

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Einfluss der Anzahl konditionierender Stimuli der transkraniellen Magnetstimulation auf die kortikale Erregbarkeit

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Johanna Viola Zimmermann

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Auflistung Publikation

Inhalte dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Petyo Nikolov, Johanna V. Zimmermann, Shady S. Hassan, Philipp Albrecht, Alfons Schnitzler, Stefan J. Groiss *Impact of the number of conditioning pulses on motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study*; Experimental Brain Research 12/2020, <https://doi.org/10.1007/s00221-020-06010-7> (04.02.2021)

Zusammenfassung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt eine nicht-invasive und schmerzfreie Möglichkeit dar, die kortikale Erregbarkeit zu untersuchen.

Zur Bestimmung der kortikalen Inhibition und Fazilitierung im Motorkortex wird das Doppelpuls-Paradigma mit einem konditionierenden Stimulus (KS) angewandt. Hierbei führen Intervalle zwischen zwei Stimuli, die kürzer als 5 ms sind zu einer Inhibition (short-interval intracortical inhibition, SICI), Intervalle zwischen 10 ms und 15 ms hingegen zu einer Fazilitierung (intracortical facilitation, ICF) (Kujirai, 1993). SICI wird durch GABAerge Interneurone induziert und ICF scheint über exzitatorische glutamaterge Synapsen zu entstehen (Di Lazzaro et al. 2006b; Ilić et al. 2002). Während das zur Inhibition genutzte Paradigma sich langjährig bewährt hat, unterliegt die durch das Doppelpuls-Paradigma induzierte Fazilitierung einer gewissen Variabilität (Wassermann 2002).

In dieser Studie wurde deshalb untersucht, wie die höhere KS-Anzahl die kortikale Erregbarkeit beeinflusst und ob dadurch im Vergleich zum herkömmlichen Doppelpuls-Paradigma eine stabilere Fazilitierung induziert wird und damit ein neues Paradigma zur Untersuchung der Fazilitierung empfohlen werden kann.

An der Studie nahmen 20 gesunde Probanden teil. Als Untersuchungsverfahren wurde die TMS genutzt. Bei allen Probanden wurden die gleichen Untersuchungen durchgeführt.

Die TMS erfolgte über dem primär motorischen Kortex am Hotspot des Musculus interosseus dorsalis 1 (ID1). Das motorisch evozierte Potential (MEP) wurde mit Elektroden über dem ID1 abgeleitet.

Es wurden Messungen mit verschieden hoher KS-Anzahl, dem klassischen Doppelpuls-Paradigma sowie mit der Einzelpuls-TMS als Kontrollkondition durchgeführt. Außerdem variierten die Interstimulus-Intervalle (ISI). Sie betragen 3 ms und 4 ms für SICI und 10 ms und 15 ms für ICF. Für jede Kondition wurden jeweils 20 MEP-Amplituden gemittelt.

Eine höhere KS-Anzahl führte zu größeren MEP-Amplituden. Nur das klassische Doppelpuls-Paradigma führte bei einem ISI von 3 ms und 4 ms zu einer signifikanten Inhibition.

Die Ergebnisse der drei KS-Kondition werden von Daten aus früheren Studien bestätigt, in denen ein ISI von 3 ms SICI schwächt und ein ISI von 10 ms die Fazilitierung stärkt.

Eine mögliche Erklärung für die dominierende Fazilitierung im Vergleich zur Inhibition könnte die zeitliche Summation von EPSPs durch die aufeinanderfolgenden KS auf kortikaler Ebene sein. Aber auch eine verbesserte Synchronisierung auf spinaler Ebene könnte der Grund für größere MEP-Amplituden bei einer höheren KS-Anzahl sein.

Die Erhöhung der Anzahl der KS führte insgesamt zu einer stabileren Fazilitierung. Für Untersuchungen der Fazilitierung kann daher die Nutzung von 3 KS und einem 10 ms ISI empfohlen werden. Für die Inhibition bietet sich dagegen weiterhin die Nutzung des klassischen Doppelpuls-Paradigmas an, da die Inhibition bei höherer KS-Anzahl durch eine zunehmende Fazilitierung auch bei kurzen ISI von weniger als 5 ms maskiert wird. Um den physiologischen Hintergrund besser zu verstehen, sind weitere Studien nötig.

Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive and painless method to study cortical excitability.

To study cortical facilitation and inhibition of the motor cortex paired-pulse paradigms with conditioning stimuli can be used. Conditioning TMS with short interstimulus intervals (ISI) of 1 ms - 5 ms is known to cause inhibition (SICI) and TMS with 10 ms - 15 ms ISI causes facilitation (ICF) (Kujirai,1993). While SICI is thought to be based on GABA-interneurons, ICF is thought to depend on glutamate (Di Lazzaro et al. 2006b; Ilić et al. 2002). ICF and SICI protocols have been implemented in clinical research to study neurological and psychiatric disorders and their pathomechanisms. While the paradigm for inhibition has been stable and proven itself for years, the paradigm to induce facilitation underlies some variability (Wassermann 2002).

Here, we explored the impact of varying the number of CS and ISI on cortical excitability. If this paradigm induces more stable facilitation compared to the conventional paired pulse paradigm, it may be beneficial to use for further studies on cortical facilitation.

Twenty healthy subjects participated in the study. TMS was used to study cortical excitability. The same investigations were used for all participants.

TMS was done at the hotspot of the first dorsal interosseus muscle of the primary motor cortex. The motor evoked potentials (MEP) were measured with surface electrodes.

The measurements included TMS with a different number of CS which were compared to the conventional paired-pulse paradigm and the control single-pulse condition. Interstimulus intervals (ISI) of 3 ms and 4 ms were used to study SICI and 10 ms and 15 ms ISI were used for facilitation. Twenty trials per conditions and participant was used on average for the static analysis.

A higher number of CS induced larger MEP-amplitudes. Only the conventional paired-pulse condition with an ISI of 3 ms and 4 ms induced significant inhibition.

The results are backed by earlier reports on the topic, where a train of three CS alleviated SICI with 3 ms ISI, while at the same time enhancing ICF with 10 ms ISI.

A potential explanation for the more dominant facilitation compared to inhibition could be temporal summation of EPSPs through multiple consecutive CS on a cortical level. However, synchronisation on the spinal level could also be the reason for larger MEP-amplitudes.

A higher number of CS leads to more robust facilitation. The paradigm with three CS and an ISI of 10 ms can be recommended to study facilitation. For inhibition, the conventional paired-pulse paradigm seems to be the most efficient one. In total, it seems as a higher number of CS enhances facilitation and masks inhibition. To better understand the physiological mechanisms, further studies are needed.

Abkürzungsverzeichnis

AMT	<i>active motor threshold</i> , Schwellenwert, der eine Aktivierung des Muskels mit messbarer MEP-Antwort im angespannten Muskel auslöst.
APB	Musculus abductor pollicis brevis
ATP	Adenosintriphosphat
D - Welle	Direkte Welle
EEG	Elektroenzephalografie (Methode), Elektroenzephalogramm (Gerät)
EMG	Elektromyografie (Methode), Elektromyogramm (Gerät)
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> , Gamma-Aminobuttersäure
ICF	<i>intracortical facilitation</i> , intrakortikale Fazilitation, die durch einen unterschwelligen ersten und überschwelligen zweiten TMS-Puls mit einem Abstand von 10 ms-15 ms induziert wird.
ID1	Musculus interosseus dorsalis 1
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulus Intervall
I - Welle	Indirekte Welle
KML	kortikomuskuläre Latenz
KS	konditionierender Stimulus
MEP	motorisch evoziertes Potential
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MSI	Maximale Stimulatorintensität
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor
PTN	<i>pyramid tract neuron</i> , Pyramidenzelle bzw. Erstes α -Motoneuron, deren Axon bis ins Rückenmark reicht und eine Synapse mit dem zweiten α -Motoneuron bildet.
RMT	<i>resting motor threshold</i> , Schwellenwert, der eine Aktivierung des Muskels mit messbarer MEP-Antwort im entspannten Muskel auslöst.
SICF	<i>short-interval intracortical facilitation</i> , intrakortikale Fazilitierung, die durch ein Doppelpuls-Paradigma mit kurzem Interstimulus Intervall ausgelöst wird.
SICI	<i>short-interval intracortical inhibition</i> , intrakortikale Inhibition, die durch einen unterschwelligen ersten und überschwelligen zweiten TMS-Puls mit einem Abstand kleiner als 5 ms induziert wird.
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Anatomischer Hintergrund	2
1.3	Physiologischer Hintergrund.....	4
1.4	Transkranielle Magnetstimulation	7
1.4.1	Die Entdeckung und Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation .	7
1.4.2	Physikalische Grundlagen.....	8
1.4.3	Grundlagen der TMS	10
1.4.4	Doppelpuls-Protokolle.....	13
1.4.5	Synchronisation	15
1.4.6	Sicherheitsaspekte	16
1.5	Problemstellung	17
1.6	Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	18
2	Methode	19
2.1	Studienkollektiv	19
2.2	Materialien	20
2.2.1	Transkranielle Magnetstimulation	20
2.2.2	Aufzeichnung	21
2.3	Studiendesign	21
2.3.1	Allgemeines	21
2.3.2	Vorbereitung.....	21
2.3.3	Ablauf	23
2.3.4	Vortest.....	25
2.4	Datenanalyse	26
2.4.1	Verarbeitung der Messwerte.....	26
2.4.2	Statistik.....	26
2.4.3	Datenschutz und Datenspeicherung	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Allgemeines	28
3.2	Inhibition.....	30
3.3	Fazilitierung	34
4	Diskussion.....	38
4.1	Schlüsselergebnis	38
4.2	Physiologische Erklärung.....	38
4.2.1	Aktuelle Forschungslage.....	38

4.2.2	Erregungsdarstellung am Modell	39
4.2.3	Summation von IPSP und EPSP	41
4.2.4	Synchronisation	44
4.3	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	46
4.3.1	Grundlage für die Vergleichbarkeit von TMS-Studien	46
4.3.2	Vergleich mit anderen Doppelpuls-Protokollen.....	46
4.3.3	Vergleich mit anderen Studien mit drei KS.....	47
4.3.4	Einfluss von ISI und Stimulus-Intensitäten	49
4.3.5	Widersprüchliche Ergebnisse in verschiedenen TMS-Studien	51
4.4	Limitation.....	52
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	55
5	Literaturverzeichnis	57

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine non-invasive und schmerzlose Möglichkeit das Gehirn elektrisch zu stimulieren und dadurch die kortikale Erregbarkeit zu untersuchen. Mittlerweile sind viele verschiedene Applikationsmethoden etabliert, die sich für spezifische Fragestellungen eignen. In dieser Arbeit wird die Stimulation des primär motorischen Kortex untersucht. Dabei werden neue Stimulationskonditionen mit bereits etablierten Verfahren verglichen.

Die TMS über dem primär motorischen Kortex wird zur Untersuchung verschiedener neurologischer Krankheitsbilder genutzt. Hierbei hat sich ein Doppelpuls-Paradigma mit einem ersten unterschwelligen konditionierenden Stimulus (KS) und zweiten überschweligen Teststimulus (TS) zur Auslösung von kortikaler Inhibition bei einem Interstimulus Intervall (ISI) von 1 ms – 5 ms und Fazilitierung bei einem ISI von 10 ms – 15 ms etabliert (Kujirai et al. 1993). Die Ergebnisse der Paradigmen werden nach dem englischen *short-intervall intracortical inhibition* (SICI) und *intracortical facilitation* (ICF) abgekürzt. Während SICI auf Erregungswegen mit Gamma-Aminobuttersäure (gamma-aminobutyric acid, GABA) basiert, scheint ICF glutamaterg vermittelt zu entstehen (Hanajima et al. 1998; Ilić et al. 2002; Ziemann et al. 1996a). Dementsprechend eignet sich die Messung von SICI und ICF, um Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern zu untersuchen. Um die klinische Relevanz zu verdeutlichen sind einige Beispiele aufgeführt:

Bei Patienten mit einer Depression sind SICI vermindert (Bajbouj et al. 2006b). Es konnte sogar gezeigt werden, dass die Stärke der Verminderung mit dem Schweregrad der Depression korreliert. Nach einer Elektrokonvulsionstherapie wurden außerdem wieder stärkere SICI als vor der Behandlung gemessen (Bajbouj et al. 2006a), sodass sich das SICI-Paradigma zur Diagnostik und als Verlaufsparmeter bei Depressionen eignen könnte. Auch bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz konnten reduzierte SICI dargestellt werden. Nach einer Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren wurden wieder stärkere SICI gemessen (Liepert et al. 2001). Patienten mit Zwangsstörungen haben zusätzlich zu SICI-Verminderungen, eine reduzierte Reizschwelle, was beides für eine erhöhte kortikale Erregbarkeit spricht. Besonders deutlich waren die Ergebnisse bei Patienten mit zusätzlichen Ticks (Greenberg et al. 2000). Patienten mit einer zerebellären Atrophie zeigten keine SICI Veränderungen, stattdessen wurden reduzierte ICF gemessen. Dies zeigt, dass die Balance zwischen Inhibition und Fazilitierung gestört

ist, da fazilitierende Erregungswege bei Patienten mit zerebellärer Atrophie in ihrer Funktion eingeschränkt seien (Liepert et al. 1998).

Mit den Messungen der Doppelpuls-Untersuchung kann keine Diagnose für eine Erkrankung gestellt werden, da die Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit nicht für ein Krankheitsbild spezifisch sind. Allerdings kann eine Verdachtsdiagnose erhärtet werden und durch die Korrelation mit dem Schweregrad können Aussagen zum Krankheitsfortschritt beziehungsweise der Krankheitsaktivität getroffen werden.

Es gibt auch neurologische Krankheitsbilder, bei denen die Doppelpuls-Stimulation zu uneinheitlichen Ergebnissen führt. Vor allem ICF-Protokolle zeigen oft keine Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Testpersonen oder Studien kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen beispielsweise bei Untersuchungen von Parkinson- (Bologna et al. 2018; Ni und Chen 2015), Dystonie- (Berardelli et al. 2008) und Alzheimer-Patienten (Ni und Chen 2015) sowie bei Patienten mit Aufmerksamkeitsstörungen (Richter et al. 2007). Ursächlich dafür ist aber nicht unbedingt, dass ICF bei diesen Krankheitsbildern nicht beeinflusst ist, sondern mit höherer Wahrscheinlichkeit eine eingeschränkte Reliabilität des ICF-Protokolls. So zeigten mehrere Studien, dass auch innerhalb gesunder Probanden-Kollektive die gemessenen ICF sehr variabel waren und diese daher eingeschränkte Aussagekraft besaßen (Orth et al. 2003; Hermsen et al. 2016).

Während die TMS im klinischen Alltag bereits unterstützend genutzt wird, sind die physiologischen Hintergründe der inhibitorischen und fazilitierenden Mechanismen noch nicht abschließend geklärt. Zusätzlich liegt ein großes Problem in der Variabilität der ICF-Ergebnisse, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Deshalb soll in dieser Studie mit Hilfe einer höheren Anzahl an unterschwelligen KS ein robusteres Paradigma zur Erzeugung von ICF gefunden werden. Gleichzeitig wird der Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit durch die höhere KS-Anzahl untersucht. Anhand der Ergebnisse werden physiologische Erklärungsmöglichkeiten diskutiert, um die Hintergründe der Entstehung und das Zusammenspiel zwischen ICF und SICI besser zu verstehen.

1.2 Anatomischer Hintergrund

Für die in dieser Studie durchgeführten Messungen und deren Verständnis sind anatomische Grundkenntnisse über den Aufbau des Gehirns und des Nervensystems notwendig. Daher wird im Folgenden die vorausgesetzte Anatomie kurz angeschnitten und auf für die Studie essenzielle Strukturen genauer eingegangen.

Das Gehirn ist makroskopisch in eine weiße Substanz, das Mark und eine graue Substanz, den Kortex aufgeteilt. Die Oberfläche des Kortex ist durch Hirnwindungen (Gyri) und Furchen (Sulci) vergrößert. Verschiedene Funktionen können einzelnen Bereichen des Gehirns zugeordnet werden. Der primär motorische Kortex ist auf dem Gyrus präcentralis lokalisiert und damit Teil des Frontallappens. Hier werden Bewegungen ausgelöst. Der primär motorische Kortex ist somatotop gegliedert. Das bedeutet, dass die Bereiche des Körpers, die motorisch angesprochen werden sollen, einem bestimmten Areal auf dem Kortex zugeordnet sind. Dabei ist zum Beispiel die Hand, die sehr feinmotorisch gesteuert wird, mit einem vergleichsweise großen Bereich auf dem Kortex vertreten. Die dadurch entstandene Gliederung des Gyrus präcentralis wird visuell als motorischer Homunkulus dargestellt. Diese Einteilung erklärt einerseits fokale Ausfälle bei Schädigungen des Hirngewebes, andererseits ermöglicht diese Gliederung eine punktuelle Stimulation einzelner Muskelgruppen.

Die histologische Gliederung des primär motorischen Kortex zeigt sechs Schichten, die streifig angeordnet sind. Die Schichten werden von außen nach innen gezählt und unterscheiden sich in den in den Schichten gehäuft vorkommenden Zellen. Das Soma der Pyramidenzellen befindet sich in Schicht drei und fünf. Die Pyramidenzellen in Schicht fünf sind in der Regel größer und haben längere Axone. Diese verlassen den Kortex und geben so Signale an Strukturen außerhalb des Kortex, beispielsweise über Synapsen im Rückenmark an die Zielmuskulatur. Sie werden als *pyramidal tract neurones* (Pyramidenbahn-Neurone, PTN) bezeichnet. Die Sternzellen sind sogenannte Interneurone, sie haben kurze Axone, die den Kortex nicht verlassen. Sie befinden sich vermehrt in den Schichten zwei und vier und geben Signale an Pyramidenzellen weiter.

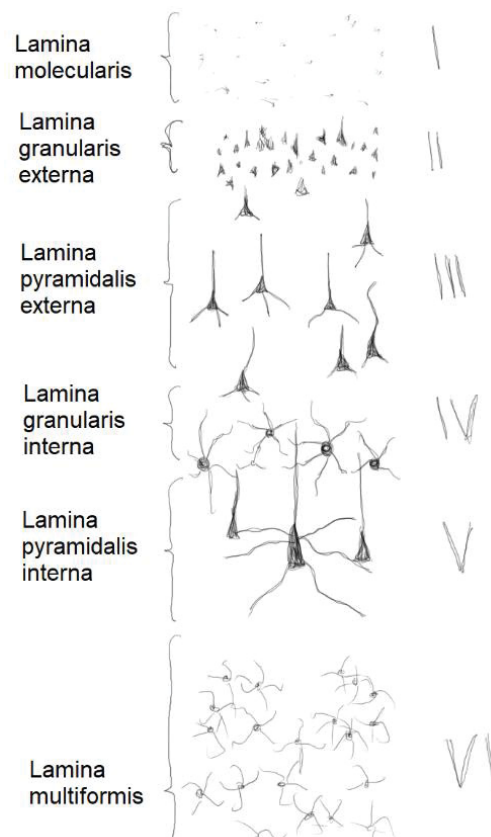


Abbildung 1 – Histologische Darstellung des primär motorischen Kortex mit Beschriftung der einzelnen Schichten.

Es handelt sich um eine selbst erstellte Skizze.

Die Signale aus dem primär motorischen Kortex werden unter anderem über die motorische Pyramidenbahn zum Zielmuskel geleitet. Sie besteht aus erstem und zweitem Motoneuron. Das erste Motoneuron entspricht einer PTN des Kortex, deren Axon ins Rückenmark zieht. Auf der Segmentebene des jeweiligen Zielmuskels, wird das Signal auf das zweite Motoneuron verschaltet. Es verläuft vom Vorderhorn des

Rückenmarks bis zur motorische Endplatte. Hier werden Botenstoffe ausgeschüttet, die die Erregung auf den Muskel übertragen. Der erregte Muskel kontrahiert daraufhin.

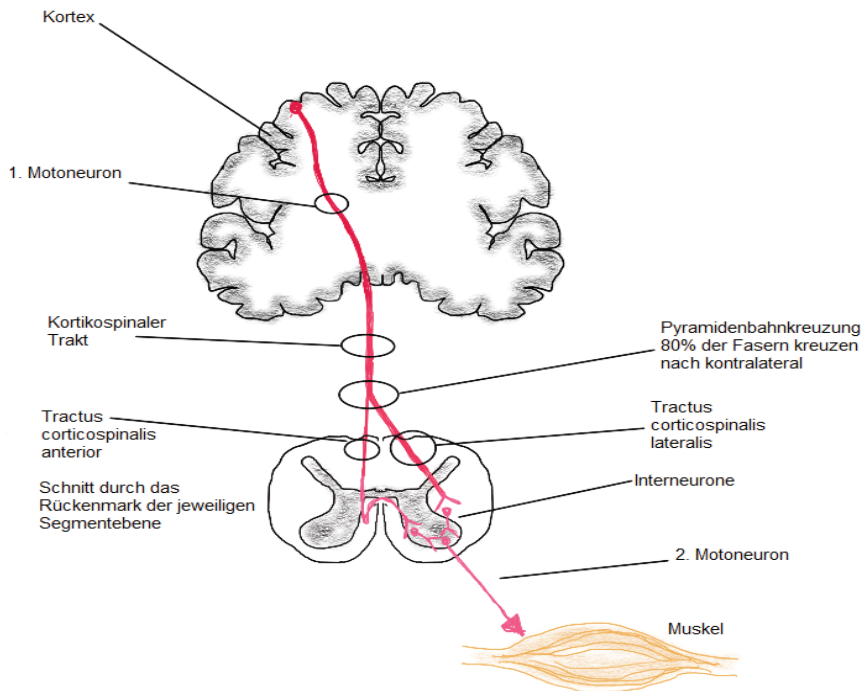


Abbildung 2 – Pyramidenbahn

Vereinfachte Skizze der Pyramidenbahn, es handelt sich um eine eigene Zeichnung. o>- stellt eine Synapse dar.

1.3 Physiologischer Hintergrund

In den folgenden Absätzen werden die physiologischen Grundlagen der Erregungsbildung, -ausbreitung und -weiterleitung dargestellt. Diese werden mit Hilfe von TMS gemessen und beeinflusst und sind daher für das Verständnis essenziell.

Jede Zelle besitzt ein Membranpotential. Dieses entspricht der gemessenen elektrischen Spannung zwischen dem Intrazellularraum und dem Extrazellularraum. Die Differenz zwischen den beiden Räumen beruht darauf, dass die Ionenkonzentrationen unterschiedlich sind. Ionenkanäle in der Zellmembran ermöglichen den Ionen in die Zelle beziehungsweise aus der Zelle zu diffundieren. Dabei diffundieren die Ionen je nach elektrischer Ladung und in Richtung des Konzentrationsgefälles. Die Ionenkanäle unterscheiden sich in ihrer Selektivität und in ihrem Öffnungsmechanismus. Bezüglich des Öffnungsmechanismus gibt es unterschiedliche Reize, die zur Öffnung des Ionenkanals führen können. Es wird zwischen spannungsgesteuerten, ligandengesteuerten und mechanosensitiven Kanälen unterschieden.

Durch die Ionenkanäle und die damit verbundene Diffusion der Ionen kann sich das Membranpotential ändern. Es wird zwischen einem Ruhemembranpotential, Schwellenpotentialen und einem Aktionspotential unterschieden. Das Ruhemembranpotential eines Neurons beträgt circa -90 mV.

Das Aktionspotential ist eine vorübergehende Änderung des Membranpotential ins Positive (circa +30 mV). Es kann durch elektrische, mechanische und chemische Reize ausgelöst werden, die die Durchlässigkeit der Ionenkanäle ändern. Das Aktionspotential kann entlang einer Membran oder an eine andere Zelle weitergeleitet werden und fungiert somit als elektrisches Signal. Nach einem Aktionspotential kann nicht sofort ein neues ausgelöst werden, auch wenn Reize vorhanden sind. Die Zeit, in der kein neues Aktionspotential ausgelöst werden kann, wird Refraktärzeit genannt. Sie beruht auf dem inaktiven Zustand von Ionenkanälen, welcher keine Öffnung des Kanals, keinen Ionenstrom und damit kein positives Membranpotential zulässt. Aktionspotentiale werden nach dem alles oder nichts Gesetz ausgelöst. Das bedeutet, dass Reize, die nicht zum Schwellenpotential führen, kein Aktionspotential auslösen können. Reize die positivere Werte als das Schwellenpotential auslösen, führen zu einem Aktionspotential. Dieses Aktionspotential ist immer gleich stark.

Die Zell-Zell-Kommunikation ist die Voraussetzung für die Weiterleitung von Signalen zwischen Zellen. Die Übertragung von Signalen läuft über Synapsen. Es gibt elektrische und chemische Synapsen. Neurone kommunizieren über chemische Synapsen. Sie setzen sich aus Präsynapse, synaptischen Spalt und Postsynapse zusammen. In der Regel wird das Signal vom Axon des ersten Neurons über dessen Präsynapse an die Postsynapse des Dendriten des zweiten Neurons geleitet. Es gibt aber auch Axon-Soma und Axon-Axon Synapsen. Sobald das Aktionspotential die Präsynapse erreicht, kommt es zum Kalzium-Einstrom durch spannungsabhängige Kalziumkanäle. Bei hoher präsynaptischer Kalzium-Konzentration werden Neurotransmitter ausgeschüttet, die in den synaptischen Spalt diffundieren. An der Postsynapse der zweiten Zelle befinden sich Liganden gesteuerte Ionenkanäle, an deren Rezeptoren die Neurotransmitter binden und dadurch eine Öffnung des Kanals erwirken können. Chemische Synapsen können außerdem in inhibitorische und exzitatorische Synapsen unterschieden werden.

