MEP-Amplituden. Wurde im konditionierenden *Priming*-Protokoll hingegen eine ISI von 50 ms gewählt, war eine Abnahme

der kortikalen Exzitabilität die Folge, die wiederum nach der darauffolgenden QPS-Stimulation zu einer Größenzunahme der MEP-Amplituden führte (Abbildung 14).

Priming Protokoll	Kortikale Exzitabilität	QPS-Effekt
ISI 5 ms	↑	↓
ISI 50 ms	↓	↑

Abbildung 14: Priming und QPS-Effekt bei Hamada et al. (eigene Darstellung).

Ein konditionierendes *Priming*-Protokoll mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 5 ms führt zu einer leichten Zunahme der kortikalen Exzitabilität. Die darauffolgende QPS resultiert gemäß der BCM-Theorie in einer Größenabnahme der MEP-Amplituden. Bei einem ISI von 50 ms im konditionierenden *Priming*-Protokoll kommt es zu einer Abnahme in der kortikospinale Exzitabilität, was in einer Größenzunahme der MEP-Amplituden durch die nachfolgende QPS resultiert.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein und dasselbe QPS-Stimulationsprotokoll, abhängig vom *Priming*-Protokoll und dessen Wirkung auf die kortikale Exzitabilität, bidirektionale metaplastische Veränderungen hervorrufen kann (Hamada et al., 2008). Die Ergebnisse der Studie sind konsistent mit der BCM-Theorie und dem Modell zur gleitenden Modifizierungsschwelle (Hamada and Ugawa, 2010).

Zusammenfassend: Eine *Priming*-Stimulation ist die Kombination von zwei Stimulations-Protokollen, bei der das erste Protokoll selbst entweder keinen oder einen LTP- bzw. LTD-ähnlichen Effekt haben kann. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben bereits die Effekte nach einem konditionierenden Protokoll untersucht, was allein keinen Effekt zeigt (Abraham and Huggett, 1997, Huang et al., 1992, Wang and Wagner, 1999). Andere Experimente werden mit konditionierenden Stimulations-Protokollen durchgeführt, die selbst einen signifikanten Effekt entweder in Richtung LTP- oder LTD-ähnlicher Plastizität zeigen (Iyer et al., 2003, Lang et al., 2004, Müller et al., 2007, Siebner et al., 2004). Allgemein gilt es als besser, wenn als *Priming*-Protokoll eines verwendet wird, was selbst keinen LTP- oder LTD-ähnlichen Effekt hat. Kombiniert man beispielsweise zwei LTP-induzierende Stimulationsprotokolle, kann nur schwer differenziert werden, was der Grund für das Stagnieren der LTP nach der zweiten Stimulation ist – der Grund kann entweder in einem Sättigungseffekt („Deckeneffekt“, *ceiling effect*) liegen oder auf andere homöostatische Effekte zurückgeführt werden (Abraham, 2008).

Aufgrund der angeführten Erkenntnisse über Plastizitätsprozesse im menschlichen Gehirn und der Möglichkeit von deren Induktion durch die TMS kann diese ein Potential für den therapeutischen Einsatz besitzen (Lefaucheur, 2019, Iglesias, 2020). In diesem Zusammenhang sind weitere Erkenntnisse wichtig, da auch neu entwickelte Stimulationsmethoden häufig uneinheitliche Effekte wie z.B. eine kurze Dauer und oder eine z.T. hohe interindividueller Variabilität aufweisen (Huang et al., 2005).

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals eine neue, sehr kurze und hochfrequente Stimulationsform, die sogenannte Quadripuls-Theta-burst-Stimulation, im Hinblick auf ihre metaplastischen Effekte. In zuvor durchgeführten Experimenten der Arbeitsgruppe (hier nicht berichtet) ergeben sich Hinweise für induzierte Plastizitätseffekte mittels qTBS (Jung et al., 2016). Die Experimente der vorliegenden Arbeit könnten auch der Etablierung und Validierung der qTBS als neue Stimulationsform dienen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Einfluss eines LTD-Priming auf eine nachfolgende Test-Stimulation. Damit soll zum einen untersucht werden, ob die qTBS metaplastischen Effekten unterliegt und zum andern sollen die Experimente zum besseren Verständnis eines LTD-Priming beitragen, was bisher wenig untersucht worden zu sein scheint.

Die Erforschung von metaplastischen Prozessen im menschlichen Gehirn ist derzeit zentraler Gegenstand der klinisch-neurophysiologischen Wissenschaft. Geht man davon aus, dass Metaplastizität entscheidend für neuro(physio-)logische Abläufe ist, führt folglich eine abweichende Metaplastizität zu einer beeinträchtigten Kognition (Hulme et al., 2013). Besonders in der klinischen Anwendung könnte man sich die mögliche Einflussnahme auf metaplastische Prozesse häufiger zunutze machen, beispielsweise ist nach einem Schlaganfall die schnellstmögliche Genesung das Ziel. Die Zone um das Infarktareal weist häufig eine gesteigerte neuronale Exzitabilität auf, die möglicherweise die synaptische Verstärkung zur Regeneration der Funktionstüchtigkeit des betroffenen Hirnareals beschleunigen könnte (Hulme et al., 2013, Carmichael, 2003, Hosp and Luft, 2011). Der Genesungsprozess ist direkt proportional zur Größe der induzierbaren ipsilateralen LTP (bezogen auf die Läsion) und kontralateralen LTD (Hulme et al., 2013, Di Lazzaro et al., 2010), weswegen man sich die Möglichkeiten der Einflussnahme auf die Metaplastizität zur Maximierung der *post-stroke*-Plastizität zukünftig häufiger von Nutzen machen sollte (Hulme et al., 2013).

Das Priming spielt hierbei eine entscheidende Rolle, da ein Priming am supplementär-motorischen Kortex die Plastizität am primär-motorischen Kortex (M1) verbessern bzw. beschleunigen kann (Hamada et al., 2009), wohingegen ein homosynaptisches Priming den nachfolgenden rTMS-induzierten Effekt aufheben kann (Delvendahl et al., 2010, Doeltgen and Ridding, 2011, Hamada et al., 2008, Hulme et al., 2013). Eine bisher nicht ausreichend geklärte Frage ist das Zeitintervall zwischen der Priming-Stimulation und der Test-Stimulation bzw. einer motorischen Übung (z.B. beim Schlaganfall) sowie die Frage, in welchem Zeitintervall maximale Effekte erzielt werden können (Jung and Ziemann, 2009). Es besteht daher eine große Notwendigkeit an weiteren Untersuchungen, die ein optimales Priming und die Interaktion von Stimulationsprotokollen näher untersuchen, um dadurch das Potenzial zu bestätigen, die induzierbaren metaplastischen Prozesse auch als therapeutisches Mittel bei unterschiedlichsten Krankheiten einsetzen zu können.

2 Ziele der Studie und Hypothesen

Das Ziel dieser Studie war es systematisch zu untersuchen, welchen Einfluss ein inhibierendes Priming mit einer biphasischen hochfrequenten qTBS auf die Induktion einer nachfolgenden fazilitierenden und inhibierenden qTBS hat. Hierfür wurde als *Priming*-Protokoll in beiden Versuchsreihen ein LTD-Protokoll mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 50 ms (Hamada et al., 2008) und einem Interburstintervall (IBI) von 200 ms gewählt (LTD_{50/200}). Als zweites Protokoll folgte ein LTP-Protokoll mit einem ISI von 5 ms und einem IBI von 200 ms (LTP_{5/200}) (Jung et al., 2016) (LTD → LTP) oder erneut ein LTD-Protokoll (LTD_{50/200}) (LTD → LTD).

Aufgrund der Annahme, dass sowohl eine LTP_{5/200} als auch eine hochfrequente LTD_{50/200} homöostatischen Effekten unterliegen, soll die Wirkung des neuen Stimulationsparadigmas der hochfrequenten qTBS im Hinblick auf homöostatische Plastizität nach LTD-Priming untersucht werden. Folgende Fragestellung steht hierbei im Fokus: Unterliegt die biphasische, hochfrequente qTBS homöostatischen und metaplastischen Effekten?

Zur Näherung an eine Beantwortung dieser Frage wurden folgende Hypothesen formuliert:

- Die Induktion neuronaler Plastizität durch die biphasische qTBS unterliegt homöostatischen Effekten.

Diese Hypothese gliedert sich in die folgenden Teil-Hypothesen:

- Die Kombination von hochfrequenter LTD_{50/200} und nachfolgender LTP_{5/200} unterliegt aufgrund funktional verbundener kortikaler Netzwerke starken homöostatischen Effekten und führt gemäß der BCM-Theorie zu einer verstärkten LTP.
- Die Kombination von zwei hochfrequenten LTD_{50/200} Stimulationsprotokollen unterliegt den Gesetzen der homöostatischen Metaplastizität. Dies äußert sich durch die Rückkehr der Größe der MEP-Amplituden auf ihren Ausgangswert (*shift-to-baseline*) als Maß bzw. Hinweis neuronaler Plastizität.

Die Hypothesen stützen sich auf die bisherigen Erkenntnisse und Untersuchungen zur Metaplastizität auf Grundlage der oben beschriebenen BCM-Theorie (Bienenstock et al., 1982) und der Untersuchung zum Priming beim Menschen (Hamada et al., 2008). Grundlegend ist die Annahme, dass die Induktion von LTP- und hochfrequenter LTD-ähnlicher Plastizität durch funktional verbundene Netzwerke vermittelt wird. So zeigt die Kombination der beiden Plastizitätsformen eine stärkere homöostatische Interaktion als die Kombination von zwei Plastizitätsformen, die nicht durch verbundene Netzwerke vermittelt werden (zum Beispiel die Kombination von hochfrequenter LTD- in Folge niederfrequenter LTD-ähnlicher Plastizität). Zudem gehen wir bei der Interpretation der Ergebnisse davon aus, dass die MEP-Amplitudengröße die kortikospinale Exzitabilität widerspiegelt (Hallett, 2007, Di Lazzaro et al., 2008b).

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeine Hinweise und Sicherheit

Das Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen wie beispielsweise ein epileptischer Anfall ist bei Probanden mit normaler cerebraler Erregbarkeit als äußerst gering einzustufen (Paulus and Siebner, 2007). Von einem erhöhten Anfallsrisiko ist vor allem bei bereits bestehenden funktionellen oder strukturellen cerebralen Veränderungen auszugehen (Paulus and Siebner, 2007). Die Anfallswahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl, Intensität und Frequenz der verabreichten Stimuli, so dass diesbezüglich Richtlinien festgelegt wurden (Wassermann, 1998). Andere Nebenwirkungen wie unangenehme sensorische Missempfindungen oder Kopfschmerzen sind abhängig von der Stimulationsintensität, dem Stimulationsort und möglicher begleitender peripherer Nervenstimulation sowie individuellen neurobiologischen Faktoren (Paulus and Siebner, 2007). Kontraindikationen für die Durchführung einer TMS sind ein erhöhtes epileptisches Anfallsrisiko oder Tinnitus, eine bestehende Schwangerschaft, elektronische Implantate (Cochlea-Implantat, Medikamentenpumpe, Herz-/Hirnschrittmacher) und intrakranielle Metallpartikel (z.B. Gefäßclips; (Paulus and Siebner, 2007)). Eine elektrische Gefährdung (hohe Spannungen oder Ströme) ist aufgrund des Abschaltens des Gerätes im Fehlerfall nahezu ausgeschlossen (Weyh and Siebner, 2007). Die Gefährdung durch die Reize selbst aufgrund unterschiedlicher Reizintensitäten und -frequenzen wird durch die Beachtung entsprechender Sicherheitsrichtlinien reduziert (Weyh and Siebner, 2007).

Die Studie wurde am Lehrstuhl für Sozialpädiatrie der TU München in Kooperation mit der Munich School of BioEngineering (MSB; ehemals Zentralinstitut für Medizintechnik der TU München, IMETUM) im Zeitraum von Mai 2014 bis Mai 2015 durchgeführt. Ein positives Ethikvotum der TU München (Nr. 5423/12) liegt vor. Die Studie wurde als offene, prospektive neurophysiologische Pilotstudie unter Berücksichtigung der neuesten Version (2003) der Deklaration von Helsinki (erstellt von der World Medical Association) durchgeführt (<http://www.wma.net/en/10home/index.html>).

Einschlusskriterien für die Untersuchungen waren eine schriftliche Einverständniserklärung und gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 40 Jahren (siehe Anhang). Ausschlusskriterien waren die oben bereits aufgeführten (Ziemann et al., 2004, Ziemann et al., 2014, Paulus and Siebner, 2007). Vor der Untersuchung wurden die Probanden sowohl schriftlich als auch mündlich über die Methode und den Ablauf der Experimente durch den Studienarzt aufgeklärt (siehe Anhang). Eine schriftliche Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme (siehe Anhang) liegt von jedem Probanden vor. Alle personenbezogenen und erhobenen Daten wurden gemäß den Datenschutzrichtlinien behandelt und pseudonymisiert unzugänglich für Dritte aufbewahrt.

3.2 Studienteilnehmer

An dieser Studie haben insgesamt 13 gesunde Probanden (weiblich: 10, männlich: 3) teilgenommen. Davon waren 11 rechtshändig und 2 linkshändig. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 30 Jahren bei einem Altersmedian von 25,00 (SD \pm 2,51) Jahren. Vor Beginn der Untersuchung wurde die Händigkeit mittels Edinburgh Handedness Inventory (siehe Anhang) bestimmt (Oldfield, 1971). Die TMS wurde jeweils über der nicht-dominanten Hemisphäre durchgeführt (Jung et al., 2012). Information über den zeitlichen Zusammenhang von koffeinhaltigen Getränken, Rauchen und die Einnahme von zentralwirksamen Medikamenten wurden im *Case Report Form* (CRF) dokumentiert. Die Probanden dieser Studie durften mehrmals an Messungen teilnehmen. Dies ermöglichte einen intra-individuellen Vergleich der Ergebnisse und deren Effekt auf ein und denselben Probanden. Der Abstand zwischen zwei Messungen sollte allerdings mindestens eine Woche betragen, um möglicherweise überlappende Effekte zu minimieren. Die Daten der Studienteilnehmer und die einzelnen Werte der Messungen wurden in einer Probandenübersicht festgehalten (Tabelle 1 und 2).

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Dauermedikation	Raucher
1	w	27	rechts	keine	nein
2	m	25	links	keine	nein
3	w	24	links	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
4	w	25	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
5	m	26	rechts	keine	nein
6	w	24	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
7	w	28	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
8	w	27	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum, L-Thyrox	nein
9	w	20	rechts	keine	nein

Tabelle 1: Probandenübersicht qTBS 50 ms/200 ms – qTBS 5 ms/200 ms

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Dauermedikation	Raucher
1	w	27	rechts	keine	nein
2	m	25	links	keine	nein
3	w	24	links	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
6	w	24	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
8	w	27	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum, L-Thyrox	nein
10	w	24	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
11	w	23	rechts	keine	nein
12	w	24	rechts	Hormonelles Kontrazeptivum	nein
13	m	30	rechts	keine	nein

Tabelle 2: Probandenübersicht qTBS 50ms/200ms – qTBS 50ms/200ms

Fünf Probanden (Probanden-Nummer 1,2,3,6,8) haben sowohl an Experiment 1 (50 ms/200 ms – 5 ms/200 ms) als auch an Experiment 2 (50 ms/200 ms – 50 ms/200 ms) teilgenommen.

3.3 Technische Grundlagen

3.3.1 Magnetstimulator

Für die Untersuchungen wurde ein Magnetstimulator (Quattro MAG 2266) durch die Arbeitsgruppe „Magnetische Felder“ (Dr. B. Gleich) an der Munich School of BioEngineering (ehemals IMETUM) der TU München entwickelt (Abbildung 15). Bei dem Stimulator handelt es sich um einen repetitiven Magnetstimulator, der biphasische Sinus-Vollwellen erzeugt. Bei biphasischen Stimulatoren findet ein Polaritätswechsel innerhalb eines Pulses statt, was bei der Benennung der Stromflussrichtung (s. 3.3.4) beachtet werden muss. Ein Vorteil von biphasischen Stimulatoren ist zum einen der geringere Energieverbrauch durch die Wiederaufnahme der Pulsenergie mit dem Kondensator und zum andern das geringere Risiko einer Überhitzung der Spule (Weyh and Siebner, 2007, S. 21). Kennzahlen des Quattro MAG 2266:

- Pulsdauer 160 μ s
- Kapazität C 66 μ F
- Spannung U 2200 V
- 100% Reizintensität (MSO=Maximal Stimulator Output) entspricht einer maximalen Pulsenergie von 160 J



Abbildung 15: Magnetstimulator QuattroMAG2266

a. Foto des Magnetstimulators, **b.** Einstellung der Sicherheitsgrenzen, **c.** Temperaturanzeige (eigene Darstellung).

Der Quattro MAG verfügt über einen optimierten Leistungskreis, der es erlaubt, Stimulationspulse in wesentlich höheren Frequenzen abzugeben. Mit dem Quattro MAG können Frequenzen bis 666 Hz erreicht werden. Dies wird dadurch erreicht, dass die üblicherweise eingesetzten Leistungsthyristoren durch sogenannte IGBT (*insulated gate bipolar transistor*, Bipolartransistor mit isolierter Gate-Elektrode) ersetzt werden, die eine höhere Schaltfrequenz erlauben.

Das Problem der üblicherweise verwendeten Stimulatoren ist die schwächere Ankopplung des magnetischen Feldes an das körperliche Gewebe. Entscheidend verbessert werden kann diese Ankopplung durch die Verkürzung der Reizdauer auf ein physiologisches Optimum zwischen 50 und 100 μs . Die Pulsdauer des Magnetstimulators Quattro MAG 2266 liegt bei 160 μs , was nicht vollkommen dem physiologisch erwünschten Optimum (50-100 μs) entspricht, dennoch einen großen Fortschritt darstellt. Im Vergleich hierzu beträgt die Pulsdauer bei bisherigen Stimulatoren zwischen 200 und 400 μs (Weyh and Siebner, 2007, S. 19). Die erzeugte Reizstärke wird angegeben in einer Prozentskala von 0 bis 100%. Die Prozentangabe bezieht sich hierbei auf die maximale Reizstärke des Geräts (*Maximal Stimulator Output*, MSO) und kann je nach Magnetstimulator und Spulentyp stark variieren. Ein direkter Vergleich von Reizintensitäten in Prozentangaben bei unterschiedlichen Geräten ist daher nicht ohne weiteres möglich. Aus diesem Grund wird die Reizschwelle bei jeder Messung individuell neu bestimmt (Weyh and Siebner, 2007, S. 21).

3.3.2 Stimulationsspulen

Bei der TMS werden meist Rund- oder Achterförmige Spulen bzw. Doppelspulen verwendet. In unseren Experimenten wurden eine Achterförmige Magnetspule eingesetzt (Abbildung 16).

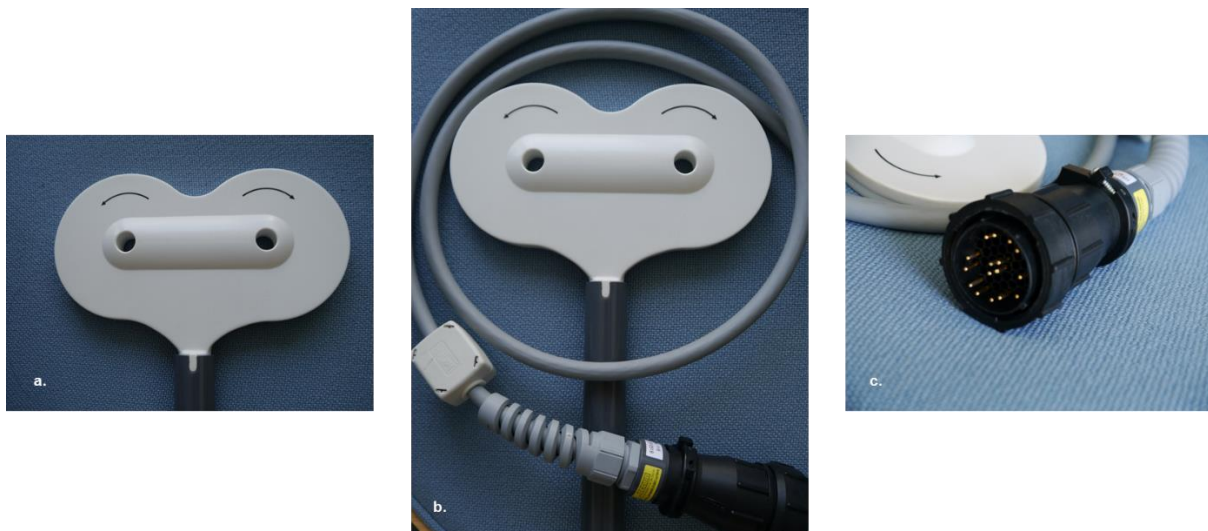


Abbildung 16: Achterförmige Magnetspule

a. Stimulationsspule, Doppel-/Achterspule, **b.** Spule mit Kabel, **c.** Adapter zwischen Kabel und Magnetstimulator (eigene Darstellung). Die in dieser Studie verwendete Magnetspule wird von der Firma MAG and More GmbH (München, Deutschland) hergestellt. Ihr Außendurchmesser beträgt 100 mm und wird gebildet aus zwei Teilspulen, die wiederum jeweils aus 10 (Kupfer-)Windungen bestehen.

Die Rund- oder Achter- bzw. Doppelspulen unterscheiden sich vor allem in der Fokalität ihres elektrischen Maximums (Abbildung 17). Bei frühen Untersuchungen der TMS wurden vorwiegend Rundspulen verwendet, die eine höhere Eindringtiefe besitzen. Bei beiden Spulen ist zu berücksichtigen, dass der Ort des magnetischen Maximums nicht dem Ort des elektrisch induzierten Maximums entspricht (Barker, 1991).

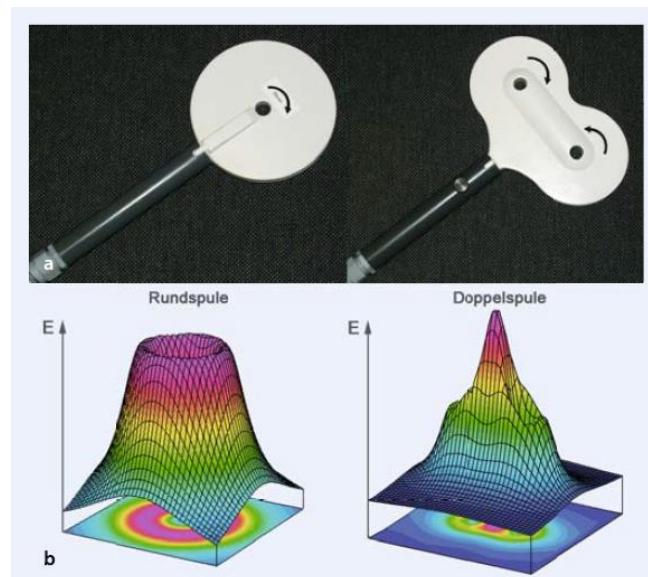


Abbildung 17: Magnetspule und elektrisch induziertes Feld E

a Rund- und Achterspule (Doppelspule) – die am häufigsten verwendeten Stimulationsspulen. Rechts: Doppelspule mit zwei nebeneinander angeordneten Rundspulen. Die Pfeile weisen auf die Richtung des in der Spule fließenden elektrischen Stroms.

b Verteilung des unter der Spule induzierten elektrischen Feldes (E), die Höhe von E entspricht der Stärke des elektrischen Feldes (Weyh and Siebner, 2007, S. 24). Mit freundlicher Genehmigung Springer Medizin Verlag.

Die Doppelspule besteht aus zwei nebeneinander liegenden Rundspulen, die elektrisch miteinander gekoppelt sind. Der Strom verläuft zunächst durch die eine Rundspule und dann in gegenläufiger Stromrichtung durch die andere Rundspule (Weyh and Siebner, 2007). Durch die gegenläufige Stromrichtung summieren sich die elektrischen Felder in der Spulenmitte und induzieren dadurch ein klares Maximum des elektrischen Feldes. In dieser Fokalität des Impulses besteht auch der entscheidende Vorteil der Doppelspule (Rosler et al., 1989), was einem sehr kleinen Reizareal entspricht und damit in einer besseren Reizwirkung an einem definierten Ort führt (Weyh and Siebner, 2007, S. 23-24). Generell lässt sich sagen, dass die Stärke und Fokalität des induzierten elektrischen Feldes mit der Entfernung der Spule von der Schädelkalotte abnimmt, weswegen die Magnetspulen vorrangig für die Stimulation peripher gelegener Kortexareale geeignet sind (Epstein et al., 1990). Die Tiefenreichweite beträgt bei optimalen Bedingungen und maximaler Reizintensität zwischen 1 und 6 cm. Je größer die

Spule und die Reizintensität, desto größer ist die Tiefenreichweite der TMS (Weyh and Siebner, 2007, S. 24)

3.3.3 Pulswellenkonfiguration – biphasische Pulswelle

Unter Pulsform versteht man den für ein gegebenes Stimulationssystem charakteristischen Strom-Zeit-Verlauf durch die Stimulationsspule (Zantow, 2007). Claus et al. diskutierten bereits im Jahre 1990, ob sowohl die Pulswellenkonfiguration als auch die Stromflussrichtung Einfluss auf die exzitatorischen Effekte bei der Kortexstimulation haben (Claus et al., 1990). In der vorgelegten Arbeit wurde ein biphasischer Puls verwendet (Abbildung 18), weswegen im Folgenden vornehmlich auf diese Pulswellenkonfiguration eingegangen wird.

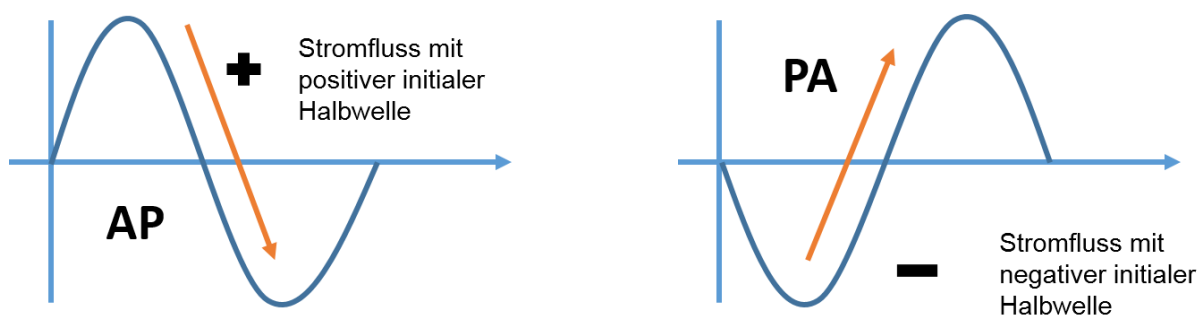


Abbildung 18: Schematische Darstellung eines biphasischen Pulses mit unterschiedlicher Stromflussrichtung. Abbildung modifiziert nach (Jung et al., 2016).

Links: Biphasischer Puls mit positiver initialer Halbwelle, entsprechend der Stromflussrichtung anterior-posterior (a.-p., AP). Rechts: Biphasischer Puls mit negativer initialer Halbwelle, entsprechend der Stromflussrichtung posterior-anterior (p.a., PA).

Durch die wechselnde Polarität der induzierten Feldstärke spricht man von einer biphasischen Stimulation (Weyh and Siebner, 2007, S. 20). Das Membranpotenzial zeigt in diesem Fall zwei Extremwerte. Der Unterschied zu monophasischen Pulsen ist das stärkere Minimum, was dem initialen Maximum folgt (Kammer and Thielscher, 2003). Auch konnten Salvador et al. zeigen, dass die zweite Phase (zweites und drittes Viertel) der Sinusvollwelle effizienter in ihrer Wirkung ist als die initiale Phase (Salvador et al., 2011, Maccabee et al., 1998). Ein entscheidender Vorteil der biphasischen Stimulation sind die kurzen effizienten Pulse, die sich besonders gut zur bilateralen kortikalen Stimulation eignen (Hovey and Jalinous, 2006). Die höhere Wirksamkeit der biphasischen Stimulation konnte erklärt werden durch die größeren abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale (MEP) und die niedrigeren motorischen Schwellen (Niehaus et al., 2000). Der Grund hierfür könnte sein, dass durch den Polaritätswechsel des Pulses Netzwerke in unterschiedlichen kortikalen Schichten (Le Roux et al., 2006, Sommer et al., 2013) und andere Nervenfaserbündel gereizt werden (Pell et al., 2011, Sommer et al., 2013). Die biphasische Schwingung mit ihren unterschiedlichen Komponenten und ihrem häufigen

Richtungswechsel (Sommer et al., 2013) kann gleichzeitig in mehreren (Hess and Donoghue, 1999) und weiter entfernten Netzwerken (Aroniadou and Keller, 1993), die Einfluss auf die Pyramidenbahn haben, einen Effekt erzeugen. Durch die nahezu vollkommene Zurückspeisung der Pulsenergie (80%) in den Pulscondensator wird der Energieverbrauch und die Erwärmung der Spule drastisch reduziert, was einen weiteren Vorteil der biphasischen Stimulation darstellt (Weyh and Siebner, 2007, S. 21). Dasjenige Aktivierungsmuster, welches durch die biphasische Stimulation erzeugt wird, ist wegen der oben genannten Gründe weitaus komplexer als bei der monophasischen Stimulus Konfiguration (Sommer et al., 2006, Niehaus et al., 2000, Di Lazzaro et al., 2004, Siebner and Ziemann, 2007, S. 41).

