

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Untersuchung des visuellen Systems mittels
multifokal visuell evozierter Potentiale
(mfVEP) nach repetitiver transkranieller
Magnetstimulation (rTMS)

Dissertation

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

vorgelegt von
Robert Kolbe
2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Bönner

Auflistung der Publikationen

1. Kolbe R, Aytulun A, Müller AK, Ringelstein M, Aktas O, Schnitzler A, Hartung HP, Groiss SJ, Albrecht P. Occipital repetitive transcranial magnetic stimulation does not affect multifocal visual evoked potentials. *BMC Neurosci.* 2020 Nov 23;21(1):48. doi: 10.1186/s12868-020-00600-5.
2. Graf J, Jansen L, Ingwersen J, Ringelstein M, Harmel J, Rybak J, Kolbe R, Rhöse L, Gernerzki L, Lee JI, Klistorner A, Guthoff R, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P. Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Jul 7;5(8):952-961. doi: 10.1002/acn3.593.
3. Hartmann CJ, Klistorner AI, Brandt AU, Schroeder K, Kolbe R, Cohn E, Goebels N, Guthoff R, Aktas O, Hartung HP, Albrecht P. Axonal damage in papilledema linked to idiopathic intracranial hypertension as revealed by multifocal visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2015 Oct;126(10):2040-1. doi: 10.1016/j.clinph.2014.12.014.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Kolbe R, Aytulun A, Müller AK, Ringelstein M, Aktas O, Schnitzler A, Hartung HP, Groiss SJ, Albrecht P. Occipital repetitive transcranial magnetic stimulation does not affect multifocal visual evoked potentials. *BMC Neurosci.* 2020 Nov 23;21(1):48.

Zusammenfassung in deutscher Sprache

Die rTMS ist ein Verfahren zur Stimulation der obersten Schichten des Kortex mittels pulsativer Einwirkung eines Magnetfeldes, das durch eine auf der Schädeldecke aufliegende Spule erzeugt wird. In Abhängigkeit von der Frequenz der Pulsation des Magnetfeldes kann eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung auf den Kortex beobachtet werden, wobei eine Frequenz von 10 Hz exzitatorisch wirkt, während eine Frequenz von 1 Hz als inhibitorisch erachtet wird (Borojerdi et al., 2000).

MfVEP sind eine Untersuchungsmethode, bei der dem Probanden ein alternierendes Schachbrettmuster auf einem Monitor dargeboten wird, während Elektroden auf dem Hinterkopf die dadurch generierten Antwortpotentiale ableiten. Im Unterschied zu ffVEP, die bereits breite Anwendung in der klinischen Praxis finden, können mfVEP die Antwortpotentiale für 56 verschiedene Regionen des visuellen Feldes getrennt erfassen.

Im Rahmen dieser Studie wurde bei 18 gesunden Probanden ein exzitatorisches 10 Hz-rTMS-Protokoll über dem visuellen Cortex appliziert, jeweils davor und danach erfolgte die Messung von Amplitude und Latenz der mfVEP. Als Kontrolle wurde bei den gleichen Probanden der nicht mit dem visuellen System assoziierte frontale Kortex in der Mediansagittallinie stimuliert, hier wurden ebenfalls jeweils davor und danach mfVEP abgeleitet. Für die Probanden war der jeweilige Stimulationsmodus (Verum oder Sham) verblindet.

Mittels eines für Inter- und Intra-Subjekt-Korrelation korrigierten GEE-Modells wurden Differenzen von Amplitude, Latenz und eines aus beiden Variablen zusammengesetzten Z-Scores vor und nach der rTMS von Verum- und Sham-Gruppe miteinander verglichen. Hierbei fand sich kein signifikanter Einfluss der 10 Hz-rTMS auf die untersuchten abhängigen Variablen, wobei eine Tendenz zu einer Reduktion der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-rTMS bestand.

Insgesamt kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit die Schlussfolgerung gezogen werden, dass sich selbst mit der Methode der mfVEP kein Einfluss einer exzitatorischen rTMS des visuellen Kortex auf Amplitude und Latenz der abgeleiteten Potentiale nachweisen lässt. Dies ist vereinbar mit einer früheren Arbeit, die keinen Einfluss exzitatorischer rTMS auf ffVEP gefunden hatte (Bohotin et al., 2002). Die Tendenz zu einer Reduktion der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-rTMS kann am ehesten als statistisches Artefakt angesehen werden.

Teile dieser Arbeit wurden bereits auf dem DGN-Kongress 2017 vorgestellt sowie am 23.11.2020 bei BMC Neuroscience veröffentlicht (Kolbe et al., 2020).