Inhibitorische Synapsen besitzen an der Postsynapse GABA- und Glycin-Rezeptoren. Deren Kanäle sind selektiv für Anionen. Werden die Neurotransmitter GABA oder Glycin von der Präsynapse ausgeschüttet und binden an Rezeptoren der Postsynapse kommt es dort zum Einstrom von negativ geladenen Ionen und zu negativeren Membranpotenzialen, die inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) genannt werden.

An exzitatorische Synapsen werden durch Neurotransmitter an der Postsynapse nicht-selektive Kationenkanäle geöffnet. Daher kommt es zum Einstrom von positiv geladenen Ionen in die Postsynapse und somit zum positiven exzitatorischen postsynaptischen

Potential (EPSP). Wichtige exzitatorische Neurotransmitter sind Glutamat und Acetylcholin.

Kommen innerhalb kurzer Zeit viele Aktionspotentiale an der Präsynapse an, ist der Kalzium-Einstrom in die Zelle erhöht. Dadurch ist auch die intrazelluläre Kalzium-Konzentration erhöht und es werden mehr Neurotransmitter ausgeschüttet. Das wiederum hat zur Folge, dass sich das postsynaptische Potential summiert. Dieser Prozess wird synaptische Bahnung genannt.

Die neuromuskuläre Synapse ist eine exzitatorische Synapse. Hier wird das Signal vom Nerv auf den Muskel übertragen. Die Nervenzelle der Präsynapse ist das zweite Motoneuron der motorischen Bahn. Die Postsynapse ist Teil der Muskelfaser und wird motorische Endplatte genannt. Der in der neuromuskulären Synapse ausgeschüttete Neurotransmitter ist Acetylcholin. Auf der Zellmembran der Postsynapse sind Acetylcholin-Rezeptoren, die nicht selektive Kationenkanäle öffnen. Steigt das Membranpotential über das Schwellenpotential der Muskelfaser, kommt es dort zum Aktionspotential. Dies führt über weitere Mechanismen zur Muskelkontraktion. Diese motorisch evozierten Potentiale (MEP) können mit Elektroden elektromyografisch abgeleitet und gemessen werden.

In der Regel reicht ein einzelnes postsynaptisches Potential nicht aus, um das Schwellenpotential des Axonhügels zu erreichen. Stattdessen müssen mehrere postsynaptische Potentiale von den Dendriten zum Axonhügel geleitet werden, um das Schwellenpotential zu erreichen. Diese Signale werden am Axonhügel verrechnet und dann als Serie von Aktionspotentialen mit spezifischer Dauer und Frequenz über das Axon weitergeleitet. Es werden zeitliche und räumliche Summation unterschieden. Bei der zeitlichen Summation werden im kurzen zeitlichen Abstand mehrere EPSP ausgelöst. Jeder weitere Reiz erhöht das Potential am Axonhügel. Erst wenn das Schwellenpotential erreicht ist, werden mehrere Aktionspotentiale ausgebildet. Bei der räumlichen Summation sind mehrere Synapsen gleichzeitig aktiv und mehrere EPSPs werden zum Axonhügel geleitet. Sobald das Schwellenpotential erreicht wird, werden Aktionspotentiale ausgebildet. Dabei führt ein höheres Potential der am Axonhügel verrechneten postsynaptischen Potentiale zu einer höheren Anzahl und Frequenz von Aktionspotentialen, die über das Axon weitergeleitet werden.

Interneurone sind Neurone im zentralen Nervensystem, die zwischen andere Neurone geschaltet sind. Durch Interneurone kann das präsynaptische Potential gehemmt und dadurch die Transmitterfreisetzung reduziert werden. Interneurone können exzitatorische und inhibitorische Synapsen hemmen.

Es gibt zwei wichtige Neuronen-Typen für die Weiterleitung der elektrischen Erregung des primär motorischen Kortex: Pyramidenzellen und Sternzellen. Die Sternzellen zählen zu den Interneuronen. Sie bilden inhibitorische Synapsen an der Präsynapse sowie an Postsynapsen und hemmen über den Neurotransmitter GABA benachbarte Pyramidenzellen. Pyramidenzellen bilden exzitatorische Synapsen. Sie besitzen jeweils nur ein Axon mit Präsynapse, über die der Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet wird. Elektrische Signale erhalten sie jedoch von mehreren Synapsen.

1.4 Transkranielle Magnetstimulation

1.4.1 Die Entdeckung und Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation

Die Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) basiert auf der Forschung zur elektrischen Erregung des Gehirns. Die Grundlage stellten bereits im Jahr 1870 Untersuchungen an der freigelegten Hirnrinde von Hunden. Bei der elektrischen Stimulation konnte schon damals festgestellt werden, dass Stimulationen zu Muskelkontraktionen auf der kontralateralen Seite führten (Fritsch und Hitzig 1870).

In den 1950er Jahren gelang es erstmal mit Hilfe von Tiefenelektroden im Hirnstamm von Affen und Katzen die durch die elektrische Stimulation des Gehirns ausgelösten Impulse in der Pyramidenbahn abzuleiten. Dabei wurden unterschiedliche Wellen in den aufgezeichneten Ableitungen erkannt: Direkte Wellen (D-Welle), die sofort nach Stimulation abgeleitet wurden und indirekte Wellen (I-Wellen), die wenige Millisekunden nach der Stimulation abgeleitet werden konnten (Patton und Amassian 1954). Im Jahr 1988 konnten die Reize mit einer epiduralen Elektrode auch im Rückenmark abgeleitet werden (Katayama et al. 1988).

Die erste erfolgreiche elektrische Reizung durch den intakten Schädel gelang 1954 und führte zu Muskelzuckungen in den Beinen (Gualtierotti und Paterson 1954). Diese mit bipolaren Elektroden ausgelösten Reize waren aber sehr schmerzhaft und daher nicht praktikabel gewesen (Siebner und Ziemann 2007). Erst 1980 konnten Hochspannungskondensator-Reize, die eigentlich zur direkten Muskelstimulation konstruiert waren, den Kortex erfolgreich durch den intakten Schädel stimulieren und dadurch Muskelzuckungen auslösen (Merton und Morton 1980). Die transkranielle elektrische Stimulation (TES) war entdeckt. In den darauffolgenden Jahren wurden einige Untersuchungen mit TES durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass auch unterschwellige Kortexreize zu einer Aktivierung von Pyramidenzellen führen können (Cowan et al. 1986).

Der erste Magnetstimulator wurde 1985 angewandt und schmerzlose Muskelzuckungen durch den intakten Schädel induziert (Barker et al. 1985). Dies war der Start für die heutigen Untersuchungen mit TMS. Schon ein Jahr später wurden die ersten durch TMS

induzierten motorisch evozierten Potentiale (MEP) auf einem Kongress präsentiert (Hess 2007). Die ersten Stimulationen wurden mit einer runden Spule appliziert. Die achtförmige Doppelspule wurde 1989 entwickelt und erprobt (Rösler et al. 1989).

Mit den durch TMS am motorischen Kortex ausgelösten messbaren MEPs, wurde die TMS in wenigen Jahren fester Bestandteil von Untersuchungen des pyramidal motorischen Systems und die Geräte schnell weiterentwickelt. Im Jahr 1989 wurde ein Modul konstruiert, welches es ermöglicht, zwei Reize innerhalb kurzer Zeit über die gleiche Spule zu applizieren. Dies war ein wichtiger Schritt für die heute durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Untersuchungen (Hess 2007). Dazu gehören auch die Studien von Kujirai et al. zur kortikalen Erregbarkeit mit unter- und überschwelligem Doppelpuls-Stimulationen (Kujirai et al. 1993). Diese Grundlagen sind für die heutigen Forschungsthemen essenziell.

1.4.2 Physikalische Grundlagen

Die TMS basiert auf der physikalischen Grundlage, dass ein Magnetfeld durch Körpergewebe dringt und dort ein elektrisches Feld induziert. Ein stromdurchflossener Leiter besitzt eine magnetische Wirkung. Ein Magnetfeld wird kreisförmig um den elektrischen Leiter induziert. Werden mehrere solcher Leiter zu einer Spule aufgewickelt, summieren sich die Magnetkräfte und es entsteht ein sehr starkes Magnetfeld. Wird die Spule mit Gleichstrom gespeist, entsteht ein statisches Magnetfeld. Wechselstrom bildet stattdessen ein dynamisches Magnetfeld. Magnetfelder wiederum erzeugen Spannungen auf Elektronen in einem Leiter, die sich daraufhin bewegen und induzieren so ein elektrisches Feld. Die Feldlinien des elektrischen Feldes stehen im rechten Winkel zu denen des magnetischen Feldes. Somit verlaufen die Linien des elektrischen Feldes parallel zur Spule, aber in entgegengesetzter Richtung. Zu beachten ist außerdem die Richtung, aus der das magnetische Feld auf den elektrischen Leiter wirkt. Die Lorentz-Kraft besagt, dass weder zum elektrischen Leiter parallel noch quer verlaufende Linien des Magnetfeldes eine Induktion bewirken.

Bei der TMS wird die Spule auf einen bestimmten Bereich des Kopfes gehalten und das erzeugte Magnetfeld, das sich durch den Schädel ausbreitet, induziert im Hirngewebe ein elektrisches Feld. Das elektrische Feld ist zeitlich begrenzt und wird nur während des Spulenstimulus induziert. Um das Neuron zu stimulieren, muss eine Potentialdifferenz im Verlauf der Membran entstehen (Rothwell 1997). Sobald die durch den elektrischen Gradienten induzierte Depolarisation der Zellmembran das Schwellenpotential des Neurons überschreitet, wird ein Aktionspotential in der Zelle ausgelöst. Der elektrische Strom muss dafür einen auswärts gerichteten Ionenstrom im Neuron induzieren, um die Zellmembran zu depolarisieren. Am besten scheinen die Neurone zu depolarisieren,

wenn das elektrische Feld auf die Krümmung des Axons bei Eintritt in die weiße Substanz oder auf die Widerstandsveränderung zwischen Dendriten und Axon entlang des Neurons trifft (Amassian et al. 1992; Roth 1994).

Bei Stimulation des primär motorischen Kortex mit der Spule werden Pyramidenzellen direkt und indirekt erregt und über die motorische Bahn dann auch Muskelzellen erregt. Diese Erregung kann in Form des MEP gemessen und quantifiziert werden, welches mit einem Elektromyogramm (EMG) abgeleitet wird. Über die Latenz und Amplitude des MEP können Aussagen über die Stimulation und Erregungsausbreitung getroffen werden.

Die Funktionsweise des Stimulators beruht auf dem Leistungskreis aus Kondensator, Spule, Steuerelement, Diode, Widerstand und Thyristor.

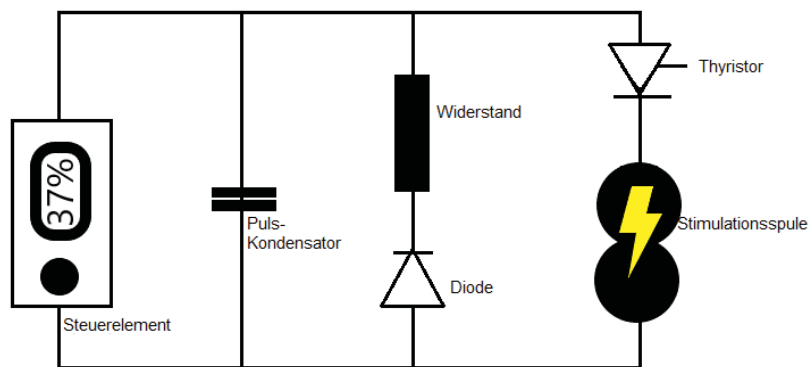


Abbildung 3 – *Stromkreis eines monophasischen Stimulators*
 Skizze modifiziert nach Siebner und Ziemann 2007

Ein Thyristor ist ein Schaltstück im Stromkreis, welches normalerweise nicht leitet und so den Stromkreis zwischen Kondensator und Spule trennt. Durch einen Stromimpuls kann er jedoch in einen leitenden Zustand wechseln. Der Leitungskreis des Stimulators ist als elektrischer Schwingkreis aufgebaut. Zuerst wird der Kondensator mit der gesamten Stimulationsenergie aufgeladen. Sobald der Puls ausgelöst wird, wird der Thyristor in den leitenden Zustand versetzt und so ein Stromfluss zur Spule hergestellt. Die Energie schwingt jetzt zwischen Spule und Kondensator hin und her. Es gibt monophasische und biphasische Stimulatoren. Bei monophasischen Stimulatoren wird die Pulsenergie nach der ersten Schwingung durch einen Widerstand abgefangen und geht als Wärmeenergie verloren. Bei biphasischen Stimulatoren werden die Schwingungen durch den Thyristor unterbrochen. Dies passiert allerdings erst nach dem die Polarität des elektrischen Feldes durch die Schwingung gewechselt hat. Dafür geht die Pulsenergie nicht komplett in Form von Wärmeenergie verloren, sondern kann zu bis zu 80 % im Kondensator gespeichert werden. Einen weiteren Vorteil der biphasischen Stimulatoren stellt die kürzere Pulsdauer dar. Durch die starke Spulenerwärmung und

den höheren Energieverbrauch ist die Nutzung von monophasischen Stimulatoren bei Untersuchungen mit mehrfachen Reizen eingeschränkt (Weyh und Siebner 2007). Über das Steuerelement kann die Intensität der Stimulation verändert werden. Die Intensität wird dabei in Prozent angegeben und bezieht sich auf die Leistung des Stimulators. Da die Intensitäten von Stimulator und Spule abhängig sind, sind sie nicht einheitlich und eignen sich nicht zum Vergleich zwischen Studien. Daher werden Intensitäten im Verhältnis zur individuellen Reizschwelle der Probanden angegeben, um eine Vergleichbarkeit zu erzielen (Wassermann 2002; Kaelin-Lang 2007).

Für die Stimulation können verschiedene Spulen genutzt werden. Die zwei am häufigsten verwendeten Spulen sind die ringförmige Rundspule und die achtförmige Doppelspule. Da die Anordnung der elektrischen Leiter in der Spule die Form und Ausdehnung des magnetischen Feldes bestimmen, unterscheiden sich die Spulen in ihrer Tiefenwirksamkeit und Fokalität. Die erste kommerziell hergestellte und genutzte Spule war die Rundspule. Das magnetische Feld ist zwar im Zentrum des Rings am stärksten, das elektrisch induzierte Feld jedoch ringförmig unter der Spule. Daher kann Gewebe im Zentrum der Spule nicht direkt stimuliert werden und die daraus resultierende Ungenauigkeit des Stimulationsgebietes bietet sich nicht für topografisch orientierte Messungen an. Der Vorteil der Rundspule beruht auf ihrer hohen Tiefenwirkung und einer geringeren Wärmeentwicklung, weshalb sie sich für klinisch-neurologische Routineuntersuchungen eignet (Weyh und Siebner 2007). Am häufigsten genutzt wird hingegen die achtförmige Spule (Rossi et al. 2009). Der Strom läuft in ihr durch den ersten Ring und dann in entgegengesetzter Richtung durch den zweiten. Dadurch addieren sich die induzierten elektrischen Felder in der Mitte der Spule und an dieser Stelle entsteht das Maximum des elektrischen Feldes. Die Stimulation mit dieser Spule ist daher sehr fokal und gut für topografisch präzise Untersuchungen geeignet (Rösler et al. 1989; Weyh und Siebner 2007).

1.4.3 Grundlagen der TMS

Die Stimulation des primär motorischen Kortex ist sehr komplex. Es gibt mehrere Zielstrukturen und nach aktuellem Forschungsstand kann noch nicht genau gesagt werden, wann welche Strukturen stimuliert werden und wie sich das elektrische Feld im Gehirn ausbreitet (Wassermann und Zimmermann 2012).

Durch die physikalisch begrenzte Tiefenwirkung des magnetischen und elektrischen Feldes kann davon ausgegangen werden, dass tiefer im Gehirn liegende Strukturen, wie der Thalamus oder die Basalganglien nicht direkt stimuliert werden können (Rothwell 1997). Dazu kommt, dass der Gewebswiderstand in der weißen Substanz höher ist und

dadurch die elektrischen Gewebsströme niedriger. Auch dies ist ein Grund dafür, dass eine Stimulation dort weniger wahrscheinlich ist (Edgley et al. 1990).

Die Verbindung der Neurone über Synapsen, ermöglicht die Weitergabe des elektrischen Signals der TMS von Neuron zu Neuron. So werden auch Neurone depolarisiert, die nicht direkt durch die Spule stimuliert wurden. Die TMS erregt Neurone daher direkt und indirekt transsynaptisch. Aus epiduralen Ableitungen ist bekannt, dass die absteigende Erregung durch den Stimulationspuls Wellen in den Aufzeichnungen generiert. Da sich die Erregung von kortikal nach spinal ausbreitet, werden die Wellen kortikospinale deszendierende Wellen genannt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die direkte Stimulation von pyramidalen Axonen eine D-Welle auslöst und die Erregung von PTNs über Synapsen zu mehreren, schnell aufeinanderfolgenden später ableitbaren I-Wellen führt. Bei niedrigerer Stimulationsintensität werden I-Wellen abgeleitet und die Latenz bis zum MEP ist länger als bei MEPs, die durch höhere Intensitäten induziert werden und bei denen eine D-Welle abgeleitet werden kann. Aufgrund dessen wird davon ausgegangen, dass bei der TMS erst bei höheren Intensitäten direkt PTNs stimuliert werden und bei niedrigeren, schwelennahen Intensitäten die Erregung der motorischen Bahn primär transsynaptisch abläuft (Di Lazzaro et al. 2004).

Welche Neuronenpopulationen durch die TMS depolarisiert werden hängt nicht nur von der Spulenposition und der Reizintensität ab. Auch die Spulenausrichtung ist ein ausschlaggebender Faktor, da dadurch die Ausbreitung des elektrischen Feldes und die Richtung des Stromflusses definiert wird. Die Spulenausrichtung beschreibt dabei den Stromfluss in der Mitte der achtförmigen Spule. Während eine TMS von lateral nach medial auch bei niedrigeren Intensitäten zu einer D-Welle führt, wird durch eine TMS von posterior nach anterior vornehmlich eine I1-Welle ausgelöst (Siebner und Ziemann 2007; Di Lazzaro et al. 2001). Die Latenz bis zum Auftreten des MEP ist hier 1 ms - 2 ms länger (Werhahn et al. 1994). Eine Ausrichtung der Spule von anterior nach posterior wiederum löst bei Probanden unterschiedliche Wellen aus. Daher scheint diese Ausrichtung komplexer und variabler (Di Lazzaro et al. 2001; Di Lazzaro et al. 2004). Aufgrund der unterschiedlichen ableitbaren Wellen und Latenzen des MEP wird davon ausgegangen, dass je nach Spulenausrichtung verschiedene Neurone oder dieselben an unterschiedlichen Stellen depolarisiert werden (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Für die TMS der Hand wird häufig eine Spulenausrichtung im 45° Winkel zur Sagittallinie genutzt, da hier die geringsten Stimulationsintensitäten nötig sind, um ein MEP zu induzieren (Mills et al. 1992). Welche Art von deszendierenden Wellen bei dieser von posterolateral nach anteromedialen Ausrichtung ausgelöst werden ist nicht klar, da während dieser Stimulation noch keine epiduralen Ableitungen durchgeführt wurden.

Denkbar sei, dass sowohl D- als auch I-Wellen generiert werden und daher die Reizschwelle niedriger ist (Siebner und Ziemann 2007).

Wichtige Messgrößen der TMS des primär motorischen Kortex sind die kortikomuskuläre Latenz (KML) und die MEP-Amplitude. Die KML ist die Zeit, die von der Stimulation bis zur Auslösung des MEP benötigt wird. Mit der KML können Schädigungen der motorischen Bahn untersucht werden. Für einige Muskeln gibt es Normwerte, mit denen die individuelle KML des Patienten verglichen werden kann. So kann auf Störungen in der elektrischen Weiterleitung geschlossen werden. Das MEP wird anhand seiner Amplitude beurteilt und kann genutzt werden, um Schwellenwerte zu definieren. Veränderungen der Amplitude entstehen beispielsweise durch wechselnde Reizintensitäten, Spulenpositionierung und Pulsfrequenzen. Anhand der Amplitude des MEP können außerdem Aussagen zur kortikalen Erregbarkeit gemacht werden.

Das MEP setzt sich aus der Summe aller peripheren motorischen Aktionspotenziale im Zielmuskel zusammen, die durch TMS des primär motorischen Kortex generiert werden (Rothwell et al. 1999). Somit steht die Amplitude in Abhängigkeit zu den evozierten Aktionspotentialen. Da die durch die TMS hervorgerufene kortikomuskuläre Erregung über kortikale, spinale und neuromuskuläre Synapsen fortgeleitet wird, kann die Anzahl und Frequenz der peripheren motorischen Aktionspotenziale an unterschiedlichen Stellen beeinflusst werden und sich Latenz und Amplitude dementsprechend verändern. Erzeugte MEPs werden über Oberflächen Elektroden mit dem EMG abgeleitet. Geeignet für die Ableitung sind daher oberflächlich liegende Muskeln, um Elektroden leicht und eindeutig zu platzieren (Kaelin-Lang 2007).

Um ein MEP im Zielmuskel auszulösen, muss der applizierte Stimulus überschwellig sein. Schwellenwerte sind individuell und können auch bei einem Individuum im Tagesverlauf variieren. Abgesehen davon wird zwischen einem Schwellenwert im Ruhezustand des Muskels (*resting motor threshold*, RMT) und einem aktiven Schwellenwert (*active motor threshold*, AMT) unterschieden. Das AMT wird während der bewussten Anspannung des Zielmuskels bestimmt. Der Schwellenwert des AMT ist niedriger als der des RMT. Die bewusste Kontraktion des Zielmuskels erhöht die Erregbarkeit, sodass weniger deszendierende Aktionspotenziale genügen, um das Schwellenpotenzial zu erreichen (Di Lazzaro et al. 2004). Die Schwellenwerte sollten zu Beginn einer Messung bestimmt werden, um im Verhältnis dazu Reize bestimmter Intensitäten zu applizieren und dadurch eine Vergleichbarkeit zwischen Individuen herzustellen (Wassermann 2002).

1.4.4 Doppelpuls-Protokolle

Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten TMS zu applizieren. Zur Stimulation des primär motorischen Kortex und zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit kann ein Doppelpuls-Paradigma mit einem konditionierenden ersten Stimulus genutzt werden. Dabei führt bei einem unterschwelligen ersten und überschwelligen zweiten Stimulus ein Interstimulus Intervall (ISI) von 1 ms - 5 ms zu einer Inhibition (short-interval intracortical inhibition, SICI) und ein ISI von 10 ms - 15 ms zu einer Fazilitation (intracortical facilitation, ICF) der MEP-Amplitude im Vergleich zum überschwelligen Einzelpuls (Kujirai et al. 1993).

Seit der ersten Darstellung von SICI und ICF sind viele Diskussion um deren Entstehung geführt worden. Unter anderem wurden der Ort der Entstehung und die involvierten Neurotransmitter untersucht. Während die Datenlage zu SICI relativ eindeutig scheint, ist die Auslösung von ICF komplexer und viele Fragen zur Entstehung bleiben bis heute offen. Insgesamt werden kortikale Mechanismen vermutet, da der konditionierende unterschwellige Stimulus den Hoffmann-Reflex, der die Erregungsausbreitung des peripheren Nervs widerspiegelt, nicht beeinflusst (Ziemann et al. 1996b).

Es wird angenommen, dass der Entstehung von SICI und ICF unterschiedliche Mechanismen zu Grunde liegen (Rothwell et al. 1999). Es wird allerdings immer stärker davon ausgegangen, dass bei einer Stimulation beide Erregungswege aktiviert werden und das Zusammenspiel aus beiden je nach Gewichtung zur Netto-Inhibition oder Netto-Fazilitierung führt (Ni und Chen 2008; Peurala et al. 2008; Hanajima et al. 1998). Dabei gibt es Faktoren, die eine Inhibition fördern und andere, die tendenziell zu einer Fazilitierung führen.

Die willkürliche Anspannung des Zielmuskels führt zum Beispiel zu höheren I-Wellen in epiduralen Ableitungen und höheren MEP-Amplituden im Vergleich zu Messungen am entspannten Zielmuskel und erhöht daher die kortikale Erregbarkeit (Di Lazzaro et al. 2004). Physiologisch führt die Anspannung des Zielmuskels dementsprechend zu reduzierten SICIs (Ridding et al. 1995) und einer Steigerung von ICF (Di Lazzaro et al. 2004). Eine genaue Überwachung der Muskelaktivität des Zielmuskels während der Messung ist erforderlich, um vermeintliche SICI-Minderungen und ICF-Steigerungen durch einen angespannten Zielmuskel auszuschließen.

SICI

Die erste konditionierende unterschwellige Stimulation der Doppelpuls-TMS depolarisiert GABAerge Interneurone (Di Lazzaro und Ziemann 2013). GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter. Die Ausschüttung induziert IPSPs in den PTNs. Ein zweiter überschwelliger Stimulus innerhalb von 5 ms, der transsynaptisch PTNs

stimuliert, wird dort mit dem IPSP verrechnet. Die abgeleiteten späten epiduralen I-Wellen und die MEP-Amplitude sind kleiner im Vergleich zur überschwelligem Einzelstimulation (Di Lazzaro et al. 2004). Studien mit GABA-Agonisten zeigen, dass SICI durch sie verstärkt wird. Antagonisten hingegen schwächen SICI (Ziemann et al. 1996b; Ilić et al. 2002; Di Lazzaro et al. 2006b). Daher kann mit der Messung von SICI im klinischen Alltag die Ausschüttung von GABA untersucht werden. Mit SICI-Verminderungen assoziierte Krankheitsbilder sind unter anderem: Depression, Alzheimer-Demenz und Zwangsstörungen (Bajbouj et al. 2006b; Liepert et al. 2001; Greenberg et al. 2000).