3.3.4 Stromflussrichtung

Neben der Spulengeometrie und der Pulswellenkonfiguration ist auch die Stromflussrichtung ein Einflussfaktor auf die Induktion kortikaler Plastizität. Wie im Abschnitt zur Pulswellenkonfiguration erläutert, ändert sich bei biphasischen Pulsen die Polarität und Richtung des Stromflusses. Die Stromflussrichtungen (anterior-posterior, a.-p. und posterior-anterior, p.-a.) unterscheiden sich in der Richtung der initialen Halbwelle und der sich daraus resultierenden Richtung der langen Flanke der Sinuswelle. Das zweite und dritte Viertel einer Sinusvollwelle (lange Flanke) ist dabei bestimmend für die effektive Stromflussrichtung im Gehirn (Abbildung 19) (Salvador et al., 2011, Sommer et al., 2013).

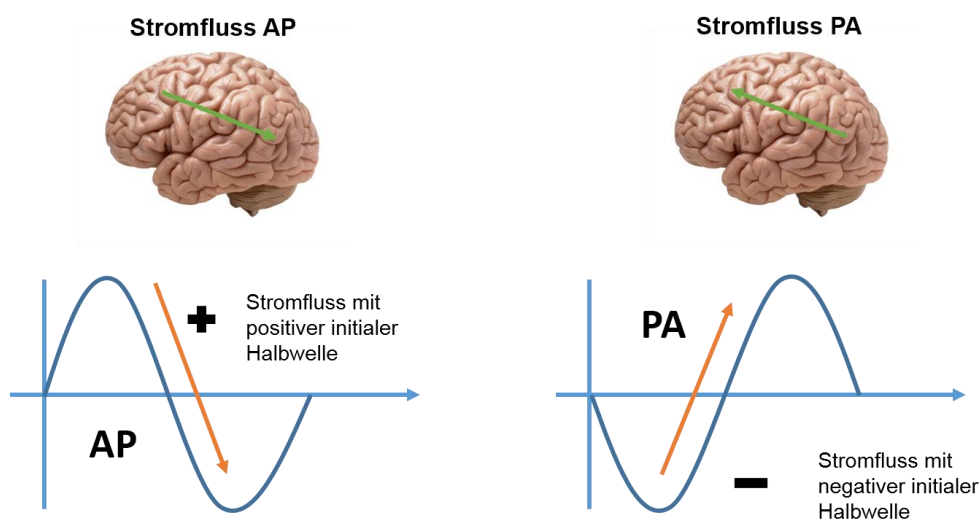


Abbildung 19: Stromflussrichtung in der Spule und induzierte Stromflussrichtung im Gehirn. Abbildung modifiziert nach (Jung et al., 2016).

Links: Schematische Darstellung Stromfluss im Gehirn AP, unten: Biphasischer Puls mit positiver initialer Halbwelle, entsprechend der Stromflussrichtung anterior-posterior (a.-p., AP). Rechts: Schematische Darstellung Stromfluss im Gehirn PA, unten: Biphasischer Puls mit negativer initialer Halbwelle, entsprechend der Stromflussrichtung posterior-anterior (p.a., PA).

Um die Spulenpositionen und damit den induzierten elektrischen Strom zu standardisieren, wird in den meisten TMS-Untersuchungen des primär motorischen Handareals eine

tangentiale Ausrichtung etwa im 45°-Winkel zum Vertex gewählt (Siebner and Ziemann, 2007, S. 40). Hierbei kommt es zur Induktion eines elektrischen Stromes im Gewebe, der nahezu senkrecht zum *Sulcus centralis* verläuft (Abbildung 20). Brasil-Neto et al. konnten in ihren Experimenten zeigen, dass in diesem Fall und mit einem Stromfluss in p.-a.-Richtung bei geringster Reizstärke die größten MEPs ableitbar waren (Mills et al., 1992, Brasil-Neto et al., 1992).

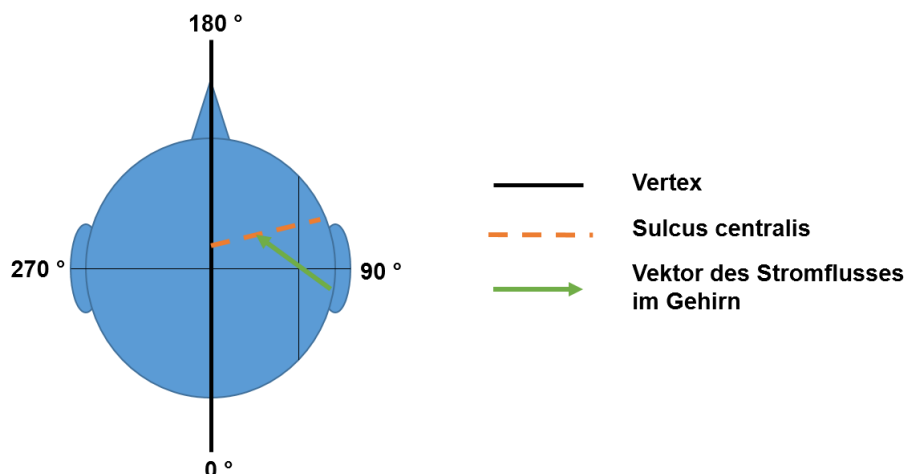


Abbildung 20: Schematische Darstellung des induzierten elektrischen Stromflusses im Gehirn im Bezug zum *Sulcus centralis*. Abbildung modifiziert nach (Brasil-Neto et al., 1992, Topka, 2007).

Dass die Ausrichtung der Spule und die Richtung des induzierten elektrischen Stromes im Gewebe entscheidenden Einfluss auf die Latenz und die Größe der MEP-Amplituden haben, konnte auch in anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden (Sommer et al., 2006, Kammer et al., 2001, Sakai et al., 1997).

3.3.5 Elektromyographie

Der Proband wurde gebeten, während der Messung seinen Arm und seine Hände entspannt abzulegen. Hierdurch wurde versucht, die willkürliche und unwillkürliche Haltearbeit des Muskelapparates zu vermeiden, die zu einer Bahnung und damit zur Vorfazilitierung der MEP-Amplitude führen könnte (Hess et al., 1986). Zur Ableitung wählten wir die nicht-dominante Seite, um unspezifischen Trainingseffekten der dominanten Hemisphäre vorzubeugen und um eine Stimulation über möglichst übungs-naiven Hirnarealen durchzuführen (Jung et al., 2012, Jung et al., 2016).

Die Oberflächen-Elektromyographie wird bei TMS-Experimenten zur Aufzeichnung der motorisch evozierten Potenziale (MEP) verwendet (Rossini et al., 1994). Ein MEP ist die elektromyographische Summenantwort eines Zielmuskels, ausgelöst durch die transkranielle Magnetstimulation, die durch die Oberflächenableitung aufgezeichnet werden kann (Rothwell et

al., 1999). Bei den zur Ableitung verwendeten Oberflächenelektroden handelte es sich um Silberchlorid-Oberflächenelektroden (Modell Neuroline 700 Klebeelektroden, Oberfläche 263 mm², AMBU, Ballerup, Dänemark).

Es wurden insgesamt sechs Elektroden an der nicht-dominanten Hand angebracht. Drei dienten zur Ableitung der Muskelkontraktion am Daumen und drei zur Kontrolle am kleinen Finger (Abbildung 21). Die Oberflächenelektroden wurden nach der Muskelbauch-Muskelsehnen-Montage (*belly tendon montage*) Methode angebracht. Hierbei wurde die Erdungselektrode am ventralen Handgelenk angeklebt, eine Referenzelektrode als indifferente Elektrode über der jeweiligen inaktiven Muskelsehne (dorsal über *Articulatio metacarpophalangealis I* bzw. V) und die Ableitelektrode als differente Elektrode über dem Muskelbauch des *Musculus abductor pollicis brevis* (APB) (Kaelin-Lang, 2007, S. 60-61).

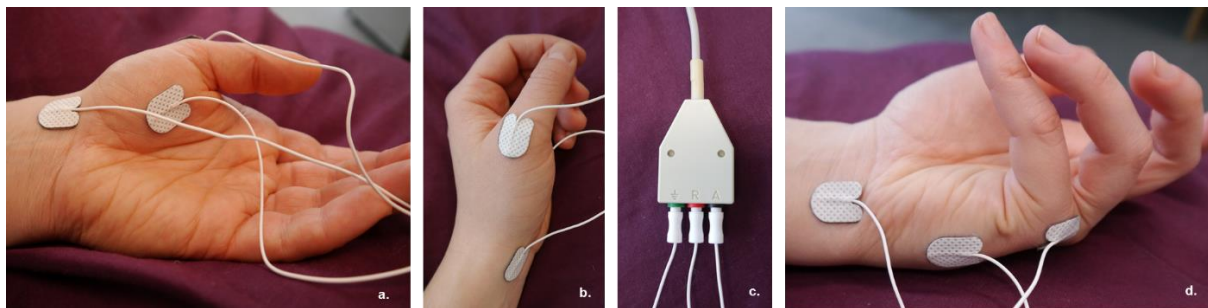


Abbildung 21: Anbringen der EMG-Elektroden

- a. Erdungselektrode, Ableitelektrode am musculus abductor pollicis brevis (APB)
- b. Referenzelektrode über inaktiver Muskelsehne
- c. Adapter und zuführendes Kabel zum Digitimer
- d. Erdungs-, Ableit- und Referenzelektrode am kleinen Finger (eigene Darstellung).

Analog dazu erfolgte die Anbringung der Elektroden am kleinen Finger. Die Kontrollelektroden dienten zur Überprüfung der möglichst selektiven Stimulation des APB. Während der Messung wurde darauf geachtet, dass die Elektroden stets gut auf der Haut klebten, um den elektrischen Widerstand zwischen Haut und Elektrode so gering wie möglich zu halten. Im Falle eines notwendigen Wechsels der Elektroden (z.B. bei vermehrter Schweißproduktion) wurden diese auf derselben Stelle angebracht.

Die Signale wurden über einen Signalverstärker verstärkt (Ekida GmbH, Ref: G00, Seriennummer: 693057, Denzlingen, Deutschland), mit einem Analog-Digital-Wandler digitalisiert und auf den Computer übertragen. Die Konfiguration des Verstärkers wurde über den H-Term (Version 0.8.1.beta, Tobias Hammer, 2006) zu Beginn der Messung am Computer vorgenommen. Hierbei handelt es sich um einen Hoch- und Tiefpassfilter, bei dem das abgeleitete Signal in einem bestimmten Frequenzbereich eingegrenzt wird. Einstellungen: 20 Hz (Hochpassfilter) und 2000 Hz (Tiefpassfilter). Es wurde eine Framelänge von 50 ms vor dem MEP und 100 ms nach dem MEP gewählt, um eine Voraktivierung des MEP im relevanten Zeitbereich

auszuschließen. Wurde eine Voraktivierung einer entsprechenden Größe ($> 0,05$ mV) aufgezeichnet, wurde das MEP bei der Auswertung ausgeschlossen (Kaelin-Lang, 2007, S. 62). Die Digitalisierung der EMG-Daten erfolgte zunächst mit Hilfe von MICRO3 1401 (Cambridge Electronic Design, Seriennummer: M4357, Cambridge, Großbritannien; Abstandsrate 5 kHz). Anschließend wurden die digitalisierten Daten der Elektromyographie durch das Computer-Programm `Signal` in Form eines MEP visualisiert.

3.3.6 Stimulations- und Schwellensoftware

Nachdem die EMG Daten digitalisiert worden sind, wurden die MEP-Amplituden durch das Computer-Programm "Signal" (Version 5.04, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien, Seriennummer 050868) als Amplitudenausschlag dargestellt (Abbildung 22).

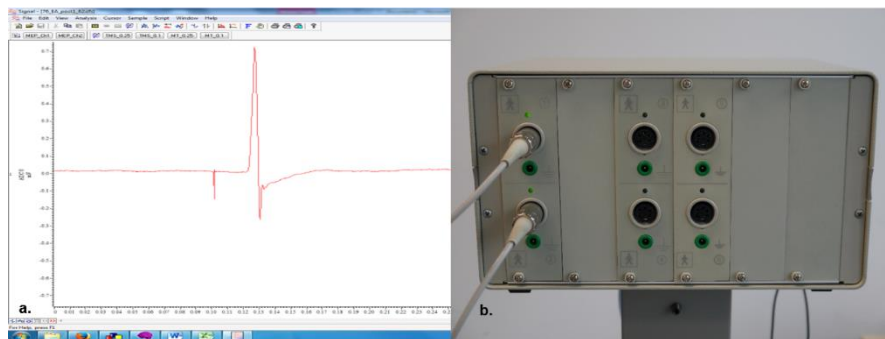


Abbildung 22: Stimmulations- und Schwellensoftware, Verstärker

a. Computer-Programm `Signal` und aufgezeichnetes MEP **b.** Verstärker (eigene Darstellung)

Das T.M.S. Motor Assessment Tool ist ein Programm, was zur Schwellenwertbestimmung (siehe unten Schwellenwert) verwendet wurde (MTAT 2.0, frei erhältlich unter <http://clinical-researcher.org/software.htm>). Die motorische Schwelle wird definiert als die niedrigste TMS Intensität, die eine MEP-Amplitudengröße von mindestens $50 \mu\text{V}$ in Ruhe oder $200 \mu\text{V}$ unter Aktivität, hervorrufen kann (Chen et al., 2008, Rothwell et al., 1999, Rossini et al., 1994). Zum einen wird diese bestimmt, um eine sicher unterschwellige Stimulation durchführen zu können, zum anderen dient sie als Effektmaß, um die Werte in den Nachuntersuchungen vergleichen zu können. Das T.M.S. Motor Assessment Tool-Programm verwendet einen Algorithmus zur Berechnung des Maximum-Likelihood (Awiszus, 2003). Die Berechnung des Maximum-Likelihood ist ein Verfahren, um den genauen Wert der motorischen Schwelle zu bestimmen. Diese Methode ist sehr genau und erfordert nur eine kleinstnötige Anzahl an Stimuli (Awiszus and Feistner, 2007, S. 155)

Da die Induktion kortikaler Plastizität stark abhängig von der Aufmerksamkeit des Probanden ist (Mainberger et al., 2013, Stefan et al., 2004), wurde während der Interventionen eine Aufmerksamkeitskontrolle durchgeführt. Zur Verfügung stand hierfür der elektrische Stimulator

Digitimer DS7A (Welwyn Garden City, Seriennummer: DS7A-1798-2012, Hertfordshire, Großbritannien; bipolare Stimulationselektrode: Care Fusion Nicolet, San Diego, USA). Über den Computer konnte vor der Intervention individuell die Anzahl der abzugebenden Stimuli in der Aufmerksamkeitskontrolle festgelegt und diese nach der Intervention vom Probanden erfragt werden.

3.4 Aufbau der Experimente

Schematischer Aufbau der Experimente (Abbildung 23). Über den Magnetstimulator und die über der Schädeldecke richtig positionierte Spule wurde ein elektromagnetisches Wechselfeld induziert, welches wiederum zu einem Gewebsstrom im Kortex führte. Dieses Wechselfeld resultierte in einer Erregung der Interneurone im Kortex, die monosynaptisch in Verbindung mit den kortikospinalen Bahnen stehen (Amassian et al., 1987, Di Lazzaro et al., 2004). Es entstanden deszendierende Erregungswellen in Form von exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (EPSP), die sich an den Motoneuronen der Vorderhornzellen summierten. Wurde ein Grad der Depolarisation an einem Schwellenwert erreicht, konnte ein Aktionspotenzial ausgelöst werden. Dieses gelang über die saltatorische Erregungsleitung des peripheren Nerven zum Zielmuskel, wo das Aktionspotenzial in einer Muskelkontraktion resultierte (Siebner and Ziemann, 2007, S. 35-36). Das durch elektromagnetische Induktion ausgelöste Aktionspotenzial, welches sich in Form eines motorisch evozierten Potenzials (MEP) widerspiegelt, wurde durch die Elektromyographie aufgezeichnet. Das aufgezeichnete Signal wurde über den Verstärker (Ekida) amplifiziert und digitalisiert (MICRO3 1401) zum Computer Programm „Signal“ gesandt, wo es ausgewertet werden konnte (Abbildung 23).

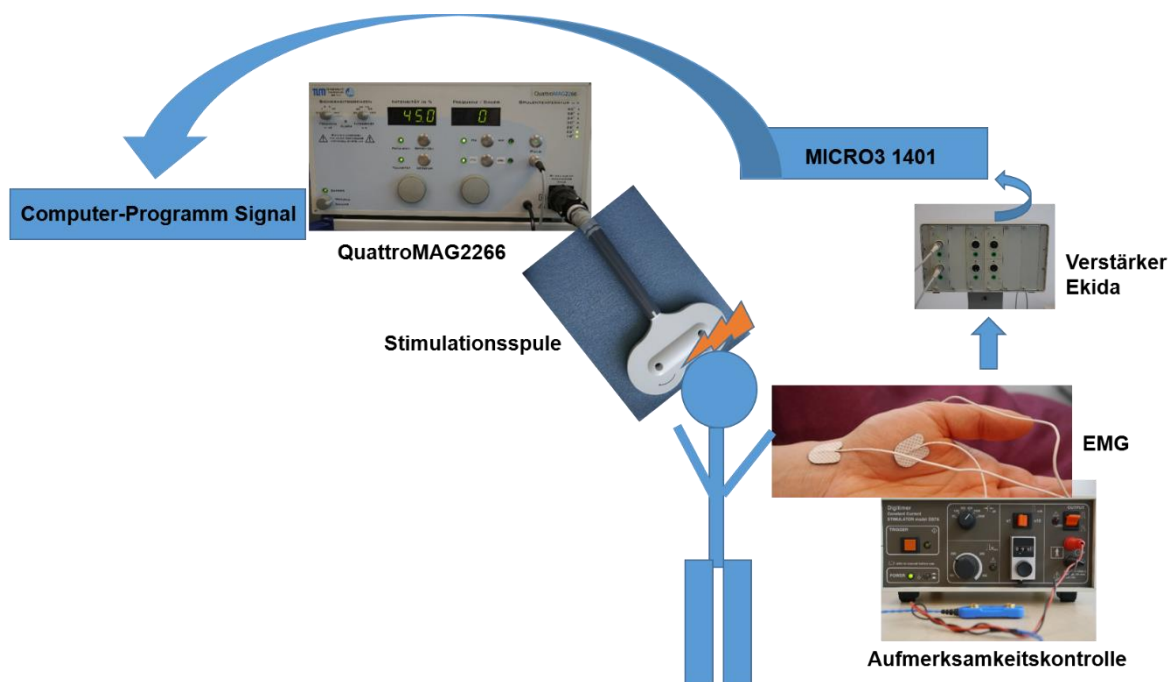


Abbildung 23: Geräteaufbau (eigene Darstellung)

Der Magnetstimulator (QuattroMAG2266) ist verbunden mit einer achterförmigen Magnetspule. Über einen Stromplus kommt es über elektromagnetische Induktion zu einer Depolarisation der Neurone des Kortex direkt unterhalb der Magnetspule. Das Aktionspotenzial breitet sich über die kortikospinalen Bahnen aus, es erfolgt eine Umschaltung auf das zweite Motoneuron und in der Peripherie kann am Zielmuskel über die Oberflächen-Elektromyographie (EMG) ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden. Dieses kann über eine Computer-Software digitalisiert werden.

3.5 Durchführung der Experimente

Eine gesamte Untersuchung bestand in unseren Experimenten aus verschiedenen Teil-Ab-schnitten. Unterschieden wurden erstens die Voruntersuchungen (pre), zweitens die Interven-tionen und drittens die Nachuntersuchungen (post1-7). Als Intervention versteht man eine de-finierte Anzahl an Stimuli, die in unterschiedlicher Frequenz über einen Zeitraum abgeben werden können. Diese Faktoren wurden vorher festgelegt und als Stimulationsprotokolle be-zeichnet. Die Intervention entspricht im folgendem immer einem definierten Stimulationspro-tokoll.

In der von uns durchgeführten Studie wurden zwei TMS Stimulationsprotokolle (Intervention 1 und 2) kombiniert, indem sie mit kurzer Unterbrechung hintereinandergeschaltet wurden und im Anschluss deren Interaktion untersucht werden konnte (Abbildung 24). Die verwendeten TMS-Protokolle und beobachtete Effekte waren bereits einzeln in Experimenten der Arbeits-gruppe untersucht worden (Daten in dieser Arbeit nicht referiert). Das Augenmerk der in der vorliegenden Arbeit besprochenen Experimente sollte vor allem auf die Wirkung nach der zweiten Intervention gerichtet sein. Hierbei ging es darum, die Induktion kortikaler Plastizität auf homöostatische Effekte hin zu prüfen. Die gemessene Zielgröße war die Veränderung der MEP-Amplituden nach der ersten und zweiten Intervention. Als Kontrollparameter wurde die Änderung der motorischen Schwelle hinzugezogen.

Eine Übersicht über den Versuchsablauf gibt Abbildung 24. Zu Beginn des Experiments er-folgte die Voruntersuchung; wobei die RMT, die AMT und zwei Zielbereiche bestimmt wurden (siehe unten im Text, Abbildung 24). Bei beiden Interventionen wurden jeweils definierte Sti-mulationsprotokolle appliziert. Die Nachuntersuchungen (post 1-7) dienen zur Quantifizierung der Effekte des jeweiligen Stimulationsprotokolls. Hierfür wurden die folgenden Methoden hin-zugezogen: Als erstes wurden erneut der große und der kleine Zielbereich mit der gleichen Stimulationsintensität wie in der Voruntersuchung bestimmt. Das zweite Effektmaß war die Bestimmung der RMT. Diese drei Messgrößen (großer und kleiner Zielbereich, sowie RMT) wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten (post-Messungen) erneut bestimmt, um den Effekt der Intervention über die Zeit hinweg beurteilen zu können. Die Nachuntersuchung 1 (post1) fand direkt im Anschluss an die Intervention statt. Die post2 wurde 15 min nach dem Endzeit-punkt der Intervention durchgeführt, die post3 erfolgte 30 min nach Ende der Intervention. Zur Bestimmung des 0,4 mV und 1 mV Zielbereiches wurde die Intensität eingestellt, mit der auch

in der Voruntersuchung gemessen worden war. Es folgten 20 Stimuli mit einer Frequenz von 0,1 Hz. Diese Intensitäten wurden bei allen post-Untersuchungen beibehalten und nicht geändert. Bei der Bestimmung der RMT wurde darauf geachtet, dass als Ausgangswert immer der vorausgegangene Endwert gewählt wurde, d.h. bei post2 war der Ausgangswert zur Schwellenbestimmung der zuletzt bestimmte Wert von post1.

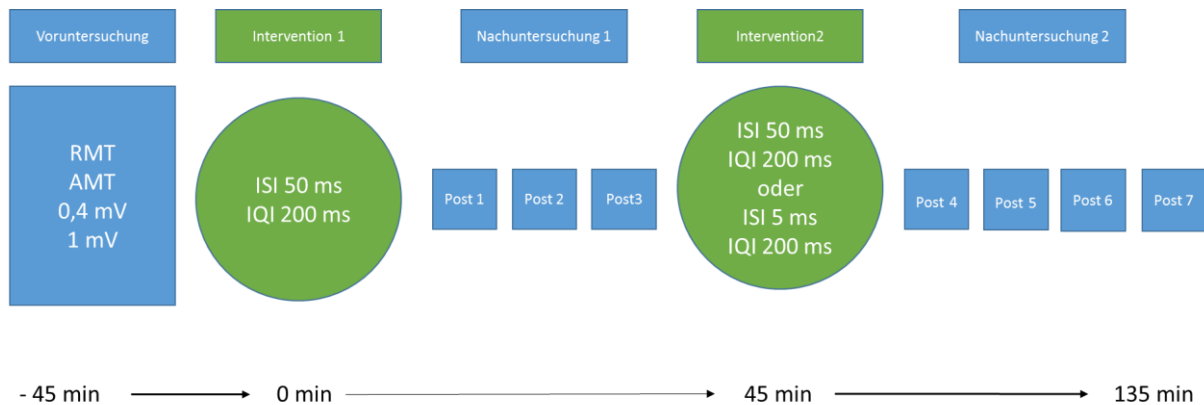


Abbildung 24: Schematischer Ablauf der Experimente (eigene Darstellung)

Schematischer Ablauf der Untersuchung, **MEP**: motorisch evoziertes Potenzial, **RMT**: motorische Schwelle in Ruhe (*resting motor threshold*), **AMT**: motorische Schwelle unter Aktivität (*active motor threshold*), **ISI**: Interstimulusintervall, **IQI**: Interquadrupulsintervall entspricht **IBI**: Interburstintervall, **Post 1-3**: Evaluation 2, 15, 30 min nach Intervention 1, **Post 4-7**: Evaluation 2, 15, 30, 60 min nach Intervention 2.

Da die TMS sehr anfällig gegenüber Störfaktoren ist, sollten sowohl Untersucher als auch Proband während der gesamten Messung ihre Aufmerksamkeit auf diese richten. Der Proband sollte die Hand entspannt und ruhig halten, um entsprechende Bahnung (*Vorfazilitierung*) zu vermeiden. Bahnung, in Form einer muskulären Voraktivierung, führt zu einem Wegfall der Inhibition und kann damit die MEP-Amplituden signifikant beeinflussen (Hess et al., 1986). Während der Messung wurde auf eine ruhige Atmosphäre geachtet, denn auch akustische Reize können zu einer Änderung der MEP-Amplituden führen. Der Proband war wach, die Augen waren geöffnet und die Aufmerksamkeit auf den Daumen gerichtet, an dem die Ableitung durchgeführt wurde. Die Beine durften nicht überkreuzt werden, und der Arm lag entspannt auf einem Kissen, um ungewollte Haltearbeit zu vermeiden, die zur Voraktivierung führen kann (Hess et al., 1986). Im Falle einer sichtbaren Voraktivierung (> 0,05 mV) wurde das MEP aus der Auswertung ausgeschlossen und ggf. der Arm noch einmal anders positioniert. Um den Einfluss der Störfaktoren auf die Amplitudengröße zu minimieren, wurde der Mittelwert aus 20 aufeinanderfolgenden MEPs gebildet (Kaelin-Lang, 2007, S. 66). Die Untersuchungen dieser Experimente wurden ausschließlich mit dem Magnetstimulator Quattro Mag 2266 (entwickelt von der Arbeitsgruppe „Magnetische Felder“ (Dr. B. Gleich) an der Munich School of BioEngineering (ehemals IMETUM der TU München)) durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden gemäß der TMS Sicherheitsrichtlinien nach Rossi durchgeführt (Rossi et al., 2009).

3.5.1 Hotspot

Nachdem alle Ableitelektroden (s. 3.3.5) am richtigen Ort positioniert waren, begann die Untersuchung mit der Bestimmung des sogenannten „Hotspots“ (*motor hotspot*). Der Bereich, in dem am selektivsten der *Musculus abductor pollicis brevis* stimuliert werden kann, wird als Hotspot bezeichnet. In diesem Bereich, der auch als idealer Reizort bezeichnet wird, befindet sich die größte Dichte an kortikospinalen Fasern zum Zielmuskel (Kaelin-Lang, 2007, S. 63).

Der Bereich des *Musculus abductor pollicis brevis* (APB) befindet sich im kontralateralen kortikalen Handareal, welches sich etwa 4-5 cm lateral und 1-2 cm anterior vom Vertex befindet (Abbildung 25). Als Vertex wird hierbei die Scheitelfläche bezeichnet. Der Spulengriff wird in einem 45° Winkel zur Sagittalebene gehalten (Topka, 2007, S. 85). In diesem Bereich wurde der Hotspot aufgesucht. Hierfür erfolgte die Applikation von Sinuswellen mit einer Frequenz von 0,25 Hz und einer überschwelligeren Stimulationsintensität. Zu Beginn der Suche nach dem Hotspot wurde bei einer Stimulationsintensität von 45% MSO begonnen. Diese wurde schrittweise um 5% erhöht, bis eine ausreichende Muskelantwort aufgezeichnet werden konnte. Als Hotspot wurde der Punkt definiert, bei dem die größte aufgezeichnete Muskelantwort des *Musculus abductor pollicis brevis* (APB) dokumentiert werden konnte. Dieser Punkt wurde mit einem Filzstift markiert und diente fortan als Applikationsort der nachfolgenden Stimuli im Rahmen der Untersuchung (Jung et al., 2010). Die Position der Spule wurde während der weiteren Stimulationen beibehalten (Abbildung 25), da Änderungen der Position zu einer Veränderung der MEP-Amplitude führen können (Topka, 2007, S. 85).

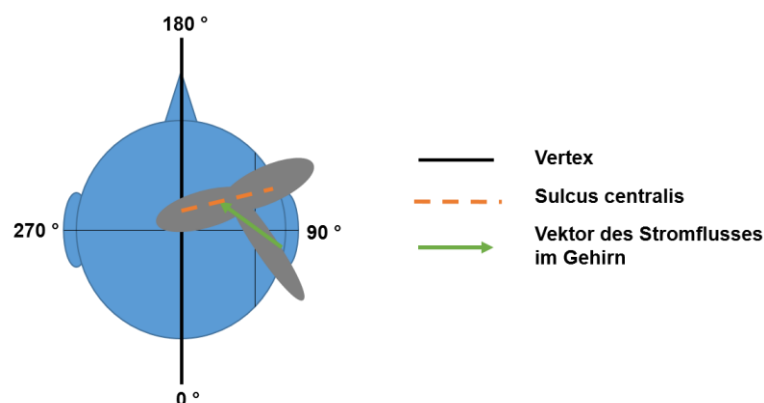


Abbildung 25: Spulenposition bei der Verwendung einer Doppelspule

Schematische Darstellung der Spulenposition bei Verwendung einer Doppelspule zur Transkraniellen Magnetstimulation des rechten primären motorischen Handareals. Abbildung modifiziert nach (Topka, 2007, S. 85, Brasil-Neto et al., 1992).