Zusammenfassung in englischer Sprache

rTMS is a method for stimulation of the upper layers of the cortex using pulsatile application of a magnetic field which is created by a coil in contact with the skull. The effect of stimulation is either excitatory or inhibitory which is dependent on the frequency of pulsation of the magnetic field. A frequency of 10 Hz is excitatory while a frequency of 1 Hz is inhibitory (Boroojerdi et al., 2000).

MfVEP are a method of investigating the visual system using an alternating checkerboard pattern displayed to the proband on a monitor while electrodes glued to the skull are recording the evoked potentials. In contrast to ffVEP, which are used frequently in a clinical setting, mfVEP record the evoked potentials of 56 regions of the visual field separately which leads to a higher spatial resolution.

In this study 18 healthy volunteers received an excitatory 10 Hz-rTMS stimulating the visual cortex. Before and after stimulation mfVEP were recorded. As a control, frontal stimulation in a midsagittal plane, which is a region not associated with the visual system, was performed in the same probands. In concordance to the verum stimulation, mfVEP were recorded before and after rTMS. The mode of stimulation (verum or sham) was blinded to the probands.

Using a GEE-model corrected for inter- and intrasubject-correlation, the differences of amplitude, latency and a Z-score consisting of both before and after rTMS were compared between verum and sham group. No significant effect of rTMS on the observed variables was found while there was a tendency towards a decrease in latency in the central part of the visual field after sham stimulation.

It can be concluded, that even with the method of mfVEP no effect of excitatory stimulation of the visual cortex on amplitude and latency of the conducted potentials could be found. This finding is concordant with an earlier study, which did not find an effect of excitatory rTMS on ffVEP (Bohotin et al., 2002). The observed tendency towards a decrease in latency in the central part of the visual field after sham stimulation is most likely a statistical artifact.

Parts of this work have already been presented at DGN-Kongress 2017. This work was published in part in BMC Neuroscience on November 23, 2020 (Kolbe et al., 2020).

Abkürzungsverzeichnis

CI	Confidence interval <i>(Konfidenzintervall)</i>
cm	Zentimeter
ffVEP	Full-field visual evoked potentials <i>(Über dem Vollfeld visuell evozierte Potentiale)</i>
fMRI	Functional magnetic resonance imaging <i>(Funktionelle Magnetresonanztomographie)</i>
GEE	Generalized estimating equations <i>(Generalisierte Schätzgleichungen)</i>
Hz	Hertz
LLAEP	Long latency auditory evoked potentials <i>(Akustisch evozierte Potentiale mit langer Latenz)</i>
LTD	Long-term depression <i>(Langzeitdepression)</i>
LTP	Long-term potentiation <i>(Langzeitpotenzierung)</i>
MEP	Motor evoked potentials <i>(Motorisch evozierte Potentiale)</i>
mfVEP	Multifocal visual evoked potentials <i>(Multifokal visuell evozierte Potentiale)</i>
μV	Mikrovolt
mL	Milliliter
ms	Millisekunden
nV	Nanovolt
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation <i>(Repetitive transkranielle Magnetstimulation)</i>
TMS	Transcranial magnetic stimulation <i>(Transkranielle Magnetstimulation)</i>
VEP	Visual evoked potentials <i>(Visuell evozierte Potentiale)</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Ziele der Arbeit	4
2	Material und Methoden	6
2.1	Ethikvotum	6
2.2	Probanden	6
2.3	rTMS	6
2.4	mfVEP	8
2.5	Statistische Auswertung	9
3	Ergebnisse	11
3.1	Effekte der rTMS auf die Amplitude	11
3.2	Effekte der rTMS auf die Latenz	12
3.3	Effekte der rTMS auf einen Z-Score bestehend aus Zunahme der Amplitude und Abnahme der Latenz	14
4	Diskussion	17
4.1	Schlussfolgerungen	17
4.2	Limitationen dieser Arbeit	20
5	Fazit	22
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	23
7	Danksagung	27

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS, transcranial magnetic stimulation) ist ein Verfahren zur Erzeugung einer elektrischen Spannung in den obersten Cortexschichten mittels elektromagnetischer Induktion durch die Applikation eines starken Magnetfeldes (Terao & Ugawa, 2002). Das Magnetfeld wird hierbei durch eine oder mehrere Spulen generiert, die über der unverletzten Kopfhaut des Probanden platziert werden. Hierdurch werden Aktionspotentiale und postsynaptische Potentiale in den unter der Spule liegenden Neuronen induziert (Terao & Ugawa, 2002). Über dem okzipitalen Cortex ermittelten vorherige Studien dabei eine Stimulationstiefe von 3,6 cm bis 4,6 cm (Marg & Rudiak, 1994).