ICF

Die Auslösung von ICF scheint komplexer. Hier herrscht weder Einigkeit darüber wo ICF entsteht, noch ist Sicherheit bezüglich des involvierten Neurotransmitters gegeben. Angenommen wird eine Aktivierung von glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR). Über die aktivierten NMDAR an exzitatorischen Synapsen kommt es zur Summation von EPSPs und dadurch zu einer Fazilitierung. Die Annahme beruht darauf, dass Studien mit entsprechenden Antagonisten zu einer ICF-Verringerung führen. Liepert et al. zeigten 1997, dass der Glutamat-Antagonist Riluzol ICF hemmt, während andere Parameter unbeeinflusst blieben und schlossen somit auf eine spezifische glutamaterge Wirkung im ICF-Schaltkreis (Liepert et al. 1997). Drei Jahre später konnte zusätzlich eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Riluzol und der Stärke der ICF-Minderung dargestellt werden (Schwenkreis et al. 2000). Weitere Untersuchungen mit den NMDAR-Antagonisten Memantine und Dextromethorphan und einer entsprechenden ICF-Minderung unterstützen die Annahme, dass NMDAR eine entscheidende Rolle in der Entstehung von ICF spielen (Ziemann et al. 1998a; Schwenkreis et al. 1999). Zudem zeigten Mori et al., dass genetische Veränderungen des NMDAR die Stärke von ICF beeinflussen (Mori et al. 2011).

Unsicherheit über die Entstehung von ICF herrscht, da mit dem EMG gemessene ICF nicht mit einer Veränderung der epiduralen Ableitungen korreliert. In den epiduralen Ableitungen sind keine Veränderung in Größe und Anzahl der I-Wellen zu detektieren (Di Lazzaro et al. 2006a). Deshalb könnte die Fazilitierung auch erst auf spinaler Ebene entstehen, anstatt einem kortikalen Mechanismus zu Grunde zu liegen. Der Einfluss von Glutamat, sowie gemessene Veränderungen des Motorkortex im EEG (Cash et al. 2017) sprechen zwar für eine kortikale Entstehung, schließen zusätzliche spinale Mechanismen aber nicht aus.

Obwohl die Entstehung von ICF nicht abschließend geklärt ist, werden Messungen im klinischen Alltag durchgeführt. So werden beispielsweise bei zerebellärer Atrophie

schwächere ICF gemessen (Liepert et al. 1998). Hassan et al. stellten außerdem eine Fallstudie mit einem Patienten mit Niemann Pick Typ C vor. Niemann Pick Typ C ist eine genetische Stoffwechselerkrankung mit neurologischen Symptomen. Bei der TMS zeigten sich erniedrigte ICF, die sich nach der Behandlung mit dem Medikament Miglustat normalisierten. Auch hier werden Einflüsse auf die glutamaterge Neurotransmission vermutet (Hassan et al. 2018).

1.4.5 Synchronisation

Für Untersuchungen der kortikalen Erregbarkeit mit TMS wird in der Regel das kortikal induzierte MEP als relevante Messgröße genutzt und dessen Veränderungen im Verhältnis zum Ausgangswert interpretiert. Eine weitere Messgröße, die die Erregung des Muskels erfasst, ist das Muskelsummenaktionspotential (MSAP). Es ist die Summe aller Aktionspotentiale der einzelnen Muskelfasern in einem Muskel. Das maximale MSAP wird erzielt, wenn der zuständige Nerv peripher supramaximal erregt wird, da dann davon ausgegangen wird, dass alle motorischen Einheiten des Muskels gleichzeitig aktiviert sind. Auch das MSAP lässt sich elektromyografisch ableiten. Indem die Amplituden von MSAP und MEP ins Verhältnis gesetzt werden, ist der Vergleich der Potentiale möglich (Topka 2007).

In der Regel ist die MEP-Amplitude kleiner als die Amplitude des MSAP. Das liegt daran, dass beim MSAP die motorischen Einheiten synchron erregt werden. Durch die periphere supramaximale Stimulation werden alle motorischen Axone des Nerven gleichzeitig depolarisiert und die Erregung wird synchron zum Zielmuskel geleitet. Das MEP hingegen ist das Ergebnis einer kortikalen Stimulation mit Weiterleitung der Erregung über mehrere Neurone und Synapsen zum Zielmuskel. Das führt dazu, dass die Erregung gestreut wird und sich Erregungen gegenseitig auslöschen. Am Zielmuskel kommt es dann zur asynchronen Stimulation der motorischen Einheiten, sodass sich die Potentiale nicht optimal aufsummieren können. Dieses Phänomen wird Dispersion und dadurch resultierende Phasenauslöschung genannt. Die MEP-Amplituden sind nicht nur kleiner, zusätzlich ist ihre Variabilität größer, da die Phasenauslöschung bei den einzelnen kortikalen Stimulationen unterschiedlich stark ist (Magistris et al. 1998; Kaelin-Lang 2007). Es wird davon ausgegangen, dass circa ein Drittel der Variabilität der MEP-Amplitude durch Desynchronisation zu erklären ist (Rösler et al. 2002; Rösler et al. 2008).

Eine Technik zur Aufhebung der Desynchronisation beziehungsweise zur verbesserten Synchronisation wurde 1998 mit der Triple Stimulationstechnik (TST) entwickelt und vorgestellt (Magistris et al. 1998). Sie basiert auf einer Kollisionsmethode. Bei der Stimulation wird nach der TMS zusätzlich der periphere Nerv und darauffolgend der

Plexus brachialis supramaximal stimuliert. Die durch die Stimulation des peripheren Nervs ausgelöste Erregung aller Axone des Nervs breitet sich auf- und absteigend aus. Absteigend führt sie zur Muskelexerregung und löst ein MSAP aus. Die aufsteigende Erregung kollidiert mit den absteigenden Erregungswellen der TMS und löscht diese aus. In Axonen, die nicht durch TMS depolarisiert wurden, steigt die Erregung weiter auf. Der dritte Stimulus am Plexus brachialis führt auch wieder zur Stimulation aller Axone und die absteigende Erregung kollidiert mit den verbliebenen Erregungen der peripheren Nervenstimulation. Die Erregung der anderen Axone des Nervs kann weitergeleitet werden und erregt den Zielmuskel. Im Ergebnis leiten also die Axone, die auch die durch TMS induzierte Erregung geleitet haben, die Erregung weiter. Allerdings ist die Erregung synchron durch die dritte Stimulation und nicht asynchron durch kortikale und spinal-neurale Dispersion. Demnach gibt die TST die tatsächliche Anzahl von kortikal neuronal erregten Axonen durch die TMS wieder (Magistris et al. 1998).

1.4.6 Sicherheitsaspekte

Im Jahr 2009 wurde ein neues Manuskript bezüglich Sicherheit und ethischen Fragestellungen sowie Leitlinien zur Nutzung von TMS veröffentlicht. Die Inhalte wurden im Jahr zuvor auf einer internationalen Konferenz in Italien besprochen (Rossi et al. 2009). Zehn Jahre später wurden die Sicherheitsaspekte erneut auf einer Konferenz in Italien diskutiert und nach den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen eine überarbeitete Version publiziert (Rossi et al. 2021).

Eine elektrische Gefährdung durch die Spule oder den Stimulator ist nur bei einem Defekt des Gerätes zu erwarten. Dabei ist es Aufgabe und Verantwortung des Herstellers die Wahrscheinlichkeit für einen solchen Defekt zu minimieren und vorzubeugen. Da der Stimulator für medizinische Anwendungen genutzt wird, fällt seine Kontrolle und Lizenz unter das Medizinproduktegesetz (Weyh und Siebner 2007). Eine Gefährdung durch das magnetische Feld hingegen besteht auch bei intaktem Stimulator. Daher sind die Leitlinien streng zu beachten, um mögliche Schäden zu minimieren. Gefahren sind unter anderem das Erhitzen von Implantaten, chirurgischen Clips und jeglichem anderen Metall im Kopfbereich, die durch das magnetische Feld erhitzen können und damit das umliegende Hirngewebe schädigen. Temperaturen über 43°C können zu irreversiblen Schäden des Gewebes führen (Matsumi et al. 1994). Eine weitere Gefahr für Metalle im Körper stellt die Dislokation durch die Magnetkraft dar. Eine Ausnahme ist Titanium, hiermit sei TMS möglich (Rotenberg et al. 2007).

Aus diesem Grund ist die einzige absolute Kontraindikation für TMS Metall im Körper in der Nähe des Applikationsortes der Spule. Relative Kontraindikationen sind unter anderem Epilepsie, jegliche Verletzungen, Fehlbildungen und Erkrankungen im

Kopfbereich, die Einnahme von Medikamenten, die die Schwelle zu Krampfanfällen senken, Schlafprobleme und Alkoholabusus. Alle genannten Konditionen können das Risiko für einen Krampfanfall durch TMS erhöhen. Weitere relative Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Herzerkrankungen (Rossi et al. 2009; Wassermann 1998).

Um all diese Kontraindikationen auszuschließen wurde ein standardisierter TMS Fragebogen TASS (Keel et al. 2001) entwickelt, der vor jeder TMS vom Probanden ausgefüllt und mit einem Arzt besprochen werden sollte. Bei einer oder mehreren positiv beantworteten Fragen sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis abgewogen werden (Rossi et al. 2009).

Es gibt einige mögliche Nebenwirkungen der TMS. Allgemein treten diese jedoch sehr selten auf. Rossi und Kollegen haben diese zusammengefasst und deren Auftreten den verschiedenen TMS-Protokollen zugeordnet. Dazu gehören Krampfanfälle, Schmerzen vor allem in Kopf und Nacken, transiente Hörveränderung, wobei es zu einer vorübergehenden erhöhten auditiven Wahrnehmung kommen kann. Hörverluste wurden hingegen nicht beschrieben (Pascual-Leone et al. 1992; Loo et al. 2001). Weiterhin zählen zu den möglichen Nebenwirkungen transiente kognitive und neuropsychologische Veränderungen, Verbrennungen durch Elektroden, strukturelle Hirnveränderungen, Gewebstoxizität und andere transiente biologische Veränderungen. In der Regel werden die Nebenwirkungen mit höherer Pulsfrequenz und längerer Sitzungsdauer wahrscheinlicher, bleiben bis auf Kopfschmerzen aber trotzdem sehr selten. Insgesamt sind Kopf- und Nackenschmerzen die meistgemeldete Nebenwirkung von TMS. Für Einzel- und Doppelpuls-TMS wurden keine dieser Nebenwirkungen gemeldet, wobei Schmerzen und vorübergehende Hörveränderungen durch die Doppelpulsstimulation von den Autoren als tendenziell mögliche Nebenwirkungen eingestuft werden (Rossi et al. 2009).

Es ist nicht sicher, wie die Schmerzen durch TMS ausgelöst werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Stimulation des Trigeminus-Nervs, induzierte Muskelkontraktionen (Rossi et al. 2009) sowie Nackenschmerzen durch die Kopfposition während der Sitzung einen Einfluss darauf haben (Machii et al. 2006). Trotz der geringen Assoziation mit Schmerzen durch TMS sollten Probanden und Patienten darauf hingewiesen werden, dass die Applikation der Reize unangenehm sein und zu Schmerzen führen kann (Rossi et al. 2009).

1.5 Problemstellung

Das vorgestellte Doppelpuls-Paradigma zur Untersuchung von Inhibition und Fazilitierung wird aktuell im klinischen Alltag genutzt. Während das zur Inhibition genutzte Paradigma sich langjährig bewährt hat, unterliegt die durch das Doppelpuls-

Paradigma induzierte Fazilitierung einer gewissen Variabilität. Da auch bei gesunden Probanden nicht immer eine Fazilitierung auszulösen ist, ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt. Messungen von ICF mit dem Doppelpuls-Paradigma zur Untersuchung von neurodegenerativen Erkrankungen sind daher nicht optimal und ein robusteres Paradigma zur Auslösung der Fazilitierung ist notwendig.

Die konditionierte TMS wurde bis jetzt ausführlich mit einem KS untersucht. Studien mit mehreren KS hingegen wurden erst selten und maximal mit drei KS durchgeführt. Die Auswirkung einer höheren Anzahl der KS wurde somit noch nicht untersucht.

1.6 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Unter der Hypothese, dass eine höhere KS-Anzahl Inhibition und Fazilitierung stärkt und dadurch robustere Paradigmen zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit darstellt, lautet die Fragestellung dieser Arbeit: „Wie beeinflusst die Anzahl konditionierender Stimuli die kortikale Erregbarkeit?“.

Für die Beantwortung der Frage werden mit TMS verschiedene Konditionen mit wechselnder Anzahl KS und ISI wiederholt bei 20 gesunden Probanden appliziert und die Veränderungen der MEP-Amplituden im Vergleich zu einem einzelnen überschwelligem TS ausgewertet.

Ziel der Arbeit ist es, ein Paradigma zu finden, das eine höhere Reliabilität bei der Indizierung von Fazilitierung aufweist und dieses robustere Paradigma zur Untersuchung von Fazilitierung im klinischen Alltag zu empfehlen. Zusätzlich sollen weitere Erkenntnisse über den Einfluss der Anzahl der KS auf die kortikale Erregbarkeit gewonnen werden und damit das Verständnis für inhibitorische und fazilitierende kortikale Schaltkreise verbessert werden.

2 Methode

2.1 Studienkollektiv

Insgesamt nahmen 20 gesunde Probanden an der Studie teil. Die Studienteilnehmer*innen waren im Durchschnitt 24,35 ($\pm 1,76$) Jahre alt. Davon waren zehn Teilnehmer*innen männlich und zehn weiblich. Drei Teilnehmende waren Linkshänder, die restlichen Studienteilnehmenden waren nach dem „Edinburgh handedness inventory“ Rechtshänder (Oldfield 1971).

Alle Proband*innen wurden vor Beginn der Studie über die Freiwilligkeit der Teilnahme, den Ablauf, die Nebenwirkungen und Kontraindikationen, sowie das Ziel der Studie unterrichtet und über die pseudonymisierte Speicherung und Verwendung der Daten aufgeklärt. Die Proband*innen wurden außerdem darüber informiert, dass sie während der Untersuchung über die Betriebshaftpflichtversicherung des Uniklinikums Düsseldorf versichert sind und keine zusätzliche Probanden- oder Wegeunfallversicherung abgeschlossen wurde. Daraufhin unterschrieben sie eine Einverständniserklärung, die auch vom aufklärenden Arzt gegengezeichnet wurde.

Um das Risiko von unerwünschten Ereignissen während der TMS einzuschätzen, wurde von allen Teilnehmern vor Beginn der Untersuchung der standardisierte TMS Fragebogen TASS (Keel et al. 2001) ausgefüllt. Dieser beinhaltet alle bekannten Kontraindikationen der TMS. Wenn die Antworten im Fragebogen keine Kontraindikationen aufwiesen, konnten die Proband*innen an der Untersuchung teilnehmen.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Alter über 18 Jahre
- Uneingeschränktes Auffassungsvermögen
- Unauffälliger TASS
- Mittelwert der einzelnen TS-MEP-Amplitude $>0,29$ mV

Zusätzlich wurden folgende Ausschlusskriterien für die Studie definiert:

- Bestehende gesetzliche Betreuung
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankung
- Schwere innere Erkrankung
- Regelmäßiger Konsum von Alkohol oder Drogen
- Einnahme von Medikamenten, die die Erregbarkeit des Gehirns verändern

Die Studienteilnehmer*innen erhielten eine Aufwandsentschädigung von 20,00 Euro.

2.2 Materialien

2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation

Als Untersuchungsverfahren wurde die transkranielle Magnetstimulation genutzt. *Magstim 200² magnetic stimulators* (The Magstim Company LTd., UK) generierten für die Messungen monophasische Pulse.

Für die Untersuchung wurden bis zu acht Stimulatoren gleichzeitig genutzt. Über ein speziell hierfür angefertigtes Kombinationsmodul (The Magstim Company LTd., UK) war es möglich die Pulse der acht Stimulatoren über die gleiche Spule zu applizieren. An jedem Stimulator konnte die Intensität des Stimulus separat eingestellt werden.



Abbildung 4 – Stimulatoren und Kombinationsmodul

Acht Stimulatoren und ein Kombinationsmodul (Mitte) von The Magstim Company LTd., UK. Aufgenommen im TMS-Labor der Uniklinik Düsseldorf

Für die Stimulation wurde eine achtförmige Spule genutzt. Durch die hohe Fokalität konnte die Stimulation möglichst präzise über dem gewünschten Kortexareal appliziert werden. Die Spule wurde in posterior-anteriore Richtung (PA) ausgerichtet und in einem 45° Winkel tangential zur Sagittalebene platziert. Mit dieser Spulenposition sind die geringsten Reizstärken für eine Stimulation nötig (Mills et al. 1992). Aufgrund der Generierung von I-Wellen wird davon ausgegangen, dass mit dieser Spulenausrichtung vor allem eine transsynaptische Aktivierung des kortikospinalen Systems ausgelöst wird (Di Lazzaro et al. 2004). Daher eignet sich diese Ausrichtung für Untersuchungen der kortikalen Erregbarkeit.

Für diese Studie wurde als Stimulationsziel der Hotspot des Musculus interosseus dorsalis 1 (ID1) der dominanten Hand auf dem primären Motorkortex gewählt. Dieser Zielmuskel besitzt zusammen mit dem Musculus abductor pollicis brevis (APB) die geringsten Schwellenwerte für die Auslösung einer MEP-Antwort und ist daher gut geeignet (Rossi et al. 2009).

Mit dem Programm *Signal* (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) wurden im Vorhinein die zu testenden Paradigmen programmiert. So konnten sie während der Untersuchung durch das Programm in randomisierter Reihenfolge appliziert werden, ohne dass Proband*innen und Untersuchende wussten, welche Anzahl an KS mit welchem ISI als nächstes von dem Stimulator erzeugt wurde.

2.2.2 Aufzeichnung

Die induzierten MEP des ID1 wurden mit Hilfe von Ag-AgCl Gel-Oberflächen-Elektroden (Ambu® Neuroline Ground) abgeleitet. Um die Leitfähigkeit zu erhöhen, wurde die Haut der Probanden an den entsprechenden Stellen vorher mit Ethanol befeuchtet. Gel und Alkohol senken den elektrischen Widerstand zwischen Haut und Elektrode und verbessern so die Leitfähigkeit (Kaelin-Lang 2007). Während der kompletten Untersuchung wurde die Muskel-Relaxation über ein Oszilloskop (Rigol, DS1074B, Hirschau, Germany) überwacht. Die Ergebnisse des EMG wurden auf einen Computer übertragen. Hier wurden die Aufzeichnungen mit dem Programm *Signal* (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) wiedergegeben.

Für die Aufzeichnungen wurde ein 10 Hz Filter genutzt, da dieser in vorangegangenen Studien größere MEP-Amplituden darstellte (Nikolov et al; submitted).

2.3 Studiendesign

2.3.1 Allgemeines

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und mit Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität durchgeführt (Studien ID: 5738R, zugelassen am 11.08.2017).

Es handelt sich um eine interventionelle, nicht-invasive und unkontrollierte Studie. Sie ist monozentrisch, prospektiv und nicht-therapeutisch. Die Untersuchungen wurden doppelt verblindet durchgeführt und die Daten wurden pseudonymisiert.

Zielwerte der Studie waren MEP-Amplituden, die durch TMS erzeugt wurden. Die Daten wurden von Juni bis August 2019 an der Uniklinik Düsseldorf in der Ambulanz „Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation“ erhoben. Die Auswertung der Daten wurde im Januar 2020 abgeschlossen.

2.3.2 Vorbereitung

Der Proband wurde auf einen bequemen Stuhl mit Arm- und Kopfstütze gesetzt. Der Blick war während der Untersuchung auf eine weiße Tür mit Markierung gerichtet.

Die dominante Hand wurde auf der Armlehne abgelegt. Hier blieb der Arm während der gesamten Untersuchung liegen. Die Elektroden wurden nach der Muskelbauch-

Muskelsehnen- Montage auf den ID1 geklebt (Kaelin-Lang 2007). Die Anode wurde auf dem Muskelbauch und die Kathode am Muskelansatz fixiert. Eine Erdungselektrode wurde zwischen den Ableitungselektroden und dem Ort der Stimulation am Unterarm platziert. Um den Muskelbauch des ID1 zu identifizieren, spannten die Proband*innen den Muskel durch Flexion des Zeigefingergrundgelenks an.

Zur Vorbereitung der Stimulation am Hotspot des ID1 wurde der Kopf des Patienten ausgemessen: Sagittal von Nasenwurzel bis Protuberantia occipitalis externa und in der Frontalebene von Tragus zu Tragus. Dabei wurde jeweils der Mittelpunkt bestimmt und mit einem Stift auf dem Schädel des Patienten markiert. In der Mitte der zwei Punkte wurde der Vertex gekennzeichnet. Von diesem wurde orientierend fünf cm nach lateral zur dominanten Seite und dann zwei cm nach ventral gemessen, da in diesem Bereich das Handareal des Motorkortex zu erwarten ist (Topka 2007).

Um den exakten Hotspot des ID1 auf dem primären Motorkortex zu identifizieren, wurde die TMS genutzt. Die achtförmige Spule wurde dazu zunächst auf die ausgemessene Markierung gesetzt und mit einer niedrigen Intensität von 30 % stimuliert. Mit dem EMG wurden die abgeleiteten MEP-Antworten abgelesen. Jetzt wurde die Spule mehrfach um einen cm verschoben und erneut stimuliert. Die Spule wurde so oft verschoben, bis eine deutliche MEP-Amplitude zu sehen war. Der Ort mit der höchsten MEP-Amplitude wurde als Hotspot gekennzeichnet. Indem der dorsale Rand der Spule auf dem Schädel umfahren wurde, konnte eine exakte Positionierung während der Messung sichergestellt werden.

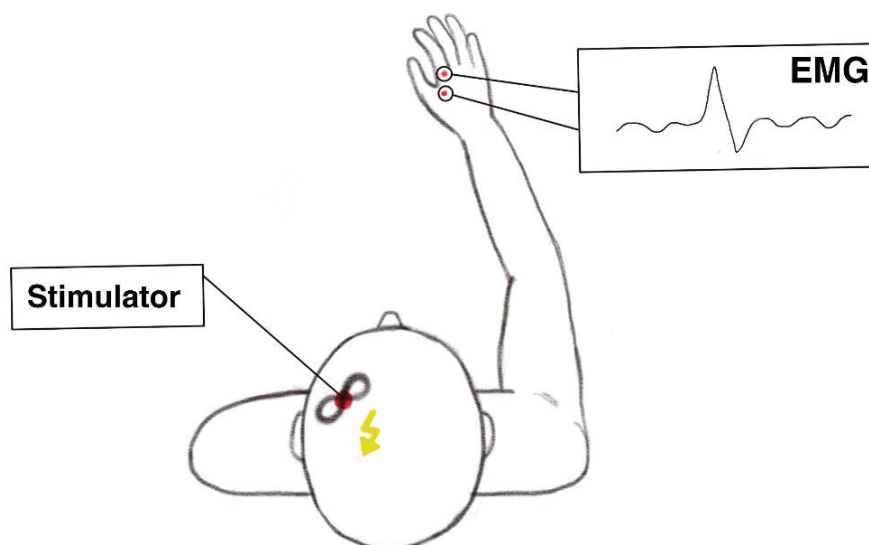


Abbildung 5 - Skizze des Versuchsaufbaus

An den Stimulator ist eine achtförmige Spule angeschlossen, die über dem primären Motorkortex stimuliert (roter Punkt neben dem Blitz). Oberflächenelektroden (rote Punkte mit schwarzem Kreis) leiten das MEP auf dem Muskel (ID1) mit einem Elektromyogramm ab. Es handelt sich um eine selbst erstellte Zeichnung.

Bei Proband*innen, bei denen mit der Intensität von 30 % keine im EMG sichtbare MEP-Antwort ausgelöst werden konnten, wurde die Intensität schrittweise erhöht und mit dem oben genannten Ablauf fortgefahren.

Im nächsten Schritt wurden Schwellenwerte für das Auslösen einer MEP-Antwort bestimmt. Für die Untersuchung wurde das AMT bestimmt. Dafür wurden die Proband*innen dazu aufgefordert den Zeigefinger im Grundgelenk zu beugen. Währenddessen stimulierte der Untersucher am Hotspot des ID1. Mit jeder Intensität wurde fünfmal stimuliert. Wenn drei von fünf Stimulationen ein MEP auslösten, wurde das AMT festgelegt. Sonst wurde die Intensität erhöht und erneut stimuliert.

Für den konditionierenden Stimulus wurde in den Untersuchungen eine Intensität von 90% des AMT genutzt, um eine unterschwellige Stimulation zu erzielen (Rossini et al. 2015).

Der einzelne überschwellige TS sollte als Kontrollkondition im entspannten Muskel ein MEP von circa 0,5mV auslösen (Rossini et al. 2015). Dementsprechend stimulierte der Untersucher den Hotspot der ID1 bei entspanntem Muskel mit unterschiedlichen Intensitäten bis eine mittlere MEP-Amplitude von circa 0,5mV erreicht wurde. Diese Intensität wurde dann für die Auslösung der überschwelligen Stimuli der jeweiligen Konditionen sowie dem einzelnen TS als Kontrollkondition genutzt.

2.3.3 Ablauf

Zu Beginn der Messung setzte der Untersuchende die Spule auf die gekennzeichnete Fläche auf der dominanten Kortexhälfte und hielt sie dort während des kompletten Untersuchungsblocks fest. Der Patient bekam die Anweisung sich nicht zu bewegen und den dominanten Arm auf der Armlehne möglichst entspannt zu halten. Da schon minimale willkürliche Kontraktionen des Zielmuskels zu einer signifikanten Reduktion der SICl (Ridding et al. 1995) und zur Erhöhung der MEP-Amplitude führen können (Di Lazzaro et al. 2004), wurde die Relaxation des Muskels mit Hilfe eines Oszilloskops überwacht. Sobald eine Veränderung der Aktivität wahrgenommen wurde, forderte der Untersuchende die Proband*innen erneut auf, den Arm möglichst entspannt abzulegen.