Bei der TMS wird ein horizontal verlaufender elektrischer Strom im Gehirn erzeugt, der zu Erregung horizontal orientierter Neurone (Interneurone) führt. Die vertikal orientierten kortikospinalen Bahnen (Pyramidenbahn) können also nicht direkt, sondern nur indirekt über die

Interneurone erregt werden (Day et al., 1989). Diese Interneurone liegen etwa in einem 90° Winkel zum *Sulcus centralis* und sind die Neurone, die hauptsächlich durch die TMS stimuliert werden (Brasil-Neto et al., 1992). Der *Sulcus centralis* ist eine Furche im Gehirn, die beidseits den Frontallappen von dem Parietallappen trennt. Unmittelbar vor diesem *Sulcus* liegt der primär motorische Kortex, der stimuliert werden soll.

3.5.2 Motorische Ruheschwelle

Die motorische Schwelle beschreibt die Exzitabilität der sich zentral unter der Spule befindlichen Neurone. Die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (*resting motor threshold*, RMT) und der aktiven Schwelle (*active motor threshold*, AMT) gehörte ebenfalls zu den erhobenen Messwerten der Voruntersuchung. Die RMT wurde in den Nachuntersuchungen wiederholt bestimmt und mögliche Änderungen dokumentiert. Definiert wird die motorische Schwelle als die niedrigste TMS-Intensität, die eine MEP-Amplitudengröße von mindestens 50 μV in Ruhe oder 200 μV unter Aktivität, hervorrufen kann (Chen et al., 2008, Rothwell et al., 1999, Rossini et al., 1994). Zur Bestimmung der RMT entspannte der Proband den Zielmuskel, und es wurden 16 Stimuli mit je 0,25 Hz über den Magnetstimulator abgegeben. Begonnen wurde im ersten Stimulus mit einer Intensität von 45% MSO. Berechnet wurde die motorische Schwelle mittels Maximum-Likelihood-Strategie auf 1% des Stimulator-Outputs genau (Awiszus, 2003). Mit kleinster Anzahl an Stimuli und höchster Genauigkeit kann diese Methode zur Schwellenbestimmung verwendet werden. Das Programm berechnete von Stimulus zu Stimulus eine neue Intensität, mit der im folgenden Puls stimuliert werden sollte. Der Untersucher stellte diese Reizintensität ein und teilte dem Programm per Tastendruck mit, ob ein TMS induziertes Ereignis stattgefunden hatte oder nicht. Je nach Rückmeldung durch den Untersucher berechnete das Programm die neue Reizintensität. Dies wurde wiederholt bis der Schwellenwert nach 16 Stimuli erreicht war (Awiszus and Feistner, 2007, S. 155). Dieser Vorgang stellt eine gute adaptive Methode zur Schwellenwertbestimmung dar, da immer neu die Wahrscheinlichkeit ein MEP zu evozieren berechnet wird. Große Vorteile im Vergleich zu anderen Methoden sind zum einen die Schnelligkeit, in der eine RMT bestimmt werden kann, und zum anderen die Reduktion der (Vor-)Stimuli. Die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität gilt weiterhin als Problem bei der Bestimmung (Mills and Nithi, 1997).

In der Voruntersuchung wurde zusätzlich einmalig die aktive motorische Schwelle (AMT) bestimmt. Der Wert der AMT wurde später verwendet, um die Stimulationsintensität während der Intervention zu berechnen. Diese war auf einen Wert festgelegt, der 90% der zuvor bestimmten AMT entsprach. Durch diese Maßnahme sollte die unterschwellige Durchführung der Intervention sichergestellt werden. Die AMT wurde unter Aktivität bzw. Anspannung des Zielmuskels analog zur RMT durch das Computer-Programm (Motor Threshold Assessment Tool) berechnet. Um das Maß der Anspannung zu bestimmen wurde ein Manometer (North Coast

Medical. Seriennummer 05111953, Golroy, USA) zur Hilfe genommen. Der Proband wurde gebeten, das Manometer nur mit Daumen und Zeigefinger (Zangengriff) unter maximaler Kraft zusammen zu drücken (Abbildung 26). Dabei sollte die Nadel auf der Anzeige des Manometers ausschlagen (in der Abbildung nicht dargestellt).



Abbildung 26: Manometer (eigene Darstellung)

Anschließend wurde die AMT unter 10% der maximalen Druckkraft festgelegt (Ravnborg et al., 1991). Während der Bestimmung der AMT war der Zielmuskel des Probanden leicht voraktiviert. Entsprechend der RMT Bestimmung wurden erneut 16 Stimuli mit 0,25 Hz abgegeben und die aktive motorische Schwelle berechnet. Die AMT liegt durch die Voraktivierung und damit Bahnung in ihrem Wert immer unterhalb der RMT (Hess et al., 1987).

3.5.3 Bestimmung der Zielbereiche und Stimulationsintensität

Um die Amplitudenmittelwerte der MEPs in den Nachuntersuchungen zu den Ausgangswerten (*baseline*) in der Voruntersuchung vergleichen zu können, wurden zu Beginn der Untersuchung ein großer und ein kleiner Zielbereich festgelegt. Der kleine Zielbereich befand sich bei 0,4 mV, der große bei 1 mV mit einer tolerierten Abweichung von $\pm 0,2$ mV (Delvendahl et al., 2010, Hamada et al., 2007). Es wurden 20 MEP mit der individuellen Stimulationsintensität, die anhand der Ruheschwelle festgelegt worden war, bei 0,1 Hz aufgezeichnet. Der abgegebene Stimulus war eine Sinusvollwelle und erfolgte in PA Stromflussrichtung mit negativ initialer Halbwelle (s. 3.3.4). Die Größe eines MEPs misst sich von Scheitelpunkt zu Scheitelpunkt der entgegengesetzten Polaritäten und wird in mV angegeben (Ziemann et al., 2001, Rossini et al., 1994). Mit Hilfe einer Excel-Tabelle wurde anschließend der Mittelwert der 20 MEP Amplituden berechnet. Lag dieser im vorgegebenen Zielbereich \pm tolerierter Abweichung, konnte die gewählte Intensität für die Nachuntersuchungen beibehalten werden. Lag der Mittelwert der MEP Amplituden nicht in einem der vorgegebenen Zielbereiche, so wurde eine neue Intensität eingestellt und der Vorgang bis zum Erreichen der Zielbereiche wiederholt. Um eine Verfälschung der Werte zu verhindern, wurde darauf geachtet, dass der Zielmuskeln

entspannt war und die Grundlinie der Ableitung im Computerprogramm "Signal" ruhig und gerade aufgezeichnet werden konnte. War die Grundlinie nicht eben oder eine Voraktivierung (Aus Schlag der Grundlinie $> 0,05$ mV vor dem eigentlich abgeleiteten MEP) zu sehen, so wurde das MEP bei der Mittelwertbestimmung nicht berücksichtigt. Die Zielbereiche wurden bestimmt, um ein Effektmaß zu bestimmen und um die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhobene Werte vergleichen zu können. Das Effektmaß war hierbei die Änderung in der MEP Amplitudengröße nach einer Intervention.

3.5.4 Intervention: qTBS

Bei der Quadripuls-Theta-burst-Stimulation entspricht ein Stimulus einer Sinusvollwelle mit einer Dauer von $160 \mu\text{s}$ (vier Stimuli bilden einen Quadripuls). Die Nomenklatur der Stimulationsprotokolle ergibt sich aus den Zeitabständen zwischen den Stimuli. So lässt sich ein Interstimulusintervall (ISI) und ein Interquadripulsintervall (IQI) bzw. Interburstintervall (IBI) definieren (Abbildung 27).

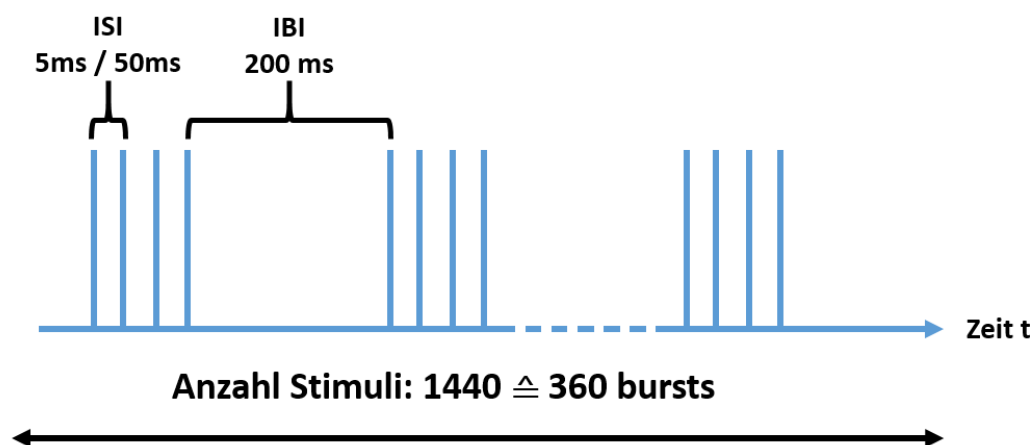


Abbildung 27: Schematische Darstellung qTBS

Ein Stimulationsprotokoll der Quadripuls-Theta-burst Stimulation (qTBS) besteht aus 360 *bursts*. Ein *burst* wird jeweils gebildet aus vier biphasischen Pulsen, die mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 5 ms (LTP) oder 50 ms (LTD) appliziert werden. Die Gesamtanzahl an Stimuli während einer qTBS beträgt daher insgesamt 1440 Stimuli. Die *bursts* werden in einem zeitlichen Intervall von 200 ms (5 Hz) appliziert, was dem Interburstintervall (IBI) entspricht. Abbildung modifiziert nach (Jung et al., 2016).

Während der Intervention wurde außerdem eine Aufmerksamkeitskontrolle durchgeführt (Abbildung 28 a.) (Mainberger et al., 2013, Stefan et al., 2004). Dabei wurde eine bipolare Stimulationselektrode (Abbildung 28 b. und c.) (Care Fusion Nicolet, San Diego, USA) auf der radialen Daumenseite derjenigen Hand angebracht, an der die Ableitung der MEP stattfand. Dabei zeigte die Kathode der bipolaren Elektrode nach proximal und die Anode nach distal. Es wurde darauf geachtet, dass die Elektrode so angebracht war, dass die elektrischen Impulse und die Oberflächenableitung der MEP nicht interagierten.

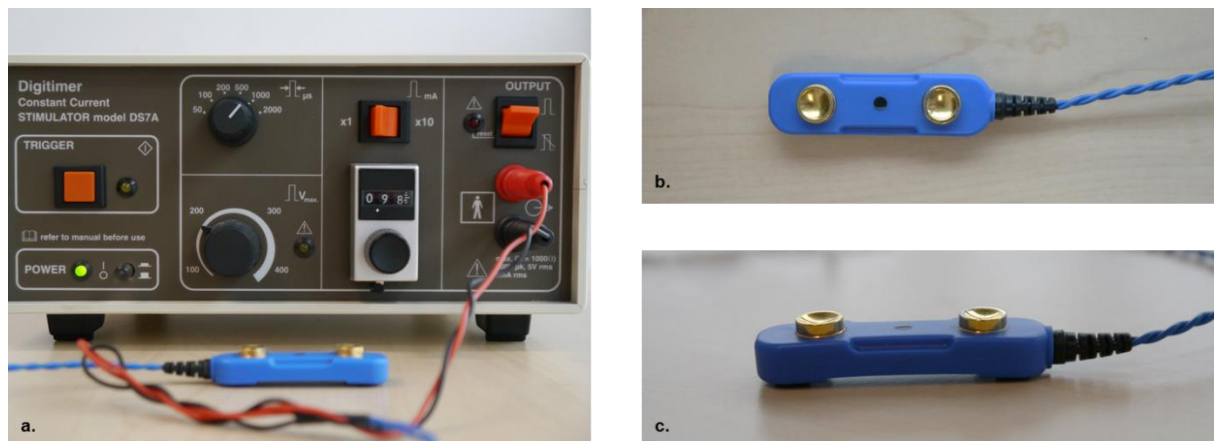


Abbildung 28: Aufmerksamkeitskontrolle (Digitimer), bipolare Stimulationselektrode (eigene Darstellung)

a. Aufmerksamkeitskontrolle mit Einstellung der sensorischen Schwelle (*sensory threshold, ST*)

b./c. Bipolare Stimulationselektrode

Anschließend wurde durch den Untersucher die somatosensorische Schwelle (*somatosensory threshold, ST*) ermittelt. Hierbei wurde die Wahrnehmungsgrenze des Probanden für die elektrischen Stimuli gesucht. War der sensorische Schwellenwert ermittelt, so wurde der Wert (in mA) zur besseren Wahrnehmung verdoppelt. Mit diesem verdoppelten Wert wurde daraufhin während der Intervention der elektrische Stimulus abgegeben. Die bipolare Elektrode war an den Digitimer DS7A angeschlossen (Welwyn Garden City, Seriennummer: DS7A-1798-2012, Hertfordshire, Großbritannien), der wiederum (gesteuert über das Computerprogramm "Signal") eine bestimmte Anzahl an Rechteckpulsen von 200 ms Dauer abgeben konnte. Wicht die Angabe des Probanden über die Anzahl der Impulse während der Stimulation um ± 1 ab, so führte dies zum Ausschluss der Messung. Durch dieses Verfahren wurde gesichert, dass der Proband sich während der Intervention vollkommen auf den Daumen konzentrierte.

Die Intensität, mit der die Intervention durchgeführt wurde, lag bei 90% der in der Voruntersuchung bestimmten AMT. Dieser Wert wurde gewählt, um sicherzustellen, dass bei der Intervention unterschwellig stimuliert wird. Konnte während der Intervention ein Zucken des Daumens festgestellt werden, so war die Intervention nicht unterschwellig. In diesem Fall wurde die Stimulationsintensität auf 80% der AMT reduziert.

Analog zu den Voruntersuchungen war es bei der Intervention von Bedeutung, eine ruhige Untersuchungsatmosphäre herzustellen. Potenzielle Störfaktoren wurden minimiert, und es wurde darauf geachtet, dass die Spule permanent und exakt auf dem Hotspot positioniert blieb.

Der Endzeitpunkt der Intervention wurde im Case Report Form (CRF, s. Anhang) dokumentiert. Nach diesem Zeitpunkt berechneten sich die Zeitpunkte, an denen die Nachuntersuchungen (post-Untersuchungen) durchgeführt wurden.

3.6 Analysemethoden und Auswertung

3.6.1 Rohdatenauswertung

Zur Auswertung der TMS-induzierten Effekte wurden die MEP-Amplituden und deren Verlauf über die unterschiedlichen Zeitpunkte hinweg analysiert. Alle während der Messung aufgezeichneten MEP-Amplituden wurden einzeln von Scheitelpunkt zu Scheitelpunkt (*peak-to-peak*) durch ein automatisiertes Skript in der Signal-Software (Version 5.04 Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien, Seriennummer 050868) ausgemessen (Rossini et al., 1991). Dabei wurde bei der Auswertung darauf geachtet, dass die MEP-Amplituden keine Voraktivierung aufwiesen. Eine Voraktivierung ist definiert als eine Abweichung der normal gerade verlaufenden Grundlinie von $> 0,05$ mV, die vor einem eigentlichen MEP auftritt. War dies bei der Kontrolle der MEP der Fall, so wurde das jeweilige MEP aus der Auswertung ausgeschlossen (Delvendahl et al., 2014, Delvendahl et al., 2011, Jung et al., 2016).

3.6.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS (IBM Corp, Released 2013, IBM SPSS Statistic for Windows, Version 22.0, Armonk, NY, USA) verwendet. Die Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte über den Kolmogorov-Smirnov-Test, und die Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurde als einfaktorielle *repeated measures analysis of variance* (rmANOVA) durchgeführt, wobei die unabhängige Variable der Faktor ZEIT war (8 Level: pre, post1, post2, post3, post4, post5, post6, post7) und als abhängige Variablen die motorisch evozierten Potenziale (MEP) sowie die motorische Schwelle (MT) dienten.

Die in dieser Arbeit untersuchte Plastizität wird bestimmt durch die Veränderung der kortikospinalen Exzitabilität, die wiederum als Änderung der MEP-Amplitude gemessen wird (Karabanov et al., 2015).

Nach diesen Methoden wurde zur Korrektur und Vermeidung der Kumulation von alpha-Fehlern bei multiplen Paarvergleichen die Bonferroni-Methode angewandt. Schließlich diente der Mauchly-Test zur Überprüfung der Daten auf Sphärizität, und gegebenenfalls erfolgte eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser. Aufgrund korrigierter Freiheitsgrade konnte daraufhin die Anpassung des p-Wertes erfolgen. Der t-Test wurde zum paarweisen Vergleich hinzugezogen, wobei das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt wurde. Die Ergebnisse im nachfolgenden Abschnitt werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Prozentangaben beziehen sich auf das maximale Stimulator Output (MSO).

4 Ergebnisse

Während des gesamten Experimentes kam es bei keinem Probanden zu unerwünschten Wirkungen der TMS. Eine Erregungsausbreitung über die lokale Ableitung hinaus, z.B. auf die Hand, den Unterarm oder den gesamten Arm, wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Die nachfolgenden Abbildungen und Tabellen sind eigene Darstellungen und umfassen zum einen die Rohdaten der motorisch evozierten Potenziale (MEP), der motorischen Schwelle in Ruhe (RMT) und der *Change from baseline* (CFB), wobei diese als normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert definiert ist. Alle Rohdaten werden mit Angabe des Mittelwertes \pm Standardabweichung (SD) aufgeführt (Tabelle 3 und 4). Zum andern werden in den Grafiken die Verläufe der MEP über die Untersuchungszeitpunkte hinweg dargestellt, welche den Mittelwert und den Standardfehler (SEM) beinhalten (Abbildung 29 und 32). Signifikante MEP-Amplitudengrößenänderungen werden mit einem Sternchen (*) markiert. Anschließend wird die RMT über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg dargestellt (Abbildung 30 und 33). Zuletzt werden die gemittelten normalisierten Änderungen (Mean CFB) gegenüber den Ausgangswerten (*baseline* und *post3*) verglichen (Abbildung 31 und 34).

Die bisherigen Untersuchungen zur LTP- und LTD-ähnlichen Plastizität mittels qTBS beziehen sich nur auf den direkten Effekt einer Test-Stimulation, ohne das vorausgegangene Aktivitätslevel zu berücksichtigen. Zum Verständnis von metaplastischen Effekten ist es hingegen essenziell, wie der Aktivitätszustand der Neurone vor einer Test-Stimulation war, weswegen eine Priming-Stimulation durchgeführt wurde, um diesen zu beeinflussen. Die nachfolgenden Ergebnisse beschreiben den Einfluss eines inhibierenden Primings auf eine nachfolgende Quadripuls-Theta-burst-Stimulation.

4.1 LTD gefolgt von LTP (50ms/200ms – 5ms/200ms)

4.1.1 Tabellarische Darstellung der Rohdaten

50ms/200ms – 5ms/200ms								
MEP (n=9)								
	pre	post1	post2	post3	post4	post5	post6	post7
Mittelwert	0,96	0,72	0,76	0,81	0,95	1,18	1,13	1,10
± SD	± 0,13	± 0,25	± 0,30	± 0,24	± 0,33	± 0,47	± 0,41	± 0,46
RMT (n=9)								
	pre	post1	post2	post3	post4	post5	post6	post7
Mittelwert	45	47,22	45,78	45,89	45,67	46,44	44,44	45,89
± SD	± 6,84	± 7,51	± 9,51	± 8,21	± 7,86	± 7,50	± 6,98	± 6,09
CFB (n=9)								
	pre	post1	post2	post3	post4	post5	post6	post7
Mittelwert	1	0,76	0,78	0,84	0,97	1,20	1,18	1,15
± SD	± 0	± 0,28	± 0,25	± 0,25	± 0,25	± 0,36	± 0,38	± 0,53

Tabelle 3: Rohdaten MEP, RMT und CFB 50ms/200ms – 5ms/200ms

Rohdaten bei der Kombination eines inhibierenden Priming mit einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 50ms und einem Interburst-Intervall (IBI) von 200ms und nachfolgender fazilitierender Stimulation (ISI 5ms/ IBI 200ms), Probandenzahl (n=9), Motorisch evozierte Potenziale (MEP) in mV ± Standardabweichung (SD), Motorische Schwelle in Ruhe (RMT) in % des maximalen Stimulator Output (MSO) ± SD, *Change from baseline* (CFB) oder gemittelte normalisierte Änderung vom Ausgangswert in mV ± SD. Untersuchungszeitpunkte: pre (Voruntersuchung), post1-post7 (Nachuntersuchungen).

4.1.2 Motorisch evozierte Potenziale

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT als Innersubjektfaktor zeigte sich unter Annahme der Sphärizität ein signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ($F_{[7; 56]} = 3,069$; $p = 0,040$) über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg (pre – post7).

Im post-hoc t-Test zeigte sich ein signifikanter MEP-Amplitudenabfall von pre auf post1 ($p = 0,033$) und von pre auf post2 ($p = 0,030$; Abbildung 29).

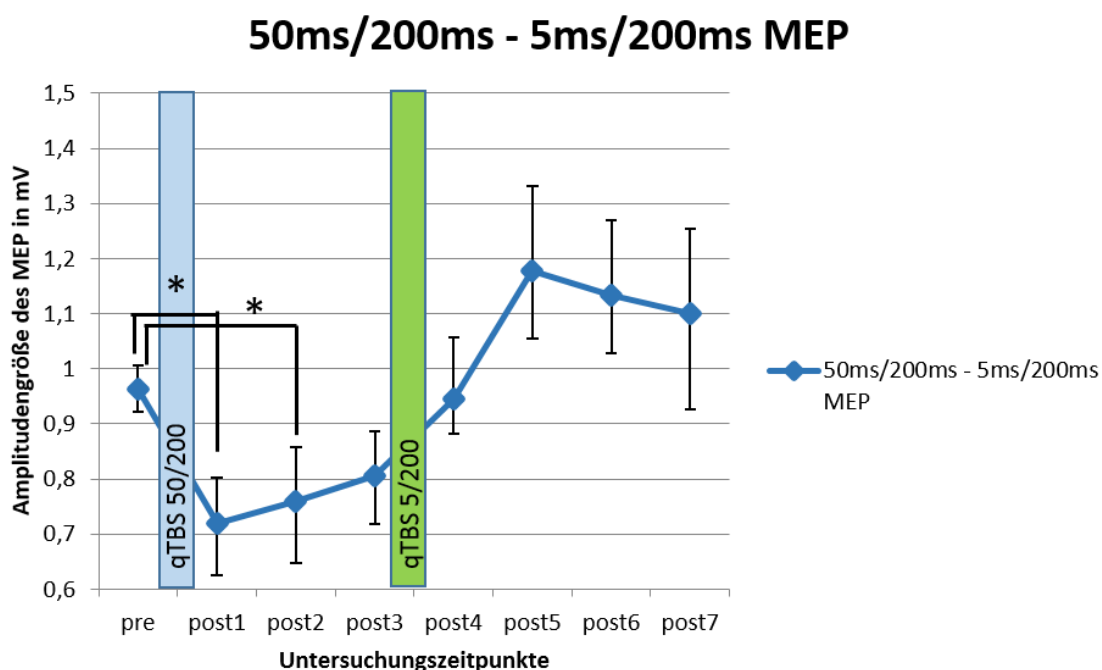


Abbildung 29: Ergebnisse der motorisch evozierten Potenziale (MEP) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender fazilitierender Stimulation (qTBS 5ms/200ms)

Zeitlicher Verlauf der MEP-Amplituden nach einem inhibierenden Priming (qTBS 50/200, blauer Balken) und nach der zweiten Intervention mit einer fazilitierenden Stimulation (qTBS 5/200, grüner Balken). Das inhibierende Priming (qTBS 50/200) führt zu einer signifikanten Abnahme der MEP-Amplitude in der kortikospinalen Exzitabilität auf post1 ($p = 0,033$ pre vs. post1) und post2 ($p = 0,030$ pre vs. post2). Nach der zweiten Intervention kommt es mit der fazilitierenden Stimulation (qTBS 5/200) wieder zu einer deutlichen Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität (post4-post7).

4.1.3 Änderungsverlauf der Motorischen Schwelle

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) zeigte sich bei der motorischen Schwelle in Ruhe unter Annahme der Sphärizität ein nicht signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ($F_{[7; 56]} = 1,404$; $p = 0,222$; Abbildung 30).

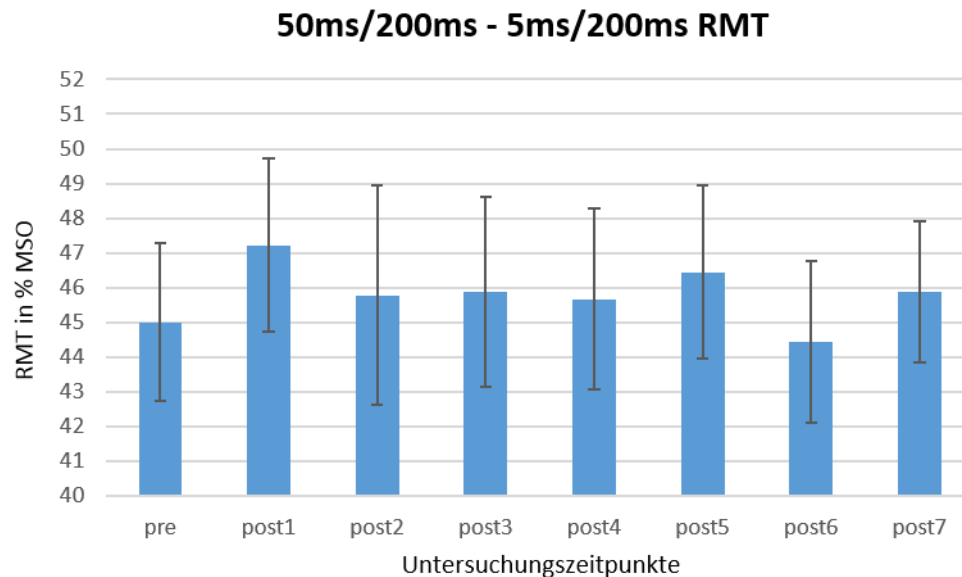


Abbildung 30: Motorische Schwelle in Ruhe (RMT) über alle Untersuchungszeitpunkte

Es lässt sich keine signifikante Änderung in der RMT über alle Untersuchungszeitpunkte (pre-post7) hinweg darstellen bei der Kombination eines inhibierenden Priming (qTBS 50ms/200ms) und einer nachfolgenden fazilitierenden Stimulation (qTBS 5ms/200ms).

4.1.4 Gemittelte Abweichung vom Ausgangswert (Mean Change from baseline)

Die normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert wird beschrieben als *Change from baseline* (CFB) und ist in mV angegeben. Blau dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post1-3 gegenüber dem Ausgangswert (Mean CFB post1-3) – in dem Fall gegenüber der *baseline*, entsprechend einem Wert von 1. Grün dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post4-7 gegenüber dem Ausgangswert (Mean CFpost3 post4-7) – in dem Fall gegenüber der Messung von post3, als letzte post-Untersuchung vor der zweiten Intervention.

Betrachtet man die gemittelten Abweichungen vom jeweiligen Ausgangswert, so ergibt sich in einem post-hoc t-Test ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der CFB_{post1-3} und CFpost3_{post4-7} (0,793 vs. 1,452; $p=0,019$; Abbildung 31).

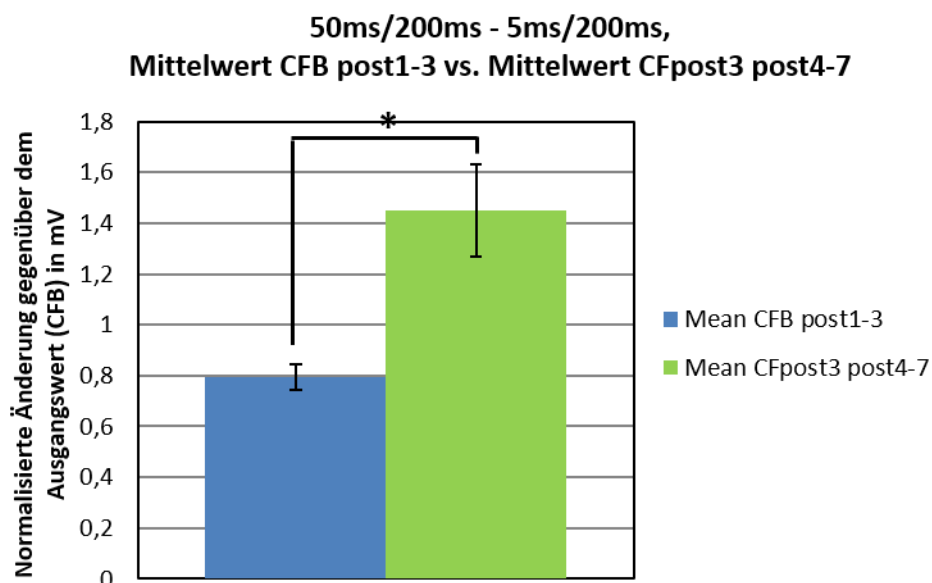


Abbildung 31: Gemittelte normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Mean Change from baseline, CFB) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender fazilitierender Stimulation (qTBS 5ms/200ms)

Blau dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post1-3 gegenüber dem Ausgangswert (*baseline*), entsprechend einem Wert von 1 (Mean CFB post1-3). Der blaue Balken entspricht dem Effekt des inhibierenden Priming. Grün dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post4-7 gegenüber dem Ausgangswert vor der fazilitierenden Stimulation, entsprechend dem Wert von post3 (MeanCFpost3 post4-7). Der grüne Balken entspricht dem Effekt der fazilitierenden Stimulation nach inhibierendem Priming. Es besteht ein signifikanter Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität ($p=0,019$ Mean CFB post1-3 vs. Mean CFpost3 post4-7) bei einer fazilitierenden Stimulation (qTBS 5ms/200ms), der ein inhibierendes Priming (qTBS 50ms/200ms) vorausgeht.