In Abhängigkeit von der gewählten Lokalisation über dem Cortex variiert der Effekt der Stimulation. Eine Stimulation über dem primären visuellen Cortex führt zum Auftreten kurzlebiger visueller Erscheinungen, die als Phosphene bezeichnet werden (Marg & Rudiak, 1994). Der Ursprung der Phosphene liegt dabei in den terminalen Abschnitten der Radiatio optica sowie in neuronalen Bahnen, die von V2 und V3 retrograd zum primären visuellen Cortex verlaufen (Kammer et al., 2004).

Während die klassische TMS mittels einzelner Magnetpulse lediglich kurzlebige Effekte erzeugt, lassen sich durch wiederholte Applikation im Rahmen einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation) Effekte erzeugen, die den Zeitraum der Stimulation überdauern (Klomjai et al., 2015). Obwohl die Mechanismen, die diese längerfristigen Effekte vermitteln, noch nicht vollständig verstanden sind, scheinen Langzeitpotenzierung (LTP, long-term potentiation) und Langzeitdepression (LTD, long-term depression) hierfür auf neuronaler Ebene besonders relevant zu sein (Klomjai et al., 2015). Tierexperimentelle Befunde deuten dabei insbesondere auf eine Alteration glutamaterger Signaltransmission unter rTMS hin (Gersner et al., 2011). Auch potentiell dauerhafte strukturelle Veränderungen an postsynaptischen Neuronen nach rTMS ließen sich *in vitro* nachweisen (Vlachos et al., 2012). Die Übertragbarkeit dieser Befunde auf die rTMS am Menschen bleibt jedoch unklar.

Die Auswirkung der rTMS auf den Cortex ist dabei abhängig von der verwendeten Stimulationsfrequenz. Eine niederfrequente Stimulation mit einer Frequenz um 1 Hz wird allgemein als inhibitorisch erachtet, während höhere Frequenzen zwischen 5 Hz und 25 Hz als exzitatorisch gelten (Boroojerdi et al., 2000; Klomjai et al., 2015; Pascual-Leone et al., 1994).

Dem bisher lediglich teilweise verstandenen Wirkmechanismus der rTMS stehen breite Anwendungsmöglichkeiten in der klinischen Praxis entgegen, die sich besonders über die letzten Jahre hinweg zunehmend erweitert haben. Im Vorder-

grund steht hierbei insbesondere die hohe Effektivität bei günstigem Risiko-Nutzen-Verhältnis in der Therapie der depressiven Störung, die zu einem breiten Konsens zur Einsatzmöglichkeit bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf klassische Therapieformen geführt hat (McClintock et al., 2018).

Vielversprechend sind auch die Einsatzmöglichkeiten der rTMS in der Therapie der Schizophrenie, die insbesondere bei der Behandlung katatoner Symptome in Studien an kleinen Patientengruppen Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie gezeigt hat (Hansbauer et al., 2020).

Der Einsatz der rTMS bei weiteren Krankheitsbildern ist Gegenstand klinischer Forschung. In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Gruppen günstige Effekte der rTMS auf motorische Defizite und Aphasie in der Rehabilitation nach Apoplex berichtet (Bai et al., 2020; E. M. Khedr & Fetoh, 2010). Hier bestehen jedoch trotz erster positiver Resultate noch Unsicherheiten über geeignete Stimulationsprotokolle, weiterhin erschien in einem systematischen Review der bestehenden Studien ein Publikationsbias zugunsten positiver Resultate plausibel (Dionísio et al., 2018).

Unklar bleibt die Bedeutung der rTMS in der Behandlung chronischer Schmerzen. Während sich in älteren Studien positive Effekte zeigten (Attal et al., 2016; E. Khedr et al., 2014), bewertete ein neueres Review das Evidenzniveau für den Einsatz der rTMS bei chronischen Schmerzen als sehr niedrig und wies auf verschiedene mögliche Quellen für einen Bias hin (O’Connell et al., 2018).

Das Sicherheitsprofil der rTMS wird dabei insgesamt als günstig eingeschätzt, das schwerwiegendste Risiko liegt in der Auslösung von epileptischen Anfällen (Rossi et al., 2021). Die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung eines epileptischen Anfalles hängt dabei von Stimulationsort, -stärke und -protokoll sowie von Vorerkrankungen und Vormedikation ab. Eine kürzlich erschienene Arbeit konnte in der Literatur insgesamt 41 Fälle wahrscheinlich mit vorheriger rTMS zusammenhängender epileptischer Anfälle identifizieren, davon 13 bei gesunden Personen und 28 bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen (Chou et al., 2020). Eine retrospektive Anwenderbefragung ermittelte ein Risiko für die Auslösung eines epileptischen Anfalles von 0,31 pro 10 000 Sitzungen (95% CI: 0,18; 0,48) (Taylor et al., 2021).