Zwischen den Untersuchungsblöcken hatten die Proband*innen die Möglichkeit sich kurz zu bewegen und etwas zu trinken. Damit sollten mögliche Nackenverspannungen und Kopfschmerzen durch die während der Messung zuhaltenden Kopfposition minimiert werden (Rossi et al. 2009). Die Pause betrug nie mehr als fünf Minuten. Diese Zeit wurde genutzt, um die bereits erwärmte Spule mit einer baugleichen auszutauschen. Dies ist eine gängige Methode, um dem Erhitzen und Abschalten der Spule vorzubeugen (Weyh und Siebner 2007).

Die Messung bestand aus vier Untersuchungsblöcken, die alle nacheinander durchgeführt wurden. In jedem Block wurden Stimuli in fünf verschiedenen Konditionen (vier Testkonditionen und eine Kontrollkondition) appliziert (Abbildung 6 und 7). Die zu testenden Paradigmen unterschieden sich in der Anzahl der KS und im ISI. Die Intensität der unter-schweligen KS blieb immer gleich und betrug 90% des AMT. Auch die Intensität der überschwelligen Stimuli änderte sich während der gesamten Messung nicht. Die intrinsische MEP-Variabilität erforderte die mehrfache Stimulation und Ableitung der Paradigmen. Es wird generell empfohlen, den einzelnen Teststimulus (TS) und alle Paradigmen mindestens acht- bis zehnmal in zufälliger Abfolge abzuleiten und später Mittelwerte der MEP-Amplituden zu bilden (Wahl und Ziemann 2007). Daher wurden der einzelne überschwellige Stimulus und die Paradigmen jeweils 20-mal in einem Block appliziert. Daraus ergaben sich 100 Stimulationsreihen pro Untersuchungsblock.

Block A

- 20x TS allein
- 20x 1 KS und TS mit ISI 3 ms
- 20x 1 KS und TS mit ISI 4 ms
- 20x 3 KS und TS mit ISI 3 ms
- 20x 3 KS und TS mit ISI 4 ms

Block C

- 20x TS allein
- 20x 1 KS und TS mit ISI 10 ms
- 20x 1 KS und TS mit ISI 15 ms
- 20x 3 KS und TS mit ISI 10 ms
- 20x 3 KS und TS mit ISI 15 ms

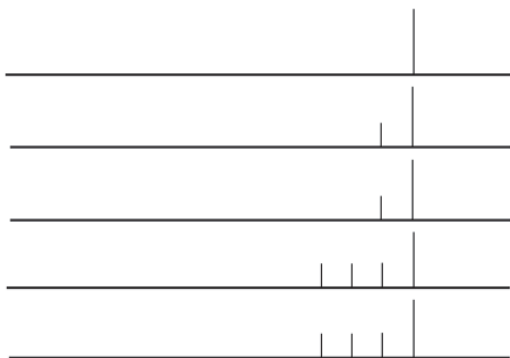


Abbildung 6 – Darstellung der Paradigmen des Blocks A und C

Kürzere Linien stellen unter-schwellige konditionierende Stimuli (KS) da. Die letzte Linie ist jeweils der überschwellige Teststimulus (TS), der auch als einzelner Stimulus appliziert wird. Die Interstimulus Intervalle (ISI) variieren je nach Kondition.

Block B

- 20x TS allein
- 20x 5 KS und TS mit ISI 3 ms
- 20x 5 KS und TS mit ISI 4 ms
- 20x 7 KS und TS mit ISI 3 ms
- 20x 7 KS und TS mit ISI 4 ms

Block D

- 20x TS allein
- 20x 5 KS und TS mit ISI 10 ms
- 20x 5 KS und TS mit ISI 15 ms
- 20x 7 KS und TS mit ISI 10 ms
- 20x 7 KS und TS mit ISI 15 ms

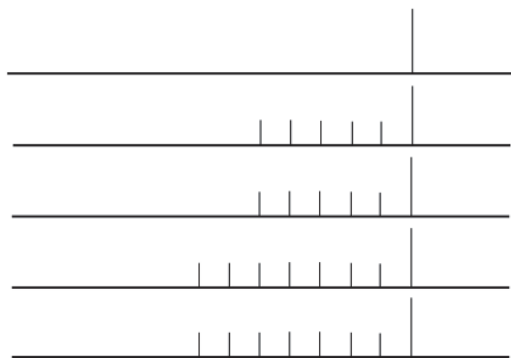


Abbildung 7 – Darstellung der Paradigmen des Blocks B und D

Kürzere Linien stellen unter-schwellige konditionierende Stimuli (KS) da. Die letzte Linie ist jeweils der überschwellige Teststimulus (TS), der auch als einzelner Stimulus appliziert wird. Die Interstimulus Intervalle (ISI) variieren je nach Kondition.

Block A und B mit einem ISI von 3 ms und 4 ms dienten Fragestellungen zu SICI, Block C und D mit einem ISI von 10 ms und 15 ms Fragestellungen zu ICF. Dabei entsprachen die Konditionen mit einem KS dem etablierten Doppelpuls-Paradigma für SICI und ICF (Kujirai et al. 1993).

Vor jedem Block wurde am Computer das nächste Protokoll (A, B, C, D) ausgewählt. Dieses wurde dann vom Programm in pseudorandomisierter Reihenfolge appliziert. Dadurch konnten weder Proband*in noch der Untersuchende wissen, welche Stimulationsreihe als Nächstes appliziert werden würde.

Der Abstand zwischen zwei Paradigmen oder zum einzelnen Teststimulus betrug 7,5 s, um einen Einfluss des vorhergegangenen Paradigmas auf das nächste auszuschließen und ein Jitter von +/- 10 % (=0,75 s) wurde genutzt, um zweitens das Risiko einer Gewöhnung des Gehirns an die regelmäßige Stimulation zu minimieren (Kaelin-Lang 2007).

Der Teststimulus wurde aus zwei Gründen in jedem Untersuchungsblock appliziert: Erstens konnte so Schwankungen der Erregbarkeit des Kortex während der kompletten Messung überwacht werden. Zweitens konnten so Verhältnisse zwischen den zu testenden Konditionen und dem einzelnen Teststimulus gebildet werden, die später eine Auswertung mit Vergleichen zwischen den einzelnen Untersuchungsblöcken ermöglichten.

2.3.4 Vortest

Zu Beginn der Studie wurde ein Vortest durchgeführt, um zu entscheiden, ob für die unterschwellig konditionierenden Stimuli 80 % oder 90 % der Intensität des AMT besser geeignet wären. Dabei war entscheidend, welche Kondition stabilere und stärkere MEP-Amplituden erreichte und gleichzeitig keine überschwellige Erregung mit Auslösung eines MEP vor Applikation des überschweligen Teststimulus des Paradigmas verursachte. Die Daten sollten nur Tendenzen darlegen und wurden nicht statistisch ausgewertet.

Für diesen Vortest wurden zwei Proband*innen untersucht. Bei beiden wurde Block D jeweils einmal mit 80 % und einmal mit 90 % der Intensität des AMT durchgeführt und die MEP-Amplituden gemessen. Da keine Daten zu einer solch hohen Anzahl von KS vorlagen, sollte sichergestellt werden, dass es nicht zu verfrühten MEP-Antworten kommt. Es kam weder bei 80 % noch bei 90 % zu frühzeitigen MEP-Antworten. Deshalb wurde die Studie mit 90 % AMT-Intensität zur Auslösung des KS durchgeführt. Vorteil daran war, dass bei 90 % AMT-Intensität auch das maximale SICI ausgelöst wird (Peurala et al. 2008; Wagle-Shukla et al. 2009).

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Verarbeitung der Messwerte

Die EMG Daten wurden mit dem Programm *Signal* (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) ausgewertet. Zuerst wurden alle Rohwerte der MEP-Antworten gesichtet und Stimulationsreihen mit Artefakten oder erhöhter Muskelaktivität ausgeschlossen, um falsch hohe MEP-Amplituden zu vermeiden. Auch MEP-Antworten vor dem überschweligen TS wurden ausgeschlossen. Dann wurde die MEP-Amplitude markiert, gemessen und zu den entsprechenden Paradigmen sortiert. Die absoluten Werte mit der Einheit mV wurden in einer Textdatei gespeichert.

In die statistische Auswertung flossen daher circa 400 absolute Werte pro Proband*in ein. Um auch mit Werten relativ zum Teststimulus zu arbeiten, wurden Mittelwerte für jede zu testende Kondition und den einzelnen Teststimulus gebildet.

2.4.2 Statistik

Die statistische Auswertung wurde nach verschiedenen Fragestellungen aufgeteilt und die Daten dementsprechend analysiert. Dafür wurden die Daten in Gruppen aufgeteilt. Die Daten konnten dabei aus derselben oder verschiedenen Messblöcken stammen. Dabei wurden absolute Werte genutzt, um die MEP-Amplituden der verschiedenen Konditionen mit der MEP-Amplitude des einzelnen Teststimulus zu vergleichen. Relative Werte wurden genutzt, um den Grad der Fazilitierung beziehungsweise der Inhibition ins Verhältnis zu setzen und um dadurch auch Ergebnisse aus verschiedenen Messblöcken miteinander vergleichen zu können. Die Daten wurden für die Fragestellungen zu Fazilitierung und Inhibition getrennt voneinander ausgewertet.

Zunächst wurden die genannten Gruppen mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Für die Auswertung wurden logarithmierte Daten genutzt, um eine Normalverteilung zu erzielen. Da die absoluten Werte der Blöcke A und B nicht normalverteilt vorlagen, wurde für die Auswertung auf äquivalente nicht-parametrische Tests zurückgegriffen (Gruppe 1, 3 und 4 der statistischen Auswertung).

Die statistische Auswertung wurde mit multiplen Varianzanalysen durchgeführt. Normalverteilte Daten wurden mit one- oder two- way ANOVA analysiert, als nicht-parametrisches Äquivalent wurde der Friedmann-Test genutzt. Bei allen Analysen wurde die Bonferroni-Korrektur als post-hoc Test genutzt.

Gruppe 1 – Vergleich Teststimuli: Die Mittelwerte der einzelnen Teststimuli der Proband*innen aus den vier verschiedenen Untersuchungsblöcken wurden mit Hilfe des Friedmann-Tests analysiert, um eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit während

der Messungen auszuschließen. Dadurch war es möglich, die Daten der verschiedenen Blöcke miteinander zu vergleichen.

Gruppe 2 – relative SICI Daten: Die aus den Mittelwerten der Paradigma-MEP/ Einzelpuls-MEP gebildeten Verhältnisse aus Block A und B wurden mit einer two-way ANOVA verglichen. Dadurch konnten alle Daten, die zur Bestimmung von SICI erhoben wurden, in einer Analyse verarbeitet werden.

Gruppe 3 – SICI Block A: Die absoluten Werte der MEP-Amplituden innerhalb des Blocks wurden mit Hilfe des Friedmann-Tests jeweils für 3 ms und 4 ms ISI auf signifikante Unterschiede getestet.

Gruppe 4 – SICI Block B: Die absoluten Werte der MEP-Amplituden innerhalb des Blocks wurden mit Hilfe des Friedmann-Tests jeweils für 3 ms und 4 ms ISI auf signifikante Unterschiede getestet.

Gruppe 5 – relative ICF Daten: Die aus den Mittelwerten der Paradigma-MEP/ Einzelpuls-MEP gebildeten Verhältnisse aus Block C und D wurden mit einer two-way ANOVA verglichen. Dadurch konnten alle Daten zu ICF in einer Analyse verarbeitet werden.

Gruppe 6 – ICF Block C: Die absoluten Werte der MEP-Amplituden innerhalb des Blocks wurden mit einer one-way ANOVA jeweils für ein ISI von 10 ms und ein ISI von 15 ms auf signifikante Unterschiede getestet.

Gruppe 7 – ICF Block D: Die absoluten Werte der MEP-Amplituden innerhalb des Blocks wurden mit einer one-way ANOVA jeweils für 10 ms und 15 ms ISI auf signifikante Unterschiede getestet.

Für die statistische Datenauswertung wurde das Programm *SPSS* (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) genutzt.

2.4.3 Datenschutz und Datenspeicherung

Die Daten wurden pseudoanonymisiert verarbeitet und die Probanden von eins bis zwanzig durchnummeriert. Die Verschlüsselung der Daten war während der gesamten Dauer der Analyse auf einem anderen Computer gespeichert.

Nach Abschluss der Studie werden Verschlüsselung der Daten und Rohdaten, sowie ausgewertete Daten auf getrennten Speichermedien gesichert und für zwanzig Jahre in der Verantwortung des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Universität Düsseldorf aufbewahrt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Im Rahmen der Studie wurde die Auswirkung von KS-Anzahl und ISI bei TMS auf Inhibition und Fazilitierung untersucht, um damit Rückschlüsse dieser Einflussfaktoren auf die kortikale Erregbarkeit zu ziehen. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine höhere Anzahl von KS zu signifikant höheren MEP-Amplituden im Vergleich zum einzelnen Teststimulus sowie dem klassischen Doppelpuls-Paradigma mit einem KS und damit tendenziell zu einer Fazilitierung führt. Ein KS blieb das stabilste SICI-Paradigma, um eine Inhibition zu erzielen.

Bei allen Proband*innen konnte die Untersuchung vollständig durchgeführt werden und keine Messung wurde abgebrochen. Niemand beschrieb während oder nach der Messung Beschwerden oder Nebenwirkungen durch TMS. Von den 20 gemessenen MEP-Amplituden pro Kondition, wurden im Mittel 1,35 aufgrund von Artefakten von der Datenauswertung ausgeschlossen.

Ein Proband wurde nach erfolgten Messungen von der Studie ausgeschlossen. Die Rohdaten der MEP-Amplituden erfüllten nicht die Einschlusskriterien. Die durch die Einzelpuls-TMS ausgelösten MEP-Amplituden waren im Durchschnitt nicht > 0,29 mV. In die statistische Analyse flossen daher die Daten von 19 Proband*innen ein.

Die zur Messung genutzten Intensitäten der TMS wurden zu Beginn der Untersuchung für alle Proband*innen bestimmt. Die Intensität des einzelnen TS, die genutzt, um ein MEP von 0,5 mV im entspannten ID1 zu erzielen, entsprach im Durchschnitt 53 % der maximalen Stimulator-Intensität (MSI). Die tatsächlich durch den einzelnen TS ausgelöste MEP-Amplitude betrug im Mittel 0,77 mV. Die Intensität des AMT betrug im Schnitt 37 % der MSI. Für die Messungen wurde dann im Durchschnitt eine Stimulus-

	Intensitäten		
	Teststimulus	AMT	90% AMT
Prob.001	50%	32%	29%
Prob.002	36%	27%	24%
Prob.003	84%	50%	45%
Prob.004	64%	46%	41%
Prob.005	56%	40%	36%
Prob.006	ausgeschlossen		
Prob.007	55%	33%	30%
Prob.008	67%	44%	40%
Prob.009	37%	29%	26%
Prob.010	54%	39%	35%
Prob.011	45%	28%	25%
Prob.012	43%	33%	30%
Prob.013	48%	39%	35%
Prob.014	65%	37%	33%
Prob.015	52%	42%	38%
Prob.016	45%	36%	32%
Prob.017	58%	44%	40%
Prob.018	46%	29%	26%
Prob.019	60%	51%	46%
Prob.020	43%	28%	25%

Tabelle 1 – Genutzte Stimulationsintensität als Anteil an der maximalen Stimulator-Intensitäten (MSI)

*Gezeigt werden die genutzten Intensitäten bei den jeweiligen Proband*innen im Verhältnis zur MSI in Prozent. Sie wurden vor Beginn der Untersuchungsblöcke A-D bestimmt und die jeweilige Intensität für die Auslösung des Teststimulus bzw. 90 % des aktiven motorischen Schwellenwert (active motor threshold, AMT) für die Auslösung der konditionierenden Stimuli genutzt.*

Intensität von 33 % der MSI genutzt, um mit 90 % der Intensität des AMT die konditionierenden Stimuli zu applizieren.

Für die statistische Datenanalyse wurden zuerst die MEP-Amplituden der einzelnen TS aus allen vier Messblöcken miteinander verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich die MEP-Amplituden der einzelnen TS der Blöcke A - D nicht signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(3)=1,26$, $p=0,715$).

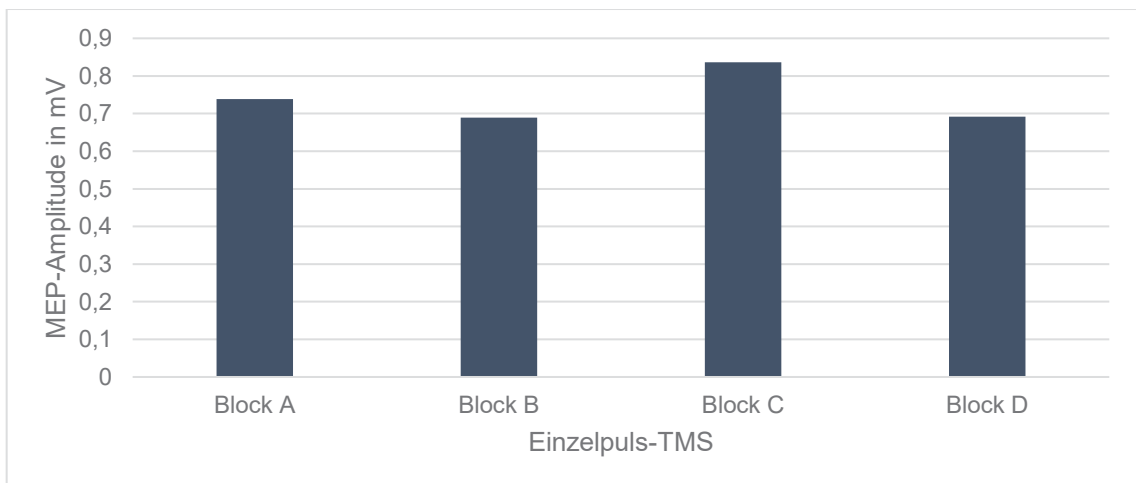


Abbildung 6 – Vergleich der Einzelpuls-MEP

Das Diagramm zeigt die Durchschnittswerte der MEP-Amplituden der Einzelpuls-TMS (einzelne überschwellige Teststimuli) in mV aller Proband*innen in den jeweiligen Untersuchungsblöcken.

3.2 Inhibition

Bei den Messungen zur Generierung von SICI wurden zwei Variablen untersucht: Erstens, der Einfluss der KS-Anzahl und zweitens, der Einfluss des ISI auf die Inhibition.

Block A				
	1 KS		3 KS	
	3 ms	4 ms	3 ms	4 ms
Prob.001	0,65	0,72	0,34	0,39
Prob.002	0,36	0,38	0,39	0,60
Prob.003	0,81	0,86	0,88	0,81
Prob.004	0,75	0,80	0,93	1,17
Prob.005	0,72	0,82	0,96	0,95
Prob.006	ausgeschlossen			
Prob.007	0,61	0,69	0,63	0,86
Prob.008	0,12	0,23	0,32	0,59
Prob.009	1,97	2,48	1,94	2,44
Prob.010	0,18	0,31	0,50	0,51
Prob.011	0,60	0,97	0,40	0,84
Prob.012	0,13	0,35	0,17	0,24
Prob.013	0,75	1,00	5,64	5,27
Prob.014	0,38	0,61	0,37	1,10
Prob.015	0,42	0,62	0,46	0,85
Prob.016	0,44	0,63	0,72	0,77
Prob.017	0,53	0,56	0,69	0,58
Prob.018	0,77	1,04	2,20	2,68
Prob.019	0,35	0,34	0,50	0,60
Prob.020	0,48	0,96	1,21	1,54
Block B				
	5 KS		7 KS	
	3 ms	4 ms	3 ms	4 ms
Prob.001	0,49	0,49	0,58	0,66
Prob.002	0,53	1,03	0,81	1,36
Prob.003	0,73	1,06	0,85	0,93
Prob.004	1,48	3,17	1,40	3,07
Prob.005	1,01	1,12	1,20	1,12
Prob.006	Ausgeschlossen			
Prob.007	1,32	1,04	1,05	2,93
Prob.008	0,58	1,17	0,58	0,99
Prob.009	3,83	2,92	4,91	3,81
Prob.010	0,56	0,71	0,56	1,34
Prob.011	0,47	1,08	0,678	1,08
Prob.012	0,20	0,99	0,99	2,45
Prob.013	6,81	7,17	6,28	7,36
Prob.014	1,01	0,49	1,03	1,32
Prob.015	0,27	0,27	0,21	0,26
Prob.016	0,85	0,80	1,39	1,38
Prob.017	1,21	0,82	1,07	1,23
Prob.018	2,58	2,79	2,42	2,82
Prob.019	0,62	1,72	0,60	2,36
Prob.020	1,55	2,21	2,12	2,71

Tabelle 2 – Ergebnisse der Konditionen mit 3 ms und 4 ms Interstimulus Intervallen

Gezeigt werden die mittleren relativen MEP-Amplituden der verschiedenen SICI - Konditionen im Verhältnis zum einzelnen Teststimulus (TS) als Kontrollkondition (Einzelpuls-TMS) auf zwei Dezimalstellen gerundet. Zahlen < 1 stellen eine Inhibition im Vergleich zum einzelnen TS dar. Zahlen > 1 zeigen eine Fazilitierung im Vergleich zum einzelnen TS.

Relative Werte wurden pro Proband*innen aus dem Verhältnis vom Durchschnitt der MEP-Amplitude des zu testenden Paradigmas durch den Durchschnitt der MEP-Amplitude

des einzelnen TS gebildet und ermöglichten es, Daten aus den Untersuchungsblöcken A und B miteinander zu vergleichen (Tabelle 2).

Die Auswertung der absoluten Ergebnisse des Blocks A mit dem Friedmann-Test zeigte, dass nur das klassische Doppelpuls-Paradigma mit einem KS zu einer signifikanten Inhibition führte (Mittelwert= $0,3 \pm 0,07$ mV, $X^2(2)=20,632$, $p < 0,001$ für 3 ms ISI; Mittelwert= $0,5 \pm 0,1$ mV, $X^2(2)=11,684$, $p=0,003$ für 4 ms ISI). Die post-hoc Analyse zeigte, sowohl bei einem ISI von 3 ms als auch bei 4 ms führte ein KS zu einer signifikant niedrigeren MEP-Amplitude im Vergleich zum einzelnen TS (Mittelwert= $0,7 \pm 0,08$ mV; $p < 0,001$ bei 3 ms ISI; $p=0,002$ für 4 ms ISI). Drei KS hingegen führten zu keinen signifikanten Unterschieden im Vergleich zum einzelnen TS (Mittelwert= $0,6 \pm 0,1$ mV, $p=0,069$ für 3 ms ISI; Mittelwert= $0,7 \pm 0,1$ mV, $p=0,433$ für 4 ms ISI).

Die Analyse der absoluten Werte des Untersuchungsblocks B mit dem Friedmann-Test zeigte bei einem ISI von 3 ms weder bei fünf KS (Mittelwert= $0,8 \pm 0,1$ mV) noch bei sieben KS ($0,9 \pm 0,1$ mV) signifikante Unterschiede im Vergleich zum einzelnen TS ($X^2(2)=0,105$, $p=0,949$). Bei einem ISI von 4 ms gab es signifikante Unterschiede zum einzelnen TS ($X^2(2)=11,789$, $p=0,003$): Während fünf KS (Mittelwert= $0,9 \pm 0,1$ mV) keinen signifikanten Unterschied zum einzelnen TS aufwiesen, führten sieben KS (Mittelwert= $1,3 \pm 0,1$ mV) in der post-hoc Analyse zu signifikant höheren MEP-Amplituden im Vergleich zum einzelnen TS ($p=0,004$).

Die relativen Werte wurden für die Frage des Einflusses der KS-Anzahl und des ISI mit einer two-way ANOVA ausgewertet. So konnten Daten aus Block A und B miteinander verglichen werden. Es gab keine signifikante Interaktion zwischen den untersuchten Einflüssen ISI und KS-Anzahl. Allerdings beeinflussten beide Faktoren jeweils signifikant die MEP-Amplituden.

Abbildung 9 zeigt, dass die MEP-Amplitude mit steigender Anzahl der KS signifikant ansteigt ($F(1,88;33,82)=18,43$, $p < 0,001$). Im Paarweisen Vergleich unterschieden sich ein KS (Mittelwert= $0,7 \pm 0,08$) und fünf KS (Mittelwert= $1,6 \pm 0,2$; $p=0,003$), ein KS und sieben KS (Mittelwert= $1,9 \pm 0,02$; $p < 0,001$), drei KS (Mittelwert= $1,1 \pm 0,1$) und fünf KS ($p=0,014$), sowie drei KS und sieben KS ($p=0,004$) signifikant. Hingegen unterschieden sich die Paradigmen mit ein KS und drei KS ($p=0,69$) sowie fünf KS und sieben KS ($p=0,033$) nicht signifikant.

Außerdem konnte ein Einfluss des ISI auf die Inhibition dargestellt werden. Dabei zeigte sich, dass ISI von 3 ms (Mittelwert= $1,2 \pm 0,2$) signifikant niedrigere MEP-Amplituden indizieren als 4 ms ISI (Mittelwert= $1,7 \pm 0,2$) und somit ein 3 ms ISI zu einer stärkeren Inhibition führt ($F(1,18)=24,84$, $p < 0,001$).