4.2 LTD gefolgt von LTD (50ms/200ms – 50ms/200ms)

4.2.1 Tabellarische Darstellung der Rohdaten

50ms/200ms – 50ms/200ms								
MEP (n=9)								
	pre	post1	post2	post3	post4	post5	post6	post7
Mittelwert	1,0	0,79	0,81	0,86	1,03	1,07	1,21	0,90
± SD	± 0,11	± 0,15	± 0,26	± 0,28	± 0,36	± 0,30	± 0,43	± 0,41
RMT (n=9)								
	pre	post1	post2	post3	post4	post5	post6	post7
Mittelwert	48,33	46,56	48,00	48,00	47,00	46,44	46,33	46,44
± SD	± 8,92	± 8,37	± 9,46	± 9,23	± 9,71	± 8,43	± 10,02	± 9,54
CFB (n=9)								
	pre	post1	post2	post3	post4	post5	post6	post7
Mittelwert	1	0,79	0,81	0,87	1,03	1,06	1,21	0,91
± SD	± 0,00	± 0,13	± 0,26	± 0,31	± 0,38	± 0,25	± 0,42	± 0,45

Tabelle 4: Rohdaten MEP, RMT und CFB 50ms/200ms - 50ms/200ms

Rohdaten bei der Kombination eines inhibierenden Priming mit einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 50ms und einem Interburst-Intervall (IBI) von 200ms und nachfolgender, identischer inhibierender Stimulation (ISI 50ms/ IBI 200ms), Probandenzahl (n=9), Motorisch evozierte Potenziale (MEP) in mV ± Standardabweichung (SD), Motorische Schwelle in Ruhe (RMT) in % des maximalen Stimulator Output (MSO) ± SD, *Change from baseline* (CFB) oder gemittelte normalisierte Änderung vom Ausgangswert in mV ± SD. Untersuchungszeitpunkte: pre (Voruntersuchung), post1-post7 (Nachuntersuchungen).

4.2.2 Motorisch evozierte Potenziale

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) mit ZEIT als Innersubjektfaktor zeigte sich unter Annahme der Sphärizität ein signifikanter Einfluss des Faktors ZEIT ($F_{[7; 56]} = 2,419$; $p = 0,031$) über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg (pre – post7). Ein post-hoc t-Test zeigte keine signifikante Amplitudengrößenänderung von pre auf post2, post3, post4, post5, post6 und post7, jedoch einen signifikanten Amplitudenabfall von pre auf post1 ($p = 0,001$; Abbildung 32).

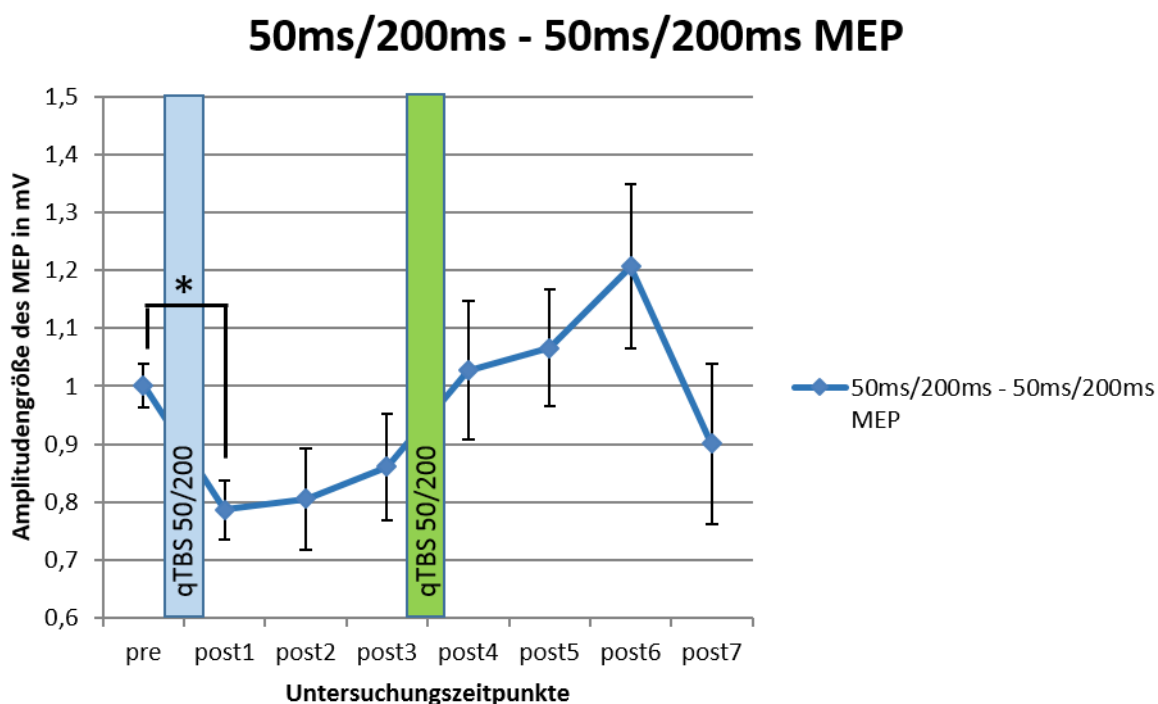


Abbildung 32: Ergebnisse der motorisch evozierten Potenziale (MEP) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender inhibierender Stimulation (qTBS 50ms/200ms)

Zeitlicher Verlauf der MEP-Amplituden nach einem inhibierenden Priming (qTBS 50/200, blauer Balken) und nach der zweiten, identischen inhibierenden Stimulation (qTBS 50/200, grüner Balken). Das inhibierende Priming (qTBS 50/200) führt zu einer signifikanten Abnahme der MEP-Amplituden in der kortikospinalen Exzitabilität auf post1 ($p = 0,031$ pre vs. post1). Nach der zweiten inhibierenden Stimulation (qTBS 50/200) kommt es nicht zu einer weiteren Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit, sondern zu einer erneuten Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität (post4-post7).

4.2.3 Änderungsverlauf der Motorischen Schwelle

In der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA) zeigte sich bei der motorischen Schwelle in Ruhe unter Annahme der Sphärizität ein nicht-signifikanter Einfluss des Faktors Zeit ($F_{[7; 56]} = 1,017$; $p = 0,429$; Abbildung 33).

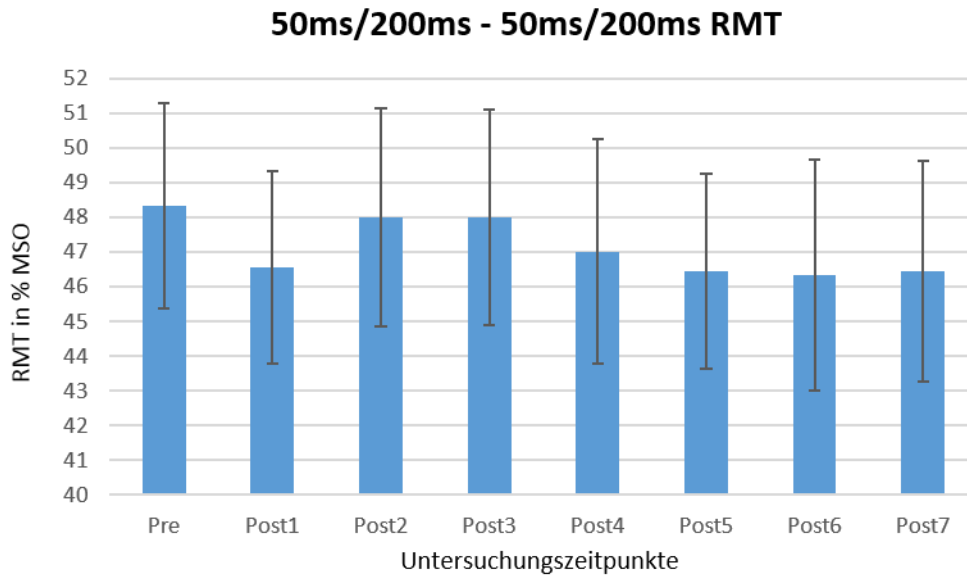


Abbildung 33: Motorische Schwelle in Ruhe (RMT) über alle Untersuchungszeitpunkte

Es lässt sich keine signifikante Änderung in der RMT über alle Untersuchungszeitpunkte (pre-post7) hinweg darstellen bei der Kombination eines inhibierenden Priming (qTBS 50ms/200ms) und einer nachfolgenden inhibierenden Stimulation (qTBS 50ms/200ms).

4.2.4 Gemittelte Abweichung vom Ausgangswert (Mean Change from baseline)

Die normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert wird beschrieben als *Change from baseline* (CFB) und ist in mV angegeben. Blau dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post1-3 gegenüber dem Ausgangswert (Mean CFB post1-3) – in dem Fall gegenüber der *baseline*, entsprechend einem Wert von 1. Grün dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post4-7 gegenüber dem Ausgangswert (Mean CFBpost3 post4-7) – in dem Fall gegenüber der Messung von post3, als letzte post-Untersuchung vor der zweiten Intervention.

Betrachtet man die Mittelwerte der CFB, so ergibt sich in einem post-hoc t-Test ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der CFB_{post1-3} und CF_{post3post4-7} (0,825 vs. 1,313; $p=0,035$; Abbildung 34).

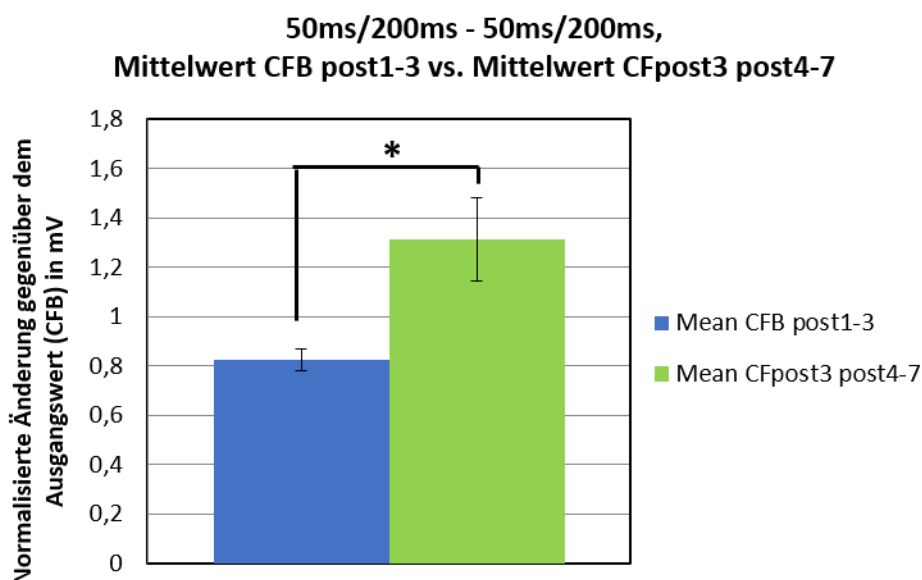


Abbildung 34: Gemittelte normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Mean Change from baseline, CFB) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender inhibierender Stimulation (qTBS 50ms/200ms)

Blau dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post1-3 gegenüber dem Ausgangswert (*baseline*), entsprechend einem Wert von 1 (Mean CFB post1-3). Der blaue Balken entspricht dem Effekt des inhibierenden Priming. Grün dargestellt ist die gemittelte normalisierte Änderung von post4-7 gegenüber dem Ausgangswert vor der zweiten inhibierenden Stimulation, entsprechend dem Wert von post3 (MeanCFpost3 post4-7). Der grüne Balken entspricht dem Effekt der inhibierenden Stimulation nach inhibierendem Priming. Es besteht ein signifikanter Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität ($p=0,035$ Mean CFB post1-3 vs. Mean CFpost3 post4-7) bei einer inhibierenden Stimulation (qTBS 50ms/200ms), der ein inhibierendes Priming vorausgeht (qTBS 50ms/200ms).

5 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit zeigt eine einem inhibierenden qTBS Priming-Protokoll folgende fazilitierende qTBS im Mittel einen signifikanten Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität, wie sie bei homöostatischen Mechanismen beschrieben ist. Eine inhibierende qTBS, der dasselbe inhibierende Priming-Protokoll (qTBS) vorausging, zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität, was in beiden Fällen Hinweise für homöostatische Metaplastizität sind. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Änderungen der kortikospinalen Exzitabilität, induziert durch qTBS, LTP- und LTD-ähnliche Plastizität am menschlichen primär-motorischen Kortex widerspiegeln. Zudem deuten sie darauf hin, dass mit der neuen hochfrequenten Stimulationsform der qTBS homöostatische Metaplastizität gemäß der BCM-Theorie am menschlichen primär-motorischen Kortex abgebildet werden kann.

Entsprechend der Charakteristika der homöostatischen Plastizität ist davon auszugehen, dass motorisches Lernen verbessert werden kann, wenn eine LTD-ähnliche Plastizität dem Lernprozess vorausgeht (Talelli and Rothwell, 2006, Müller et al., 2007). Aus diesem Grund könnten die Ergebnisse zum besseren Verständnis eines inhibierenden Primings mittels der neuen Stimulationsform qTBS (Jung et al., 2016) auf eine nachfolgende Intervention beitragen.

5.1 Einfluss eines qTBS LTD-Priming auf die Induktion nachfolgender LTP-ähnlicher Plastizität

Wir konnten in unserem Experiment zeigen, dass das LTD_{50/200}-Priming in einer signifikanten Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität resultierte (pre-post₁₋₃), wohingegen die nachfolgende Stimulation mittels qTBS zu einer LTP-ähnlichen Plastizität und damit zu einer Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität führte. Diese Änderung der Plastizität spiegelte sich ebenfalls an dem signifikanten Unterschied der gemittelten Abweichungen vom Ausgangswert (*Mean Change from baseline* CFB_{post1-3} vs. CF_{post3}_{post4-7}) wider.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die durch qTBS induzierte Plastizität homöostatischen Mechanismen unterliegt, wie sie in der BCM-Theorie beschrieben sind (s. 1.3.1.1). Gemäß der BCM-Theorie besteht die Annahme, dass ein hochfrequentes LTD-Priming (LTD_{50/200}) eine nachfolgende LTP-ähnliche Plastizität verstärkt. Ein LTD-Priming führt gemäß dieser Theorie zu einer reduzierten postsynaptischen Aktivität, was in einer Linksverschiebung der gleitenden Modifizierungsschwelle resultiert und dadurch die Induktion einer nachfolgenden LTP-ähnlichen Plastizität erleichtert bzw. verstärkt (Bienenstock et al., 1982). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein inhibierendes Priming mittels qTBS, was in einer Reduktion der kortikospinalen Exzitabilität resultiert, die kortikospinale Exzitabilität im Rahmen einer nachfolgenden LTP-ähnlichen Plastizität signifikant verstärken kann, was wir an einem Netto-Effekt von 0,6 mV in der normalisierten Änderung vom Ausgangswert (*Mean Change from baseline*) sehen

können (s. 4.1.4). Im Vergleich dazu konnte in bereits erhobenen Daten der Arbeitsgruppe (in dieser Arbeit nicht aufgeführt) mittels einer singulären qTBS LTP_{5/200} ein signifikanter Anstieg der MEP-Amplituden nachgewiesen werden, der bei einem Netto-Effekt von ca. 0,4 mV liegt (Jung et al., 2016).

Diese Ergebnisse erhärten die Vermutung, dass in unserem Experiment ein inhibierendes Priming in einer Verstärkung einer nachfolgenden LTP-ähnlichen Plastizität resultiert, was in Übereinstimmung mit der BCM-Theorie und homöostatischer Metaplastizität steht. Die Limitierung dieser Interpretation besteht darin, dass wir in unserem Experiment keinen direkten Vergleich einer qTBS LTP_{5/200} mit einem Kontroll-Priming (ohne nachweislichen Effekt) durchgeführt haben und (wie oben aufgeführt) den Netto-Effekt der normalisierten Änderung vom Ausgangswert mit dem Netto-Effekt des MEP-Amplitudenanstiegs vergleichen.

Die Effekte des LTD-Priming (post1-3) unserer Experimente stimmen überein mit bereits erhobenen Daten der Arbeitsgruppe (in dieser Arbeit nicht dargestellt), bei denen im Rahmen der qTBS LTD_{50/200} eine signifikante Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität über 60 Minuten nachgewiesen werden konnte. Die Experimente wurden entsprechend dem Studienprotokoll bei Jung et al. durchgeführt (Jung et al., 2016). Dass ein ISI von 50 ms (20 Hz) zu einer LTD-ähnlichen Plastizität führte, konnten Hamada et al. ebenfalls nachweisen, allerdings mit der QPS als Stimulationsform (Hamada et al., 2008). In anderen regulären rTMS-Studien wurde bei derselben Frequenz von 20 Hz (entsprechend einem ISI von 50 ms) jedoch eine Fazilitierung im Sinne einer LTP-ähnlichen Plastizität nachgewiesen (Pascual-Leone et al., 1994b, Maeda et al., 2000). Mutmaßliche Ursache für diesen Unterschied im Effekt und den bei ihnen mittels QPS beobachteten LTD-Effekt sahen Hamada et al. in der Anzahl der Stimuli pro *burst*, da die Gesamtanzahl der Stimuli und die Stimulationsintensität vergleichbar mit denen anderer Studien war (Maeda et al., 2000, Arai et al., 2007, Hamada et al., 2008). Sie kamen daher zu der Schlussfolgerung, dass die entscheidenden Faktoren für die Richtung und Dauer der beobachteten Effekte in ihren Experimenten das gewählte ISI sowie die Anzahl der Stimulationspulse pro *burst* waren (Hamada et al., 2008). Diese Beobachtungen könnten dafür sprechen, dass die Effekte der qTBS, bezogen auf eine singuläre Stimulation, denen der QPS ähnlicher sind als den Effekten der regulären rTMS. Ursächlich dafür ist möglicherweise die Gemeinsamkeit in der Abfolge der Stimuli im Rahmen von *bursts* versus Einzelstimuli.

Bezüglich des Einflusses eines inhibierenden Priming auf eine nachfolgende fazilitierende Stimulation konnten wir in unserem Experiment nachweisen, dass es zu einer signifikanten Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität nach der zweiten Stimulation kam. Gemäß der BCM-Theorie und unserer Hypothese sollte es nach vorausgegangener Reduktion der kortikospinalen Exzitabilität zu einem verstärkten Effekt einer nachfolgenden LTP-ähnlichen Plastizitätsinduktion kommen. Ob der Effekt tatsächlich verstärkt war, konnten wir in diesen Experimenten nicht abschließend beantworten, da hierfür ein direkter Vergleich mit einer singulären qTBS

LTP_{5/200ms} ohne vorausgegangenes inhibierendes Priming oder mit einem Kontroll-Priming notwendig gewesen wäre. Die Vermutung einer verstärkten LTP-ähnlichen Plastizität im Sinne homöostatischer Metaplastizität nach inhibierendem Priming besteht jedoch weiterhin. Hamada et al. verglichen in ihrer Studie beispielsweise immer den Effekt einer Stimulation mit und ohne vorausgehendem inhibierendem Priming, was direkt demonstrierte, inwieweit eine Stimulation durch ein inhibierendes Priming verstärkt oder sogar umgekehrt wird (Hamada et al., 2008). Dennoch lässt sich anhand der signifikanten Unterschiede der gemittelten Abweichung vom Ausgangswert mit unseren Ergebnissen erklären, dass es zu einem Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität nach inhibierendem Priming gekommen ist.

Die Ergebnisse von Hamada et al. unterstützen unsere Hypothese einer homöostatischen Interaktion zwischen einem inhibierenden Priming und einer nachfolgenden fasilitierenden Stimulation. Hamada et al. konnten mittels QPS als Stimationsform zeigen, dass ein kurzes Priming (QPS_{50ms}) über 10 Minuten, was mutmaßlich zur Reduktion der neuronalen Aktivität führte, in einer signifikanten Verstärkung einer nachfolgenden fasilitierenden Stimulation (QPS_{10ms}) resultierte (Hamada et al., 2008). Ihre Hypothese bestand ebenfalls gemäß der BCM-Theorie in der Linksverschiebung der gleitenden Modifizierungsschwelle (induziert durch das inhibierende Priming), was aus einer signifikanten Steigerung des Effekts einer nachfolgenden fasilitierenden Stimulation resultiert (Hamada et al., 2008).

Einige Unterschiede im Stimulations-Protokoll (Interburstintervall (IBI) bzw. Interquadripulsintervall (IQI), Stimulationspuls, Effekt des Primings) limitieren jedoch den direkten Vergleich der Ergebnisse von Hamada et al. mit unseren Ergebnissen, was im Folgenden kurz erläutert werden soll:

In unseren Experimenten wurde durch neue technische Möglichkeiten ein sehr kurzes und ultra-hochfrequentes IBI bzw. IQI von 200 ms appliziert (Jung et al., 2016), wohingegen Hamada et al. ein konstantes IBI bzw. IQI von 5 sec verwendeten (Hamada et al., 2008). Das in unseren Experimenten verwendete kurze und hochfrequente IBI von 200 ms ermöglicht erstmals aufgrund technischer Neuerungen eine sehr kurze und wirksame Stimulationsdauer von nur wenigen Minuten vs. etwa 30 Minuten wie bei Hamada et al (Hamada et al., 2008). Aus unserer Sicht ist diese erstmalige Möglichkeit der sehr kurzen und dennoch effektiven Stimulation ein wichtiger Punkt, den es zu berücksichtigen gilt, wenn es um die praktische Anwendung der qTBS im klinischen Alltag geht.

Der Stimulationspuls in unseren Experimenten war ein biphasischer Puls (s. 3.3.3 Pulswellenkonfiguration), wohingegen Hamada et al. im Rahmen der klassischen QPS einen monophasischen Puls verwendeten. Wir entschieden uns für die Wahl von biphasischen Pulsen, da bei diesen aufgrund der größeren abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale (MEP) und der niedrigeren motorischen Schwellen von einer höheren Wirksamkeit ausgegangen wird

(Niehaus et al., 2000). Der Grund für die höhere Wirksamkeit von biphasischen Pulsen könnte sein, dass durch den Polaritätswechsel des Pulses Netzwerke in unterschiedlichen kortikalen Schichten (Le Roux et al., 2006, Sommer et al., 2013) und andere Nervenfaserbündel gereizt werden (Pell et al., 2011, Sommer et al., 2013). Diese Befunde unterstützen unsere Entscheidung zur Wahl eines biphasischen Pulses im Rahmen der qTBS, um maximale Effekte erzielen zu können. Gegen diese Theorie der größeren Effektivität sprechen die Befunde von Arai et al., die in ihren Experimenten zeigen konnten, dass die Effekte einer monophasischen rTMS deutlich stärker als bei einer biphasischen rTMS waren (Arai et al., 2007), wobei auch hier der Unterschied in der Stimulationsform zu berücksichtigen ist.

In unseren Experimenten wurde eine Priming-Stimulation gewählt, die selbst einen direkt messbaren Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität hatte – in unserem Fall die Induktion einer LTD-ähnlichen Plastizität. Dies konnten wir anhand der signifikanten Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität nach inhibierendem Priming mit der qTBS LTD_{50/200} nachweisen. Bei Hamada et al. wurde als Priming eine QPS-Stimulation gewählt, die selbst keinen Effekt auf die MEP-Amplitudengröße hatte (Hamada et al., 2008). Wir wählten in unseren Untersuchungen ein Priming mit nachweislichem Effekt, um im Experiment eine möglichst dem klinikalltag-nahe Situation abzubilden.

Anhand einer potenziellen Therapieoptimierung mittels TMS bei Schlaganfall-Patienten soll der Hintergrund für dieses Konzept kurz erläutert werden. Obwohl eine niederfrequente rTMS im Rahmen einer motorischen Übung beim Gesunden die kortikospinale Aktivität in der stimulierten kortikalen Region supprimieren kann, besteht zeitgleich die Möglichkeit einer indirekten Aktivitätssteigerung in entfernteren Hirnregionen, wie z.B. homologen Kortexarealen der kontralateralen (nicht-stimulierten) Hemisphäre (Carey et al., 2006, Sohn et al., 2003). Verschiedene Studien an gesunden Probanden konnten zeigen, dass eine niederfrequente rTMS über dem primärmotorischen Kortex (M1) einer Hemisphäre die normale interhemisphärische Inhibition auf M1 der kontralateralen Hemisphäre unterdrücken kann. Diese Hemmung der interhemisphärischen Inhibition (Disinhibition) resultiert wiederum in einer gesteigerten kortikospinalen Exzitabilität der kontralateralen Hemisphäre (Kobayashi et al., 2004, Pal et al., 2005, Peinemann et al., 2004, Carey et al., 2006).

Bei Patienten mit einem Schlaganfall könnte man beispielsweise ein niederfrequente inhibierende rTMS an der intakten (ipsilateralen) Hemisphäre durchführen, um den Effekt einer motorischen Übung an der geschädigten (kontralateralen) Hemisphäre durch oben erläuterte Mechanismen zu potenzieren (Carey et al., 2006). Ähnliches Vorgehen könnte man sich in Zukunft auch mit einer qTBS vorstellen, weswegen es – wie am Beispiel des Schlaganfall-Patienten erläutert – aus unserer Sicht von großer Bedeutung ist, ein inhibierendes Priming auf den Effekt einer nachfolgenden Stimulation bzw. im klinischen Alltag einer nachfolgenden motorischen Übung zu untersuchen. Aus diesem Grund ist es unserer Ansicht nach sinnvoll, eine

Priming-Stimulation mit nachweislichem Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität zu wählen, da dies eher den klinischen Gegebenheiten entspricht als beispielsweise eine Kombination von zwei aufeinanderfolgenden motorischen Übungen oder der Kombination einer transkraniellen Stimulation mit einer nachfolgenden motorischen Übung.

Viele Studien zur Metaplastizität wurden ebenfalls mit konditionierenden Priming-Stimulationen durchgeführt, die selbst einen signifikanten Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität nachweisen (Iyer et al., 2003, Lang et al., 2004, Müller et al., 2007, Siebner et al., 2004); andere hingegen verwendeten eine Priming-Stimulation ohne Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität (Abraham and Huggett, 1997, Huang et al., 1992, Wang and Wagner, 1999, Hamada et al., 2009, Delvendahl et al., 2010, Siebner et al., 2004, Christie et al., 1995). In einer der Studien wird die Meinung vertreten, dass ein Priming ohne eigenständigen Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität, im Sinne einer Änderung der MEP-Amplitudengröße, metaplastische Prozesse beschleunigt (Abraham, 2008). Das Priming sollte laut Abraham et al., wie in seinem Review zur Metaplastizität beschrieben, nur den *state of readiness* zur Induktion einer nachfolgenden LTP- oder LTD-ähnlichen Plastizität beeinflussen. Bewirkt ein Priming beispielsweise selbst eine LTP-ähnliche Plastizität, so könne anschließend nicht eindeutig differenziert werden, ob das Ausbleiben einer nachfolgenden LTP-ähnlichen Plastizität im Anschluss an eine fazilitierende Stimulation aufgrund eines Sättigungseffektes besteht oder die weitere LTP-Induktion aktiv durch inhibitorische Mechanismen verhindert wird (Abraham, 2008).

Entscheidender als der direkte Nachweis einer Änderung auf die kortikospinale Exzitabilität bleibt der möglicherweise nicht objektivierbare, aber dennoch angenommene Effekt einer Priming-Stimulation. Ein erheblicher Einflussfaktor auf die Effekte einer Interaktion scheint hierbei der zeitliche Abstand zwischen einem Priming und der nachfolgenden Intervention zu sein, was im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

In unseren Experimenten wählten wir ein Zeitintervall von etwa 30 Minuten zwischen dem inhibierenden Priming und der nachfolgenden Intervention, wobei in der Zwischenzeit der Effekt des Primings (post1-3) aufgezeichnet werden konnte. Die Grundlage für das in unserer Arbeit gewählte Zeitintervall von etwas mehr als 30 Minuten bildeten die Untersuchungen von Müller-Dahlhaus et al. (Müller-Dahlhaus et al., 2015). Sie untersuchten systematisch die Interaktion von zwei PAS_{LTP} Stimulationen bei unterschiedlichen Zeitintervallen hinsichtlich ihrer metaplastischen Interaktionen. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine PAS_{LTP} durch ein PAS_{LTP} -Priming dann verstärkt werden konnte, wenn ein Zeitintervall von 30 Minuten zwischen beiden Stimulationen lag (Müller-Dahlhaus et al., 2015). Ursächlich für die Steigerung der kortikalen Exzitabilität nach vorausgegangenem LTP-Priming bei einem Zeitintervall von 30 Minuten sahen Müller-Dahlhaus et al. allerdings eine nicht-homöostatische Interaktion zwischen beiden Interventionen, wohingegen sie homöostatische Interaktion bei einem Zeitintervall von 60 und 180 Minuten annahmen (Müller-Dahlhaus et al., 2015). Im Gegensatz dazu konnten

wir bereits bei einem Zeitintervall von 30 Minuten wahrscheinlich eine homöostatische Interaktion zwischen den Stimulationen beobachten.

Beim Vergleich der Ergebnisse bezüglich der Effekte ist jedoch erneut der Unterschied in der Stimulationsform zu beachten. Bei Hamada et al., an deren Studie sich unsere Untersuchungen bezüglich der untersuchten Effekte anlehnte, wurden zwischen der Priming-Stimulation (10 Minuten) und der Test-Stimulation nur 20 MEPs (5 Minuten) aufgezeichnet (Hamada et al., 2008). Im Gegensatz dazu wählten wir in unseren Experimenten einen längeren Zeitraum zwischen dem Priming und der zweiten Intervention, in dem wir die Nachuntersuchungen durchführten (post1-3), was es uns wiederum ermöglichte, den Effekt des Primings auf die MEP-Amplitudengröße darzustellen. Dies war bei Hamada et al. nicht notwendig, da das Priming in deren Experimenten ohnehin keinen Einfluss auf die MEP-Amplitudengröße haben sollte, sondern nur die neuronale Aktivität senken und damit zu einer Linksverschiebung der gleitenden Modifizierungsschwelle führen sollte (Hamada et al., 2008). Der Unterschied im gewählten Zeitintervall zwischen Priming und Test-Stimulation könnte, neben den oben bereits erwähnten Punkten, ebenfalls ein limitierender Faktor für den direkten Vergleich der Ergebnisse unserer Experimente mit der Studie von Hamada et al. sein. Die Gesamtanzahl der Stimuli (1440) und damit die Anzahl der *bursts* (360) und die Stimulationsintensität ($AMT_{90\%}$) stimmen in unseren Experimenten hingegen mit den gewählten Parametern bei Hamada et al. überein.