Während die rTMS einerseits bereits ein etabliertes Verfahren in der klinischen Praxis darstellt, stammt die Evidenz über die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen andererseits zu einem großen Teil aus tierexperimentellen Befunden oder wurde *in vitro* erhoben. Hieraus ergibt sich ein bisher mangelhaftes Verständnis für die Auswirkungen der rTMS auf den menschlichen Cortex, eingebunden in den funktionellen Zusammenhang des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine weitere Aufklärung der Mechanismen, über die die in klinischen Studien nachgewiesenen Effekte der rTMS vermittelt werden, erscheint daher dringend geboten, um effektivere

Stimulationsprotokolle entwickeln zu können und gegebenenfalls den Weg für neue klinische Anwendungsszenarien zu bereiten.

Hierfür bieten sich insbesondere elektrophysiologische Verfahren an, da sie eine nicht invasive, schmerzfreie und risikoarme Untersuchung der kortikalen Funktion in hoher zeitlicher Auflösung ermöglichen. Eine vorherige Studie konnte dabei bereits einen Effekt der rTMS auf visuell evozierte Potentiale (VEP, visual evoked potentials) nachweisen (Bohotin et al., 2002). Hierbei kam es nach inhibitorischer 1 Hz-Stimulation zu einer Reduktion der abgeleiteten Amplituden, während eine exzitatorische 10 Hz-Stimulation zu keiner signifikanten Veränderung der gemessenen Amplituden führte (Bohotin et al., 2002).

VEP sind eine elektrophysiologische Methode zur Untersuchung der kortikalen Antwort auf visuelle Stimulation. Bei diesem Verfahren fixiert der Proband ein alternierendes Schachbrettmuster auf einem Computerbildschirm, während mittels über dem primären visuellen Cortex angebrachter Elektroden Antwortpotentiale abgeleitet werden. Dabei wird sowohl die Amplitude als auch die Latenz der Antwortpotentiale erfasst.

VEP haben als funktionelle Untersuchungsmethode der Sehbahn bereits breiten Eingang in die klinische Praxis gefunden. Dabei besitzen sie eine herausragende Bedeutung in der Diagnostik entzündlicher und nicht-entzündlicher Optikusneuropathien, insbesondere im Kontext der Multiplen Sklerose (Thompson et al., 2018). Darüber hinaus können VEP auch in der Diagnostik der hepatischen Enzephalopathie bereits frühe Veränderungen anzeigen (Levy et al., 1987).

Die Ableitung der VEP erfolgt dabei entweder über das gesamte visuelle Feld hinweg (ffVEP, Full-field visual evoked potentials) oder nach verschiedenen räumlichen Bereichen getrennt (mfVEP, Multifocal visual evoked potentials). Während ffVEP den Vorteil breiter klinischer Verfügbarkeit bieten, besteht bei diesem Verfahren bedingt durch die komplexe dreidimensionale Struktur des primären visuellen Cortex eine hohe Anfälligkeit gegenüber Auslöschungsartefakten, weiterhin kommt es zu einer Überrepräsentation von Signalen, die durch Stimulation des zentralen Bereiches des visuellen Feldes generiert werden (Baseler et al., 1994).

Das neuere Verfahren der mfVEP ermöglicht im Gegensatz zu den ffVEP auch eine valide Untersuchung von Antwortpotentialen aus peripheren Anteilen des visuellen Feldes. Durch die getrennte Erfassung von Antwortpotentialen nach Stimulation verschiedener Areale des Gesichtsfeldes, wird hierbei eine hohe räumliche Auflösung erreicht. Auch besteht eine weitaus sensitivere Erfassung der Amplitude der Antwortpotentiale, die bei mfVEP im Bereich von Nanovolt (nV) möglich ist, während ffVEP hier lediglich eine Genauigkeit im Bereich von Mikrovolt (μ V) bieten.