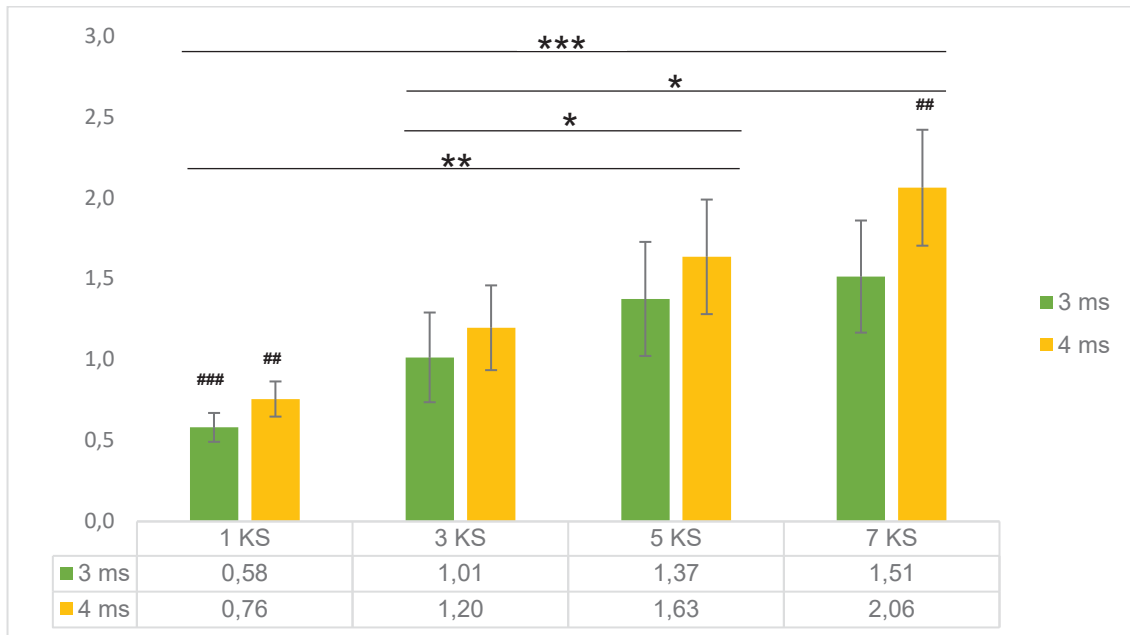


Abbildung 7 – Darstellung der Ergebnisse der Konditionen mit 3 ms und 4 ms Interstimulus Intervallen

Das Balkendiagramm stellt die Verhältnisse zwischen den MEP-Amplituden der verschiedenen SICI-Konditionen und dem einzelnen Teststimulus (TS) dar. Ein Verhältnis von "1" bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen Kondition und einzelner TS gibt. # zeigen einen signifikanten Unterschied zum einzelnen Teststimulus, * stellen Signifikanzen zwischen den Paradigmen dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$

Da die Paradigmen bei den einzelnen Proband*innen teils sehr unterschiedliche MEP-Antworten auslösten, werden die Ergebnisse im Folgenden als Streudiagramme dargestellt. Während bei einem KS zu erkennen ist, dass das Paradigma tatsächlich fast bei allen Probanden zu einer Inhibition führte, sind die Ergebnisse bei einer höheren Anzahl von KS viel variabler. Dazu kommt, dass bei dem Paradigma mit einem KS deutlich zu erkennen ist, dass ein ISI von 3 ms bei allen Teilnehmern zu niedrigeren Antworten als ein ISI von 4 ms geführt hat (Abbildung 10).

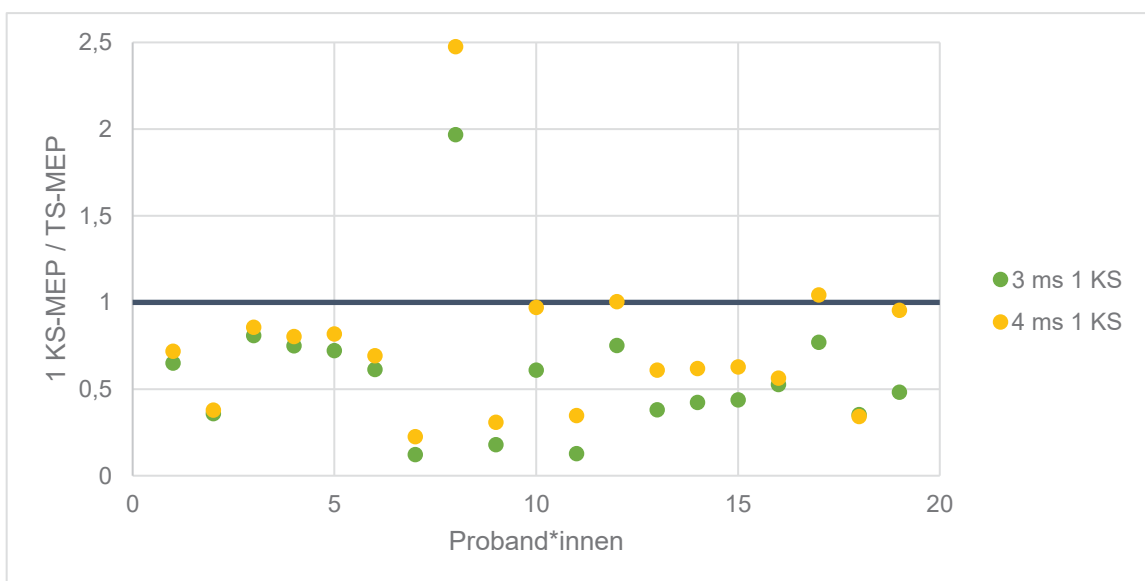


Abbildung 8 – Darstellung der SICI-Egebnisse pro Proband*in bei einem konditionierendem Stimulus (KS)

Das Streudiagramm zeigt die Mittelwerte der MEP-Amplituden der Kondition mit einem KS und mit 3 ms und 4 ms Interstimulus Intervallen für alle Proband*innen einzeln.

In Abbildung 11 sind die Ergebnisse der Paradigmen mit mehr als einem KS zu sehen. Es wird deutlich, dass die Proband*innen variabler auf die gleiche Stimulationskondition reagieren.

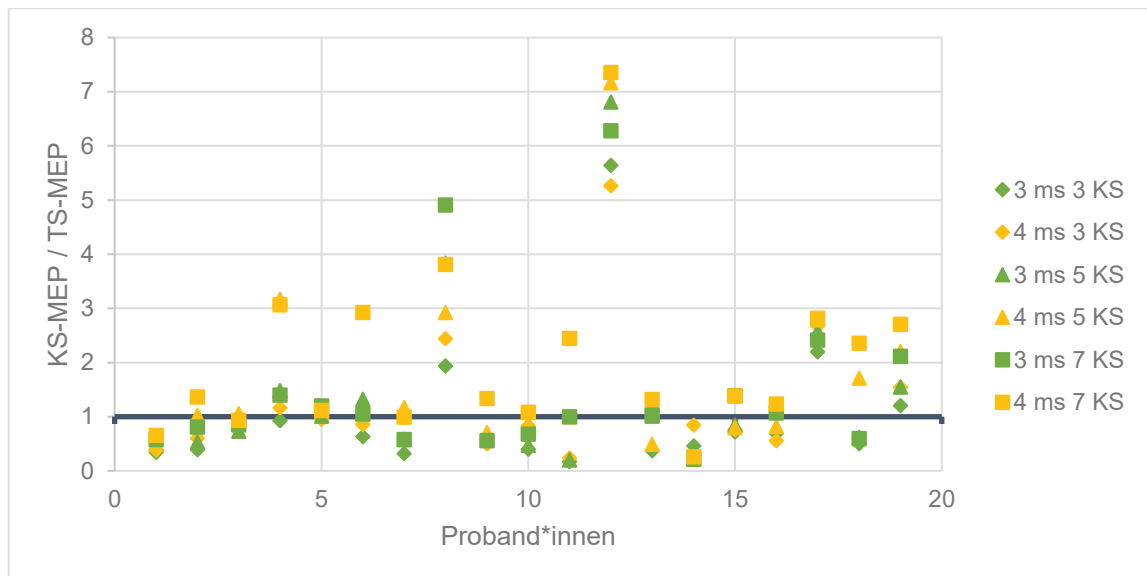


Abbildung 9 – Darstellung der SICI-Ergebnisse pro Proband*in bei mehreren konditionierenden Stimuli (KS)

Das Streudiagramm zeigt die Mittelwerte der MEP-Amplituden für die Konditionen mit drei, fünf und sieben KS bei 3 ms und 4 ms Interstimulus Intervallen für alle Proband*innen einzeln.

3.3 Fazilitierung

Im Blick auf ICF wurde der Einfluss von zwei Variablen auf die Fazilitierung untersucht: Auf der einen Seite die Beeinflussung durch das ISI und auf der anderen Seite die Auswirkung durch die Anzahl der KS.

Block C				
	1 KS		3 KS	
	10 ms	15 ms	10 ms	15 ms
Prob.001	0,74	1,83	1,52	2,16
Prob.002	0,48	0,64	1,19	1,01
Prob.003	1,27	1,20	1,19	1,19
Prob.004	1,34	1,10	1,96	1,94
Prob.005	1,06	0,83	1,89	1,27
Prob.006	Ausgeschlossen			
Prob.007	1,15	1,23	2,49	1,46
Prob.008	0,96	1,08	1,26	1,45
Prob.009	1,15	0,60	2,28	0,85
Prob.010	0,61	0,68	1,42	1,59
Prob.011	1,47	1,57	1,82	1,79
Prob.012	0,54	1,02	1,49	1,80
Prob.013	0,65	1,16	2,67	1,02
Prob.014	1,65	1,21	2,08	1,63
Prob.015	1,31	0,60	0,62	0,70
Prob.016	0,98	0,79	1,45	1,53
Prob.017	0,26	0,34	0,93	0,66
Prob.018	1,14	0,39	3,29	2,31
Prob.019	2,25	2,45	6,35	5,26
Prob.020	1,95	1,30	3,36	1,44
Block D				
	5 KS		7 KS	
	10 ms	15 ms	10 ms	15 ms
Prob.001	1,01	1,31	0,72	1,59
Prob.002	1,93	1,11	1,96	2,15
Prob.003	1,98	1,82	1,76	1,66
Prob.004	1,62	1,59	1,82	1,24
Prob.005	1,80	1,67	2,00	1,89
Prob.006	Ausgeschlossen			
Prob.007	2,92	1,36	2,11	2,87
Prob.008	2,40	0,61	2,40	2,35
Prob.009	2,25	1,94	2,26	1,61
Prob.010	1,09	1,19	0,91	1,06
Prob.011	1,34	1,39	1,48	1,55
Prob.012	3,88	3,49	4,53	3,71
Prob.013	2,56	1,70	3,81	1,88
Prob.014	2,04	1,47	1,80	1,38
Prob.015	0,45	0,85	0,41	0,60
Prob.016	1,60	2,46	2,17	1,67
Prob.017	1,37	0,62	1,35	1,63
Prob.018	4,67	3,24	2,97	2,29
Prob.019	2,57	1,21	1,52	0,62
Prob.020	2,56	2,23	2,47	1,66

Tabelle 3 – Ergebnisse der Konditionen mit 10 ms und 15 ms Interstimulus Intervallen

Gezeigt werden die Mittelwerte der MEP-Amplituden der verschiedenen ICF-Konditionen im Verhältnis zum einzelnen Teststimulus (TS) als Kontrollkondition (Einzelpuls-TMS) auf zwei Dezimalstellen gerundet. Zahlen < 1 stellen eine Inhibition im Vergleich zum einzelnen TS dar. Zahlen > 1 zeigen eine Fazilitierung im Vergleich zum einzelnen TS.

Um alle Daten aus den Untersuchungsblöcken C und D miteinander vergleichen zu können, wurde die Verhältnisse zwischen dem konditionierten Paradigma und dem einzelnen TS genutzt. Diese sind in Tabelle 3 zu sehen.

Zusätzlich wurden signifikante Unterschiede zum einzelnen TS dargestellt. Dafür wurden die Blöcke C und D getrennt betrachtet und mit den absoluten Werten gearbeitet.

Die statistische Auswertung der absolute Werte aus den Untersuchungsblöcken C und D wurde jeweils mit einer one-way ANOVA durchgeführt. In Block C konnte gezeigt werden, dass sich die MEP-Amplitude, die durch das Paradigma mit einem KS ausgelöst wurde, weder mit einem ISI von 10 ms (Mittelwert= $0,7 \pm 0,1$ mV) noch von 15 ms (Mittelwert= $0,7 \pm 0,1$ mV) signifikant von der des einzelnen TS (Mittelwert= $0,84 \pm 0,1$ mV, $p=1$) unterschied. Die MEP-Amplituden der Paradigmen mit drei KS (Mittelwert= $1,4 \pm 0,1$ mV, $F(1,71)=15,21$, $p=0,001$ für 10 ms ISI; Mittelwert= $1,2 \pm 0,2$ mV, $F(1,35)=8,7$, $p=0,030$ für 15 ms ISI) waren hingegen signifikant größer als die des einzelnen TS.

In Block D unterschieden sich alle getesteten Konditionen signifikant vom einzelnen TS (Mittelwert= $0,69 \pm 0,1$ mV): Fünf KS (Mittelwert= $1,4 \pm 0,1$ mV, $F(1,72)=10,63$, $p=0,003$ für 10 ms ISI; Mittelwert= $1,1 \pm 0,1$ mV, $F(1,45)=6,67$, $p=0,026$ für 15 ms ISI) und sieben KS (Mittelwert= $1,3 \pm 0,1$ mV, $F(1,72)=10,63$, $p<0,001$ für 10 ms ISI; Mittelwert= $1,1 \pm 0,1$ mV, $F(1,45)=6,67$, $p<0,001$ für 15 ms ISI).

Die relativen Werte wurden mit einer two-way ANOVA ausgewertet. Dafür flossen alle Daten aus den Untersuchungsblöcken C und D als Verhältnisse zum jeweiligen einzelnen TS in die Analyse ein. Es zeigte sich keine Interaktion zwischen den beiden untersuchten Einflussfaktoren KS-Anzahl und ISI.

Der Einfluss der KS-Anzahl auf die MEP-Amplitude brachte allerdings signifikante Ergebnisse. Mit den relativen Werten wurden ein, drei, fünf und sieben KS miteinander verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante Steigerung der Werte bei steigender KS-Anzahl ($F(1,61;29,02)=10,73$, $p=0,001$). Die MEP-Amplituden von drei KS (Mittelwert= $1,9 \pm 0,2$, $p<0,001$), fünf KS (Mittelwert= $2,1 \pm 0,2$, $p=0,004$) und sieben KS (Mittelwert= $1,9 \pm 0,1$, $p=0,014$) waren signifikant höher als die MEP-Amplitude, die durch einen KS (Mittelwert= $1 \pm 0,07$) ausgelöst wurde. Im paarweisen Vergleich unterschieden sich die MEP-Amplituden von drei, fünf und sieben KS allerdings nicht signifikant voneinander.

Außerdem beeinflusste auch der untersuchte Faktor ISI die MEP-Amplitude signifikant. Dabei konnte gezeigt werden, dass 10 ms ISI (Mittelwert= $1,9 \pm 0,1$) zu signifikant höheren Ergebnissen führen als 15 ms ISI (Mittelwert= $1,6 \pm 0,1$; $F(1,18)=5,46$, $p=0,031$).

Deskriptiv sind bei drei, fünf und sieben KS und einem 10 ms ISI die MEP-Amplituden im Mittel ums zweifache und bei einem 15 ms ISI ums 1,6-fache erhöht im Vergleich zum einzelnen TS.

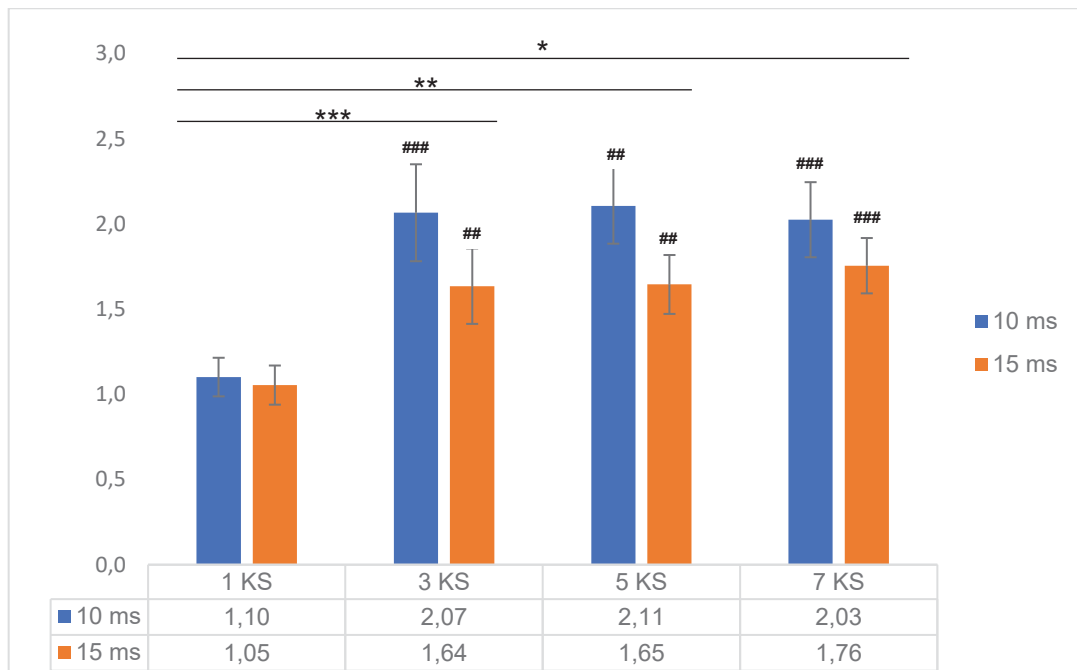


Abbildung 10 - Darstellung der Ergebnisse der Konditionen mit 10 ms und 15 ms Interstimulus Intervallen

Das Balkendiagramm stellt die Verhältnisse zwischen den MEP-Amplituden der verschiedenen ICF-Konditionen und dem einzelnen Teststimulus (TS) dar. Ein Verhältnis von "1" bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen Kondition und einzelner TS gibt. # zeigen einen signifikanten Unterschied zum einzelnen TS, * stellen Signifikanzen zwischen den getesteten Paradigmen dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$

Werden die Ergebnisse der Proband*innen bei den Messungen mit einem KS jedoch einzeln betrachtet, wird deutlich, dass anders als in Abbildung 12 anzunehmen – ein KS zu Veränderungen der MEP-Amplitude führt. Stattdessen ist der Einfluss auf die MEP-Amplitude durch Stimulation des klassischen Doppelpuls-Paradigmas mit einem KS bei den Proband*innen sehr variabel: Bei einigen führt der KS zu größeren MEP-Amplituden und bei anderen zu kleineren im Vergleich zum einzelnen TS-MEP (Abbildung 13).

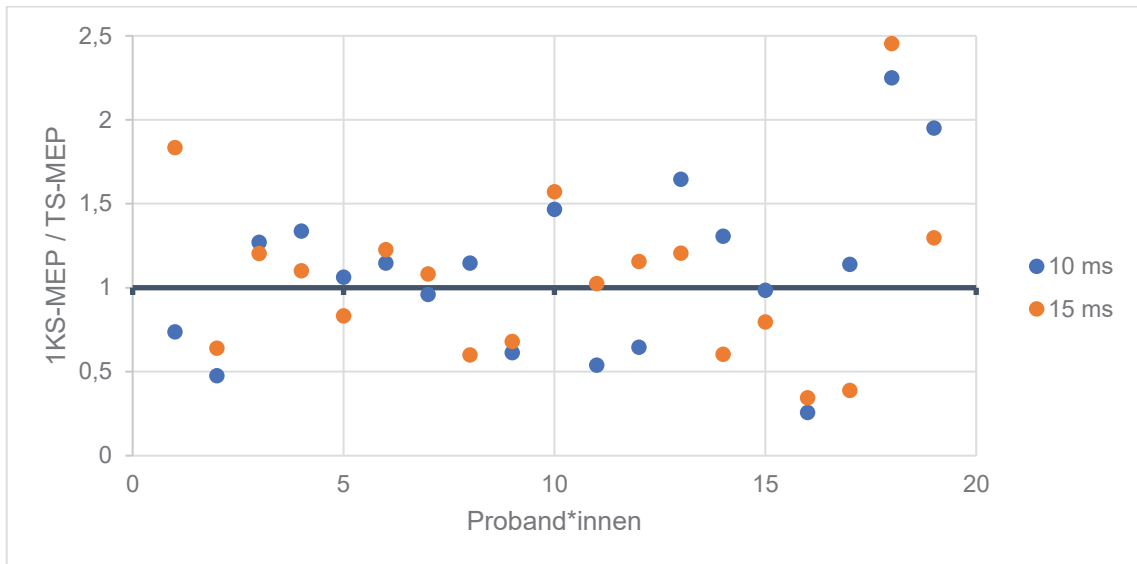


Abbildung 11 - **Darstellung der ICF-Ergebnisse pro Proband*in bei einem konditionierenden Stimulus (KS)**
 Das Streudiagramm zeigt die Mittelwerte der MEP-Amplituden der Kondition mit einem KS und mit 10 ms und 15 ms ISI für alle Proband*innen einzeln.

Im Vergleich dazu sind bei drei, fünf und sieben KS kaum Inhibitionen zu beobachten, was in Abbildung 14 zusammengefasst ist. Die Stärke der Fazilitierung unterscheidet sich zwar zwischen den einzelnen Proband*innen, allerdings führt die höhere Anzahl der KS fast einheitlich zu einer größeren MEP-Amplitude im Vergleich zu der des einzelnen TS.

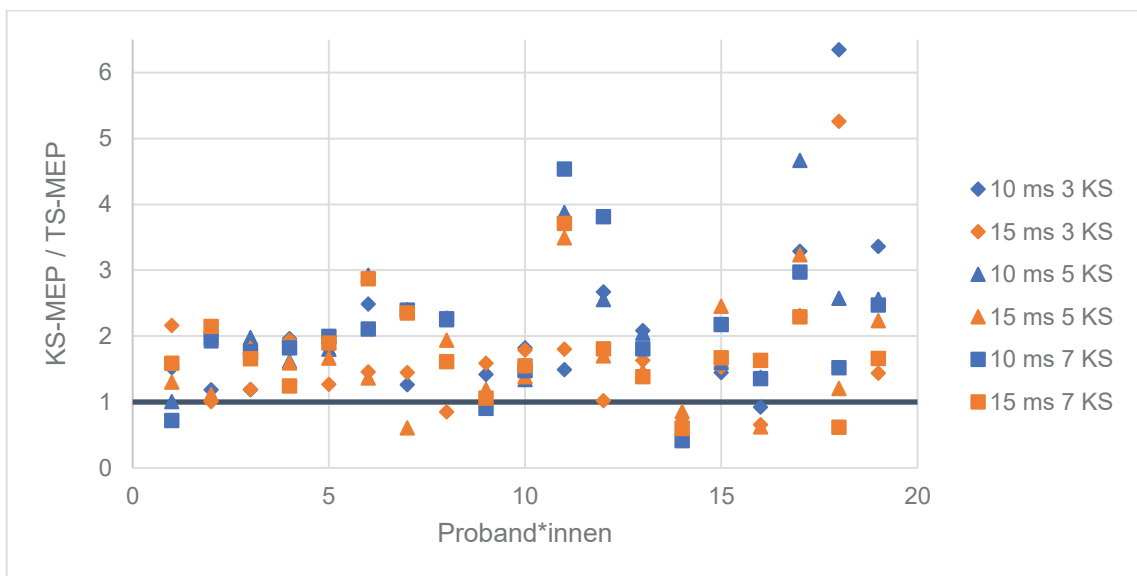


Abbildung 12 – **Darstellung der ICF-Ergebnisse pro Proband*in bei mehreren konditionierenden Stimuli (KS)**
 Das Streudiagramm zeigt die Mittelwerte der MEP-Amplituden für die Konditionen mit drei, fünf und sieben KS bei 10 ms und 15 ms ISI für alle Proband*innen einzeln.

4 Diskussion

4.1 Schlüsselergebnis

Der Einfluss von ISI und KS-Anzahl auf die kortikale Erregbarkeit wurde mit TMS untersucht. Die Messungen führten zu fünf wichtigen Erkenntnissen.

Erstens führte eine höhere Anzahl an KS insgesamt zu größeren MEP-Amplituden und damit zu einer Fazilitierung. Ein längeres ISI führte jedoch nicht zu einer größeren MEP-Amplitude. Insofern konnte keine signifikante Interaktion zwischen KS-Anzahl und ISI nachgewiesen werden.

Zweitens, unabhängig vom ISI konnte mit einem KS kein ICF ausgelöst werden. Erst eine höhere Anzahl von KS löste eine Fazilitierung aus, die sich signifikant vom einzelnen TS und dem klassischen Doppelpuls-Paradigma mit einem KS unterschied. Unterschiede zwischen den einzelnen Paradigmen mit einer höheren KS-Anzahl konnten nicht nachgewiesen werden.

Drittens, ein ISI von 10 ms führte zu größeren MEP-Amplituden als ein 15 ms ISI.

Viertens, SICI konnte nur im klassischen Doppelpuls-Paradigma mit einem KS bei einem ISI von 3 ms und 4 ms induziert werden. Dabei war die Inhibition bei einem 3 ms ISI stärker als bei einem 4 ms ISI.

Fünftens, eine höhere Anzahl an KS löste hingegen weder bei 3 ms noch bei 4 ms ISI eine Inhibition aus. Ein signifikanter Unterschied zum einzelnen Teststimulus konnte erst bei sieben KS und einem ISI von 4 ms dargestellt werden. Allerdings kam es hier zur Fazilitierung.

4.2 Physiologische Erklärung

4.2.1 Aktuelle Forschungslage

TMS nimmt eine immer größere Rolle in Diagnostik und Therapie neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder ein. Seit 2015 ist TMS als Therapieoption der unipolaren Depression das erste Mal in einer deutschen Leitlinie aufgeführt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde und Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ) 2015). Währenddessen blieb die eigentliche physiologische Erklärung bisher zu großen Teilen ungeklärt. Dabei wird unter anderem versucht, Antworten auf folgende Fragen zu finden: Wo und wie genau breitet sich das elektrische Feld aus, was wird wo und wie erregt, welchen Einfluss haben Neurotransmitter, wie und wo entsteht ICF? Am meisten Klarheit scheint über die Entstehung von SICI zu herrschen. Doch auch dort bleiben Fragen unbeantwortet. In

diesem Kapitel werden die genannten Fragen anhand der neuen Erkenntnisse dieser Studie und denen anderer Studien diskutiert und analysiert.