Eine Pause zwischen zwei Interventionen lässt den kortikalen Netzwerken möglicherweise Zeit zur Konsolidierung, so dass diese im Anschluss an eine Änderung des *state of readiness* (Abraham, 2008) wieder "empfangsbereit" für eine weitere Intervention sind. Durch die zeitliche Pause ermöglicht man eventuell außerdem die ausreichende Ausbildung metaplastischer Effekte, um mit einer zweiten Intervention eine durch metaplastische Prozesse modifizierte Effektmaximierung (im Sinne einer modifizierten Hebb'schen Plastizität) zu erzielen (Abraham, 2008, Müller-Dahlhaus and Ziemann, 2014). Zudem könnte diese zeitliche Unterbrechung bei der klinischen Anwendung mehr Spielraum für therapeutische Interventionen ermöglichen. Dass das Zeitintervall zwischen der konditionierenden Priming-Stimulation und der Test-Stimulation daher großen Einfluss auf die homöostatische Interaktion und damit auf den jeweiligen kortikospinalen Effekt hat, konnte neben den Untersuchungen von Müller-Dahlhaus und Kollegen (Müller-Dahlhaus et al., 2015) bereits in einigen anderen Studien belegt werden (Gamboa et al., 2011, Monte-Silva et al., 2010, Hamada et al., 2008, Lang et al., 2004, Iyer et al., 2003, Fricke et al., 2011).

Ziel unserer Studie war es, unter anderem die qTBS hinsichtlich ihrer metaplastischen Effekte zu untersuchen und damit einen Beitrag zur klinischen Anwendung der qTBS als neue Stimulationsform zu leisten. Gemäß der BCM-Theorie müsste ein LTD-Priming zu einer Verbesserung einer nachfolgenden motorischen Übung führen. Inwieweit eine motorische Übung durch eine Priming-Stimulation beeinflussbar ist, wurde bereits mit der PAS als Stimulationsform

untersucht (Jung and Ziemann, 2009). Die Ergebnisse zeigten, dass ein inhibierendes PAS-Priming (PAS_{LTD}), das 90 Minuten vor einer motorischen Übung appliziert wurde, gemäß homöostatischer Interaktionen zu einer Verbesserung der motorischen Leistung führte (Jung and Ziemann, 2009).

In Anbetracht dieses Experimentes könnte man die Überlegung anstellen, ob der Zeitabstand nach einem LTD-Priming zur Induktion einer Steigerung der kortikospinalen Exzitabilität bzw. einer Optimierung der motorischen Fähigkeiten noch länger (z.B. 90 Minuten (Jung and Ziemann, 2009)) sein sollte. Möglicherweise benötigen die homöostatischen Mechanismen nach einem LTD-Priming noch mehr Zeit um sich zu entwickeln, so dass erst mit einem größeren Zeitabstand tatsächlich die homöostatische Interaktion zwischen zwei Stimulationen beobachtet werden kann. In unseren Experimenten gehen wir jedoch schon nach einem Zeitintervall von 30 Minuten von einer homöostatischen Interaktion der beiden Interventionen aus, was wir anhand der signifikanten Unterschiede in den gemittelten Änderungen zum Ausgangswert nachweisen konnten. In wieweit sich diese Befunde mittels qTBS im Rahmen einer Kombination eines inhibierenden Primings mit einer motorischen Übung reproduzieren lassen, ist bislang nicht untersucht.

Entgegen den oben aufgeführten Untersuchungen, die für einen zeitlichen Abstand zwischen zwei Stimulationen plädieren, gibt es jedoch auch Untersuchungen, die postulieren, dass eine Pause zwischen zwei Stimulationen zur Induktion homöostatischer Plastizität nicht zwangsläufig notwendig ist. In diesen Fällen resultierte eine reine Verlängerung der Stimulationsdauer in einer Effekturnkehr einer inhibierenden cTBS (Gentner et al., 2008, Gamboa et al., 2010).

All diese unterschiedlichsten Studien zeigen deutlich, dass es ein kritisches Zeitfenster für die Induktion homöostatischer Plastizität zwischen zwei Stimulationen gibt. Dabei gilt es zu beachten, dass dieses Zeitfenster für die unterschiedlichen Arten der nicht-invasiven Transkraniellen Stimulationen divergieren könnte (Karabanov et al., 2015). Eine systematische Untersuchung zu variablen Zeitintervallen und deren Effekte auf die homöostatische Interaktion mittels qTBS gibt es bislang nicht.

Der erste Teil der in dieser Arbeit aufgeführten Hypothese besagt, dass die Kombination von hochfrequenter $LTD_{50/200}$ und nachfolgender $LTP_{5/200}$ aufgrund funktional verbundener kortikaler Netzwerke starken homöostatischen Effekten unterliegt und gemäß der BCM-Theorie zu einer verstärkten LTP-ähnlichen Plastizität führt (Bienenstock et al., 1982). Neben den bereits aufgeführten Befunde von Hamada et al. zur Untersuchung von metaplastischen Effekten mittels QPS (Hamada et al., 2008) gibt es viele andere Studien, die den Effekt eines inhibierenden Priming auf eine nachfolgende fazitätierende Stimulation untersucht haben (Hamada et al., 2008, Hamada et al., 2009, Murakami et al., 2012, Müller et al., 2007, Lang et al., 2004, Opie et al., 2017). Zunächst soll, aufgrund der Anlehnung unserer Experimente an diese

Stimulationsformen, nach den bereits beschriebenen Befunden mittels QPS (Hamada et al., 2008) auf Experimente mittels TBS eingegangen werden. Weiter unten wird auf Untersuchungen zu homöostatischen Effekten eines inhibierenden Priming auf eine nachfolgende fazilitierende Stimulation mittels anderen Stimulationsformen eingegangen.

In einer der Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine inhibierende Priming-TBS (cTBS) den Effekt einer nachfolgenden fazilitierenden TBS (iTBS) verstärken konnte (Murakami et al., 2012). Diese Ergebnisse unterstützen – unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Stimulationsformen und Protokollcharakteristika – die Befunde unserer Arbeit bezüglich der Effekte, in der das inhibierende Priming mittels qTBS ($LTD_{50/200}$) ebenfalls zu einer Zunahme der kortikalen Exzitabilität durch eine nachfolgende fazilitierende Stimulation ($LTP_{5/200}$) führte. Die Befunde erhärten den Verdacht homöostatischer Metaplastizität am menschlichen motorischen Kortex (Murakami et al., 2012). Die zellulären Mechanismen, die diesen Beobachtungen zugrunde liegen, sind bislang noch vage (Murakami et al., 2012). Im Tierexperiment konnte am visuellen Kortex gezeigt werden, dass das Verhältnis von NR2A/B-Untereinheiten des NMDA-Rezeptors und der damit verbundenen Calcium-Ladung essenzielle Bestandteile bei der Entstehung von metaplastischen Effekten sind, wobei ein niedrige neuronale Aktivität zu einem geringen Verhältnis führt und daher die Induktion einer LTP wahrscheinlicher wird (Philpot et al., 2007, Murakami et al., 2012). Ob dieser zelluläre Erklärungsansatz auch auf den menschlichen motorischen Kortex und unsere Befunde der homöostatischen Interaktion mittels qTBS übertragen werden können, ist noch nicht geklärt. Eine weitere Fragestellung, nämlich ob die mittels qTBS induzierten metaplastischen Effekte durch beispielsweise NMDA-Rezeptor-/ oder Calcium-Antagonisten modifizierbar sind, ist bislang ebenfalls noch nicht untersucht worden.

Eine Besonderheit der Studie von Murakami et al. war die Variabilität in der Stimulationsintensität des Primings. Dabei konnten sie feststellen, dass die beobachteten homöostatischen Effekte bei der höheren Priming-Intensität ausgeprägter waren. Dies war jedoch nicht für die Interaktion von zwei cTBS-Protokollen zutreffend, bei der der Effekt auf die SICI nur bei der geringeren Priming-Intensität signifikant war (Murakami et al., 2012). Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Überlegung angestellt werden, ob die TMS-induzierten Effekte durch einen weiteren Einflussfaktor – nämlich die Stimulationsintensität des Primings – beeinflusst werden können. Als Stimulationsintensität wurde in unseren Experimenten sowohl beim Priming als auch bei der zweiten Intervention eine Intensität von $AMT_{90\%}$ gewählt. Die niedrigere Stimulationsintensität wurde aus Sicherheitsgründen gewählt und um zu gewährleisten, dass es sich bei den MEP-Aufzeichnungen tatsächlich um kortikale neuroplastische Veränderungen handelt (Rothkegel et al., 2010). Selbst durch diese niedrige Stimulationsintensität konnten wir sowohl mit dem Priming als auch mit der zweiten Intervention signifikante Effekte erzielen, so dass die Intensität von $AMT_{90\%}$ aus unserer Sicht, zumindest im Rahmen der Stimulation mittels qTBS, ausreichend erscheint.

Auch in anderen Studien scheint die Anzahl der Stimuli pro *burst* von größerer Bedeutung für die Stärke der Plastizitätsinduktion als die Stimulationsintensität zu sein, was bei dem Vergleich einer Doppelpuls- mit einer Quadripuls-Stimulation beobachtet werden konnte (Hamada et al., 2007). Dass die Stimulationsintensität unabhängig von metaplastischen Effekten jedoch großen Einfluss auf die Induktion von Plastizität hat, konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden (Fitzgerald et al., 2002, Quartarone et al., 2005). Diese Befunde weisen womöglich daraufhin, dass bei einer Stimulationsform mit mehreren Pulsen pro *burst* (wie z.B. TBS, QPS, qTBS) geringere Stimulationsintensitäten zur Induktion eines gewünschten Effektes notwendig sind im Vergleich zu Stimulationsformen mit singulären Pulsen. Die möglicherweise geringere notwendige Stimulationsintensität im Rahmen der qTBS ist ein weiterer Faktor, der die qTBS zu einer sicheren Stimulationsmethode macht und daher in der klinischen Anwendung einsetzbar sein könnte.

Künftige Untersuchungen zur qTBS müssen zeigen ob und inwieweit die metaplastischen Effekte der durch höhere bzw. niedrigere Stimulationsintensitäten verstärkt werden könnten. Bezüglich der klinischen Anwendung ist es durchaus denkbar, dass die Stimulationsintensität und/oder -frequenz entsprechend des gewünschten Effektes variiert werden könnte (Fung and Robinson, 2014, Goldsworthy et al., 2012b, Doeltgen and Ridding, 2011). In diesen Studien wird vorgeschlagen, die Intensität und/oder Frequenz für die Induktion einer LTP-ähnlichen Plastizität zu erhöhen und im Gegensatz dazu bei der Induktion einer LTD-ähnlichen Plastizität zu verringern (Fung and Robinson, 2014, Goldsworthy et al., 2012b, Doeltgen and Ridding, 2011). Zukünftige Studien müssen klären, inwieweit bei der qTBS tatsächlich die Stimulationsintensität als vielmehr die Anzahl der Stimuli pro *burst* entscheidend für die Induktion homöostatischer Effekte ist.

Möglicherweise unterliegen die klassische monophasische QPS (Hamada et al., 2008), die TBS (Huang et al., 2005) und die biphasische qTBS unterschiedlichen Gesetzen für die Induktion von homöostatischer Plastizität, denn aufgrund mehrerer Unterschiede in den Stimulations-Charakteristika können die plastizitätsinduzierten Effekte nicht auf eine singuläre Eigenschaft der qTBS zurückgeführt werden (Jung et al., 2016).

Bei den Untersuchungen zur homöostatischen Metaplastizität gibt es Studien, in denen neben der TBS, QPS und qTBS auch andere Stimulationsformen gewählt wurden, um homöostatische Effekte darzustellen (Müller et al., 2007, Opie et al., 2017, Lang et al., 2004).

In einer weiteren Studie zur Metaplastizität wurden beispielsweise zwei PAS-Protokolle miteinander kombiniert, wobei gezeigt werden konnte, dass die kortikale Exzitabilität nach einer fazilitierenden PAS_{LTP} in Kombination mit einem inhibierenden PAS_{LTD} -Priming in seiner Größe und Dauer gesteigert werden konnte. Die Steigerung des Effekts war jedoch – im Vergleich zur PAS_{LTP} geprimed mit $PAS_{CONTROL}$ oder allein – nur gering und nicht signifikant (Müller et al.,

2007). Dieser nicht-signifikante Effekt wurde zurückgeführt auf einen Sättigungseffekt (*ceiling effect*), da die Probanden, die bereits in der ersten Sitzung (PAS_{LTP}) ohne Priming einen starken und signifikanten Anstieg in der kortikospinalen Exzitabilität zeigten, diesen in der zweiten Sitzung mit inhibierendem Priming (PAS_{LTD}) nicht weiter ausdehnen konnten (Müller et al., 2007). Dennoch sind die Ergebnisse konform mit der Hypothese der BCM-Theorie, bei der man nach inhibierendem Priming eine verstärkte LTP-ähnlichen Plastizität erwartet (Müller et al., 2007).

Die Befunde von Müller et al. bezüglich des Effekts eines inhibierenden Primings auf eine nachfolgende fazilitierende Stimulation unterstützen die Ergebnisse unserer Arbeit im Sinne einer homöostatischen Interaktion. Ein entscheidender Unterschied zu unseren Experimenten ist die Stimulationsform und das Fehlen einer Kontrollgruppe, weswegen uns ein Vergleich der LTP-ähnlichen Plastizität nach inhibierendem bzw. Kontroll-Priming nicht möglich ist. In zukünftigen Experimenten zu qTBS-induzierten metaplastischen Effekten könnte man den Effekt eines Kontroll-Primings (ohne eigenständigen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit) mit dem eines Test-Primings (mit Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität) vergleichen. So würde man in der Test- und der Kontroll-Gruppe gleiche Bedingungen bezüglich der Gesamtanzahl an Stimuli schaffen, da auch diese Einfluss auf die Induktion von Plastizität hat (Maeda et al., 2000).

In einer ähnlichen Studie wurden ebenfalls zwei PAS-Stimulationen miteinander kombiniert, wobei in diesem Fall das inhibierende Priming (PAS_{LTD}) nicht zu einem gesteigerten Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität einer nachfolgenden fazilitierenden Stimulation (PAS_{LTP}) führte (Opie et al., 2017). Zwischen den beiden Stimulationen, deren Applikation mit einem zeitlichen Abstand von 10 Minuten erfolgte, wurden nach der Priming-Stimulation 10 MEPs aufgezeichnet, wobei kein Effekt auf die kortikospinale Aktivität nach inhibierendem Priming (PAS_{LTD}) nachgewiesen werden konnte. Eine Erklärung für die nicht-homöostatische Interaktion sahen Opie et al. in der einmaligen Messung von 10 MEP 5 Minuten nach der ersten Intervention, mit der daraus folgenden Vermutung, dass der erwartete Effekt des Primings noch nicht ausreichend ausgebildet gewesen sein könnte (Opie et al., 2017). Andere Erklärungsansätze sehen sie in der generell schwächeren oder sogar ineffektiven Wirkung einer PAS_{LTD} (Rajji et al., 2011), in nicht-homöostatischen Effekten (z.B. Aktivierung der Gruppe 1 metabotropen Glutamat-Rezeptoren) (Abraham, 2008) oder in der großen Variabilität bei der kortikospinalen Exzitabilität, die durch die Aufzeichnung der MEP-Amplitudengröße gemessen wird (Opie et al., 2017, Goldsworthy et al., 2016). Goldsworthy et al. konnten in ihren Experimenten nämlich nachweisen, dass ein Minimum zwischen 20 und 30 Stimuli notwendig war, um die Inner- und Intersession Reliabilität bezüglich der momentanen kortikalen Exzitabilität zu gewährleisten (Goldsworthy et al., 2016). Die Aufzeichnung von 10 MEP könnte folglich zu gering sein, um die Reliabilität zu garantieren (Opie et al., 2017).

Diese Befunde unterstützen unsere Entscheidung zu einem zur Wahl eines längeren Zeitintervalls (30 Minuten) zwischen den Interventionen und zum andern zur Aufzeichnung von 20 MEP pro Nachuntersuchung, was im Rahmen unserer Studie mittels qTBS ausreichend war, um die induzierten Effekte zu dokumentieren. Ein weiteres Ziel der Studie von Opie et al. war die Untersuchung der Unterschiede bezüglich des Effekts bei jungen (22.9 ± 0.5 Jahre) und bei alten (70.8 ± 1.6 Jahre) Probanden. Es konnte gezeigt werden, dass die PAS-induzierte Plastizität bei den alten im Vergleich zu den jungen Probanden geringer war. Diesen Befund führten sie zurück auf eine altersabhängige Reduktion der Plastizitäts-Antwort (Opie et al., 2017). Inwieweit die qTBS als neue Stimulationsform bei älteren Probandengruppen oder krankheitsbedingten Aberrationen der kortikospinalen Exzitabilität einen Effekt erzielt, ist bislang nicht untersucht und sollte insbesondere im Hinblick auf die klinische Anwendung (z.B. bei Schlaganfallpatienten) Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein. In Anlehnung an die Befunde von Opie et al. könnte es zudem interessant sein, die plastizitätsinduzierenden Effekte der qTBS an Kindern mit spastischer Cerebralparese im Vergleich zu älteren Patienten mit einem Schlaganfall zu untersuchen.

In anderen Experimenten zur Metaplastizität, die mittels tDCS durchgeführt wurden, konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Induktion einer LTP-ähnlichen Plastizität (fazilitierenden $rTMS_{5Hz}$) nach LTD-Priming (kathodale t-DCS) im Sinne einer homöostatischen Interaktion deutlich verstärkt war (Lang et al., 2004). Der Unterschied zu unseren Experimenten bestand darin, dass die zweite Intervention ($rTMS_{5Hz}$) allein zu keinerlei Änderung der kortikospinalen Erregbarkeit führte und nur in Kombination mit einem inhibierenden (tDCS)-Priming in einer Steigerung der Exzitabilität resultierte (Lang et al., 2004). Diese Ergebnisse sind eindrücklich, da eine Stimulation, die selbst keinen Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität hatte, nach inhibierendem Priming sogar einen sehr starken Effekt zeigte.

Nach unserem Kenntnisstand besteht in der Fachwelt noch kein Konsensus bezüglich der Definition einer "Verstärkung" eines beobachteten Effekts durch vorausgegangenes Priming. Über zahlreiche Studien hinweg bestehen deutliche Unterschiede bezüglich der Signifikanz-Bestimmung einer Änderung der MEP-Amplitudengröße und damit einer Änderung der kortikospinalen Exzitabilität. In einer Studie wird bereits eine minimale Änderung der MEP-Amplituden im Vergleich zu den Ausgangswerten als Potenzierung oder Depression gewertet (Hamada et al., 2013). In anderen Studien hingegen wird erst von einer Potenzierung oder Depression gesprochen, wenn die Änderung im Vergleich zu den Ausgangswerten mindestens 10% (Hinder et al., 2014) oder sogar 20% (Goldsworthy et al., 2014a) beträgt. Wie oben bereits erwähnt, konnte in unserem Experiment aufgrund des fehlenden Vergleichs zu einer Kontrollgruppe nicht endgültig geklärt werden, ob der Effekt einer fazilitierenden Stimulation nach inhibierendem Priming tatsächlich verstärkt war. Zudem müsste im Anschluss daran diskutiert

werden, ab welcher Änderungsrate tatsächlich von einer "Verstärkung" ausgegangen werden kann.

Einige Studien konnten zeigen, dass die Induktion von Plastizität durch nicht-invasive Hirnstimulation sehr variabel ist, was sowohl für die TBS (Hamada et al., 2013) als auch für die QPS (Simeoni et al., 2016) nachgewiesen werden konnte (Jung et al., 2016). Aus diesem Grund könnte argumentiert werden, dass diese Variabilität für die qTBS als neue Stimulationsform ebenso zutreffen könnte (Jung et al., 2016). Um die Möglichkeit eines zufällig beobachteten Effektes zu minimieren, versuchten wir (in Anlehnung an Jung et al.), die Messungen zur selben Tageszeit durchzuführen, um den potenziellen Einfluss circadianer Effekte zu minimieren (Sale et al., 2008, Sale et al., 2007). Zudem leiteten wir die MEP-Amplituden parallel an zwei Arealen ab (s. 3.3.5 Elektromyographie), um topographische Effekte an einem weiter entfernten Areal als dem eigentlichen Stimulationsareal auszuschließen (Daten in der vorliegenden Arbeit nicht veröffentlicht) (Jung et al., 2016).

Ein möglicherweise limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit liegt in der kleinen Stichprobenzahl beider Experimente mit $N = 9$. Es gibt jedoch Experimente, in denen selbst mit einer kleinen Stichprobe klare und reproduzierbare Effekte einer Plastizitätsinduktion mittels nicht-invasiver Hirnstimulation erzielt werden konnten (Lang et al., 2004, Siebner et al., 2004, Jung et al., 2016).

5.2 Einfluss eines qTBS LTD-Priming auf die Induktion nachfolgender LTD-ähnlicher Plastizität

Die zweite Hypothese besagt, dass ein hochfrequentes LTD-Priming ($LTD_{50/200}$) gemäß der BCM-Theorie (s. 1.3.1.1) eine nachfolgende $LTD_{50/200}$ verringern bzw. verhindern muss. Ein LTD-Priming führt im Experiment zu einer niedrigen postsynaptischen Aktivität, was in einer Linksverschiebung der gleitenden Modifizierungsschwelle resultiert und dadurch die Induktion einer nachfolgenden LTD-ähnlichen Plastizität erschwert bzw. verhindert. Eine zweite inhibierende Stimulation führt bei der homöostatischen Metaplastizität nicht zu einer weiteren Reduktion in der kortikospinalen Erregbarkeit, sondern gemäß homöostatischer Gesetze wieder zu einer Steigerung der kortikospinalen Exzitabilität in Richtung der Ausgangswerte (*shift to baseline*), um in dieser Weise das neuronale Gleichgewicht aufrechtzuerhalten.

In unserem Experiment führte eine inhibierende qTBS, der dasselbe inhibierende Priming-Protokoll (qTBS) vorausging, zu einem signifikanten Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität, was im Einklang mit homöostatischen Effekten im Sinne der BCM-Theorie steht. Wir konnten in unserem Experiment nachweisen, dass das $LTD_{50/200}$ -Priming in einer signifikanten Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität resultierte (pre-post₁₋₃). Die zweite inhibierende Intervention führte hingegen nicht zu einer weiteren Abnahme in der kortikospinalen Erregbarkeit,

sondern resultierte in deren Zunahme, im Sinne eines *shift to baseline*, was für ein homöostatisches Gleichgewicht zwischen den beiden Interventionen spricht. Diese Änderung der Plastizität spiegelte sich ebenfalls an dem signifikanten Unterschied der gemittelten Abweichungen vom Ausgangswert (*Mean Change from baseline* $CFB_{\text{post1-3}}$ vs. $CF_{\text{post3post4-7}}$) wider. Die Befunde sprechen für eine homöostatische Interaktion der beiden inhibierenden Stimulationen und unterstützen damit die von uns aufgestellte Hypothese.

Einige Studien zu metaplastischen Effekten zwischen zwei identischen Stimulationen über M1 berufen sich auf homöostatische Metaplastizität (Müller et al., 2007, Gamboa et al., 2011, Goldsworthy et al., 2012a, Goldsworthy et al., 2014b, Monte-Silva et al., 2013, Monte-Silva et al., 2010, Murakami et al., 2012, Mastroeni et al., 2013, Fricke et al., 2011, Hamada et al., 2008) zit. aus (Müller-Dahlhaus et al., 2015). Im folgenden Abschnitt werden nur die Ergebnisse von Experimenten besprochen, in denen zwei inhibierende Stimulationen miteinander kombiniert wurden. Diese wurden zum Teil mit der gleichen Stimulationsform für das Priming und die zweite Intervention durchgeführt, aber auch mit unterschiedlichen Stimulationsformen. Zunächst sollen Untersuchungen besprochen werden, die mittels QPS oder TBS durchgeführt wurden, da aus diesen beiden Stimulationsformen die neue Quadripuls-Thetaburst-Stimulation (qTBS) entstanden ist.

Bei unseren Experimenten, in denen der Effekt eines inhibierenden $LTD_{50/200}$ -Priming mittels qTBS auf eine nachfolgende Stimulation untersucht wurde, ließ sich – vergleichbar zu Hamada et al., die ähnliche Experimente mittels der QPS anstellten (Hamada et al., 2008) – im Rahmen einer nachfolgenden inhibierenden Stimulation ($LTD_{50/200}$) eine Effekturnkehr im Sinne eines *shift to baseline* darstellen. Bei der Studie mittels QPS, an die unsere Experimente angelehnt sind, konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass ein inhibierendes $QPS_{50\text{ms}}$ -Priming zu einer Effekturnkehr der nachfolgenden inhibierenden QPS führte (Hamada et al., 2008).

Diese mittels QPS erhobenen Beobachtungen stimmen bezüglich der Effekte gemäß der BCM-Theorie mit den qTBS-Ergebnissen unserer Experimente überein. Die Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität nach inhibierendem Priming repräsentierte sich in unseren Experimenten als Zunahme der Amplitudengröße (MEP) im Sinne eines *shift to baseline*, bei Hamada et al. sogar in der Induktion einer LTP-ähnlichen Plastizität (Hamada et al., 2008). Es bleibt weiterhin offen, inwiefern die QPS-Untersuchungen von Hamada et al. tatsächlich mit unseren qTBS-Ergebnissen verglichen werden dürfen, da einige Stimulationscharakteristika, wie oben bereits beschrieben, unterschiedlich sind (siehe Kapitel 5.1).

Ein weiterer Unterschied bei der Kombination von zwei inhibierenden Stimulationen liegt bei Hamada et al. in den gewählten Interstimulusintervallen bei der zweiten Intervention ($QPS_{30\text{ms}}$ und $QPS_{100\text{ms}}$) (Hamada et al., 2008) vs. qTBS $LTD_{50/200}$ in unseren Experimenten. Zudem differiert bei Hamada et al. das gewählte Interstimulusintervall im Priming von dem in der

nachfolgenden Stimulation (QPS_{50ms} und QPS_{30ms} bzw. QPS_{100ms}) (Hamada et al., 2008). In unseren Experimenten ist bei der Kombination von zwei inhibierenden Stimulationen das Interstimulusintervall von 50 ms sowohl beim Priming als auch der nachfolgenden Stimulation konstant ($qTBS LTD_{50/200}$ und $qTBS LTD_{50/200}$).

Eine Schlussfolgerung, die Hamada et al. in ihren Experimenten zur QPS zogen, lautete, dass die QPS vorwiegend die exzitatorischen und weniger die inhibitorischen Regelkreise des primärmotorischen Kortex beeinflusst (Hamada et al., 2008). Ihre Erklärung hierfür lag in der fehlenden Änderung der SICI (*short intracortical inhibition*)-Werte, von denen angenommen wird, dass sie die GABAerge inhibitorische Funktion des motorischen Kortex darstellt (Kujirai et al., 1993, Ziemann et al., 1996a, Ziemann et al., 1996b, Hamada et al., 2008). Aus diesem Grund gingen sie davon aus, dass für die Änderungen der kortikospinalen Exzitabilität nicht die Modulation durch das GABAerge System verantwortlich war (Hamada et al., 2008). Inwieweit und ob die $qTBS$ Einfluss auf das GABAerge-System nimmt, können wir mit unseren Ergebnissen nicht beantworten, da im Rahmen der Experimente keine Messungen zur SICI und SICF (*short intracortical facilitation*) erhoben wurden.

Die Befunde von Hamada et al. mittels QPS am primärmotorischen Kortex ließen sich mit einem Priming am supplementär motorischen Kortex reproduzieren (Hamada et al., 2009). In beiden Versuchsreihen der vorliegenden Arbeit zur Metaplastizität mittels $qTBS$ konnte keine signifikante Änderung der motorischen Schwelle in Ruhe (RMT) über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg nachgewiesen werden. Von der RMT wird wiederum angenommen, dass sie die Membranexzitabilität der postsynaptischen Neurone darstellt (Hamada et al., 2008, Mavroudakis et al., 1994, Mavroudakis et al., 1997, Ziemann et al., 1996b, Chen et al., 1997b). Daraus lässt sich wiederum schließen, dass die Änderung der Membranexzitabilität, die Einfluss auf motorisches Lernen haben soll (Woody et al., 1991, Aou et al., 1992), möglicherweise nicht der entscheidende Mechanismus für die $qTBS$ -induzierte Plastizität ist, was Hamada et al. anhand deren Ergebnisse zur QPS rückschließen (Hamada et al., 2008, Hamada et al., 2007).

Aufgrund der unveränderten RMT im Rahmen der QPS ist daher davon auszugehen, dass die QPS-induzierte Plastizität synapsen-spezifisch ist (Hamada et al., 2008, Hamada et al., 2009). Diese Befunde könnten dafür sprechen, dass die $qTBS$ -induzierten Effekte, die in der vorgelegten Arbeit ebenso wenig zu einer Änderung der RMT führten, ebenfalls synapsen-spezifisch sind.