4.2.2 Erregungsdarstellung am Modell

Ein grundlegendes Problem ist die Unsicherheit darüber, welche Neurone bei den verschiedenen TMS-Konditionen tatsächlich stimuliert werden. Selbst die Ausbreitung des induzierten elektrischen Feldes ist nicht sicher geklärt. Einigkeit herrscht allein darüber, dass bei einer überschwelliger Stimulation mit einer Spulenausrichtung von lateral nach medial direkt PTN depolarisiert werden, während andere Ausrichtungen nicht direkt PTN stimulieren, überschwellige Stimuli aber transsynaptisch zu deren Erregung führen (Di Lazzaro et al. 2004), sowie die Annahme, dass primär kortikale Strukturen stimuliert werden (Edgley et al. 1990; Rothwell 1997).

Verschiedene Modelle versuchen die Erregung und Erregungweiterleitung besser darzustellen. Im Jahr 2013 stellten Di Lazzaro, Ziemann und Kollegen ein kanonisches Modell des Kortex vor. Dabei wird davon ausgegangen, dass in PA-Ausrichtung der Spule, Neurone in der zweiten und dritten Schicht leichter zu erregen sind als die PTN in der fünften Schicht. Zusätzlich wird der Ort der Depolarisation in den Neuronen differenziert. So werden die Axone der Neurone der zweiten und dritten Schicht mit niedrigeren Intensitäten erregt als das Soma. Inhibitorische Neurone sind zwischen die Pyramidenzellen der verschiedenen Schichten geschaltet. Sie werden von diesen einerseits exzitatorisch stimuliert und inhibieren sie andererseits. Ein überschwelliger Stimulus depolarisiert nach dem Modell Axon und Soma der Neurone aus den Schichten zwei und drei. Die Erregung der Axone führt zur monosynaptischen Erregungweiterleitung an die PTN und epidural ist eine I1-Welle abzuleiten. Die Depolarisation des Somas muss erst über das Axon weitergeleitet werden, bevor sie transsynaptisch an die PTN geleitet wird, spätere I-Wellen werden abgeleitet. Durch die Verzögerung können die Interneurone die Erregungweiterleitung synaptisch beeinflussen (Di Lazzaro und Ziemann 2013).

Auch das Doppelpuls-Protokoll zur Auslösung von SICI wird in diesem Modell dargestellt. Dabei soll ein unterschwelliger KS nur die mit niedrigeren Stimulus-Intensitäten zu erregenden inhibierenden Interneurone depolarisieren (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Studien zeigten, dass niedrigere Intensitäten nötig sind, um ICF und SICI auszulösen. Das spricht dafür, dass die entsprechenden Interneurone niedrigere Schwellen besitzen (Ziemann et al. 1996b). Die depolarisierten Interneurone inhibieren synaptisch Pyramidenzellen, in denen es zum IPSP kommt. Werden dann mit dem zweiten überschwelliger Teststimulus die Pyramidenzellen der dritten Kortex-Schicht stimuliert, ist deren Potential durch das IPSP bereits erniedrigt. Durch die Verrechnung

werden weniger Aktionspotentiale über das Axon zu den exzitatorischen Synapsen mit den PTN weitergeleitet. Das EPSP der PTN ist geringer im Vergleich zu dem, welches durch den einzelnen überschwelligem TS entsteht. In Bezug auf die Ergebnisse dieser Studie, konnten entsprechende Ergebnisse mit dem Doppelpuls-Paradigma dargestellt werden. Eine Erklärung anhand dieses Modells, warum eine höhere Anzahl unterschwelliger KS das SICI nicht stärkt, wäre, dass eine mehrfache Stimulation der Interneurone das IPSP nicht verstärken kann, da das IPSP nur über einen Zeitraum von circa 3 ms aufrechterhalten wird (Curtis und Eccles 1959) und eine Summation mehrerer Stimuli daher nicht möglich ist. Zusätzlich könnte die Aufhebung des SICI dadurch erklärt werden, dass die Intensität mehrerer aufeinander folgender unterschwelliger konditionierender Stimuli zusammen eine Depolarisation der Pyramidenzellen ermöglicht und dadurch zum Zeitpunkt des überschwelligem TS das Potential bereits erhöht ist und daher mehr Aktionspotentiale ausgelöst und weitergeleitet werden, wie in den Daten dieser Studie mit einem 4 ms ISI und sieben KS zu sehen ist.

Die Auslösung von ICF durch das Doppelpuls-Paradigma mit einem ISI von 5 ms - 25 ms wurde nicht anhand des Modells erklärt. Da bei Messungen des ICF keine Veränderungen in den epiduralen Ableitungen zu sehen sind, scheint die Entstehung von ICF komplexer und nicht in Bezug auf dieses Modell darstellbar (Di Lazzaro und Ziemann 2013).

Seo et al. erstellten 2016 ein Modell des Kortex am Computer, an dem sie verschiedene Stimulationen programmieren und Ergebnisse berechnen konnten. Dabei konnte gezeigt werden, dass in PA-Ausrichtung 90 % der Axone in den Schichten drei und fünf des primär motorischen Kortex stimuliert wurden (Seo et al. 2016). Dies widerspricht der Annahme von Di Lazzaro und Ziemann, dass primär Neurone der zweiten und dritten Schicht des primär motorischen Kortex erregt werden (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Nachteil des 2016 erstellten Modells ist die fehlende Einberechnung von jeglichen Synapsen, ohne deren Beachtung Bezüge auf die kortikale Erregbarkeit in vivo eingeschränkt bis gar nicht möglich. Daher eignet sich dieses Modell nicht für die Betrachtung der hier bearbeiteten Fragestellung geeignet ist.

Aberra et al. veröffentlichten 2020 ein neues am Computer erstelltes Modell, das den Kortex nach eigenen Angaben noch plausibler darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass in PA-Ausrichtung der Spule Neurone erregt werden, die monosynaptisch PTN erregen (Aberra et al. 2020). Diese Aussage unterstützt die Annahme, dass der applizierte überschwellige Teststimulus exzitatorische Neurone der zweiten und dritten Kortex-Schicht stimuliert und damit das 2013 vorgestellte Modell von Di Lazzaro und Ziemann.

Aberra et al. führten mit ihrem Modell leider keine Versuche zur Auslösung von SICI und ICF durch.

4.2.3 Summation von IPSP und EPSP

Evarts und Fromm beschreiben die Pyramidenzelle als Additionspunkt (Evarts und Fromm 1980). Auch in neueren Studien sehen Autoren das am Muskel abgeleitete Potential als Ergebnis von inhibitorischen und exzitatorischen kortikalen Erregungswegen (Ni und Chen 2008; Peurala et al. 2008). In den in dieser Arbeit erhobenen Daten scheint dieses Zusammenspiel zwischen Inhibition und Fazilitierung bei einer höheren Anzahl der KS in Richtung Fazilitierung zu wandern.

Eine mögliche Erklärung für die dominierende Fazilitierung im Vergleich zur Inhibition könnte die zeitliche Summation von EPSP durch die aufeinanderfolgenden KS sein. Das würde aber bedeuten, dass durch die unterschwelligen KS nicht nur hemmende Interneurone stimuliert werden würden wie im Modell von Di Lazzaro und Ziemann dargestellt (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Die zeitliche Summation von EPSP in exzitatorischen Neuronen führt dann wiederum zu einer höheren intrazellulären Kalziumkonzentration, was eine vermehrte Ausschüttung von mit Neurotransmittern gefüllten Vesikeln zu Folge hat und eine synaptische Erregungsweiterleitung bewirkt. Nach aktuellem Wissenstand wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um den Neurotransmitter Glutamat handelt (Liepert et al. 1997; Ziemann et al. 1998a; Schwenkreis et al. 2000; Hassan et al. 2018).

Bei Studien zu Doppelpuls-Protokollen konnte gezeigt werden, dass die KS-Intensität einen modulierenden Effekt auf die Stärke des SICI hat und die MEP-Amplitude mit steigender KS-Intensität eine U-Kurve mit Minimum bei 90 % darstellen. (Ilić et al. 2002; Kujirai et al. 1993; Peurala et al. 2008). Dieses Minimum der MEP-Amplitude entspricht dem SICI-Maximum. Auch die Fazilitierung wird durch die Stimulus-Intensität beeinflusst und durch höhere Intensitäten gestärkt (Peurala et al. 2008). Dies konnte auch bei drei KS gezeigt werden (Hassan et al. 2020). Insgesamt hat die höhere KS-Intensität daher einen fazilitierenden Effekt. Statt der KS-Intensität als Modulator könnte bei den Paradigmen mit unterschiedlicher KS-Anzahl, diese die modulierende Komponente darstellen, die je nach Anzahl inhibitorische oder exzitatorische Schaltkreise bevorzugt aktiviert. Fraglich ist dabei, ob die Anzahl der KS die kortikale Erregbarkeit in gleicher Weise beeinflusst wie die KS-Intensität. Da die tatsächlichen intrakortikalen Mechanismen in dieser Studie nicht untersucht wurden, kann auch hier nur eine mögliche Interpretation diskutiert werden. Bei höheren Reizintensitäten wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass Reizareal und Reiztiefe zunehmen (Weyh und Siebner 2007). Dadurch wird eine größere Anzahl an Zellen stimuliert. Bei der kortikalen

Verrechnung könnte es dadurch zur örtlichen Summation und vermehrten Weiterleitung von Aktionspotentialen kommen. Davon kann bei einer höheren Anzahl der KS nicht primär ausgegangen werden, da sich das Stimulationsareal nicht verändert. Stattdessen ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass die gleichen Zellen mehrfach stimuliert werden und eine zeitliche Summation ursächlich für den fazilitierenden Effekt ist.

Bei einem ISI von 3 ms bis 4 ms und einem KS wird angenommen, dass dieser unter-schwellige Stimulus das hemmende Interneuron depolarisiert und dieses monosynaptisch ein IPSP in der Pyramidenzelle induziert. Da nur noch ein weiterer überschwelliger Stimulus folgt, dessen Stimulation mit dem IPSP verrechnet wird, dominiert bei einem KS der hemmende Einfluss. Bei mehreren KS und der damit verbundenen möglichen EPSP Summation hingegen scheint die Fazilitierung mehr Gewichtung zu gewinnen. Diese in den hier vorgestellten Daten aufgetretene Fazilitierung trotz kurzem ISI konnte mit einem Paradigma mit sieben KS und einem 4 ms ISI signifikant dargestellt werden und auch bei ISI von 10 ms und 15 ms waren die Unterschiede der MEP-Amplituden zwischen einem und mehreren KS signifikant. Eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch die Anzahl der KS kann damit bestätigt werden.

Auch Calancie et al. vermuteten, dass die Anzahl der KS durch eine EPSP-Summation die Hauptursache für die Auslösung einer Fazilitierung ist. Allerdings gingen sie nicht davon aus, dass das Zusammenspiel von Inhibition und Fazilitierung durch die höhere KS-Anzahl in Richtung Fazilitierung beeinflusst wird. Stattdessen vermuteten sie, dass die höhere Anzahl KS die Fazilitierung und Inhibition jeweils verstärken würde, da bei einem ISI von 1 ms die Inhibition mit drei KS im Vergleich zu einem KS gestärkt werden konnte (Calancie et al. 2018). Eine Erhöhung der MEP-Amplitude bei einem 3 ms ISI und drei KS wurde als Ausnahme ausgelegt. In den Untersuchungsblöcken A - D der aktuellen Studie konnte hingegen bei allen ISI (3 ms, 4 ms, 10 ms, 15ms) eine Tendenz zur Fazilitierung bei steigender KS-Anzahl gezeigt werden (Abbildung 9 und 12). Das Fehlen des 1 ms ISI in dieser Studie ist in diesem Zusammenhang zu vernachlässigen, da hier im Wesentlichen die Inhibition auf die Refraktärzeit der Neurone zurückzuführen ist und nicht mit dem GABA-ergen Mechanismus von SICI zu vergleichen ist (Fisher et al. 2002; Roshan et al. 2003). Diese Refraktärzeit erklärt entsprechend, warum bei einem 1 ms ISI auch bei höherer KS Anzahl keine Fazilitierung induziert werden kann.

Ein Einfluss durch das ISI scheint auf jeden Fall zusätzlich zu dem Einfluss durch die KS-Anzahl zu bestehen. So konnten signifikant kleinere MEP-Amplituden bei einem 3 ms ISI im Vergleich zum 4 ms ISI gemessen werden und auch der Vergleich zwischen 10 ms und 15 ms zeigte signifikant größere MEP-Amplituden bei einem 10 ms ISI.

Denkbar ist ein Zusammenhang mit einer unterschiedlich langen Aufrechterhaltung von IPSP und EPSP und damit nur eine begrenzt mögliche Summation der Stimuli.

Dass die inhibitorischen Schaltkreise bei dem bekannten Doppelpuls-Protokoll und einem ISI, das größer als 5 ms ist, nicht so stark gewichtet werden, kann damit erklärt werden, dass die monosynaptische Auslösung des IPSP durch den KS im Schnitt nur 3 ms aufrechterhalten wird (Curtis und Eccles 1959). Zum Zeitpunkt der Applikation des TS beim ICF-Doppelpuls-Paradigma ist der inhibitorische Einfluss bereits erloschen. Diese Aussage erklärt allerdings noch nicht, warum die MEP-Amplitude bei diesem Paradigma im Vergleich zum einzeln applizierten TS größer ist. Da die Entstehung der ICF durch das Doppelpuls-Paradigma noch immer unklar ist, kann nur festgestellt werden, dass die Gewichtung auf Seite der Fazilitierung liegt und diese Tatsache mit abnehmenden Einflüssen inhibitorischer Schaltkreise unterstützt wird. Der größere Einfluss exzitatorischer Schaltkreise durch die EPSP-Summation ist bei einem KS vermutlich noch nicht ausreichend und kann erst bei einer höheren Anzahl der KS ursächlich sein. Dies könnte entsprechend auch zur erhöhten Variabilität des ICF-Doppelpuls-Paradigma beitragen.

Die erhobenen Daten zeigen bei mehreren KS und einem ISI von 3 ms und 4 ms eine schwächere Fazilitierung im Vergleich zu Messungen mit 10 ms und 15 ms ISIs. Möglicherweise liegt die Ursache bei der Verrechnung von IPSP und EPSP. Während bei kurzen ISI das IPSP noch vorhanden ist, wenn der nächste Stimulus appliziert wird und daher mit den folgenden EPSP verrechnet werden kann, ist das IPSP bei längeren ISI bis zum nächsten Stimulus schon erloschen und die Summation der EPSP wird nicht zusätzlich mit dem IPSP verrechnet. Die Fazilitierung wäre daher stärker. Auch die kleineren MEP-Amplituden bei 3 ms ISI im Vergleich zu 4 ms ISI ließen sich damit erklären. Da das IPSP im Schnitt circa 3 ms aufrechterhalten wird (Curtis und Eccles 1959), ist die Wahrscheinlichkeit, dass das IPSP, welches durch den nächsten konditionierenden Stimulus ausgelöst wird, mit dem vorhergegangen verrechnet wird bei 3 ms ISI größer als bei 4 ms. Die größere MEP-Amplitude bei 10 ms ISI im Vergleich zu 15 ms ISI würde dementsprechend daraus resultieren, dass auch das EPSP zwar länger aber auch nur für eine begrenzte Zeitspanne aufrechterhalten wird (Curtis und Eccles 1959) und daher die Wahrscheinlichkeit der Summation der zeitlich aufeinanderfolgenden EPSP bei einem 10 ms ISI größer ist als bei einem ISI von 15 ms.

Eine weitere Ursache für die gemessene Fazilitierung bei den Untersuchungen mit sieben KS und einem 4 ms ISI kann statt der hohen KS-Anzahl auch das Zeitintervall zwischen dem ersten KS und dem TS sein. So kann auch diese der entscheidende Faktor für das Entstehen von Fazilitierung sein und nicht wie bisher diskutiert die Anzahl

der KS. Da aber bereits die Konditionen mit fünf KS und einem ISI von 3 ms und 4 ms und auch sieben KS und ein ISI von 3 ms zwischen dem ersten KS und dem TS ein Intervall von 15 ms und mehr als 15 ms erreichen und bei diesen Konditionen keine signifikante Fazilitierung dargestellt werden konnte, ist die gesamte Zeitspanne des Paradigmas als unabhängiger Einflussfaktor unwahrscheinlich.

4.2.4 Synchronisation

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit für die höheren MEP-Amplituden bei einer höheren Anzahl der KS ist eine stärkere Synchronisation der Erregung der motorischen Einheiten und damit verbundene erhöhte Aufsummierung der gleichzeitig ausgelösten Aktionspotentiale im Muskel. Die Dispersion und Phasenauslöschung der Erregung bei TMS führt zu kleineren MEP-Amplituden im Vergleich zum MSAP, welches durch Stimulation am peripheren Nerv des Zielmuskels und die synchrone Erregung der motorischen Einheiten ausgelöst wird. Der Einfluss auf die MEP-Amplitude und deren Variabilität durch die Phasenauslöschung scheint relativ groß (Rösler 2007). Als Möglichkeit die Synchronisation zu verbessern wurde in den 1990ern die Triple Stimulationstechnik (TST) entwickelt (Magistris et al. 1998). Bis heute ist sie durch die aufwendige Umsetzung aber noch kein Standard bei klinischen Messungen der kortikalen Erregbarkeit (Caranzano et al. 2017). Durch höhere Stimulus-Intensitäten lässt sich die Synchronisation nicht verbessern (Rossini et al. 2015). Vielleicht beeinflusst aber die TMS mit einer höheren Anzahl der KS die Synchronisation und bietet eine Alternative zur TST.

Mit der von Magistris entwickelten TST (Magistris et al. 1998) untersuchten Caranzano et al. Einzelpuls-, SICI- und ICF-Paradigmen mit dem Ziel eine geringere Variabilität der MEP-Amplituden zu erhalten. Sie verglichen die Ergebnisse mit MEP-Amplituden, die durch einfache TMS ausgelöst wurden. Damit könnten dann bessere Voraussetzungen für Messungen zu SICI und ICF im klinischen Alltag erreicht werden. Allerdings konnten mit den Daten nur bei einer Einzelpuls-Stimulation und dem Doppelpuls-Protokoll zur Auslösung von SICI signifikante Unterschiede zwischen TST und TMS hinsichtlich der MEP-Amplituden Variabilität dargestellt werden. Die ICF-Variabilität sank nicht durch TST (Caranzano et al. 2017). Als Ursache dafür diskutieren Caranzano et al. die Möglichkeit, dass die Fazilitierung bereits durch Synchronisation von spinalen Motoneuronen entsteht, indem der konditionierende Stimulus die spinalen Motoneurone vorbereitet. Demnach würde eine zusätzliche Synchronisierung durch TST die bereits verstärkte Synchronisierung bei ICF im Vergleich zum Einzelpuls und SICI nicht mehr so sehr verbessern können (Caranzano et al. 2017).

Mit der gleichen Argumentation wurde darauf geschlossen, dass auch eine Muskelkontraktion die Synchronisierung verbessert. Die MEP-Amplituden durch TST und TMS bei Messungen am kontrahierten Muskel unterscheiden sich nicht signifikant und die intraindividuelle Variabilität wird durch TST nicht weiter gesenkt (Rösler et al. 2002; Rösler et al. 2008; Rossini et al. 2015).

Die Interpretation, dass Fazilitierung auch durch verbesserte Synchronisierung entsteht, wäre auch anhand der oben genannten gewonnenen Daten möglich. Dabei scheint die Phasenauslöschung bei einem KS noch nicht so stark reduziert zu werden, dass signifikant größere MEP-Amplituden zu messen sind. Mehrere KS scheinen jedoch zu einer spinalen Synchronisation der Erregungswellen zu führen, die wie bei der TST in einer Fazilitierung der MEP-Amplitude resultiert. Eine weitere Erhöhung der Anzahl der KS würde demnach nicht zu einer weiteren Verbesserung führen, da die Synchronisation bereits stattgefunden hat und ein Maximum erreicht wurde. Dies würde erklären, warum fünf und sieben KS nicht zu höheren MEP-Amplituden führen als drei KS und sich diese drei Paradigmen in der MEP-Antwort nicht signifikant unterscheiden (siehe Abb. 11). Interessant wäre die Frage, wie sich die TST auf die TMS mit mehreren KS auswirkt, sowie der Vergleich von MSAP und MEP-Amplitude bei mehreren KS.

Bei den Paradigmen zur Untersuchung von SIC1 könnten nach dieser Interpretation die Versuche mit drei und fünf KS zu einer verbesserten Synchronisation führen und so die kortikale Inhibition maskieren. In den oben genannten Ergebnissen wurde bei diesen Paradigmen weder eine Fazilitierung noch eine Inhibition im Vergleich zum Teststimulus gemessen, während weniger und mehr KS jeweils zu signifikanten Veränderungen in gegensätzliche Richtungen führten. Eine Balance von kortikaler Inhibition und spinaler Synchronisation wäre daher bei drei und fünf KS denkbar.

Wird davon ausgegangen, dass die gemessene Fazilitierung aus einer Synchronisation der deszendierenden Erregungswellen resultiert, wäre die Bezeichnung ICF – ‚intracortical facilitation‘ – nicht korrekt. Dass eine Synchronisation zu einer größeren MEP-Amplitude führen kann, scheint anhand der TST-Studien und Daten gesichert (Magistris et al. 1998; Magistris et al. 1999; Rösler et al. 2002; Rösler et al. 2008). Nicht eindeutig ist, ob eine Stimulation mit konditionierenden Pulsen zu einer Synchronisation und damit zu größeren MEP-Amplituden führt oder doch ein anderer Mechanismus ursächlich für die Fazilitierung ist.

Schon 2006 schreiben Di Lazzaro et al., dass eine Ursache für Fazilitierung auf spinaler Ebene eine mögliche Erklärung darstelle, da epidurale Ableitungen keine Veränderungen im Vergleich zum Einzelpuls detektieren (Di Lazzaro et al. 2006a). Ziemann et al. wiederum schlossen einen Einfluss auf den Hoffmann-Reflex aus und

argumentieren so für eine wahrscheinliche kortikale Entstehung der Fazilitierung (Ziemann et al. 1996b). Und auch Di Lazzaro et al. halten eine kortikale Erregung für möglich, die dann von den epiduralen Ableitung nicht detektiert worden wäre (Di Lazzaro et al. 2006a). Bis jetzt konnte noch keine sichere Erklärung für die Entstehung der Fazilitierung gefunden werden und es wird von kortikalen und spinalen Einflüssen ausgegangen.

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

4.3.1 Grundlage für die Vergleichbarkeit von TMS-Studien

In dieser Studie wurde die Fragestellung, inwiefern die Anzahl der KS die Inhibition beziehungsweise Fazilitierung beeinflusst, während der Untersuchung und in der statistischen Analyse getrennt betrachtet. In den 1990ern wurde davon ausgegangen, dass SICI und ICF durch zwei separate neuronale Mechanismen entstehen (Ziemann et al. 1996b). Mittlerweile wird die Entstehung von SICI und ICF als eine Interaktion zwischen Erregungswegen, die zur Inhibition oder Fazilitierung führen, gesehen (Peurala et al. 2008; Ni und Chen 2008). Deshalb wird die strikte Trennung von Inhibition und Fazilitierung im folgenden Abschnitt aufgehoben.

Eine wichtige Grundlage für den Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Arbeiten stellt die Studie zur Vergleichbarkeit von TMS Ergebnissen bei der Nutzung verschiedener Materialien dar (Wessel et al. 2019). Darauf basierend können Daten aus Studien verglichen werden, in denen unterschiedliche Spulen genutzt wurden. Wichtig scheint vor allem dieselbe Spulenausrichtung zu sein. Hier gab es Unterschiede in der SICI-Stärke bei einem ISI von 3 ms. Auch andere Studien stellten die Bedeutung der Spulenausrichtung dar (Di Lazzaro et al. 2004; Rothwell 1997). Zwischen der Nutzung einer runden und achtförmigen Spule konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede für SICI und ICF dargestellt werden (Wessel et al. 2019).

4.3.2 Vergleich mit anderen Doppelpuls-Protokollen

Zu den in den Untersuchungen getesteten Paradigmen gehören auch die konventionellen Doppelpuls-Protokolle zur Auslösung von SICI und ICF mit einem KS (Kujirai et al. 1993). Hier konnten zwar übereinstimmende Ergebnisse für SICI bei einem ISI von 3 ms und 4 ms erzielt werden, signifikante Fazilitierung wurde mit dem Doppelpuls-Protokoll und einem ISI von 10 ms und 15 ms jedoch nicht ausgelöst (Abbildung 9 und 12). Bei einigen der Proband*innen konnten ICF gemessen werden, bei anderen führte der KS mit einem ISI von 10 ms und 15 ms aber stattdessen zu einer Inhibition (Tabelle 3 und Abbildung 13). Damit war die hier vorgestellte Studie allerdings nicht die Erste, in der bei Proband*innen widersprüchliche MEP-Amplituden bei Stimulation mit dem Doppelpuls-Protokoll zur Auslösung von ICF gemessen wurden.

Auch Wassermann et al. zeigten in einer großen Studie zu MEP mit 53 Teilnehmern, dass die Doppelpuls-Paradigmen bei einigen Proband*innen zu gegensätzlichen Ergebnissen führten (Wassermann 2002). Auch wenn es sich hier um relative Werte handelt, muss beachtet werden, dass die Studien mit unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurden. So wurde in den 2002 veröffentlichten Daten eine runde Spule genutzt und als Zielmuskel der APB gewählt. Während die gewählte Intensität mit 90 % des AMT für den KS, der dieser Studien entsprach, war dort eine Ziel MEP-Amplitude für den einzelnen TS als Kontrollkondition zwischen 0,5 mV und 1,5 mV gewählt worden. Dass in den oben genannten Ergebnissen keine signifikante Fazilitierung bei einem KS im Doppelpuls-Paradigma dargestellt werden konnte, bestätigt die bereits in der Einleitung genannte Problemstellung: Das Doppelpuls-Paradigma ist für die Untersuchung von ICF nicht robust genug und ein geeigneteres Paradigma ist nötig. Weitere Studien, die gegensätzliche Veränderungen der MEP-Antworten bei Durchführung der Doppelpuls-Paradigmen bei einzelnen Proband*innen feststellten unterstützen diese Annahme (Caranzano et al. 2017; Hermsen et al. 2016; Orth et al. 2003).