In einer weiteren Studie zur homöostatischen Interaktion von zwei inhibierenden Stimulationen wurden zwei $cTBS$ -Protokolle miteinander kombiniert, was in einer Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität nach der zweiten Stimulation resultierte (Murakami et al., 2012). Eine singuläre $cTBS$ führte in deren Experiment zu einer LTD-ähnlichen Plastizität, die bei der Kombination

mit einem cTBS-Priming in einer Zunahme der kortikspinalen Exzitabilität resultierte. Erfolgte ein cTBS-Priming vor einer iTBS (entsprechend Experiment 1 dieser Arbeit, LTD → LTP, s. 5.1), so resultierte dies bei Murakami et al. in einer Steigerung der MEP-Amplituden im Vergleich zu einer singulären iTBS ohne Priming (Murakami et al., 2012). Dass die Kombination von zwei identischen Stimulationen (cTBS und cTBS) den Effekt der zweiten Stimulation unterdrückt und bei der Kombination von zwei unterschiedlichen Stimulation (cTBS und iTBS) den Effekt der zweiten Stimulation verstärkt, entspricht der Idee einer homöostatischen Metaplastizität im menschlichen primärmotorischen Kortex (Murakami et al., 2012).

Die erhobenen Befunde unterstützen den bei unseren Experimenten beobachteten Effekt eines *shift to baseline* nach einer zweiten inhibierenden Stimulation und in Experiment 1 die Steigerung der LTP-ähnlichen Plastizität nach inhibierendem Priming, was in beiden Experimenten unsere Hypothese der homöostatischen Metaplastizität unterstützt. Auch hier sind die Unterschiede in der Stimulationsmethode (TBS vs. qTBS), der *burst*-Frequenz (50 Hz vs. 20 Hz), der Gesamtanzahl an Stimuli (600 vs. 1440), dem Zeitabstand zwischen den Stimulationen (15 min vs. 30 min) und der Stimulationsintensität (TBS_{70%AMT} vs. qTBS_{90%AMT}) beim Vergleich und der Interpretation der Effekte zu berücksichtigen.

In einer anderen Studie wurde ebenfalls der Effekt eines inhibierenden Priming auf eine nachfolgende fazilitierende oder inhibierende Stimulation mittels cTBS untersucht (Mastroeni et al., 2013). In dieser Studie ließ sich die Hypothese von homöostatischen Mechanismen mittels TBS bestätigen (Mastroeni et al., 2013). Bei der Kombination von zwei inhibierenden cTBS-Stimulationen konnte nach der ersten Stimulation ein signifikanter Abfall in der kortikspinalen Exzitabilität beobachtet werden, wohingegen eine weitere Abnahme der MEP-Amplitudengröße nicht erzielt werden konnte und sich damit die Exzitabilität nach der zweiten Stimulation nicht von den *baseline*-Werten unterschied (Mastroeni et al., 2013). Diese Beobachtungen unterstützen die Ergebnisse unserer Experimente, bei denen nach der zweiten inhibierenden qTBS (LTD_{50/200}) ebenfalls ein *shift to baseline* nachgewiesen werden konnte.

In Anbetracht der signifikanten Änderung der gemittelten Abweichung vom Ausgangswert in unseren Experimenten können ähnliche Beobachtungen bezüglich der Effekte eines inhibierenden Primings auf eine nachfolgende inhibierende Stimulation mittels qTBS gemacht werden. Erfolgte ein inhibierendes cTBS-Priming vor einer fazilitierenden iTBS (entsprechend Experiment 1 dieser Arbeit, qTBS LTD_{50/200} und LTP_{5/200}), konnte im Vergleich zu einer singulären iTBS eine deutliche Zunahme in der MEP-Amplitudengröße verzeichnet werden (Mastroeni et al., 2013). Die Ergebnisse sind laut Mastroeni et al. in Übereinstimmung mit den Regeln der BCM-Theorie zur homöostatischen Metaplastizität (Mastroeni et al., 2013). Auch in diesem Fall sind die Unterschiede der Experimente, wie oben bereits erwähnt, zu berücksichtigen: Stimulationsfrequenz (50 Hz vs. 20 Hz), Gesamtzahl der Stimuli (600 vs. 1440), Stimulationsintensität (AMT_{80%} vs. AMT_{90%}). Eine entscheidende Gemeinsamkeit zu dieser Studie liegt

jedoch in dem (häufig relevanten, siehe 5.1) gleich gewählten Zeitintervall zwischen den Stimulationen (jeweils 30 Minuten).

In anderen Studien zum Einfluss eines inhibierenden Priming auf eine nachfolgende inhibierende Stimulation wurden zwei unterschiedliche Stimationsformen gewählt (cTBS-Priming und inhibierende PAS_{10ms}) (Ni et al., 2014). Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass das inhibierende Priming, was selbst keinen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit hatte, zu einer Effekturnkehr der nachfolgenden inhibierenden PAS in Richtung einer LTP-ähnlichen Plastizität führen kann (Ni et al., 2014). Einen Erklärungsansatz sehen sie in der verringerten SICI nach inhibierendem Priming und damit weniger Einfluss GABAerger Regelkreise, was zur Induktion einer LTP-ähnlichen anstatt LTD-ähnlicher Plastizität führte (Ni et al., 2014). Ob dieser inhibierende Effekt der GABAergen Regelkreise in unseren Experimenten mittels qTBS beeinflusst wurde, können wir aufgrund der bislang unbekanntem Wirkung der qTBS auf die SICI nicht beantworten.

In einer anderen Untersuchung wurde neben zwei unterschiedlichen Stimationsformen (rTMS_{1Hz} (LTD) und PAS) auch an zwei unterschiedlichen Kortexarealen stimuliert (rTMS-Priming am prämotorischen Kortex, PAS am primärmotorischen Kortex) (Pötter-Nerger et al., 2009). Sie konnten zeigen, dass durch das inhibierende Priming (rTMS_{1Hz}) die üblicherweise inhibierende PAS in einer gesteigerten kortikospinalen Erregbarkeit resultierte (Pötter-Nerger et al., 2009). Die Beobachtungen entsprechen der BCM-Theorie (Pötter-Nerger et al., 2009) und unterstützen, zumindest in Bezug auf den gewünschten homöostatischen Effekt, die Beobachtungen in unseren Experimenten. Aufgrund der langanhaltenden Reduktion der kortikospinalen Exzitabilität nach inhibierendem rTMS-Priming und der Umkehr dieser nach der zweiten Intervention gehen sie nicht nur von einem spontanen Abklingen der Effekte aus, sondern tatsächlich von einer homöostatischen Interaktion (Pötter-Nerger et al., 2009). Sie konnten mit ihren Experimenten zeigen, dass homöostatische Metaplastizität selbst bei zwei unterschiedlichen Stimationsformen mit unterschiedlichen Signalwegen und Stimationsorten induziert werden kann (Pötter-Nerger et al., 2009). Diese Erkenntnis stimmt überein mit den Befunden einer homöostatischen Interaktion mittels QPS bei Hamada et al., wobei sowohl am supplementär-motorischen Kortex als auch primärmotorischen Kortex stimuliert wurde (Hamada et al., 2009).

Bei den Befunden unserer Ergebnisse gehen wir von homöostatischer Interaktion innerhalb gleicher Signalwege aus, da zwei identischen Stimulationen am selben Ort miteinander kombiniert wurden. Dennoch zeigen diese beiden Studien, dass die Induktion homöostatischer Metaplastizität weitaus komplexer ist, da die Effekte durch intrakortikale Netzwerke sowohl von sensorischen als auch von prämotorischen Kortexarealen beeinflusst werden (Hamada et al., 2009, Pötter-Nerger et al., 2009). Zudem kann die induzierte Plastizität eine Änderung der Exzitabilität in den Interneuronen als auch in den kortikospinalen Neuronen hervorrufen, so

dass häufig nicht abschließend geklärt werden kann, auf welcher Ebene genau die homöostatische Interaktion stattgefunden hat (Pötter-Nerger et al., 2009). Inwieweit die qTBS Einfluss auf die Interneurone oder direkt die kortikospinalen Neurone hat, lässt sich auch anhand unserer Ergebnisse nicht beantworten.

In einer weiteren Studie zur homöostatischen Interaktion zweier inhibierender Interventionen wurde eine Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) mit einer rTMS kombiniert (Siebner et al., 2004). Sie unterstützen ebenfalls die Hypothese zur Existenz homöostatischer Mechanismen am primärmotorischen Kortex, die zur Stabilisierung der kortikospinalen Exzitabilität im Sinne eines homöostatischen Gleichgewichts beitragen. Eine inhibierende kathodale-tDCS resultierte in einer gesteigerten kortikospinalen Erregbarkeit einer nachfolgenden rTMS_{1Hz} (Siebner et al., 2004). Die inhibierende kathodale-tDCS führte zu einer niedrigen postsynaptischen Aktivität (entsprechend einer Linksverschiebung der gleitenden Modifizierungsschwelle), was wiederum eine anschließende LTP-Induktion (nach rTMS_{1Hz}) erleichterte (Siebner et al., 2004). Interessanterweise führte die rTMS_{1Hz}, kombiniert mit einer Kontroll-tDCS (ohne Effekt), zu keiner Änderung der kortikospinalen Aktivität (Siebner et al., 2004). Die Ergebnisse von Siebner et al. stimmen mit den erwarteten homöostatischen Mechanismen der BCM-Theorie überein, die die Exzitabilität im kortikospinalen System stabilisieren und unterstützen bzgl. der Effekte die Ergebnisse unserer Arbeit.

Wichtige Unterschiede zu unseren Experimenten bleibt die Stimulationsform (t-DCS und rTMS vs. qTBS und qTBS), der fehlende Effekt der zweiten Intervention (rTMS vs. LTD-ähnliche Plastizität nach qTBS LTD_{50/200}) und das Zeitintervall zwischen den Interventionen (10 Minuten vs. 30 Minuten), was erneut den direkten Vergleich der Effekte erschwert. Über die exakten neuronalen Mechanismen, die den Beobachtungen in der Studie von Siebner et al. zugrunde liegen, lässt sich ohne weitere invasive Experimente nur spekulieren (Siebner et al., 2004). Sie gehen davon aus, dass die Priming-Stimulation zu einer Änderung des postsynaptische Aktivitätslevels geführt haben könnte, woraufhin die zweite Intervention in einer Aktivitäts-abhängigen Anpassung der synaptischen Plastizität resultierte (Siebner et al., 2004). Aufgrund der Annahme einer hauptsächlich indirekten (trans-synaptischen) Stimulation der kortikospinalen Neurone besteht ihrer Ansicht nach die Möglichkeit, dass die induzierten homöostatischen Mechanismen sowohl modifizierte synaptische Inputs an Dendriten oder dem Zellkörper als auch Änderungen der Membran Exzitabilität umfassen (Siebner et al., 2004). Da keine Änderung in der der SICI oder der SICF verzeichnet werden konnte, gehen sie davon aus, dass die beobachteten homöostatischen Mechanismen direkt an den Neuronen stattgefunden haben müssen und nicht mit homöostatischen Mechanismen innerhalb der intrakortikalen Interneuron-Netzwerke zu erklären sind (Siebner et al., 2004).

Ob die beobachteten homöostatischen Effekte mittels qTBS in unseren Experimenten durch eine direkte Änderung an den Neuronen oder indirekte Änderungen induziert wurden, können

wir nicht beantworten, da keine Messungen zur SICI und SCIF erfolgten. Gegenstand zukünftiger Arbeiten könnte die Entwicklung von qTBS Protokolle sein, die selektiv die intrakortikalen Netzwerke oder direkt die Neurone stimulieren, um die zugrunde liegenden homöostatischen Mechanismen besser verstehen zu können.

Im vorausgegangenen Abschnitt wurden einige Studien besprochen, deren Ergebnisse als homöostatische Interaktionen im Sinne der BCM-Theorie interpretiert wurden (Siebner et al., 2004, Pötter-Nerger et al., 2009, Ni et al., 2014, Mastroeni et al., 2013, Murakami et al., 2012).

Es gibt jedoch auch Befunde zu homöostatischen Interaktionen im menschlichen primärmotorischen Kortex, die nicht ausreichend mit der gleitenden Modifizierungsschwelle und der BCM-Theorie erklärt werden können (Delvendahl et al., 2010). So konnte beispielsweise die Induktion einer LTD- und LTP-ähnlichen Plastizität mittels PAS am menschlichen motorischen Kortex vollständig blockiert werden, indem eine vorausgehende niederfrequente rTMS (rTMS_{0.1Hz}-Priming) die intrakortikale Inhibition gesteigert hatte (Delvendahl et al., 2010). Das rTMS_{0.1Hz}-Priming allein führte nicht zu einer Änderung in der kortikospinalen Exzitabilität, jedoch zu einer erhöhten intrakortikalen Inhibition (*short-interval intracortical inhibition*, SICI und *long-interval intracortical inhibition*, LICI) (Delvendahl et al., 2010).

Die Beobachtungen dieser Studie weichen von den Ergebnissen unserer Studie ab. In unseren Ergebnissen konnte nach einem inhibierenden Priming (qTBS LTD_{50/200}) eine deutliche Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität im Rahmen einer zweiten inhibierenden Stimulation (qTBS LTD_{50/200}) nachgewiesen werden. Wichtige Unterschiede in der Art des Stimulationsprotokolls (rTMS und PAS vs. qTBS und qTBS), der Pulswellenkonfiguration (monophasisch vs. biphasisch), der Stimulationsfrequenz des Primings (0.1 Hz vs. 20 Hz), der Anzahl der Stimuli des Primings (250 vs. 1440), dem fehlenden Effekt des Primings (rTMS_{0.1Hz}) vs. Reduktion der kortikospinalen Exzitabilität durch qTBS LTD_{50/200} und im Zeitintervall zwischen den beiden Interventionen limitieren hier erneut den direkten Vergleich der Effekte. Delvendahl et al. zogen bezüglich der Befunde die Schlussfolgerung, dass es generell zu einer Hemmung bidirektionaler Plastizität nach insgesamt 250 Stimuli mittels rTMS_{0.1Hz} kommen könnte (Delvendahl et al., 2010). Als Ursache vermuteten sie (in Anlehnung an Befunde im Tiermodell) eine gesteigerte GABAerge Inhibition, die zu einer Hyperpolarisation der Neuronen und dadurch zu einer Blockade der NMDA-Rezeptoren durch Magnesium führte, was wiederum den Ca²⁺-Einstrom und damit die Induktion von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität verhinderte (Davies et al., 1991, Delvendahl et al., 2010). Eine Reduktion des Calcium-Einstroms, induziert durch eine gesteigerte Aktivität der intrakortikalen-inhibitorischen Netzwerke, umfasst eine nicht-homöostatische Regulation, da die Schwelle zur Induktion einer LTP- oder LTD-ähnlichen Plastizität nicht prinzipiell verschoben wird (Karabanov et al., 2015). Dieser Mechanismus muss eher als *anti-Gating*-Effekt betrachtet werden, da der Effekt der Stimulation reduziert war, obwohl die

Schwelle zur Induktion einer LTP oder LTD nicht verändert worden war (Karabanov et al., 2015).

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Delvendahl et al. können aus deren Sicht nicht ausreichend mit der BCM-Theorie erklärt werden, da die Effekte gleichermaßen bei LTP- und bei LTD-ähnlicher Plastizität aufgehoben waren (Delvendahl et al., 2010). Im Rahmen des inhibierenden Primings mittels qTBS konnten wir in unseren Experimenten keine Okklusion einer nachfolgenden Änderung der kortikospinalen Exzitabilität beobachten, was im Rahmen einer potenziellen Anwendung der qTBS im klinischen Bereich von großer Bedeutung wäre.

Andere homöostatische Interaktionen am menschlichen motorischen Kortex, die nicht ausreichend mit der BCM-Theorie begründet werden können, sind beispielsweise unerwartete Ergebnisse zum Einfluss von motorischem Lernen auf eine nachfolgende LTD-Induktion (Stefan et al., 2006, Delvendahl et al., 2010). In einer weiteren Studie, die ihre Ergebnisse nicht ausreichend in der BCM-Theorie erklärt sieht, wurde eine fazilitierende oder inhibierende tDCS mit einer fazilitierenden PAS kombiniert (Nitsche et al., 2007). Wurde die tDCS vor der PAS appliziert, so führte eine fazilitierende tDCS zu einer Effektsteigerung der PAS und eine inhibierende tDCS zu einer Effektminderung der PAS. Aus diesem Grund wurde davon ausgegangen, dass in diesem Fall keine homöostatische Interaktion bestand (Nitsche et al., 2007, Delvendahl et al., 2010). Wurden hingegen die tDCS und die PAS zeitgleich appliziert so resultierte dies in Befunden, die konform mit homöostatischen Effekten sind. In diesem Fall führte daraufhin eine inhibierende tDCS zu einer Steigerung des PAS-Effektes, wohingegen einer fazilitierende tDCS zu dessen Reduktion führte (Nitsche et al., 2007). Von homöostatischer Interaktion konnte bei dieser Studie folglich nur im Rahmen der simultanen Modulation gesprochen werden. Einen möglichen Erklärungsansatz hierfür sahen Nitsche et al. in der intraneuronalen Calcium-Konzentration, die die homöostatische Plastizität reguliert (Nitsche et al., 2007).

Wir gehen bei unseren Experimenten mit zwei identischen aufeinanderfolgenden Stimulationen mittels qTBS von einer homöostatischen Interaktion aus. Inwieweit eine simultane inhibierende Stimulation (qTBS), kombiniert beispielsweise mit einer motorischen Übung, Einfluss auf die Durchführung der Stimulation hat, könnte zum besseren Verständnis der qTBS induzierten Plastizitätseffekte beitragen. Bislang gibt es noch keine Studien über den Effekt einer qTBS in Kombination mit der Durchführung einer motorischen Übung – weder zeitlich versetzt noch simultan.

Aufgrund der Befunde zur Okklusion von Plastizitätsinduktion (Stefan et al., 2006, Nitsche et al., 2007) besteht die Möglichkeit, dass die Okklusion, neben der physiologischen Grundlagen der BCM-Theorie, einen zusätzlichen Mechanismus im menschlichen motorischen Kortex darstellt, der zu einem homöostatischen Gleichgewicht beiträgt (Delvendahl et al., 2010).

Nicht-homöostatische metaplastische Effekte (s. 1.3.1.3) sind, wie in der Einleitung beschrieben, die De-Potenzierung und die De-Depression. Diese Mechanismen konnten bereits im Tiermodell beschrieben werden (Bashir and Collingridge, 1994, Fujii et al., 1991), und es gibt Hinweise, dass diese Art der Metaplastizität eine wichtige Rolle bei Lernprozessen und beim Vergessen spielt (Larson et al., 1993, Karabanov et al., 2015). Eine Studie konnte zeigen, dass der Effekt einer inhibierenden cTBS komplett aufgehoben werden konnte, wenn kurz darauf (nach 1 Minute) eine fazitätierende iTBS appliziert wurde, die alleine keinen Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität hatte (Huang et al., 2010a). Der Effekt der zweiten Stimulation war abhängig vom Zeitintervall zwischen den beiden Interventionen, was anhand der deutlich reduzierteren Wirkung bei einem Zeitintervall von 10 Minuten gezeigt werden konnte (Huang et al., 2010a). Bei uns unterscheiden sich sowohl die Richtung des Effekts der zweiten Intervention (iTBS_{LTP} vs. qTBS LTD_{50/200}) und als auch der Unterschied im Zeitintervall (1 bzw. 10 Minuten vs. 30 Minuten). Diese Ergebnisse könnten zeigen, dass die Wirkung des De-Potenzierungs- und De-Depressions-Protokoll nur in der frühen Phase einer Stimulation sichtbar war und weniger Wirkung erzielte, wenn die synaptischen Prozesse bereits stabilisiert waren (Karabanov et al., 2015).

Anhand dieses Beispiels können wir in Bezug auf die Ergebnisse unserer Arbeit davon ausgehen, dass der beobachtete Effekt bei dem inhibierenden Priming auf eine nachfolgende LTD-ähnliche Plastizität mit einem Zeitintervall von 30 Minuten eher nicht eine De-Depression abbildet. Wir gehen bei einem längeren Zeitintervall (in unseren Experimenten 30 Minuten) ebenfalls von synaptischen (Karabanov et al., 2015) und damit viel mehr von homöostatischen Prozessen aus als von nicht-homöostatischen Mechanismen im Sinne einer De-Depression.

Diese Beispiele zeigen, dass es neben homöostatischen Mechanismen parallel ablaufende nicht-homöostatische Mechanismen gibt, die die Effektivität von nicht-invasiven Stimulationsformen ebenfalls beeinflussen können. Aus diesem Grund muss die Bezeichnung eines TMS-induzierten Plastizitätseffekt als *homöostatisch* immer kritisch betrachtet werden (Karabanov et al., 2015).

Neben den initial beschriebenen Studien zu homöostatischen Interaktionen im Sinne der BCM-Theorie zwischen zwei inhibierenden Stimulationen und nachfolgend den homöostatischen Effekten, die nicht ausreichend mit der BCM-Theorie begründet werden können, sollen nun wenige Beispiele erwähnt werden, die keinerlei homöostatische Interaktion aufweisen konnten (Gamboa et al., 2011, Goldsworthy et al., 2012a, Todd et al., 2009).

In einer oben bereits besprochenen Studie (s. 5.1), in der zwei inhibierende cTBS-Stimulationen miteinander kombiniert wurden, konnte gezeigt werden, dass die Induktion homöostatischer Mechanismen abhängig vom Zeitintervall (2, 5 oder 20 Minuten) zwischen beiden inhibierenden Stimulationen war (Gamboa et al., 2011). Bei dem größeren Zeitintervall (20

Minuten), was am ehesten vergleichbar mit dem in unseren Experimenten gewählten Zeitintervall ist, konnte entgegen unserer Beobachtungen eine anhaltende Reduktion der kortikospinalen Exzitabilität im Sinne nicht-homöostatischer Mechanismen beobachtet werden (Gamboa et al., 2011). Einen möglichen Erklärungsansatz für diese nicht-homöostatischen Mechanismen wird in den nach 20 Minuten bereits wieder dem Ausgangslevel entsprechend gefüllten Calcium-Speichern gesehen, die eine erneute Reduktion der kortikospinalen Erregbarkeit ermöglichen (Gamboa et al., 2011).

Diese Ergebnisse und Erklärungsansätze unterstützen die Ergebnisse und Hypothesen unserer Arbeit nicht vollständig. Wir konnten bei einem Zeitintervall von 30 Minuten, vergleichbar mit dem längeren Zeitintervall von 20 Minuten (Gamboa et al., 2011), eine Zunahme anstatt einer anhaltenden Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität nachweisen, die dem Effekt der ersten inhibierenden qTBS entsprochen hätte. In Anlehnung an die Erklärungsansätze dieser Arbeit, wobei eine kurzfristige Calcium-abhängige Plastizität zu einer homöostatischen Interaktion geführt haben soll (Gamboa et al., 2011), können im Rahmen unserer Arbeit mittels qTBS möglicherweise andere Erklärungsansätze hinzugezogen werden. Denkbar wäre beispielsweise, dass nach vorausgegangener Reduktion der kortikospinalen Erregbarkeit durch das inhibierende Priming die synaptische Homöostase im Rahmen eines gesteigerten Inputs der exzitatorischen Synapsen in Kraft getreten ist (Karabanov et al., 2015), was sich bei unseren Ergebnissen möglicherweise im Rahmen eines *shift to baseline* widerspiegelte. Eine andere Möglichkeit bestünde in der Aktivierung der intrinsischen Homöostase, die wiederum bei vorausgegangener Reduktion der kortikospinalen Erregbarkeit, zu einem vermehrten Einbau spannungsabhängiger Ionen-Kanäle geführt haben oder eine größere Interaktion mit exzitatorischen Synapsen bewirkt haben könnte (Karabanov et al., 2015). Entscheidende Unterschiede bei den Untersuchungen von Gamboa et al. (Gamboa et al., 2011) in der Stimulationsart (TBS vs. qTBS), der Frequenz (25 Hz vs. 20 Hz), der Gesamtanzahl an Stimuli (600 vs. 1440) sowie des gewählten Zeitintervalls zwischen den Stimulationen und nicht zuletzt den unterschiedlichen beobachteten Effekten bleiben bestehen, weswegen auch hier der direkte Vergleich der Experimente schwierig erscheint.

Bei einer anderen Studie zur homöostatischen Metaplastizität bei der Kombination zwei inhibierender Stimulationen wurden ebenfalls zwei cTBS_{LTD}-Protokolle in einem Zeitabstand von 10 Minuten appliziert (Goldsworthy et al., 2012a). Eine einzelne inhibierende cTBS_{LTD} führte unabhängig von der Stimulationsintensität entgegen der Erwartung (Huang et al., 2005) nicht zu einer signifikanten Reduktion der kortikospinalen Aktivität (Goldsworthy et al., 2012a). Wurden hingegen zwei inhibierende cTBS_{LTD}-Protokolle mit einer hohen Stimulationsintensität (RMT_{70%}) kombiniert, konnte eine signifikante Abnahme der kortikospinalen Aktivität für die Dauer von 2 Stunden beobachtet werden, was bei einer niedrigeren Stimulationsintensität (AMT_{80%}) nicht nachgewiesen werden konnte (Goldsworthy et al., 2012a). Als mögliche

Ursache wurde die vorausgegangene Muskelaktivierung bei der Bestimmung der AMT vermutet (Goldsworthy et al., 2012a). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Befunden von Gentner et al., die ebenfalls einen Einfluss der motorischen Aktivität auf den Effekt der TBS beobachteten (Gentner et al., 2008). Aufgrund der prolongierten Abnahme in der kortikospinalen Aktivität gehen sie von nicht-homöostatischen Interaktionen zwischen den beiden inhibierenden cTBS-Protokollen aus (Goldsworthy et al., 2012a). Das kurze Zeitintervall von 10 Minuten wurde gewählt um den gewünschten Effekt einer inhibierenden Stimulation zu verlängern, was sie bestätigen konnten (Goldsworthy et al., 2012a). Die Ergebnisse der Arbeit bzgl. der Effekte einer Kombination von zwei inhibierenden Stimulationen differieren von unseren Befunden, da Goldsworthy et al. aufgrund der persistierenden Abnahme der kortikospinalen Exzitabilität nach der zweiten Intervention von nicht-homöostatischen Effekten ausgehen (Goldsworthy et al., 2012a). Die Ergebnisse von Goldsworthy et al. unterstützen hingegen erneut unsere Entscheidung zu einem Zeitintervall von 30 Minuten zwischen beiden Stimulationen, da in unserer Arbeit die homöostatische Interaktion der beiden inhibierenden Stimulationen und nicht die Verlängerung eines inhibierenden Effekts im Fokus stand.

Da in unseren Experimenten die Stimulation bei 90% der AMT durchgeführt wurde, sollte in künftigen Untersuchungen überprüft werden, inwieweit die vorausgegangene motorische Aktivität die Interaktion zwischen den beiden inhibierenden Interventionen beeinflusst. Denkbar wäre beispielsweise, dass die in unseren Experimenten beobachtete Zunahme in der kortikospinalen Exzitabilität nach der zweiten inhibierenden Intervention nicht auf homöostatische Mechanismen zurückzuführen ist, sondern lediglich auf einer Aufhebung der inhibierenden Effekte durch die motorischen Aktivierung im Rahmen der AMT-Bestimmung basiert. Da die Bestimmung der AMT in unseren Experimenten jedoch vor der ersten Intervention erfolgte und die Bestimmung dieser vor der zweiten Intervention nicht wiederholt wurde, scheint die Aufhebung der inhibierenden Effekte durch motorische Voraktivierung in unseren Experimenten keine relevante Rolle in der beobachteten Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität zu spielen. Dass jedoch eine motorische Willkürkontraktion vor der Stimulation (Stefan et al., 2006, Rosenkranz et al., 2007, Gentner et al., 2008, Iezzi et al., 2008, Ziemann et al., 2004) und während der Stimulation (Antal et al., 2007, Huang et al., 2008) großen Einfluss auf die induzierten Effekte hat, konnte in einigen Studien bereits nachgewiesen werden.

Inwieweit eine motorische Voraktivierung Einfluss auf die qTBS induzierten Effekte hat, ist bislang nicht untersucht und könnte Gegenstand künftiger Arbeiten sein. Aus diesem Grund wird bei einigen Experimenten während der Stimulation ein visuelles oder auditives Feedback durchgeführt, um eine Optimierung bei der motorischen Relaxation und der Aufmerksamkeit zu erreichen (Iezzi et al., 2008); denn auch die Aufmerksamkeit (Stefan et al., 2004, Conte et al., 2007, Antal et al., 2007, Conte et al., 2008) und der Wachheitsgrad (Fitzgerald et al., 2006) des Probanden während der Stimulation scheinen eine entscheidende Rolle bei der Induktion

von Plastizitätsprozessen zu haben. Um den Einfluss eines möglichen Störfaktors wie der Aufmerksamkeit während einer Stimulation zu minimieren, wurde während der Stimulationen in unseren Experimenten eine Aufmerksamkeitskontrolle durchgeführt (s. 3.5.4). Bisher gibt es jedoch nach unserem Kenntnisstand noch keine Studien, die systematisch den Einfluss der Aufmerksamkeit auf die Größe des Effekts untersucht haben. Damit ist möglicherweise die Aufmerksamkeit ein großer Störfaktor (*confounding*), der bislang noch nicht ausreichend berücksichtigt wird. Aus diesem Grund müssen künftige Untersuchungen klären, ob während der Experimente ein gewisser Standard bezüglich des Wachheitsgrades und der Aufmerksamkeit eingeführt werden sollte, was zur Optimierung der TMS-induzierten Effekte beitragen könnte.

Zusammenfassend unterstützen unsere Ergebnisse die These, dass die qTBS zu Änderungen der kortikospinalen Exzitabilität im Sinne von LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität führt. Des Weiteren erhärten sie den Verdacht, dass mittels qTBS homöostatische Metaplastizität am primärmotorischen Kortex (M1) abgebildet werden kann.