Es gibt allerdings einige Studien bei denen das Doppelpuls-Paradigma zu ICF führte (Kujirai et al. 1993; Rothwell 1997; Di Lazzaro et al. 2004). Wieder andere Studien zeigten zwar, dass das Doppelpuls-Paradigma mit 10 ms ISI zu signifikant größeren MEP-Amplituden führte, sich bei einem ISI von 15 ms aber keine Fazilitierung mehr darstellen ließ (Wessel et al. 2019; Hanajima et al. 2009). Dies bestätigt zusätzlich die Aussage, dass das Doppelpuls-Paradigma zum Auslösen von ICF nicht besonders stabil ist. Außerdem unterstützen die an zweiter Stelle genannten Studien die Ergebnisse dieser Studie insofern, als dass sie ebenfalls eine stärkere Fazilitierung bei 10 ms ISI im Vergleich zu 15 ms ISI darstellten.

4.3.3 Vergleich mit anderen Studien mit drei KS

Nach aktuellem Wissensstand wurden noch keine anderen Studien durchgeführt, die systematisch den Einfluss der KS-Anzahl auf die kortikale Erregbarkeit untersuchten. Es gibt allerdings Studien in denen Paradigmen mit drei KS untersucht wurden (Hanajima et al. 2009; Calancie et al. 2018; Hassan et al. 2020). Dementsprechend können nur die für diese Studie erhobenen Daten mit einem und drei KS mit bereits vorhandenen Arbeiten verglichen werden. In den Messungen von Hanajima et al. wurden verschiedene KS-Intensitäten und verschiedene ISI bei drei KS untersucht (Hanajima et al. 2009). Da erst ISI ab 7 ms getestet wurden, können die Daten nur mit dem Untersuchungsblock C (Abbildung 6) verglichen werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei einer KS-Intensität von 50 % oder 70 % des AMT keine Unterschiede zum

einzelnen TS bestehen, bei 90 % und 110 % der AMT-Intensität jedoch bei bestimmten ISI höhere MEP-Amplituden gemessen wurden. 90 % AMT-Intensität löste bei 8 ms und 10 ms ISI Fazilitierung aus, 110 % AMT Intensität zusätzlich bei 25 ms. Interessanterweise wurden in der Studie von Hanajima et al. im Gegensatz zu den oben vorgestellten Ergebnissen keine größeren MEP-Amplituden bei 15 ms ISI im Vergleich zum einzelnen TS gemessen. Zwar führte auch bei uns ein 10 ms ISI zu signifikant größeren MEP-Amplituden als ein 15 ms ISI, doch war auch bei einem 15 ms ISI eine signifikante Fazilitierung im Vergleich zum einzelnen TS zu messen. Die Daten bestätigen damit die stärkere Auswirkung auf die Fazilitierung durch ein ISI von 10 ms, werfen aber gleichzeitig die Frage auf, warum ein ISI von 15 ms in den für diese Studie durchgeführten Untersuchungen andere Ergebnisse brachte.

Eine weitere Studie, die MEP-Fazilitierung bei drei KS und einem 10 ms ISI darstellte, nutze überschwellige KS (Hassan et al. 2020). Somit ist die aktuelle Studie die Dritte, die eine Fazilitierung bei einem 10 ms ISI auslöste. Da in den 2020 veröffentlichten Daten keine Messungen mit einem ISI von 15 ms durchgeführt wurden, kann dies weder unsere noch die Studie von Hanajima et al. aus dem Jahr 2009 unterstützen. Allerdings wurde ein ISI von 12,5 ms untersucht und auch dieses führte zu MEP-Fazilitierung. Es scheint daher nicht nur ein einzelnes ICF-Maximum bei 10 ms zu geben, sondern viel mehr einen ISI-Bereich - ähnlich wie beim Doppelpuls-Paradigma – in dem fazilitierende Erregungswege aktiviert werden.

Eine dritte Studie, in der Messungen mit drei KS durchgeführt wurden, nutzte auch kleinere ISI, um die Inhibition zu untersuchen. So ist es möglich, zusätzlich Vergleiche zu Untersuchungsblock A (Abbildung 6) zu ziehen (Calancie et al. 2018). In der Studie wurde auch ein Paradigma mit 3 ms ISI zwischen KS und TS durchgeführt. Dabei kam es zu signifikant größeren MEP-Amplituden als bei einem einzelnen KS und zu einer Netto-Fazilitierung. Bei unseren Messungen konnten wir zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen einem und drei KS bei einem 3 ms ISI darstellen, konnten aber auch höhere MEP-Amplituden beobachten, sowie eine Inhibition ausschließen. Die Vergleichbarkeit ist insofern eingeschränkt, dass in der 2018 durchgeführten Studie für das Applizieren des KS 75 % des RMT genutzt wurde. Auch andere Paradigmen der Studie sind nicht so einfach mit denen unserer Studie zu vergleichen, da die ISI unterschiedlich gewählt wurden. Während sich in der Studie von Calancie et al. ISI zwischen den KS und zum TS unterschieden, wurden in der hier vorgestellten Methode identische ISI zwischen allen Stimuli eines Paradigmas genutzt. Trotzdem zeigten auch Calancie et al., dass ein ISI von 10 ms zwischen dem letzten KS und dem TS zu einer signifikanten Fazilitierung führt unabhängig davon, ob der ISI zwischen den KS 1 ms, 3 ms oder 6 ms betrug. Zusätzlich zu unseren Messungen, wurden in der Studie von

Calancie et al. auch Untersuchungen zu einem ISI von 1 ms gemacht. Dieses ISI wurde in der aktuellen Studie nicht genutzt, da die Stimulation bei diesem ISI in der Refraktärzeit erfolgt und daher mit einer GABA-ergen Inhibition nicht zu vergleichen ist (Fisher et al. 2002; Roshan et al. 2003). Calancie et. konnten bei einem ISI von 1ms auch bei drei KS Inhibitionen darstellen. Mit Ausnahme von einem ISI von 3 ms wird daher in der Studie davon ausgegangen, dass eine multiple Anzahl von Stimuli die Doppelpuls Ergebnisse - SICI und ICF - verbessern kann (Calancie et al. 2018). Die Ergebnisse der Untersuchungsblöcke A – D, in denen außerhalb der Refraktärzeit stimuliert wurde, um deren Einfluss auszuschließen, legen hingegen nahe, dass eine höhere KS-Anzahl die kortikale Erregbarkeit dahingehend beeinflusst, dass eine Fazilitierung wahrscheinlicher wird.

Ein zusätzliches ICF-Maximum bei einer Anzahl von drei KS trat bei einem ISI von 25 ms auf (Hanajima et al. 2009). Für die Auslösung dieser Fazilitierung waren allerdings höhere Intensitäten bei der Applikation des KS nötig als für die Auslösung bei einem 10 ms ISI. Hinzu kam, dass dieses Maximum in den 2009 veröffentlichten Daten im Gegensatz zum Maximum bei 10 ms ISI nicht mit dem Doppelpuls-Paradigma generiert werden konnte. In einer weiteren Studie konnten diese Ergebnisse aber nicht bestätigt werden und auch höhere KS-Intensitäten lösten dort mit einem 25 ms ISI keine Fazilitierung aus (Hassan et al. 2020).

4.3.4 Einfluss von ISI und Stimulus-Intensitäten

Es wurden schon einige Studien zum Einfluss des ISI auf SICI durchgeführt. Da auch dieser Einfluss in unserer Studie untersucht wurde, werden die Ergebnisse im Folgenden verglichen. Wird erst ein unterschwelliger und dann ein überschwelliger Stimulus mit einem ISI von bis zu 5 ms appliziert, wird ein SICI ausgelöst (Kujirai et al. 1993). Dabei ist das Verhältnis zwischen ISI und Stärke des SICI weder proportional noch antiproportional. Stattdessen gibt es zwei SICI-Maxima. Demnach entstehen die stärksten SICI bei 1 ms und 2,5 ms ISI (Fisher et al. 2002; Roshan et al. 2003). Hingegen lösten ISI zwischen 3 ms und 4,5 ms weniger effektiv SICI aus (Fisher et al. 2002). Dies konnte teilweise aber nur mit Tendenzen und ohne signifikante Unterschiede dargestellt werden. Zudem ist zu beachten, dass bei diesen ISI der mögliche Einfluss von intrakortikaler Fazilitierung durch kurze ISI (SICF, short-intervall intracortical facilitation) eine Rolle spielt und die Größe der MEP-Amplitude daher nicht nur von der Stärke der SICI abhängig ist (Ilić et al. 2002; MacKinnon et al. 2005; Peurala et al. 2008; Ziemann et al. 1998b). SICF wird auch durch ein Doppelpuls-Paradigma ausgelöst, allerdings mit einem überschwelligen ersten und unterschwelligen zweiten Stimulus (Ziemann et al. 1998b; Hanajima et al. 2002). Ein weiterer wichtiger Unterschied ist, dass SICF im

Gegensatz zu SICl nicht allgemein bei einem ISI unter 5 ms ausgelöst wird, sondern bei drei Zeitpunkten: ~1,5ms, 2,5 ms - 3,1 ms und ~4,5 ms (Tokimura et al. 1996; Peurala et al. 2008; Ziemann et al. 1998b). Vermutet wird aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit den I-Wellen, dass der zweite sonst unterschwellige Stimulus das zu diesem Zeitpunkt übererregbare Axon der PTN erregt und es dadurch zu einer Fazilitierung kommt (Tokimura et al. 1996; Ilić et al. 2002; Peurala et al. 2008; Hanajima et al. 2002). Durch diese zeitliche Überschneidung von der Entstehung von SICl und SICF kann es bei höheren KS-Intensitäten des klassischen SICl Doppelpuls-Protokolls netto eher zu einer Fazilitierung kommen. So zeigten MacKinnon et al., dass Intensitäten des ersten Stimulus über 90% des AMT im klassischen Doppelpuls-Protokoll für SICl bei einem ISI von 3 ms netto zu einer Fazilitierung führen (MacKinnon et al. 2005). Um diese Kontamination der SICl durch SICF-Einflüsse zu verhindern, wird empfohlen ISI außerhalb der SICF-Zeitpunkte zu wählen, um SICl zu untersuchen (Ilić et al. 2002; Peurala et al. 2008). Bei dem in dieser Studie gewählten ISI von 3 ms ist daher nicht sicher auszuschließen, ob auch SICF-Mechanismen Einfluss auf die entstandene MEP-Amplitude haben. Allerdings wurden in der aktuellen Studie stärkere SICl bei 3 ms ISI als bei 4 ms ISI gemessen, was gegen einen SICF-Einfluss in den durchgeführten Messungen spricht.

Dass ein ISI von 3 ms in der aktuellen Studie stärkere SICl auslöste als ein ISI von 4 ms, könnte damit zu erklären sein, dass das Intervall näher an dem von Fisher und Roschan beschriebenen 2,5 ms SICl-Maximum liegt. Die stärkere Inhibition bei einem 3 ms ISI wird von der mit 53 Teilnehmern großen MEP-Studie 2002 unterstützt (Wassermann 2002). Auch damals führte ein 3 ms ISI zu niedrigeren MEP-Amplituden als ein 4 ms ISI. Dass dies selbst bei einer Erhöhung der Anzahl der KS so bestehen blieb, konnte mit den Auswertungen der Messungen aus den Untersuchungsblöcken A und B gezeigt werden. Hier wurden bei allen getesteten Anzahlen von KS signifikant kleinere MEP-Amplituden bei einem ISI von 3 ms gemessen. Diese Daten lassen sich allerdings nur von den bereits vorhandenen Daten bei Messungen mit einem KS unterstützen. Besser zum Vergleich geeignete Daten lagen nicht vor, da zum entsprechenden Zeitpunkt keine weiteren Untersuchungen mit mehreren KS und verschiedenen ISI durchgeführt wurden.

Da nicht nur das ISI SICl beeinflusst, sondern weitere Faktoren wie die MEP-Amplitude des einzelnen TS und die Stimulus-Intensität des KS sich auf SICl auswirken, könnte dies unterschiedliche Ergebnisse zu SICl-Maxima in den oben genannten Studien erklären. So zeigen Wagle-Shukla et al., dass eine MEP-Amplitude des einzelnen TS von 1 mV signifikant stärkere SICl auslöst als eine MEP-Amplitude von 0,2 mV. Zwischen MEP-Amplituden von 1 mV und 4 mV konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Eine KS-Intensität von 60 % des AMT löste die

schwächsten SICl aus. Mit Steigerung der Intensität wurde auch das SICl stärker. Dabei führte eine Intensität von 90 % AMT zum maximalen SICl (Wagle-Shukla et al. 2009; Peurala et al. 2008). Da die Interaktion der verschiedenen Faktoren untereinander nicht sicher geklärt ist und in den Studien, in denen der Einfluss des ISI auf SICl untersucht wurde, verschiedene Konditionen für TS und KS genutzt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese unterschiedlichen Bedingungen zu den teils widersprüchlichen Ergebnissen führten.

In dieser Studie wurde daher versucht, gängige Konditionen für die einzelnen Faktoren zu nutzen, um so auch in Zukunft die Vergleichbarkeit von Ergebnissen unterschiedlicher Studien zu erleichtern. Dabei wurden Empfehlungen aus verschiedenen TMS-Leitfäden beachtet (Rossini et al. 2015; Siebner und Ziemann 2007).

4.3.5 Widersprüchliche Ergebnisse in verschiedenen TMS-Studien

Unterschiedliche bis gegensätzliche Ergebnisse bei den gleichen Fragestellungen treten bei TMS-Untersuchungen häufiger auf. So zeigten Fisher et al., dass SICl nicht davon beeinflusst wird, ob der Zielmuskel während der Stimulation im angespannten und entspannten Zustand ist (Fisher et al. 2002). Ein Jahr später stellten Roshan et al. schwächere SICl bei Stimulation des angespannten Zielmuskels im Vergleich zum entspannten Zielmuskel dar (Roshan et al. 2003). Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse gab es bei Untersuchungen zu einer möglichen Altersabhängigkeit von SICl. In neueren Studien wurde regelmäßig eine Abhängigkeit von SICl zum Alter dargestellt. Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr sinke das SICl (Heise et al. 2013). Ein Jahr später bestätigte eine andere Studie die Unterschiede von SICl im Alter (Levin et al. 2014). SICl sei im Alter eingeschränkt und auch die GABA-Konzentration geringer, fügten neuste Daten hinzu (Cuypers et al. 2020). Doch in der 53 Teilnehmer großen Studie von 2002 konnte kein Zusammenhang zwischen SICl und dem Alter der Proband*innen gezeigt werden (Wassermann 2002). Die Proband*innen, die für die in dieser Arbeit vorgestellten Studie rekrutiert wurden, waren sehr jung (Mittelwert= 24,35 Jahre), sodass die Aussagekraft für ältere Patient*innen den Ergebnissen einiger der genannten Studien zur Folge eingeschränkt sein könnte.

Insgesamt stellt die eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen Studien immer noch ein großes Problem dar. Da der Ort der Erregbarkeit und die Ausbreitung der Erregung im Gehirn nicht eindeutig geklärt ist, bleiben Spulenform und -ausrichtung, Intensitäten und ISI ungewisse Einflussgrößen im Rahmen ihrer Einflussstärke und Interaktion. Dazu kommen weitere von Proband*innen abhängige Faktoren wie Vigilanz, kurzfristige Fluktuationen des Aufmerksamkeitszustands und Nikotinkonsum, die die kortikale Erregbarkeit und so die Größe der MEP-Amplituden beeinflussen (Grosse et al. 2002;

Noreika et al. 2020; Grundey et al. 2018). All das erschwert die retrospektive Analyse verschiedener Studien und schränkt deren Vergleichbarkeit ein. Besser vergleichbare Paradigmen würden es ermöglichen, leichter Rückschlüsse auf die Erregbarkeit des Gehirns zu ziehen und dadurch den aktuellen Wissensstand auszubauen.

4.4 Limitation

Zur Interpretation der Ergebnisse und zur Übertragung der Daten aus dieser Stichprobe auf die Grundgesamtheit sind einige Limitationen zu beachten. Da diese vor allem die genutzte Methode betreffen, folgt eine Methodendiskussion, um die Limitationen der Studie darzulegen. Dabei werden neben der Stichprobenauswahl der Studienablauf und die genutzten Materialien diskutiert.

Die Studienpopulation ist mit einem Altersdurchschnitt von 24 Jahren relativ jung und entspricht damit nicht dem Altersdurchschnitt des hauptsächlichen Patientenkollektiv mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson bei TMS-Untersuchungen (Tysnes und Storstein 2017). Einige veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass das SICl im Alter abnimmt (Heise et al. 2013; Levin et al. 2014). Das bedeutet, einerseits ist es von Vorteil neue Paradigmen an jüngeren Proband*innen zu testen, um leichter signifikante Unterschiede darzustellen. Andererseits muss dann beachtet werden, dass die Übertragung der Ergebnisse auf ein älteres Patientenkollektiv dadurch nur eingeschränkt möglich ist.

Die Größe der Studienpopulation von 20 Teilnehmer*innen ist eine herkömmliche Größe für TMS-Untersuchungen (Caranzano et al. 2017; Peurala et al. 2008; Wessel et al. 2019; Ziemann et al. 1996b). Nur wenige Studien haben ein größeres Probandenkollektiv (Wassermann 2002; Hermsen et al. 2016). Durch wiederholte Messungen pro Teilnehmer*in und Paradigma werden insgesamt mehr Daten produziert, so dass auch statistische Auswertungen und parametrische Tests, für die mehr als 20 Datensätze nötig sind, genutzt werden können.

Die in der Studie genutzten Materialien entsprechen den im klinischen Alltag der Uniklinik Düsseldorf genutzten Ressourcen und mit ihnen erhobene Daten sind somit auch für die Nutzung in der klinischen Diagnostik geeignet. Allerdings war die Sitzungsdauer der Untersuchungen für die Studie im Vergleich zu klinischen Untersuchungen länger und Probleme, wie eine Spulenerhitzung traten auf. Daher konnten die vier Untersuchungsblöcke nicht mit derselben Spule durchgeführt werden. Stattdessen wurde die Spule zwischen den Blöcken mit einer Baugleichen ersetzt, sodass die nicht genutzte Spule abkühlen konnte. Dies ist ein gängiges Verfahren bei langen TMS Untersuchungen. Um zusätzlich sicherzustellen, dass keine Unterschiede zwischen den

Spulen vorlagen, wurden die TS der einzelnen Blöcke miteinander verglichen und signifikante Unterschiede konnten ausgeschlossen werden.

Die Spule produziert bei der Stimulus-Applikation Knack-Geräusche. Diese Geräusche sind auch für die Proband*innen wahrnehmbar und unterscheiden sich bei den verschiedenen Paradigmen, da die Anzahl der Knack-Geräusche der Anzahl der Stimuli und auch der Abstand zwischen den Geräuschen, dem der ISI entspricht. Dementsprechend kann eine Verfälschung der Ergebnisse durch die akustischen Reize nicht ausgeschlossen werden (Weyh und Siebner 2007).

Der Raum, in dem die Messungen der Studie durchgeführt wurden, besitzt keine Fenster und die Einrichtung ist einfach gehalten, um Ablenkungen der Proband*innen und damit Fluktuationen der kortikalen Erregbarkeit zu vermeiden. Da die Tür während einigen Untersuchungen geöffnet wurde, können zusätzliche Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit zu den physiologisch vorhandenen Schwankungen in Ruhe aber trotzdem nicht sicher ausgeschlossen werden.

Auch der Studienablauf weist Limitationen der Aussagekraft der Studie auf. Beim Aufsuchen der optimalen Spulenposition zur Erregung des Zielmuskels wurden mehrere Stimuli appliziert und die Spule währenddessen über dem primär motorischen Kortex verschoben. Die abgeleiteten MEP-Amplituden wurden von den Untersuchenden beobachtet und nach dessen Ermessen wurde der Hotspot des Zielmuskels ausgemacht. Dieses Vorgehen ist etabliert (Rossini et al. 2015), kann aber gerade bei unerfahrenen Untersuchenden dazu führen, dass der Mittelpunkt der Spule nicht exakt auf dem Hotspot des Zielmuskels platziert wird. Dann sind beispielsweise höhere Stimulus-Intensitäten nötig (Kaelin-Lang 2007), die sich prinzipiell auch auf den Grad der Inhibition und Fazilitierung auswirken können.

Während der Messung muss die Spule vom Untersuchenden für ungefähr 12 min auf derselben Position gehalten werden. Eine Markierung auf dem Schädel hilft bei der Orientierung. Allerdings kann auch ein minimales Verrutschen der Spule durch Kopfbewegungen der Proband*innen oder Handbewegungen des Untersuchenden die Spulenposition verändern und daher eine Veränderung der MEP-Amplitude verursachen.

Zwischen den Untersuchungsblöcken wird die Spule vom Schädel genommen und ausgetauscht. Auch beim erneuten Aufsetzen der Spule für den nächsten Untersuchungsblock kann nur eingeschränkt gewährleistet werden, dass die Spule exakt die gleiche Positionierung hat. Die Markierung stellt zwar den richtigen Ort sicher, allerdings führt auch ein Abkippen der Spule dazu, dass sich das Magnetfeld in eine andere Richtung ausbreitet und der intrakortikale Stimulationsort dadurch verändert sein

kann (Kaelin-Lang 2007). Auch bei dieser methodischen Ungenauigkeit sollten die einzelnen TS, die in jedem Messblock mehrmals appliziert wurden, helfen, signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messblöcken darzustellen. Da signifikante Unterschiede ausgeschlossen werden konnten, erscheint eine relevante Dislokation der Stimulationsspule während der Untersuchung unwahrscheinlich.

In anderen Studien zur KS-Anzahl wurde zusätzlich zu den Paradigmen und dem einzelnen TS auch der KS allein appliziert. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass dieser auch ohne überschwelligen TS eine MEP-Antwort induziert (Hanajima et al. 2009; Calancie et al. 2018). Damit könne ausgeschlossen werden, dass die KS einen Einfluss auf die spinale Erregbarkeit haben (Hanajima et al. 2009). Da in dieser Studie keine KS ohne TS appliziert wurden, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob KS allein MEP-Antworten induzieren. Allerdings ist es sehr unwahrscheinlich, dass ein unterschwelliger Stimulus eine MEP-Antwort auslöst. Bei mehreren aufeinanderfolgenden unterschwelligen Stimuli wäre eine MEP-Antwort aber denkbar. Daher wurden die Stimulationsintensitäten der KS im Vorfeld der Studie nach entsprechenden Voruntersuchungen so gewählt, dass diese auch bei Applikation multipler Stimuli unterschwellig bleiben. Dazu kommt, dass die obengenannte Interpretationsmöglichkeit einer Fazilitierung durch Synchronisierung auf einem spinalen Einfluss der KS basiert.

Eine Methode, die die Möglichkeit bietet, den Einfluss auf spinaler Ebene auf Fazilitierung und Inhibition auszuschließen, ist die epidurale Ableitung deszendierender Erregungswellen. Die Erregung wird abgeleitet, bevor sie spinale Synapsen erreicht (Di Lazzaro et al. 2001; Di Lazzaro et al. 2006a). Nach aktuellem Wissensstand wurden allerdings noch keine epiduralen Ableitungen bei einer TMS mit mehr als zwei KS durchgeführt. Daher können mit den Ergebnissen dieser Studie nur Vermutungen über den Ort der Entstehung der Fazilitierung bei mehreren KS geäußert werden. Um diese Vermutungen zu bestätigen sind weitere Studien nötig.

Eine Möglichkeit, auf vorhandene deszendierende Wellen zu schließen, ohne diese abzuleiten, wäre die Bestimmung der MEP-Latenz (Di Lazzaro et al. 2006a). Allerdings könnte dabei nur eine Aussage über das Vorhandensein von D-, frühen oder späten I-Wellen getroffen werden, nicht aber über deren Veränderung. Aus diesem Grund wurde von einer MEP-Latenz Bestimmung abgesehen und es kann mit dieser Studie nicht auf spezifische vorhandene deszendierende Wellen geschlossen werden.

Die erhobenen Daten wurden nicht auf intraindividuelle Schwankungen der MEP-Amplitude beim gleichen Paradigma untersucht. Stattdessen wurde die Veränderung der MEP-Amplitude pro Paradigma im Verhältnis zum Einzelpuls-TMS analysiert.

Dementsprechend können keine Aussagen über die Varianz der MEP-Antworten bei den jeweiligen Paradigmen getroffen werden. Eine geringe Varianz wäre wichtig, um ein Paradigma als robust einzustufen. Eine signifikante Fazilitierung der Mittelwerte der MEP-Amplituden spricht aber auch für eine geringere Variabilität der Ergebnisse.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Fragestellung „Wie beeinflusst die Anzahl konditionierender Stimuli die kortikale Erregbarkeit?“ konnte mit der durchgeführten Studie beantwortet werden. Die Ergebnisse der Messungen zeigen signifikant, dass die kortikale Erregbarkeit beeinflusst wird: Die Inhibition wird geschwächt und die Fazilitierung gestärkt, wenn die Anzahl der KS bei der TMS erhöht wird.