5.3 Ausblick

Das in dieser Arbeit untersuchte inhibierende Priming ermöglicht es, den TMS-induzierten Effekt zu maximieren, was entscheidend für die TMS als therapeutische Mittel ist (Todd and Ridding, 2010). Die TMS-induzierte LTD-ähnliche Plastizität wird in Zukunft eine entscheidende Rolle bei der Therapie von Schlaganfallpatienten spielen. Einige Studien haben bereits den Einfluss einer TMS-induzierten LTD-ähnlichen Plastizität an der gesunden Hemisphäre auf eine mögliche Exzitabilität-Steigerung der pathologisch veränderten Hemisphäre untersucht (Hummel and Cohen, 2006, Boggio et al., 2007, Naeser et al., 2005). Die vorliegende Arbeit unterstützt die Ergebnisse der aufgeführten Studien: ein inhibierendes Priming verstärkt die Induktion einer nachfolgenden LTP-ähnlichen Plastizität bzw. erleichtert womöglich eine nachfolgende motorische Übung.

Aufgrund eines minimalen Risikos, der guten Verträglichkeit und des enormen Potenzials bezüglich des Einflusses auf die Neuroplastizität stellt die TMS insbesondere bei Kindern ein hervorragendes therapeutisches Mittel zur potenziellen Behandlung bei perinatalen Schlaganfällen dar (Kuo et al., 2018, Chen et al., 2016, Rajapakse and Kirton, 2013).

In Zukunft könnte es zum vermehrt eindeutigen Nachweis der homöostatischen Metaplastizität sinnvoll sein, die TMS-induzierten Effekte mittels EEG aufzuzeichnen und zu interpretieren (Rajji et al., 2013, Tremblay et al., 2019). Eine andere Nachweismethode, die sich vor allem für Hirnregionen außerhalb des motorischen Kortex eignen würde, ist das fMRT, womit morphologische Änderungen dargestellt werden können (Karabanov et al., 2015, Esposito et al., 2020).

Beim Einsatz der TMS als therapeutische Mittel wird in Zukunft das Stichwort "individualisierte Medizin" eine entscheidende Rolle spielen. Unterschiedlichste individuelle Einflussfaktoren müssen berücksichtigt und individuelle Stimulationsprotokolle entworfen werden, um einen optimalen Effekt zu erzielen und damit eine bestmögliche Therapie zu bewirken. Individuell maßgeschneiderte Stimulationsprotokolle könnten in Zukunft die bisher stark variablen Effekte reduzieren und die TMS zu einer potenten Therapiemethode machen (Karabanov et al., 2015). Beispielsweise könnte es vor Therapiebeginn sinnvoll sein, den individuellen Effekt durch unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen zu untersuchen (Maeda et al., 2000).

Die vorliegende Arbeit leistet mit der Untersuchung von LTD-Priming mittels qTBS auf die Induktion homöostatischer Metaplastizität einen wichtigen Beitrag zum aktuellen Stand der Forschung auf diesem Gebiet, untersucht eine neue hochfrequente Stimulationsform und trägt zum besseren Verständnis von homöostatischen Plastizitätsprozessen im menschlichen Gehirn bei.

6 Zusammenfassung

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt heute eine in der Neurophysiologie häufig eingesetzte Methode der nicht-invasiven Untersuchung und Stimulation des menschlichen Gehirns dar. Ihre Verwendung findet die TMS einerseits im wissenschaftlichen Bereich, andererseits gewinnt die TMS in den letzten Jahren auch als therapeutisches Mittel im klinischen Einsatz an Bedeutung. Einen großen Bereich in der neurophysiologischen Forschung stellt die Untersuchung von Plastizitätsprozessen im Gehirn dar. Kontinuierliche Veränderungen in der synaptischen und neuronalen Wirksamkeit, wie Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression, gelten heute als grundlegende Mechanismen für Gedächtnis- und Erinnerungsprozesse. Die homöostatische Plastizität beschreibt ein Modell, wobei die neuronale Aktivität sinnvoll innerhalb eines physiologischen, jedoch dynamischen Gleichgewichtes stabilisiert werden soll.

Die Quadripuls-Theta-Burst-Stimulation (qTBS) ist eine kürzlich eingeführte neue Stimulationsform, die zu einer langanhaltenden Veränderung der neuronalen Exzitabilität, im Sinne einer LTP- und LTD-ähnlichen Plastizität, am primärmotorischen Kortex (M1) des Menschen führt. Das Ziel dieser Studie war es nachzuweisen, dass es homöostatische Interaktionen zwischen einer inhibierenden Priming-qTBS und einer nachfolgenden faszilitierenden oder inhibierenden qTBS gibt.

Wir untersuchten die Effekte einer inhibierenden qTBS auf eine nachfolgende faszilitierende qTBS (Experiment 1) an 9 gesunden Probanden und auf eine nachfolgende inhibierende qTBS an ebenfalls 9 gesunden Probanden (Experiment 2). Die inhibierende qTBS ($LTD_{50/200}$) bestand dabei aus 360 *bursts* (entsprechend insgesamt 1440 Pulsen), die kontinuierlich über M1 appliziert wurden, wobei ein *burst* aus vier biphasischen TMS Pulsen (Dauer 160 μ s) bestand, die mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 50 ms (20 Hz) und einem Interburstintervall (IBI) von 200 ms (5 Hz) getrennt wurden. Die faszilitierende qTBS ($LTP_{5/200}$) bestand aus demselben IBI, jedoch einem kürzeren ISI von 5 ms (200 Hz). Die TMS wurde mit einem eigens angefertigten Stimulator (MSB, München) durchgeführt. Die motorische Schwelle in Ruhe (*resting motor threshold*, RMT) und die motorisch evozierten Potenziale (MEP) wurden innerhalb eines Amplituden-Zielbereiches von 1 mV zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen: vor der Priming-Stimulation (pre), direkt danach (post1), nach 15 Minuten (post2) und nach 30 Minuten (post3). Nach den post3-Messungen wurde die zweite Stimulation ($LTD_{50/200}$ oder $LTP_{5/200}$) appliziert und die RMT und MEP für weitere 60 Minuten (post4-post7) aufgezeichnet.

In Experiment 1 ($LTD_{50/200}$ - $LTP_{5/200}$) hat die Priming Stimulation ($LTD_{50/200}$) zu einer Reduktion MEP-Amplituden in post1-post3 geführt, wohingegen es zu einem MEP-Amplitudenanstieg (post4-post7) nach der darauffolgenden $LTP_{5/200}$ kam. In Bezug auf die gemittelten Änderungen zum Ausgangswert konnten wir einen signifikanten Anstieg von post4-post7 im Vergleich zu post1-post3 nachweisen. In Experiment 2 ($LTD_{50/200}$ - $LTD_{50/200}$), nahmen die

Amplitudengröße von post1-post3 ebenfalls ab und kehrten zurück zu ihren Ausgangswerten in post4-post7. In diesem Experiment konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg in Bezug auf die gemittelten Änderungen zum Ausgangswert nachgewiesen werden.

Unsere Ergebnisse zeigen homöostatische und metaplastische Mechanismen einer facilitierenden qTBS ($LTP_{5/200}$), der eine inhibierende qTBS ($LTD_{50/200}$) vorausgeht. Zudem resultierte eine inhibierende qTBS ($LTD_{50/200}$) nach einem inhibierenden Priming mittels qTBS ($LTD_{50/200}$) in einer Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität, was ebenfalls auf homöostatische Metaplastizität zwischen zwei inhibierenden qTBS ($LTD_{50/200}$)-Protokollen hinweist.

Die Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass Veränderungen in der kortikospinalen Exzitabilität, die durch eine qTBS induziert werden, LTD- und LTP-ähnliche Veränderungen in der synaptischen Übertragung widerspiegeln und erhärten die Hypothese, dass homöostatische Metaplastizität durch die neue, hochfrequente repetitive Transkranielle Magnetstimulation der Quadripuls-Thetaurst-Stimulation im menschlichen primärmotorischen Kortex induziert und untersucht werden kann.

III Anhang

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Richtung des Strompulses in der Magnetspule und Feldlinien (--), Richtung des sekundär erzeugten elektrischen Feldes im Gehirn. Abbildung modifiziert nach (Hallett, 2007).....	12
Abbildung 2: Richtung der Strompulse in der Magnetspule und im Gewebe.....	13
Abbildung 3: Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradienten Feld. Abbildung modifiziert nach (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003).....	14
Abbildung 4: Modell eines NMDA-Rezeptorkanals in unterschiedlichen Aktivitätszuständen	18
Abbildung 5: Konventionelle repetitive TMS	22
Abbildung 6: Quadripuls-Theta Burst Stimulation (qTBS).....	23
Abbildung 7: QPS am Beispiel von Hamada et al.	24
Abbildung 8: Schematische Darstellung der TBS	25
Abbildung 9: Synaptische Homöostase und intrinsische Homöostase.....	28
Abbildung 10: Gleitende Modifizierungsschwelle im BCM-Modell.....	29
Abbildung 11: Schematische Darstellung der BCM-Theorie	31
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Calcium-abhängigen Plastizität.....	31
Abbildung 13: Priming und Metaplastizität.....	34
Abbildung 14: Priming und QPS-Effekt bei Hamada et al. (eigene Darstellung).....	35
Abbildung 15: Magnetstimulator QuattroMAG2266.....	40
Abbildung 16: Achterförmige Magnetspule	41
Abbildung 17: Magnetspule und elektrisch induziertes Feld E.....	42
Abbildung 18: Schematische Darstellung eines biphasischen Pulses mit unterschiedlicher Stromflussrichtung. Abbildung modifiziert nach (Jung et al., 2016).	43
Abbildung 19: Stromflussrichtung in der Spule und induzierte Stromflussrichtung im Gehirn. Abbildung modifiziert nach (Jung et al., 2016).	44

Abbildung 20: Schematische Darstellung des induzierten elektrischen Stromflusses im Gehirn im Bezug zum <i>Sulcus centralis</i> . Abbildung modifiziert nach (Brasil-Neto et al., 1992, Topka, 2007).....	45
Abbildung 21: Anbringen der EMG-Elektroden	46
Abbildung 22: Stimulations- und Schwellensoftware, Verstärker	47
Abbildung 23: Geräteaufbau (eigene Darstellung)	48
Abbildung 24: Schematischer Ablauf der Experimente (eigene Darstellung)	50
Abbildung 25: Spulenposition bei der Verwendung einer Doppelspule	51
Abbildung 26: Manometer (eigene Darstellung).....	53
Abbildung 27: Schematische Darstellung qTBS.....	54
Abbildung 28: Aufmerksamkeitskontrolle (Digitimer), bipolare Stimulationselektrode (eigene Darstellung)	55
Abbildung 29: Ergebnisse der motorisch evozierten Potenziale (MEP) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender fazilitierender Stimulation (qTBS 5ms/200ms).....	59
Abbildung 30: Motorische Schwelle in Ruhe (RMT) über alle Untersuchungszeitpunkte.....	60
Abbildung 31: Gemittelte normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert (<i>Mean Change from baseline</i> , CFB) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender fazilitierender Stimulation (qTBS 5ms/200ms)	61
Abbildung 32: Ergebnisse der motorisch evozierten Potenziale (MEP) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender inhibierender Stimulation (qTBS 50ms/200ms).....	63
Abbildung 33: Motorische Schwelle in Ruhe (RMT) über alle Untersuchungszeitpunkte.....	64
Abbildung 34: Gemittelte normalisierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert (<i>Mean Change from baseline</i> , CFB) nach inhibierendem Priming (qTBS 50ms/200ms) und nachfolgender inhibierender Stimulation (qTBS 50ms/200ms).....	65

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Probandenübersicht qTBS 50 ms/200 ms – qTBS 5 ms/200 ms	39
Tabelle 2: Probandenübersicht qTBS 50ms/200ms – qTBS 50ms/200ms	39
Tabelle 3: Rohdaten MEP, RMT und CFB 50ms/200ms – 5ms/200ms.....	58
Tabelle 4: Rohdaten MEP, RMT und CFB 50ms/200ms - 50ms/200ms	62

3 Literaturverzeichnis

- ABBOTT, L. F. & NELSON, S. B. 2000. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci*, 3 Suppl, 1178-83.
- ABRAHAM, W. C. 2008. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 9, 387.
- ABRAHAM, W. C. & BEAR, M. F. 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 19, 126-30.
- ABRAHAM, W. C. & HUGGETT, A. 1997. Induction and reversal of long-term potentiation by repeated high-frequency stimulation in rat hippocampal slices. *Hippocampus*, 7, 137-45.
- ABRAHAM, W. C., MASON-PARKER, S. E., BEAR, M. F., WEBB, S. & TATE, W. P. 2001. Heterosynaptic metaplasticity in the hippocampus in vivo: a BCM-like modifiable threshold for LTP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 10924-9.
- 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.
- ANTAL, A., TERNEY, D., POREISZ, C. & PAULUS, W. 2007. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 26, 2687-91.
- AOU, S., WOODY, C. D. & BIRT, D. 1992. Increases in excitability of neurons of the motor cortex of cats after rapid acquisition of eye blink conditioning. *J Neurosci*, 12, 560-9.
- ARAI, N., OKABE, S., FURUBAYASHI, T., MOCHIZUKI, H., IWATA, N. K., HANAJIMA, R., TERAOKA, Y. & UGAWA, Y. 2007. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 118, 2227-33.
- ARONIADOU, V. A. & KELLER, A. 1993. The patterns and synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex. *J Neurophysiol*, 70, 1553-69.
- 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.
- ARTOLA, A. & SINGER, W. 1993. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends Neurosci*, 16, 480-7.
- AWISZUS, F. 2003. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 13-23.
- AWISZUS, F. & FEISTNER, H. 2007. Kortikale Reizschwelle. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- BARKER, A. T. 1991. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 8, 26-37.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BARRIONUEVO, G. & BROWN, T. H. 1983. Associative long-term potentiation in hippocampal slices. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80, 7347-51.
- BARRIONUEVO, G., SCHOTTLER, F. & LYNCH, G. 1980. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci*, 27, 2385-91.

- BASHIR, Z. I. & COLLINGRIDGE, G. L. 1994. An investigation of depotentiation of long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Exp Brain Res*, 100, 437-43.
- BEAR, M. F. 2003. Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358, 649-55.
- BEAR, M. F., COOPER, L. N. & EBNER, F. F. 1987. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science*, 237, 42-8.
- BECKER, N., WIERENGA, C. J., FONSECA, R., BONHOEFFER, T. & NAGERL, U. V. 2008. LTD induction causes morphological changes of presynaptic boutons and reduces their contacts with spines. *Neuron*, 60, 590-7.
- BICKFORD, R. G. & FREEMING, B. D. 1965. *Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man.* , Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics in Biology and Engineering, p112.
- BIENENSTOCK, E. L., COOPER, L. N. & MUNRO, P. W. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2, 32-48.
- BIRBAUMER, N. & SCHMIDT, R. F. 2006. *Biologische Psychologie*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- 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. & GARDNER-MEDWIN, A. R. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 357-74.
- 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.
- BOGGIO, P. S., NUNES, A., RIGONATTI, S. P., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2007. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*, 25, 123-9.
- 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.
- CAPPARONI, P. & ROLANDO, L. 1928. *Profili bio-bibliografici di medici e naturalisti italiani dal secolo XV al secolo XVIII*, Roma.
- CAREY, J. R., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2006. rTMS combined with motor learning training in healthy subjects. *Restor Neurol Neurosci*, 24, 191-9.
- CARLSON, C. & DEVINSKY, O. 2009. The excitable cerebral cortex Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wissen* 1870;37:300-32. *Epilepsy Behav*, 15, 131-2.
- CARMICHAEL, S. T. 2003. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist*, 9, 64-75.
- CARONI, P., DONATO, F. & MULLER, D. 2012. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat Rev Neurosci*, 13, 478-90.

- CASSIDY, J. M., GILLICK, B. T. & CAREY, J. R. 2014. Priming the brain to capitalize on metaplasticity in stroke rehabilitation. *Phys Ther*, 94, 139-50.
- CAVALERI, R., SCHABRUN, S. M. & CHIPCHASE, L. S. 2015. Determining the number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 4, 107.
- CHEN, C. Y., RICH, T. L., CASSIDY, J. M. & GILLICK, B. T. 2016. Corticospinal Excitability in Children with Congenital Hemiparesis. *Brain Sci*, 6.
- CHEN, K. S. & CHEN, R. 2019. Invasive and Noninvasive Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Future Perspectives. *Clin Pharmacol Ther*, 106, 763-775.
- CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E. M., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 1997a. 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.
- CHEN, R., SAMII, A., CANOS, M., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1997b. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 49, 881-3.
- CHEN, R. & SEITZ, R. J. 2001. Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation. *Neurology*, 57, 379-80.
- CHRISTIE, B. R. & ABRAHAM, W. C. 1992. Priming of associative long-term depression in the dentate gyrus by theta frequency synaptic activity. *Neuron*, 9, 79-84.
- CHRISTIE, B. R., STELLWAGEN, D. & ABRAHAM, W. C. 1995. Reduction of the threshold for long-term potentiation by prior theta-frequency synaptic activity. *Hippocampus*, 5, 52-9.
- CLAUS, D., MURRAY, N. M., SPITZER, A. & FLUGEL, D. 1990. The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75, 342-9.
- 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.
- COHEN, L. G., ZIEMANN, U., CHEN, R., CLASSEN, J., HALLETT, M., GERLOFF, C. & BUTEFISCH, C. 1998. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15, 305-24.
- COLLINGRIDGE, G. L., ISAAC, J. T. & WANG, Y. T. 2004. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 5, 952-62.
- COLLINGRIDGE, G. L., OLSEN, R. W., PETERS, J. & SPEDDING, M. 2009. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology*, 56, 2-5.
- COLLINGRIDGE, G. L., PEINEAU, S., HOWLAND, J. G. & WANG, Y. T. 2010. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci*, 11, 459-73.
- CONTE, A., BELVISI, D., IEZZI, E., MARI, F., INGHILLERI, M. & BERARDELLI, A. 2008. Effects of attention on inhibitory and facilitatory phenomena elicited by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res*, 186, 393-9.
- CONTE, A., GILIO, F., IEZZI, E., FRASCA, V., INGHILLERI, M. & BERARDELLI, A. 2007. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans. *Exp Brain Res*, 182, 109-17.

- COOPER, L. N. & BEAR, M. F. 2012. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci*, 13, 798-810.
- COOPER, L. N., LIBERMAN, F. & OJA, E. 1979. A theory for the acquisition and loss of neuron specificity in visual cortex. *Biol Cybern*, 33, 9-28.
- COOPER, S. J. 2005. Donald O. Hebb's synapse and learning rule: a history and commentary. *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 851-74.
- CUMMINGS, J. A., MULKEY, R. M., NICOLL, R. A. & MALENKA, R. C. 1996. Ca²⁺ signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. *Neuron*, 16, 825-33.
- DAVIES, C. H., STARKEY, S. J., POZZA, M. F. & COLLINGRIDGE, G. L. 1991. GABA autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature*, 349, 609-11.
- DAY, B. L., DRESSLER, D., MAERTENS DE NOORDHOUT, A., MARSDEN, C. D., NAKASHIMA, K., ROTHWELL, J. C. & THOMPSON, P. D. 1989. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*, 412, 449-73.
- DELVENDAHL, I., JUNG, N. H., KUHNKE, N. G., ZIEMANN, U. & MALL, V. 2012. Plasticity of motor threshold and motor-evoked potential amplitude--a model of intrinsic and synaptic plasticity in human motor cortex? *Brain Stimul*, 5, 586-93.
- DELVENDAHL, I., JUNG, N. H., MAINBERGER, F., KUHNKE, N. G., CRONJAEGER, M. & MALL, V. 2010. Occlusion of bidirectional plasticity by preceding low-frequency stimulation in the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 121, 594-602.
- DELVENDAHL, I., KUHNKE, N. G., JUNG, N. H., MAINBERGER, F., CRONJAEGER, M., UNTERRAINER, J., HAUSCHKE, D. & MALL, V. 2011. The time course of motor cortex plasticity after spaced motor practice. *Brain Stimul*, 4, 156-64.
- DELVENDAHL, I., LINDEMANN, H., JUNG, N. H., PECHMANN, A., SIEBNER, H. R. & MALL, V. 2014. Influence of waveform and current direction on short-interval intracortical facilitation: a paired-pulse TMS study. *Brain Stimul*, 7, 49-58.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., 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., PILATO, F., DILEONE, M., PROFICE, P., OLIVIERO, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., RANIERI, F., MEGLIO, M., TONALI, P. A. & ROTHWELL, J. C. 2008a. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 586, 3871-9.
- DI LAZZARO, V., PILATO, F., SATURNO, E., OLIVIERO, A., DILEONE, M., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. A., RANIERI, F., HUANG, Y. Z. & ROTHWELL, J. C. 2005. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol*, 565, 945-50.
- DI LAZZARO, V., PROFICE, P., PILATO, F., CAPONE, F., RANIERI, F., PASQUALETTI, P., COLOSIMO, C., PRAVATA, E., CIANFONI, A. & DILEONE, M. 2010. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cereb Cortex*, 20, 1523-8.
- DI LAZZARO, V., ZIEMANN, U. & LEMON, R. N. 2008b. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul*, 1, 345-62.
- DOELTGEN, S. H. & RIDDING, M. C. 2011. Low-intensity, short-interval theta burst stimulation modulates excitatory but not inhibitory motor networks. *Clin Neurophysiol*, 122, 1411-6.
- DRAGANSKI, B., GASER, C., BUSCH, V., SCHUIERER, G., BOGDAHN, U. & MAY, A. 2004. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-2.

- DUDEK, S. M. & BEAR, M. F. 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 4363-7.
- 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.
- ESPOSITO, R., BORTOLETTO, M. & MINIUSI, C. 2020. Integrating TMS, EEG, and MRI as an Approach for Studying Brain Connectivity. *Neuroscientist*, 1073858420916452.
- FELDMAN, D. E. 2009. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci*, 32, 33-55.
- FERRIER, D. 1875. *Experiments on the brain of monkeys*, Proc R Soc Lond 23: 409-430.
- FITZGERALD, P. B., BROWN, T. L., DASKALAKIS, Z. J., CHEN, R. & KULKARNI, J. 2002. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol*, 113, 1136-41.
- FITZGERALD, P. B., FOUNTAIN, S. & DASKALAKIS, Z. J. 2006. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*, 117, 2584-96.
- FOELLER, E. & FELDMAN, D. E. 2004. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 14, 89-95.
- FRICKE, K., SEEBER, A. A., THIRUGNANASAMBANDAM, N., PAULUS, W., NITSCHKE, M. A. & ROTHWELL, J. C. 2011. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 105, 1141-9.
- FRITSCH, G. & HITZIG, E. 1870. *Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns*, Archiv Anat Physiol Wiss Med:37 300-332.
- FUJII, S., SAITO, K., MIYAKAWA, H., ITO, K. & KATO, H. 1991. Reversal of long-term potentiation (depotential) induced by tetanus stimulation of the input to CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res*, 555, 112-22.
- FUNG, P. K. & ROBINSON, P. A. 2013. Neural field theory of calcium dependent plasticity with applications to transcranial magnetic stimulation. *J Theor Biol*, 324, 72-83.
- FUNG, P. K. & ROBINSON, P. A. 2014. Neural field theory of synaptic metaplasticity with applications to theta burst stimulation. *J Theor Biol*, 340, 164-76.
- GAMBOA, O. L., ANTAL, A., LACZO, B., MOLIADZE, V., NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2011. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul*, 4, 145-51.
- GAMBOA, O. L., ANTAL, A., MOLIADZE, V. & PAULUS, W. 2010. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res*, 204, 181-7.
- GANGITANO, M., VALERO-CABRE, A., TORMOS, J. M., MOTTAGHY, F. M., ROMERO, J. R. & PASCUAL-LEONE, A. 2002. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 113, 1249-57.
- 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.

- GEORGE, M. S., NAHAS, Z., MOLLOY, M., SPEER, A. M., OLIVER, N. C., LI, X. B., ARANA, G. W., RISCH, S. C. & BALLENGER, J. C. 2000. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*, 48, 962-70.
- GEORGE, M. S., WASSERMANN, E. M., WILLIAMS, W. A., CALLAHAN, A., KETTER, T. A., BASSER, P., HALLETT, M. & POST, R. M. 1995. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6, 1853-6.
- GOLDSWORTHY, M. R., HORDACRE, B. & RIDDING, M. C. 2016. Minimum number of trials required for within- and between-session reliability of TMS measures of corticospinal excitability. *Neuroscience*, 320, 205-9.
- GOLDSWORTHY, M. R., MULLER-DAHLHAUS, F., RIDDING, M. C. & ZIEMANN, U. 2014a. Inter-subject variability of LTD-like plasticity in human motor cortex: a matter of preceding motor activation. *Brain Stimul*, 7, 864-70.
- GOLDSWORTHY, M. R., MULLER-DAHLHAUS, F., RIDDING, M. C. & ZIEMANN, U. 2014b. Resistant Against De-depression: LTD-Like Plasticity in the Human Motor Cortex Induced by Spaced cTBS. *Cereb Cortex*.
- GOLDSWORTHY, M. R., PITCHER, J. B. & RIDDING, M. C. 2012a. The application of spaced theta burst protocols induces long-lasting neuroplastic changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 35, 125-34.
- GOLDSWORTHY, M. R., PITCHER, J. B. & RIDDING, M. C. 2012b. A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 123, 2256-63.
- GRADOS, M., HUSELID, R. & DUQUE-SERRANO, L. 2018. Transcranial Magnetic Stimulation in Tourette Syndrome: A Historical Perspective, Its Current Use and the Influence of Comorbidities in Treatment Response. *Brain Sci*, 8.
- GROPPIA, S., OLIVIERO, A., EISEN, A., QUARTARONE, A., COHEN, L. G., MALL, V., KAELIN-LANG, A., MIMA, T., ROSSI, S., THICKBROOM, G. W., ROSSINI, P. M., ZIEMANN, U., VALLS-SOLE, J. & SIEBNER, H. R. 2012. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 123, 858-82.
- GROVER, L. M., KIM, E., COOKE, J. D. & HOLMES, W. R. 2009. LTP in hippocampal area CA1 is induced by burst stimulation over a broad frequency range centered around delta. *Learn Mem*, 16, 69-81.
- 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., HANAJIMA, R., TERAOKA, Y., OKABE, S., NAKATANI-ENOMOTO, S., FURUBAYASHI, T., MATSUMOTO, H., SHIROTA, Y., OHMINAMI, S. & UGAWA, Y. 2009. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol*, 587, 4845-62.
- HAMADA, M., MURASE, N., HASAN, A., BALARATNAM, M. & ROTHWELL, J. C. 2013. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex*, 23, 1593-605.
- HAMADA, M., TERAOKA, Y., HANAJIMA, R., SHIROTA, Y., NAKATANI-ENOMOTO, S., FURUBAYASHI, T., MATSUMOTO, H. & UGAWA, Y. 2008. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 586, 3927-47.

- HAMADA, M. & UGAWA, Y. 2010. Quadripulse stimulation--a new patterned rTMS. *Restor Neurol Neurosci*, 28, 419-24.
- HARRIS, L. J. & ALMERIGI, J. B. 2009. Probing the human brain with stimulating electrodes: the story of Roberts Bartholow's (1874) experiment on Mary Rafferty. *Brain Cogn*, 70, 92-115.
- HESS, C. W. 2007. Hirnstimulation - Historischer Überblick. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- HESS, C. W., MILLS, K. R. & MURRAY, N. M. 1986. Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett*, 71, 235-40.
- 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.
- HESS, G. & DONOGHUE, J. P. 1999. Facilitation of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of rat motor cortex following layer I stimulation: route of effect and cholinergic contributions. *Exp Brain Res*, 127, 279-90.
- HINDER, M. R., GOSS, E. L., FUJIYAMA, H., CANTY, A. J., GARRY, M. I., RODGER, J. & SUMMERS, J. J. 2014. Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimul*, 7, 365-71.
- HIRSCH, J. C. & CREPEL, F. 1991. Blockade of NMDA receptors unmasks a long-term depression in synaptic efficacy in rat prefrontal neurons in vitro. *Exp Brain Res*, 85, 621-4.
- HOSP, J. A. & LUFT, A. R. 2011. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plast*, 2011, 871296.
- HOVEY, C. & JALINOUS, R. 2006. The New Guide to Magnetic Stimulation. In: LTD, T. M. C. (ed.).
- HOYER, E. H. & CELNIK, P. A. 2011. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 395-409.
- HUANG, Y. Y., COLINO, A., SELIG, D. K. & MALENKA, R. C. 1992. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science*, 255, 730-3.
- HUANG, Y. Z., CHEN, R. S., ROTHWELL, J. C. & WEN, H. Y. 2007. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol*, 118, 1028-32.
- HUANG, Y. Z., 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., 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., ROTHWELL, J. C., LU, C. S., CHUANG, W. L., LIN, W. Y. & CHEN, R. S. 2010a. Reversal of plasticity-like effects in the human motor cortex. *J Physiol*, 588, 3683-93.

- HUANG, Y. Z., ROTHWELL, J. C., LU, C. S., WANG, J. & CHEN, R. S. 2010b. Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord*, 25, 696-703.
- HULME, S. R., JONES, O. D. & ABRAHAM, W. C. 2013. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci*, 36, 353-62.
- HULME, S. R., JONES, O. D., IRELAND, D. R. & ABRAHAM, W. C. 2012. Calcium-dependent but action potential-independent BCM-like metaplasticity in the hippocampus. *J Neurosci*, 32, 6785-94.
- HUMMEL, F. C. & COHEN, L. G. 2006. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*, 5, 708-12.
- IEZZI, E., CONTE, A., SUPPA, A., AGOSTINO, R., DINAPOLI, L., SCONTRINI, A. & BERARDELLI, A. 2008. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *J Neurophysiol*, 100, 2070-6.
- IGLESIAS, A. H. 2020. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 20, 1.
- ITO, M. 1982. Experimental verification of Marr-Albus' plasticity assumption for the cerebellum. *Acta Biol Acad Sci Hung*, 33, 189-99.
- IYER, M. B., SCHLEPER, N. & WASSERMANN, E. M. 2003. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 23, 10867-72.
- JACKSON, J. H. 1931. *Selected Writings of John Hughlings Jackson*, London, Hodder & Stoughton.
- JOSEPH, C. 2013. Plasticity. *Handb Clin Neurol*, 116, 525-34.
- 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.
- JUNG, P. & ZIEMANN, U. 2009. Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex. *J Neurosci*, 29, 5597-604.
- KAELIN-LANG, A. 2007. Motorisch evozierte Potenziale - Eine Einführung. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- 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, 168-176.
- KARABANOV, A., ZIEMANN, U., HAMADA, M., GEORGE, M. S., QUARTARONE, A., CLASSEN, J., MASSIMINI, M., ROTHWELL, J. & SIEBNER, H. R. 2015. Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. *Brain Stimul*, 8, 993-1006.