Nach aktuellem Wissensstand ist die physiologische Erklärung für die Fazilitierung durch mehrere Stimuli noch nicht beschrieben. Mit Hilfe der Daten dieser Studie können zwei mögliche Erklärungen diskutiert werden: Die intrakortikale Summation von EPSP vermutlich über glutamaterge Transmitterausschüttung und die spinale Synchronisation von deszendierenden Erregungswellen. Mit Sicherheit kann allerdings nicht gesagt werden, wie es zu der verstärkten Fazilitierung bei erhöhter KS-Anzahl kam. Auch, wenn die Studienlage zur Entstehung von SICI eindeutiger ist, bleibt die physiologische Erklärung für die geschwächte Inhibition bei einer höheren KS-Anzahl eine Interpretation.

In Bezug auf die Idee der Interaktion von inhibitorischen und fazilitierenden Erregungswegen, die in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren als Resultat zu einer Netto-Inhibition oder Netto-Fazilitierung führen, scheint eine höhere Anzahl der KS das Gleichgewicht in Richtung Fazilitierung zu rücken. Andere bekannte Faktoren, die vermehrt zu einer Fazilitierung führen sind eine höhere Stimulus-Intensität und die Kontraktion des Zielmuskels, während der Neurotransmitter GABA oder entsprechende Agonisten die Inhibition verstärken.

Insgesamt besteht noch viel Forschungsbedarf, um die genaue Funktionsweise der elektrischen Schaltkreise im Gehirn zu verstehen. Im Hinblick auf die Fragestellung unserer Studie, wäre es mit Sicherheit sinnvoll auch bei der Stimulation mehrerer KS deszendierende Erregungen epidural abzuleiten, um so nachzuvollziehen, inwiefern Inhibitionen eventuell maskiert werden oder gar nicht erst spinal weitergeleitet werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit MSAP abzuleiten und ins Verhältnis mit den MEP-Amplituden zusetzen, um eine mögliche maximale MEP-Amplitude zu erkennen. Außerdem könnte über zusätzliche Messungen und Bildgebung von Kalzium und Neurotransmittern die Weiterleitung und Summation an Synapsen besser untersucht werden.

Hinsichtlich der Hypothese, dass eine höhere Anzahl der KS Inhibition und Fazilitierung stärkt und so robustere Paradigmen für den klinischen Alltag geschaffen werden, konnte dies für die Fazilitierung bestätigt werden. Für die Auslösung eines SICI bleibt das etablierte Doppelpuls-Paradigma mit einem ISI von bis zu 5 ms die zu empfehlende Methode. Für das Auslösen einer Fazilitierung kann anhand der gewonnenen Daten allerdings ein neues robusteres Paradigma empfohlen werden: Die Applikation von drei KS und einem ISI von 10 ms führt zu höheren MEP-Amplituden und kann daher statt des Doppelpuls-Paradigmas zur Untersuchung von Fazilitierung genutzt werden. Eine höhere Anzahl KS hingegen bringt keinen weiteren Nutzen, weshalb davon abgeraten werden kann. Eventuell kann durch die Stimulation mit drei KS eine Stimulation mit niedrigeren Intensitäten durchgeführt werden. Um diese Annahme zu bestätigen, sind allerdings weitere Messungen mit einem KS und drei KS bei unterschiedlichen Stimulus-Intensitäten nötig. Da die Nutzung von höheren Intensitäten zu einem frühzeitigeren Erhitzen der Spule führt, könnte eine Stimulation mit niedrigeren Intensitäten dem unerwünschten Abschalten der Spule entgegenwirken.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie, kann die Untersuchung von Fazilitierung im klinischen Alltag durch TMS mit drei KS verbessert werden. Da mit dem etablierten Doppelpuls-Paradigma besonders bei der Auslösung von Fazilitierung eine gewisse Unsicherheit der Ergebnisse durch Variabilität der MEP-Antworten vorlag (Orth et al. 2003; Hermsen et al. 2016), kann die Aussagekraft der Messung von Fazilitierung mit dem Paradigma mit drei KS gestärkt werden. Als nächster Schritt sollten dafür Messungen mit den neuen und alten Paradigmen an Patienten mit neurologischen Erkrankungen durchgeführt werden, um die Ergebnisse auch bei strukturellen neurologischen Veränderungen zu verifizieren. Zu hoffen bleibt, dass das neue Paradigma auch bei der Beurteilung des Erkrankungsverlaufs robuste Ergebnisse aufzeigt.

5 Literaturverzeichnis

- Aberra, Aman S.; Wang, Boshuo; Grill, Warren M.; Peterchev, Angel V. (2020): Simulation of transcranial magnetic stimulation in head model with morphologically-realistic cortical neurons. In: *Brain stimulation* 13 (1), S. 175–189. DOI: 10.1016/j.brs.2019.10.002.
- Amassian, V. E.; Eberle, L.; Maccabee, P. J.; Cracco, R. Q. (1992): Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 85 (5), S. 291–301. DOI: 10.1016/0168-5597(92)90105-k.
- Bajbouj, Malek; Lang, Undine E.; Niehaus, Ludwig; Hellen, Florence E.; Heuser, Isabella; Neu, Peter (2006a): Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. In: *Journal of psychiatric research* 40 (4), S. 322–327. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.07.002.
- Bajbouj, Malek; Lisanby, Sarah H.; Lang, Undine E.; Danker-Hopfe, Heidi; Heuser, Isabella; Neu, Peter (2006b): Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. In: *Biological psychiatry* 59 (5), S. 395–400. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.07.036.
- Barker, A. T.; Jalinous, R.; Freeston, I. L. (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. In: *Lancet (London, England)* 1 (8437), S. 1106–1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- Berardelli, Alfredo; Abbruzzese, Giovanni; Chen, Robert; Orth, Michael; Ridding, Michael C.; Stinear, Cathy et al. (2008): Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. In: *Brain stimulation* 1 (3), S. 183–191. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.005.
- Bologna, Matteo; Guerra, Andrea; Paparella, Giulia; Giordo, Laura; Alunni Fegatelli, Danilo; Vestri, Anna Rita et al. (2018): Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. In: *Brain : a journal of neurology* 141 (8), S. 2432–2444. DOI: 10.1093/brain/awy155.
- Calancie, Blair; Wang, Dongliang; Young, Eufrosina; Alexeeva, Natalia (2018): Four-pulse transcranial magnetic stimulation using multiple conditioning inputs. Normative MEP responses. In: *Experimental brain research* 236 (4), S. 1205–1218. DOI: 10.1007/s00221-018-5212-8.
- Caranzano, L.; Stephan, M. A.; Herrmann, F. R.; Benninger, D. H. (2017): Desynchronization does not contribute to intracortical inhibition and facilitation: a paired-pulse paradigm study combined with TST. In: *Journal of neurophysiology* 117 (3), S. 1052–1056. DOI: 10.1152/jn.00381.2016.
- Cash, Robin F. H.; Noda, Yoshihiro; Zomorodi, Reza; Radhu, Natasha; Farzan, Faranak; Rajji, Tarek K. et al. (2017): Characterization of Glutamatergic and GABAA-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 42 (2), S. 502–511. DOI: 10.1038/npp.2016.133.
- Cowan, J. M.; Day, B. L.; Marsden, C.; Rothwell, J. C. (1986): The effect of percutaneous motor cortex stimulation on H reflexes in muscles of the arm and leg in intact man. In: *The Journal of physiology* 377, S. 333–347. DOI: 10.1113/jphysiol.1986.sp016190.

Curtis, D. R.; Eccles, J. C. (1959): The time courses of excitatory and inhibitory synaptic actions. In: *The Journal of physiology* 145 (3), S. 529–546. DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006159.

Cuyppers, K.; Verstraelen, S.; Maes, C.; Hermans, L.; Hehl, M.; Heise, K-F et al. (2020): Task-related measures of short-interval intracortical inhibition and GABA levels in healthy young and older adults: A multimodal TMS-MRS study. In: *NeuroImage* 208, S. 116470. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116470.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ) (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Di Lazzaro, V.; Oliviero, A.; Pilato, F.; Saturno, E.; Dileone, M.; Mazzone, P. et al. (2004): The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115 (2), S. 255–266. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.10.009.

Di Lazzaro, V.; Oliviero, A.; Saturno, E.; Pilato, F.; Insola, A.; Mazzone, P. et al. (2001): The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. In: *Experimental brain research* 138 (2), S. 268–273. DOI: 10.1007/s002210100722.

Di Lazzaro, V.; Pilato, F.; Oliviero, A.; Dileone, M.; Saturno, E.; Mazzone, P. et al. (2006a): Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. In: *Journal of neurophysiology* 96 (4), S. 1765–1771. DOI: 10.1152/jn.00360.2006.

Di Lazzaro, Vincenzo; Pilato, Fabio; Dileone, Michele; Ranieri, Federico; Ricci, Valerio; Profice, Paolo et al. (2006b): GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. In: *The Journal of physiology* 575 (Pt 3), S. 721–726. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.114694.

Di Lazzaro, Vincenzo; Ziemann, Ulf (2013): The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. In: *Frontiers in neural circuits* 7, S. 18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018.

Edgley, S. A.; Eyre, J. A.; Lemon, R. N.; Miller, S. (1990): Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. In: *The Journal of physiology* 425, S. 301–320. DOI: 10.1113/jphysiol.1990.sp018104.

Evarts, E. V.; Fromm, C. (1980): Information processing in the sensorimotor cortex during voluntary movement. In: *Progress in brain research* 54, S. 143–155. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)61619-2.

Fisher, R. J.; Nakamura, Y.; Bestmann, S.; Rothwell, J. C.; Bostock, H. (2002): Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. In: *Experimental brain research* 143 (2), S. 240–248. DOI: 10.1007/s00221-001-0988-2.

Fritsch, G; Hitzig, E. (1870): The excitable cerebral cortex Uber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wissen 1870;37:300-32. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 15 (2), S. 131–132. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.03.002.

Greenberg, B. D.; Ziemann, U.; Corá-Locatelli, G.; Harmon, A.; Murphy, D. L.; Keel, J. C.; Wassermann, E. M. (2000): Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. In: *Neurology* 54 (1), S. 142–147. DOI: 10.1212/wnl.54.1.142.

Grosse, P.; Khatami, R.; Salih, F.; Kühn, A.; Meyer, B-U (2002): Corticospinal excitability in human sleep as assessed by transcranial magnetic stimulation. In: *Neurology* 59 (12), S. 1988–1991. DOI: 10.1212/01.wnl.0000038762.11894.da.

Grundey, Jessica; Barlay, Jerick; Batsikadze, Giorgi; Kuo, Min-Fang; Paulus, Walter; Nitsche, Michael (2018): Nicotine modulates human brain plasticity via calcium-dependent mechanisms. In: *The Journal of physiology* 596 (22), S. 5429–5441. DOI: 10.1113/JP276502.

Gualtierotti, T.; Paterson, A. S. (1954): Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. In: *The Journal of physiology* 125 (2), S. 278–291. DOI: 10.1113/jphysiol.1954.sp005157.

Hanajima, R.; Ugawa, Y.; Terao, Y.; Sakai, K.; Furubayashi, T.; Machii, K.; Kanazawa, I. (1998): Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. In: *The Journal of physiology* 509 (Pt 2), S. 607–618. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.607bn.x.

Hanajima, Ritsuko; Terao, Yasuo; Hamada, Masashi; Okabe, Shingo; Nakatani-Enomoto, Setsu; Furubayashi, Toshiaki et al. (2009): Forty-hertz triple-pulse stimulation induces motor cortical facilitation in humans. In: *Brain research* 1296, S. 15–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.008.

Hanajima, Ritsuko; Ugawa, Yoshikazu; Terao, Yasuo; Enomoto, Hiroyuki; Shiio, Yasushi; Mochizuki, Hitoshi et al. (2002): Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. In: *The Journal of physiology* 538 (Pt 1), S. 253–261. DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013094.

Hassan, Shady Safwat; Trenado, Carlos; Elben, Saskia; Schnitzler, Alfons; Groiss, Stefan Jun (2018): Alteration of cortical excitability and its modulation by Miglustat in Niemann-Pick disease type C. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 47, S. 214–217. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.10.011.

Hassan, Shady Safwat; Trenado, Carlos; Rageh, Tarek Ali; Schnitzler, Alfons; Groiss, Stefan Jun (2020): Effect of conditioning and test stimulus intensity on cortical excitability using triad-conditioning transcranial magnetic stimulation. In: *Experimental brain research*. DOI: 10.1007/s00221-020-05812-z.

Heise, Kirstin-F; Zimmerman, Maximo; Hoppe, Julia; Gerloff, Christian; Wegscheider, Karl; Hummel, Friedhelm C. (2013): The aging motor system as a model for plastic changes of GABA-mediated intracortical inhibition and their behavioral relevance. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (21), S. 9039–9049. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4094-12.2013.

Hermesen, A. M.; Haag, A.; Duddek, C.; Balkenhol, K.; Bugiel, H.; Bauer, S. et al. (2016): Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. In: *Journal of the neurological sciences* 362, S. 209–216. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.039.

- Hess, Christian W. (2007): Hirnstimulation - Historischer Überblick. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Ilić, Tihomir V.; Meintzschel, Frank; Cleff, Ulrich; Ruge, Diane; Kessler, Kirn R.; Ziemann, Ulf (2002): Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. In: *The Journal of physiology* 545 (1), S. 153–167. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.030122.
- Kaelin-Lang, Alain (2007): Motorisch evozierte Potenziale - Eine Einführung. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Katayama, Y.; Tsubokawa, T.; Maejima, S.; Hirayama, T.; Yamamoto, T. (1988): Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51 (1), S. 50–59. DOI: 10.1136/jnnp.51.1.50.
- Keel, J. C.; Smith, M. J.; Wassermann, E. M. (2001): A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (4), S. 720. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00518-6.
- Kujirai, T.; Caramia, M. D.; Rothwell, J. C.; Day, B. L.; Thompson, P. D.; Ferbert, A. et al. (1993): Corticocortical inhibition in human motor cortex. In: *The Journal of physiology* 471, S. 501–519. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019912.
- Levin, Oron; Fujiyama, Hakuei; Boisgontier, Matthieu P.; Swinnen, Stephan P.; Summers, Jeffery J. (2014): Aging and motor inhibition: a converging perspective provided by brain stimulation and imaging approaches. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 43, S. 100–117. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.04.001.
- Liepert, J.; Bär, K. J.; Meske, U.; Weiller, C. (2001): Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (8), S. 1436–1441. DOI: 10.1016/s1388-2457(01)00554-5.
- Liepert, J.; Schwenkreis, P.; Tegenthoff, M.; Malin, J. P. (1997): The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 104 (11-12), S. 1207–1214. DOI: 10.1007/BF01294721.
- Liepert, J.; Wessel, K.; Schwenkreis, P.; Trillenber, P.; Otto, V.; Vorgerd, M. et al. (1998): Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. In: *Acta neurologica Scandinavica* 98 (5), S. 318–323. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb01741.x.
- Loo, C.; Sachdev, P.; Elsayed, H.; McDarmont, B.; Mitchell, P.; Wilkinson, M. et al. (2001): Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. In: *Biological psychiatry* 49 (7), S. 615–623. DOI: 10.1016/s0006-3223(00)00996-3.
- Machii, Katsuyuki; Cohen, Daniel; Ramos-Estebanez, Ciro; Pascual-Leone, Alvaro (2006): Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117 (2), S. 455–471. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.10.014.

- MacKinnon, Colum D.; Gilley, Emily A.; Weis-McNulty, Annette; Simuni, Tanya (2005): Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. In: *Annals of neurology* 58 (4), S. 516–524. DOI: 10.1002/ana.20599.
- Magistris, M. R.; Rösler, K. M.; Truffert, A.; Landis, T.; Hess, C. W. (1999): A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. In: *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 2), S. 265–279. DOI: 10.1093/brain/122.2.265.
- Magistris, M. R.; Rösler, K. M.; Truffert, A.; Myers, J. P. (1998): Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. In: *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 3), S. 437–450. DOI: 10.1093/brain/121.3.437.
- Matsumi, N.; Matsumoto, K.; Mishima, N.; Moriyama, E.; Furuta, T.; Nishimoto, A.; Taguchi, K. (1994): Thermal damage threshold of brain tissue--histological study of heated normal monkey brains. In: *Neurologia medico-chirurgica* 34 (4), S. 209–215. DOI: 10.2176/nmc.34.209.
- Merton, P. A.; Morton, H. B. (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. In: *Nature* 285 (5762), S. 227. DOI: 10.1038/285227a0.
- Mills, K. R.; Boniface, S. J.; Schubert, M. (1992): Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 85 (1), S. 17–21. DOI: 10.1016/0168-5597(92)90096-t.
- Mori, Francesco; Ribolsi, Michele; Kusayanagi, Hajime; Siracusano, Alberto; Mantovani, Vilma; Marasco, Elena et al. (2011): Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans. In: *Journal of neurophysiology* 106 (4), S. 1637–1643. DOI: 10.1152/jn.00318.2011.
- Ni, Zhen; Chen, Robert (2008): Short-interval intracortical inhibition: a complex measure. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (10), S. 2175–2176. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.06.007.
- Ni, Zhen; Chen, Robert (2015): Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases. In: *Translational neurodegeneration* 4, S. 22. DOI: 10.1186/s40035-015-0045-x.
- Noreika, Valdas; Kamke, Marc R.; Canales-Johnson, Andrés; Chennu, Srivas; Bekinschtein, Tristan A.; Mattingley, Jason B. (2020): Alertness fluctuations when performing a task modulate cortical evoked responses to transcranial magnetic stimulation. In: *NeuroImage* 223, S. 117305. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117305.
- Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113. DOI: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
- Orth, M.; Snijders, A. H.; Rothwell, J. C. (2003): The variability of intracortical inhibition and facilitation. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114 (12), S. 2362–2369. DOI: 10.1016/s1388-2457(03)00243-8.
- Pascual-Leone, A.; Cohen, L. G.; Shotland, L. I.; Dang, N.; Pikus, A.; Wassermann, E. M. et al. (1992): No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. In: *Neurology* 42 (3 Pt 1), S. 647–651. DOI: 10.1212/wnl.42.3.647.

- Patton, H. D.; Amassian, V. E. (1954): Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. In: *Journal of neurophysiology* 17 (4), S. 345–363. DOI: 10.1152/jn.1954.17.4.345.
- Peurala, Sinikka H.; Müller-Dahlhaus, J. Florian M.; Arai, Noritoshi; Ziemann, Ulf (2008): Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (10), S. 2291–2297. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.05.031.
- Richter, Melany M.; Ehlis, Ann-Christine; Jacob, Christian P.; Fallgatter, Andreas J. (2007): Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). In: *Neuroscience letters* 419 (2), S. 137–141. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.04.024.
- Ridding, M. C.; Taylor, J. L.; Rothwell, J. C. (1995): The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. In: *The Journal of physiology* 487 (Pt 2), S. 541–548. DOI: 10.1113/jphysiol.1995.sp020898.
- Roshan, Lailoma; Paradiso, Guillermo O.; Chen, Robert (2003): Two phases of short-interval intracortical inhibition. In: *Experimental brain research* 151 (3), S. 330–337. DOI: 10.1007/s00221-003-1502-9.
- Rösler, K. M. (2007): Triple-Stimulationstechnik. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Rösler, 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. In: *Neuroscience letters* 100 (1-3), S. 347–352. DOI: 10.1016/0304-3940(89)90711-8.
- Rösler, Kai M.; Petrow, Elisabeth; Mathis, Johannes; Arányi, Zsuzsanna; Hess, Christian W.; Magistris, Michel R. (2002): Effect of discharge desynchronization on the size of motor evoked potentials: an analysis. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113 (11), S. 1680–1687. DOI: 10.1016/s1388-2457(02)00263-8.
- Rösler, Kai M.; Roth, Denise M.; Magistris, Michel R. (2008): Trial-to-trial size variability of motor-evoked potentials. A study using the triple stimulation technique. In: *Experimental brain research* 187 (1), S. 51–59. DOI: 10.1007/s00221-008-1278-z.
- Rossi, Simone; Antal, Andrea; Bestmann, Sven; Bikson, Marom; Brewer, Carmen; Brockmöller, Jürgen et al. (2021): Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 132 (1), S. 269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003.
- Rossi, Simone; Hallett, Mark; Rossini, Paolo M.; Pascual-Leone, Alvaro (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120 (12), S. 2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- Rossini, P. M.; Burke, D.; Chen, R.; Cohen, L. G.; Daskalakis, Z.; Di Iorio, R. et al. (2015): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral

- nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126 (6), S. 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- Rotenberg, Alexander; Harrington, Michael G.; Birnbaum, Daniel S.; Madsen, Joseph R.; Glass, Iain E. S.; Jensen, Frances E.; Pascual-Leone, Alvaro (2007): Minimal heating of titanium skull plates during 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (11), S. 2536–2538. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.003.
- Roth, B. J. (1994): Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. In: *Critical reviews in biomedical engineering* 22 (3-4), S. 253–305.
- Rothwell, J. C. (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. In: *Journal of neuroscience methods* 74 (2), S. 113–122. DOI: 10.1016/s0165-0270(97)02242-5.
- 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. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 52, S. 97–103.
- Schwenkreis, P.; Liepert, J.; Witscher, K.; Fischer, W.; Weiller, C.; Malin, J. P.; Tegenthoff, M. (2000): Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. In: *Experimental brain research* 135 (3), S. 293–299. DOI: 10.1007/s002210000532.
- Schwenkreis, P.; Witscher, K.; Janssen, F.; Addo, A.; Dertwinkel, R.; Zenz, M. et al. (1999): Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. In: *Neuroscience letters* 270 (3), S. 137–140. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00492-9.
- Seo, Hyeon; Schaworonkow, Natalie; Jun, Sung Chan; Triesch, Jochen (2016): A multi-scale computational model of the effects of TMS on motor cortex. In: *F1000Research* 5, S. 1945. DOI: 10.12688/f1000research.9277.3.
- Siebner, Hartwig Roman; Ziemann, Ulf (Hg.) (2007): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-71905-2>.
- Tokimura, H.; Ridding, M. C.; Tokimura, Y.; Amassian, V. E.; Rothwell, J. C. (1996): Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 101 (4), S. 263–272. DOI: 10.1016/0924-980x(96)95664-7.
- Topka, Helge (2007): Motorisch evozierte Potenziale der Arm- und Handmuskeln. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Tysnes, Ole-Bjørn; Storstein, Anette (2017): Epidemiology of Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 124 (8), S. 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.

- Wagle-Shukla, Aparna; Ni, Zhen; Gunraj, Carolyn A.; Bahl, Nina; Chen, Robert (2009): Effects of short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation on short interval intracortical facilitation in human primary motor cortex. In: *The Journal of physiology* 587 (Pt 23), S. 5665–5678. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.181446.
- Wahl, Matthias; Ziemann, Ulf (2007): Kortikale Doppelpulsprotokolle. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- 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. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 108 (1), S. 1–16. DOI: 10.1016/s0168-5597(97)00096-8.
- Wassermann, Eric M. (2002): Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113 (7), S. 1165–1171. DOI: 10.1016/s1388-2457(02)00144-x.
- Wassermann, Eric M.; Zimmermann, Trelawny (2012): Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. In: *Pharmacology & therapeutics* 133 (1), S. 98–107. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.09.003.
- Werhahn, K. J.; Fong, J. K.; Meyer, B. U.; Priori, A.; Rothwell, J. C.; Day, B. L.; Thompson, P. D. (1994): The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 93 (2), S. 138–146. DOI: 10.1016/0168-5597(94)90077-9.
- Wessel, Maximilian J.; Draaisma, Laurijn R.; Morishita, Takuya; Hummel, Friedhelm C. (2019): The Effects of Stimulator, Waveform, and Current Direction on Intracortical Inhibition and Facilitation: A TMS Comparison Study. In: *Frontiers in neuroscience* 13, S. 703. DOI: 10.3389/fnins.2019.00703.
- Weyh, Thomas; Siebner, Hartwig Roman (2007): Hirnstimulation - Technische Grundlagen. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Ziemann, U.; Chen, R.; Cohen, L. G.; Hallett, M. (1998a): Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. In: *Neurology* 51 (5), S. 1320–1324. DOI: 10.1212/WNL.51.5.1320.
- Ziemann, U.; Lönnecker, S.; Steinhoff, B. J.; Paulus, W. (1996a): Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. In: *Annals of neurology* 40 (3), S. 367–378. DOI: 10.1002/ana.410400306.
- Ziemann, U.; Rothwell, J. C.; Ridding, M. C. (1996b): Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. In: *The Journal of physiology* 496 (Pt 3), S. 873–881. DOI: 10.1113/jphysiol.1996.sp021734.
- Ziemann, U.; Tergau, F.; Wassermann, E. M.; Wischer, S.; Hildebrandt, J.; Paulus, W. (1998b): Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. In: *The Journal of physiology* 511 (Pt 1), S. 181–190. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.181bi.x.

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler für die Betreuung meiner Dissertation am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, sowie Anregungen und Feedback zu Abstracts und Manuskripten. Danke auch an das Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie sowie die Ambulanz „Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation“ dafür, dass ich die Räumlichkeiten, Messgeräte und Computer für die Studie nutzen konnte und hier Erfahrungen in der wissenschaftlichen Arbeitsweise sammeln durfte.

Außerdem geht ein großes Dankeschön an meinen Co-Betreuer Prof. Dr. med. Philipp Albrecht aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf für die konstruktive Kritik und die Verbesserungsvorschläge im Rahmen meiner Promotionsarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Stefan Jun Groiss für die zuverlässige und kontinuierliche Betreuung von Einführung bis Ende meiner Arbeit am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie bedanken. Die Lösungsvorschläge für jegliche Problemen waren immer sehr hilfreich und bei dringenden Fragen war auf zeitnahe Antworten Verlass.

Dr. Petyo Nikolov danke ich für die Unterstützung vor und während der Messungen, bei der Betreuung von Probanden und bei technischen Problemen sowie die stets prompten Antworten bei Rückfragen.

Bei Dr. Petra Zimmermann bedanke ich mich herzlich für Korrekturvorschläge hinsichtlich Grammatik und besserer Verständlichkeit meiner Dissertationsschrift und bei meiner ganzen Familie und Freunden für die Unterstützung, das Zuhören und die Motivation.