- KARIM, A. A., BIRBAUMER, N. & SIEBNER, H. R. 2007. Transkranielle Kortexstimulation. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- KEMP, A. & MANAHAN-VAUGHAN, D. 2004. Hippocampal long-term depression and long-term potentiation encode different aspects of novelty acquisition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 8192-7.
- 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., GILIO, F. & ROTHWELL, J. 2004. Effects of low frequency and low intensity repetitive paired pulse stimulation of the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 1259-63.
- KIRKWOOD, A., RIOULT, M. C. & BEAR, M. F. 1996. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature*, 381, 526-8.
- KOBAYASHI, M., HUTCHINSON, S., THÉORET, H., SCHLAUG, G. & PASCUAL-LEONE, A. 2004. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*, 62, 91-8.
- KOBAYASHI, M. & PASCUAL-LEONE, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2, 145-56.
- KUBIS, N. 2016. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits*, 10, 56.
- KUHN, M., WOLF, E., MAIER, J. G., MAINBERGER, F., FEIGE, B., SCHMID, H., BURKLIN, J., MAYWALD, S., MALL, V., JUNG, N. H., REIS, J., SPIEGELHALDER, K., KLOPPPEL, S., STERR, A., ECKERT, A., RIEMANN, D., NORMANN, C. & NISSEN, C. 2016. Sleep recalibrates homeostatic and associative synaptic plasticity in the human cortex. *Nat Commun*, 7, 12455.
- KUJIRAI, T., CARAMIA, M. D., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L., THOMPSON, P. D., FERBERT, A., WROE, S., ASSELMAN, P. & MARSDEN, C. D. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 471, 501-19.
- KUO, H. C., ZEWDIE, E., CIECHANSKI, P., DAMJI, O. & KIRTON, A. 2018. Intervention-Induced Motor Cortex Plasticity in Hemiparetic Children With Perinatal Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 32, 941-952.
- LANG, N. & SIEBNER, H. R. 2007. Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., ERNST, D., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., LEMON, R. N. & ROTHWELL, J. C. 2004. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry*, 56, 634-9.
- LARSON, J., XIAO, P. & LYNCH, G. 1993. Reversal of LTP by theta frequency stimulation. *Brain Res*, 600, 97-102.
- LE ROUX, N., AMAR, M., BAUX, G. & FOSSIER, P. 2006. Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci*, 24, 3507-18.
- LEFAUCHEUR, J. P. 2019. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol*, 160, 559-580.
- LEVY, W. B. & STEWARD, O. 1979. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res*, 175, 233-45.

- LIEPERT, J. 2003. TMS in stroke. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 368-80.
- LIEPERT, J., TEGENTHOFF, M. & MALIN, J. P. 1995. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97, 382-6.
- LISMAN, J. 1989. A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86, 9574-8.
- LOPEZ-ALONSO, V., CHEERAN, B., RIO-RODRIGUEZ, D. & FERNANDEZ-DEL-OLMO, M. 2014. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*, 7, 372-80.
- LYNCH, G., LARSON, J., KELSO, S., BARRIONUEVO, G. & SCHOTTLER, F. 1983. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature*, 305, 719-21.
- LYNCH, G. S., DUNWIDDIE, T. & GRIBKOFF, V. 1977. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature*, 266, 737-9.
- MACCABEE, P. J., NAGARAJAN, S. S., AMASSIAN, V. E., DURAND, D. M., SZABO, A. Z., AHAD, A. B., CRACCO, R. Q., LAI, K. S. & EBERLE, L. P. 1998. Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve. *J Physiol*, 513 (Pt 2), 571-85.
- MAEDA, F., KEENAN, J. P., TORMOS, J. M., TOPKA, H. & PASCUAL-LEONE, A. 2000. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*, 133, 425-30.
- MAINBERGER, F., ZENKER, M., JUNG, N. H., DELVENDAHL, I., BRANDT, A., FREUDENBERG, L., HEINEN, F. & MALL, V. 2013. Impaired motor cortex plasticity in patients with Noonan syndrome. *Clin Neurophysiol*, 124, 2439-44.
- MALENKA, R. C. & BEAR, M. F. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44, 5-21.
- MARKRAM, H., GERSTNER, W. & SJOSTROM, P. J. 2011. A history of spike-timing-dependent plasticity. *Front Synaptic Neurosci*, 3, 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.
- MASSEY, P. V. & BASHIR, Z. I. 2007. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci*, 30, 176-84.
- MASTROENI, C., BERGMANN, T. O., RIZZO, V., RITTER, C., KLEIN, C., POHLMANN, I., BRUEGGEMANN, N., QUARTARONE, A. & SIEBNER, H. R. 2013. Brain-derived neurotrophic factor--a major player in stimulation-induced homeostatic metaplasticity of human motor cortex? *PLoS One*, 8, e57957.
- MAVROUDAKIS, N., CAROYER, J. M., BRUNKO, E. & ZEGERS DE BEYL, D. 1994. Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93, 428-33.
- MAVROUDAKIS, N., CAROYER, J. M., BRUNKO, E. & ZEGERS DE BEYL, D. 1997. Effects of vigabatrin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105, 124-7.
- MERTON, P. A. & MORTON, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227.
- METMAN, L. V., BELLEVICH, J. S., JONES, S. M., BARBER, M. D. & STRELETZ, L. J. 1993. Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation: Homunculus revisited. *Brain Topogr*, 6, 13-9.

- 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.
- MILLS, K. R. & NITHI, K. A. 1997. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*, 20, 570-6.
- MIZUNO, T., KANAZAWA, I. & SAKURAI, M. 2001. Differential induction of LTP and LTD is not determined solely by instantaneous calcium concentration: an essential involvement of a temporal factor. *Eur J Neurosci*, 14, 701-8.
- MONTE-SILVA, K., KUO, M. F., HESSENTHALER, S., FRESNOZA, S., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2013. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*, 6, 424-32.
- MONTE-SILVA, K., KUO, M. F., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2010. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*, 103, 1735-40.
- MULKEY, R. M. & MALENKA, R. C. 1992. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, 9, 967-75.
- MÜLLER-DAHLHAUS, F., LUCKE, C., LU, M. K., ARAI, N., FUHL, A., HERRMANN, E. & ZIEMANN, U. 2015. Augmenting LTP-Like Plasticity in Human Motor Cortex by Spaced Paired Associative Stimulation. *PLoS One*, 10, e0131020.
- MÜLLER-DAHLHAUS, F. & ZIEMANN, U. 2014. Metaplasticity in Human Cortex. *Neuroscientist*.
- MÜLLER, J. F., OREKHOV, Y., LIU, Y. & ZIEMANN, U. 2007. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci*, 25, 3461-8.
- MULLER, P. A., DHAMNE, S. C., VAHABZADEH-HAGH, A. M., PASCUAL-LEONE, A., JENSEN, F. E. & ROTENBERG, A. 2014. Suppression of motor cortical excitability in anesthetized rats by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*, 9, e91065.
- MURAKAMI, T., MULLER-DAHLHAUS, F., LU, M. K. & ZIEMANN, U. 2012. Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol*, 590, 5765-81.
- NAESER, M. A., MARTIN, P. I., NICHOLAS, M., BAKER, E. H., SEEKINS, H., HELM-ESTABROOKS, N., CAYER-MEADE, C., KOBAYASHI, M., THEORET, H., FREGNI, F., TORMOS, J. M., KURLAND, J., DORON, K. W. & PASCUAL-LEONE, A. 2005. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient--case report. *Neurocase*, 11, 182-93.
- NÄGERL, U. V., EBERHORN, N., CAMBRIDGE, S. B. & BONHOEFFER, T. 2004. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron*, 44, 759-67.
- NAIE, K. & MANAHAN-VAUGHAN, D. 2004. Regulation by metabotropic glutamate receptor 5 of LTP in the dentate gyrus of freely moving rats: relevance for learning and memory formation. *Cereb Cortex*, 14, 189-98.
- 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.
- NELSON, S. B. & TURRIGIANO, G. G. 2008. Strength through diversity. *Neuron*, 60, 477-82.
- NI, Z., GUNRAJ, C., KAILEY, P., CASH, R. F. & CHEN, R. 2014. Heterosynaptic modulation of motor cortical plasticity in human. *J Neurosci*, 34, 7314-21.

- 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.
- NITSCHKE, M. A., ROTH, A., KUO, M. F., FISCHER, A. K., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2007. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci*, 27, 3807-12.
- NOWAK, L., BREGESTOVSKI, P., ASCHER, P., HERBET, A. & PROCHIANTZ, A. 1984. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307, 462-5.
- NYFFELER, T., WURTZ, P., LUSCHER, H. R., HESS, C. W., SENN, W., PFLUGSHAUPT, T., VON WARTBURG, R., LUTHI, M. & MURI, R. M. 2006. Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neurosci Lett*, 409, 57-60.
- ÖBERG, P. A. 1973. Magnetic stimulation of nerve tissue. *Med Biol Eng*, 11, 55-64.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- OPIE, G. M., POST, A. K., RIDDING, M. C., ZIEMANN, U. & SEMMLER, J. G. 2017. Modulating motor cortical neuroplasticity with priming paired associative stimulation in young and old adults. *Clin Neurophysiol*, 128, 763-769.
- PAL, P. K., HANAJIMA, R., GUNRAJ, C. A., LI, J. Y., WAGLE-SHUKLA, A., MORGANTE, F. & CHEN, R. 2005. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol*, 94, 1668-75.
- PASCUAL-LEONE, A., CAMMAROTA, A., WASSERMANN, E. M., BRASIL-NETO, J. P., COHEN, L. G. & HALLETT, M. 1993. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann Neurol*, 34, 33-7.
- PASCUAL-LEONE, A., NGUYET, D., COHEN, L. G., BRASIL-NETO, J. P., CAMMAROTA, A. & HALLETT, M. 1995. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*, 74, 1037-45.
- 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., BRASIL-NETO, J. P., CAMMAROTA, A., GRAFMAN, J. & HALLETT, M. 1994a. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, 44, 892-8.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1994b. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4), 847-58.
- PAULUS, W. & SIEBNER, H. R. 2007. Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- PEINEMANN, A., REIMER, B., LOER, C., QUARTARONE, A., MUNCHAU, A., CONRAD, B. & SIEBNER, H. R. 2004. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 1519-26.
- PELL, G. S., ROTH, Y. & ZANGEN, A. 2011. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol*, 93, 59-98.

- PENFIELD, W. & BOLDREY, E. 1937. *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*, *Brain* 60: 389-443.
- PHILPOT, B. D., CHO, K. K. & BEAR, M. F. 2007. Obligatory role of NR2A for metaplasticity in visual cortex. *Neuron*, 53, 495-502.
- PÖTTER-NERGER, M., FISCHER, S., MASTROENI, C., GROPPA, S., DEUSCHL, G., VOLKMANN, J., QUARTARONE, A., MUNCHAU, A. & SIEBNER, H. R. 2009. Inducing homeostatic-like plasticity in human motor cortex through converging corticocortical inputs. *J Neurophysiol*, 102, 3180-90.
- QUARTARONE, A., BAGNATO, S., RIZZO, V., MORGANTE, F., SANT'ANGELO, A., BATTAGLIA, F., MESSINA, C., SIEBNER, H. R. & GIRLANDA, P. 2005. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 161, 114-24.
- QUARTARONE, A., RIZZO, V., BAGNATO, S., MORGANTE, F., SANT'ANGELO, A., GIRLANDA, P. & SIEBNER, H. R. 2006. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol*, 575, 657-70.
- RAJAPAKSE, T. & KIRTON, A. 2013. NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION IN CHILDREN: APPLICATIONS AND FUTURE DIRECTIONS. *Transl Neurosci*, 4.
- RAJJI, T. K., LIU, S. K., FRANTSEVA, M. V., MULSANT, B. H., THOMA, J., CHEN, R., FITZGERALD, P. B. & DASKALAKIS, Z. J. 2011. Exploring the effect of inducing long-term potentiation in the human motor cortex on motor learning. *Brain Stimul*, 4, 137-44.
- RAJJI, T. K., SUN, Y., ZOMORRODI-MOGHADDAM, R., FARZAN, F., BLUMBERGER, D. M., MULSANT, B. H., FITZGERALD, P. B. & DASKALAKIS, Z. J. 2013. PAS-induced potentiation of cortical-evoked activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 38, 2545-52.
- 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.
- RIDDING, M. C. & ZIEMANN, U. 2010. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*, 588, 2291-304.
- RIOULT-PEDOTTI, M. S., FRIEDMAN, D. & DONOGHUE, J. P. 2000. Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290, 533-6.
- ROSENKRANZ, K., KACAR, A. & ROTHWELL, J. C. 2007. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci*, 27, 12058-66.
- ROSLER, K. M., HESS, C. W., HECKMANN, R. & LUDIN, H. P. 1989. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett*, 100, 347-52.
- ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M., PASCUAL-LEONE, A. & SAFETY OF, T. M. S. C. G. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120, 2008-39.
- ROSSINI, P. M., BARKER, A. T., BERARDELLI, A., CARAMIA, M. D., CARUSO, G., CRACCO, R. Q., DIMITRIJEVIC, M. R., HALLETT, M., KATAYAMA, Y., LUCKING, C. H. & ET AL. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91, 79-92.

- ROSSINI, P. M., DESIATO, M. T., LAVARONI, F. & CARAMIA, M. D. 1991. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*, 567, 111-9.
- ROSSINI, P. M., DI IORIO, R., BENTIVOGLIO, M., BERTINI, G., FERRERI, F., GERLOFF, C., ILMONIEMI, R. J., MIRAGLIA, F., NITSCHKE, M. A., PESTILLI, F., ROSANOVA, M., SHIROTA, Y., TESORIERO, C., UGAWA, Y., VECCHIO, F., ZIEMANN, U. & HALLETT, M. 2019. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol*, 130, 1833-1858.
- ROSSINI, P. M. & ROSSI, S. 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, 68, 484-8.
- 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.
- ROTHKEGEL, H., SOMMER, M. & PAULUS, W. 2010. Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects. *Clin Neurophysiol*, 121, 426-30.
- ROTHWELL, J. C. 1997. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, 74, 113-22.
- ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., BERARDELLI, A., EISEN, A., ROSSINI, P. & PAULUS, W. 1999. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- 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. 2007. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*, 181, 615-26.
- 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.
- SEJNOWSKI, T. J. 1999. The book of Hebb. *Neuron*, 24, 773-6.
- SHOUVAL, H. Z., BEAR, M. F. & COOPER, L. N. 2002. A unified model of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 10831-6.
- SIEBNER, H. R., LANG, N., RIZZO, V., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., LEMON, R. N. & ROTHWELL, J. C. 2004. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 3379-85.
- SIEBNER, H. R., MENTSCHKE, C., AUER, C., LEHNER, C. & CONRAD, B. 2000. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 284, 147-50.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. Hirnstimulation - Physiologische Grundlagen. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- 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.
- SOHN, Y. H., JUNG, H. Y., KAELIN-LANG, A. & HALLETT, M. 2003. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res*, 148, 176-85.
- 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., KAMM, T., TERGAU, F., ULM, G. & PAULUS, W. 2002. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 113, 944-50.
- 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.
- SONMEZ, A. I., CAMSARI, D. D., NANDAKUMAR, A. L., VOORT, J. L. V., KUNG, S., LEWIS, C. P. & CROARKIN, P. E. 2019. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 273, 770-781.
- SPITZER, M. 1996. *Geist im Netz*, Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- STÄUBLI, U. & SCAFIDI, J. 1997. Studies on long-term depression in area CA1 of the anesthetized and freely moving rat. *J Neurosci*, 17, 4820-8.
- STEFAN, K., KUNESCH, E., BENECKE, R., COHEN, L. G. & CLASSEN, J. 2002. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*, 543, 699-708.
- STEFAN, K., KUNESCH, E., COHEN, L. G., BENECKE, R. & CLASSEN, J. 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123 Pt 3, 572-84.
- STEFAN, K., WYCISLO, M. & CLASSEN, J. 2004. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol*, 92, 66-72.
- STEFAN, K., WYCISLO, M., GENTNER, R., SCHRAMM, A., NAUMANN, M., REINERS, K. & CLASSEN, J. 2006. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex*, 16, 376-85.
- TALELLI, P. & ROTHWELL, J. 2006. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol*, 19, 543-50.
- TEO, J. T., SWAYNE, O. B. & ROTHWELL, J. C. 2007. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol*, 118, 1649-51.
- TERAO, Y. & UGAWA, Y. 2002. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*, 19, 322-43.
- 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.
- TODD, G., FLAVEL, S. C. & RIDDING, M. C. 2009. Priming theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation with low- and high-frequency stimulation. *Exp Brain Res*, 195, 307-15.

- TODD, G. & RIDDING, M. C. 2010. The response to repetitive stimulation of human motor cortex is influenced by the history of synaptic activity. *Restor Neurol Neurosci*, 28, 459-67.
- TOPKA, H. 2007. Motorisch evozierte Potenziale der Arm- und Handmuskeln. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- TOUGE, T., GERSCHLAGER, W., BROWN, P. & ROTHWELL, J. C. 2001. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol*, 112, 2138-45.
- TOYODA, H., ZHAO, M. G. & ZHUO, M. 2006. NMDA receptor-dependent long-term depression in the anterior cingulate cortex. *Rev Neurosci*, 17, 403-13.
- TREMBLAY, S., ROGASCH, N. C., PREMOLI, I., BLUMBERGER, D. M., CASAROTTO, S., CHEN, R., DI LAZZARO, V., FARZAN, F., FERRARELLI, F., FITZGERALD, P. B., HUI, J., ILMONIEMI, R. J., KIMISKIDIS, V. K., KUGIUMTZIS, D., LIOUMIS, P., PASCUAL-LEONE, A., PELLICCIARI, M. C., RAJJI, T., THUT, G., ZOMORRODI, R., ZIEMANN, U. & DASKALAKIS, Z. J. 2019. Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol*, 130, 802-844.
- TSUMOTO, T. 1992. Long-term potentiation and long-term depression in the neocortex. *Prog Neurobiol*, 39, 209-28.
- TURRIGIANO, G. 2011. Too many cooks? Intrinsic and synaptic homeostatic mechanisms in cortical circuit refinement. *Annu Rev Neurosci*, 34, 89-103.
- TURRIGIANO, G. 2012. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4, a005736.
- TURRIGIANO, G. G. 2008. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell*, 135, 422-35.
- TURRIGIANO, G. G. & NELSON, S. B. 2004. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 5, 97-107.
- WANG, H. & WAGNER, J. J. 1999. Priming-induced shift in synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Neurophysiol*, 82, 2024-8.
- WANKERL, K., WEISE, D., GENTNER, R., RUMPF, J. J. & CLASSEN, J. 2010. L-type voltage-gated Ca²⁺ channels: a single molecular switch for long-term potentiation/long-term depression-like plasticity and activity-dependent metaplasticity in humans. *J Neurosci*, 30, 6197-204.
- 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.
- WEYH, T. & SIEBNER, H. R. 2007. Hirnstimulation - Technische Grundlagen. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- WIETHOFF, S., HAMADA, M. & ROTHWELL, J. C. 2014. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*, 7, 468-75.
- WOLTERS, A., SANDBRINK, F., SCHLOTTMANN, A., KUNESCH, E., STEFAN, K., COHEN, L. G., BENECKE, R. & CLASSEN, J. 2003. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 89, 2339-45.
- WOODY, C. D., GRUEN, E. & BIRT, D. 1991. Changes in membrane currents during Pavlovian conditioning of single cortical neurons. *Brain Res*, 539, 76-84.

- YANG, G., LAI, C. S., CICHON, J., MA, L., LI, W. & GAN, W. B. 2014. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*, 344, 1173-8.
- YANG, S. N., TANG, Y. G. & ZUCKER, R. S. 1999. Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic $[Ca^{2+}]_i$ elevation. *J Neurophysiol*, 81, 781-7.
- YEUNG, L. C., SHOUVAL, H. Z., BLAIS, B. S. & COOPER, L. N. 2004. Synaptic homeostasis and input selectivity follow from a calcium-dependent plasticity model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 14943-8.
- YUSTE, R. & BONHOEFFER, T. 2001. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1071-89.
- ZANTOW, H. 2007. *Optimierung des Strom-Zeitverlaufs für die Depolarisation von Nervenzellen*. Doktor Ingenieur, Technische Universität München.
- ZHOU, Q., HOMMA, K. J. & POO, M. M. 2004. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron*, 44, 749-57.
- ZIEMANN, U. 2004a. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*, 115, 1717-29.
- ZIEMANN, U. 2004b. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci*, 15, 253-66.
- ZIEMANN, U. 2007a. Gepaarte assoziative Stimulation. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- ZIEMANN, U. 2007b. Neuropharmakologie. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- ZIEMANN, U., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 1998. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 18, 7000-7.
- ZIEMANN, U., ILIC, T. V., PAULI, C., MEINTZSCHEL, F. & RUGE, D. 2004. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 1666-72.
- ZIEMANN, U., LONNECKER, S., STEINHOFF, B. J. & PAULUS, W. 1996a. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*, 109, 127-35.
- ZIEMANN, U., LONNECKER, S., STEINHOFF, B. J. & PAULUS, W. 1996b. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 40, 367-78.
- ZIEMANN, U., MEINTZSCHEL, F., KORCHOUNOV, A. & ILIC, T. V. 2006. Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair*, 20, 243-51.
- 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., PAULUS, W. & ROTHENBERGER, A. 1997. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*, 154, 1277-84.
- ZIEMANN, U., REIS, J., SCHWENKREIS, P., ROSANOVA, M., STRAFELLA, A., BADAWY, R. & MULLER-DAHLHAUS, F. 2014. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*.
- ZIEMANN, U. & SIEBNER, H. R. 2007. Metaplastizität. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

-
- ZIEMANN, U. & SIEBNER, H. R. 2008. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul*, 1, 60-6.
- ZIEMANN, U. & SIEBNER, H. R. 2015. Inter-subject and Inter-session Variability of Plasticity Induction by Non-invasive Brain Stimulation: Boon or Bane? *Brain Stimul*, 8, 662-3.

4 Einverständniserklärung

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

Lehrstuhl für Sozialpädiatrie der TU München
Kinderzentrum München gGmbHLehrstuhlinhaber: 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 Pulskonfiguration 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 (Pulskonfiguration) 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

Probandeninformation Version 2.0 (23.07.2012)

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

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.

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

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!

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

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 Ja Nein

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

Gehirnerschütterung)?

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?

 Ja Nein

Falls ja, wo und welcher Art? _____

Haben Sie einen 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 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.

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

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).

Transkranielle Magnetstimulation mittels Quattro- und Octopuls-Stimulation

Proband:

ID:

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**

5 Edinburgh Handedness Inventory

Edinburgh Handedness Inventory

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie bei folgenden Aktivitäten benutzen.

Nur wenn Sie beide Hände etwa gleich häufig benutzen, wählen Sie bitte "**Beide**".

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

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

6 Case Report Form (CRF)

Case Report Form

Quattropuls 50ms/200ms – 5ms/200ms

Proband

Technische Universität München
Lehrstuhl für Sozialpädiatrie

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

Metaplastizität: Quattropuls 50ms/200 ms – 5ms/200ms

Studienkoordination: Dr. med. Nikolai Jung
Leiter der klinischen Prüfung: Prof Dr. med. Volker Mall
CRF Datum: 28. 08. 2012

Probandendaten

Vorname: <input style="width: 150px;" type="text"/>		Nachname: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Initialen: <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>		Probanden-Nummer: <input style="width: 60px;" type="text"/>	
Alter	<input style="width: 50px;" type="text"/> Jahre	Geburtsdatum	<input style="width: 30px;" type="text"/> . <input style="width: 30px;" type="text"/> . <input style="width: 30px;" type="text"/> (TT MM JJJJ)
Größe	<input style="width: 40px;" type="text"/> cm	Gewicht	<input style="width: 40px;" 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: 30px;" type="text"/> . <input style="width: 30px;" type="text"/> . <input style="width: 30px;" type="text"/>		
Untersucher:	<input style="width: 150px;" type="text"/>		
Muskel: FPB links/rechts		Navigation: nein	
Verstärkung: 1500		Bandpass: 20-2000 Hz	

Case Report Form

Quattropuls 50ms/200ms – 5ms/200ms

Proband

Genetische Untersuchung

Datum:

Uhrzeit:

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

TMS-Voruntersuchung

Uhrzeit:

Stimulanzahl Hotspotsuche		<input type="text"/>
Stimulator (Magstim 200, P160, QuattroMag)		<input type="text"/>
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)		<input type="text"/>
Pulspolarität (positive, negative initiale Welle)		<input type="text"/>
Ableitung ADM durchgeführt?		Ja <input type="radio"/>
Motorische Schwelle 1 (relaxiert)	(%)	<input type="text"/>
Motorische Schwelle 1 (aktiv / 5-10% Willkürkontraktion)	(%)	<input type="text"/>
Zielbereich 1: 1mV – 800-1200 µV	(%)	<input type="text"/>
Zielbereich 1: 0,4mV – 200-600 µV	(%)	<input type="text"/>
1: 20 MEP Trials mit SI 1mV	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
1: 20 MEP Trials mit SI 0,4mV	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Stimulanzahl	gesamt	<input type="text"/>

Case Report Form

Quattropuls 50ms/200ms – 5ms/200ms

Proband

Quattropuls-Stimulation 1

Uhrzeit:

Pulsbreite		160 μs
Stimulator (QuattroBurst, QuattroMag)		_____
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)		_____
Pulspolarität (positive, negative initiale Welle)		_____
Interstimulusintervall LTP		50 ms
Interquattropulsintervall		200 ms
90 % AMT [%]		_____
Quattropulsschwelle [%]		_____
Stimulationsintensität	%	_____
1440 Stimuli		<input type="radio"/>
360 Quattropulse		<input type="radio"/>
Ende der Stimulation (Stimulationsdauer)		_____
Aufmerksamkeitskontrolle		<input type="radio"/>
Sensorische Schwelle / Stimulationsintensität (mA)		___ / ___
Fehleranzahl bei Aufmerksamkeitskontrolle		_____

1: MEP-Aufzeichnung POST

1: MEP POST 1 (2-5 min.)	Uhrzeit	_____
1: 20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	<input type="radio"/>
1: 20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	<input type="radio"/>
1: Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____

Case Report Form

Quattropuls 50ms/200ms – 5ms/200ms

Proband

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

Quattropuls-Stimulation 2

Uhrzeit:

Pulsbreite	160 µs
Stimulator (QuattroBurst, QuattroMag)	_____
Pulskonfiguration (Sinuswelle, Halbsinuswelle, doppelte Sinuswelle)	_____
Pulspolarität (positive, negative initiale Welle)	_____
Interstimulusintervall LTP	5 ms
Interquattropulsintervall	200 ms
90 % AMT 2 [%]	_____
Quattropulsschwelle 2 [%]	_____
Stimulationsintensität 2	% _____

Case Report Form

Quattropuls 50ms/200ms – 5ms/200ms

Proband

1440 Stimuli	<input type="radio"/>
360 Quattropulse	<input type="radio"/>
Ende der Stimulation (Stimulationsdauer)	_____
Aufmerksamkeitskontrolle	<input type="radio"/>
2: Sensorische Schwelle / Stimulationsintensität (mA)	___/___
Fehleranzahl bei Aufmerksamkeitskontrolle	_____

2 MEP-Aufzeichnung POST

2: MEP POST 4 (2-5 min.)	Uhrzeit	_____
1: 20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	<input type="radio"/>
1: 20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	<input type="radio"/>
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____
PAUSE __ min		
2: MEP POST 5 (15 min.)	Uhrzeit	_____
1: 20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	<input type="radio"/>
1: 20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	<input type="radio"/>
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____
PAUSE __ min		
2: MEP POST 6 (30 min.)	Uhrzeit	_____
1: 20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	<input type="radio"/>
1: 20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	<input type="radio"/>
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____

Case Report Form

Quattropuls 50ms/200ms – 5ms/200ms

Proband

PAUSE __ min		
2: MEP POST 7 (60 min.)	Uhrzeit	_____
1: 20 MEP Trials mit SI 1mV	_____	○
1: 20 MEP Trials mit SI 0,4mV	_____	○
Motorische Schwelle (relaxiert)	%	_____

Bemerkungen

IV Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und den Abschluss meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Volker Mall danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Dissertation anfertigen zu dürfen.

Herrn PD Dr. Nikolai Jung danke ich besonders für seine stetige Hilfsbereitschaft in der Durchführung der Experimente, deren Auswertung und Interpretation, sowie für die Unterstützung bei Poster-Präsentationen auf Kongressen.

Herrn Dr. Bernhard Gleich und seinem Team an der Munich School of BioEngineering danke ich für die Entwicklung und den Bau der Magnetstimulatoren, die Möglichkeit der Nutzung der Räumlichkeiten zur Durchführung der Experimente und für die Korrektur des technischen Abschnitts dieser Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mich jederzeit unterstützten, sowie Kai und meinen Großeltern, die mich in Phasen des nötigen langen Atems immer wieder motivieren.