Bedingt durch die geringe Verfügbarkeit von mfVEP-Geräten und den hohen zeitlichen und technischen Aufwand bei der Durchführung der Untersuchung, blieb der

Ableitung von mfVEP bisher ein breiter Einsatz in der klinischen Praxis verwehrt. Eine Übersichtsarbeit konnte jedoch die hohe Sensitivität und Spezifität der mfVEP in der Diagnostik von Optikusneuropathien gerade auch im Vergleich mit ffVEP herausarbeiten (Pihl-Jensen et al., 2017). Eine weitere systematische Metaanalyse berichtet von einem hohen diagnostischen Wert des Verfahrens in der Quantifizierung von Defekten des visuellen Feldes bei Patienten mit Glaukom (Liu et al., 2021). Insgesamt nimmt daher die Bedeutung der Ableitung von mfVEP in der klinischen Praxis zu und eine zukünftige weitere Verbreitung dieses Verfahrens erscheint wahrscheinlich.

1.2 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der Identifikation und Quantifizierung von Veränderungen der Amplitude und Latenz in den abgeleiteten mfVEP nach vorheriger Stimulation mittels rTMS über dem primären visuellen Cortex (Kolbe et al., 2020).

Wie bereits in Abschnitt 1.1 erläutert wurde, können die vielfältigen klinischen Effekte der rTMS nur durch längerfristig andauernde kortikale Adaptationsprozesse erklärt werden, die jedoch dringend einer detaillierten Charakterisierung bedürfen. Aufgrund der prinzipiellen Grenzen, denen eine Befunderhebung am Tiermodell sowie *in vitro* unterliegt, erscheint hierbei eine Untersuchung der durch rTMS induzierten Mechanismen neuronaler Plastizität am Menschen wünschenswert. Während bereits bestehende Arbeiten ein gutes Verständnis für die zugrundeliegenden Anpassungsprozesse auf zellulärer Ebene wie LTP, LTD und strukturelle Veränderungen an Neuronen ermöglicht haben, besteht vor allem bezüglich der funktionellen Bedeutung dieser Anpassungsprozesse noch Forschungsbedarf (Kolbe et al., 2020).

Aus diesem Grund erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Untersuchung der kortikalen Funktion mittels eines elektrophysiologischen Verfahrens. Die Vorteile einer elektrophysiologischen Untersuchungsmethode liegen dabei aufgrund der Schmerz- und Risikofreiheit in der Anwendbarkeit an gesunden Freiwilligen (Kolbe et al., 2020).

Als Untersuchungsgebiet wurde der primäre visuelle Cortex gewählt, da hier mit der Ableitung von mfVEP ein Verfahren mit besonders hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung zur Charakterisierung möglicher induzierter Veränderungen besteht. Weiterhin ist hier durch die Auslösung von Phosphenen eine Verifikation des korrekten Stimulationsortes möglich.

Eine Reduktion der Amplitude in abgeleiteten ffVEP nach rTMS wurde bereits in einer vorherigen Studie nach Anwendung eines inhibitorischen Stimulationsprotokolls beobachtet. (Bohotin et al., 2002). Ein exzitatorisches Stimulationsprotokoll führt hingegen reproduzierbar lediglich bei Migränepatienten, nicht jedoch bei ge-

1 Einleitung

sunden Probanden, zu einem signifikanten Anstieg der Amplitude (Bohotin et al., 2002; Fumal et al., 2006). Bisher unerklärt bleiben allerdings die neurophysiologischen Grundlagen für diese Resultate, daher erscheint weitere elektrophysiologische Grundlagenforschung hierzu erforderlich.

In dieser Studie wurde mittels des deutlich sensitiveren Verfahrens der mfVEP der Effekt eines exzitatorischen 10 Hz-Stimulationsprotokolls auf Amplitude und Latenz der Antwortpotentiale untersucht, um die Ergebnisse vorheriger Studien mit höherer Genauigkeit in Bezug auf Messgenauigkeit der Amplituden und höherer räumlicher Auflösung nachvollziehen zu können (Kolbe et al., 2020). Gerade weil hier bereits eine Veränderung im Rahmen neurologischer Erkrankungen gezeigt werden konnte (Bohotin et al., 2002), erscheint eine bessere Charakterisierung des physiologischen Normalzustandes umso bedeutender. Das Ziel dieser Studie liegt daher insbesondere auch in der Beantwortung der Frage, ob das Fehlen von Effekten der exzitatorischen rTMS auf den primären visuellen Cortex bei gesunden Probanden durch die eingeschränkte Genauigkeit der verwendeten Untersuchungstechniken begründet ist (Kolbe et al., 2020).

Ein weiteres Ziel der Arbeit besteht darin, die hohe Effektivität der mfVEP in der Beantwortung funktioneller Fragestellungen zu demonstrieren. Hierdurch kann einer breiteren Anwendung in der neurophysiologischen Forschung sowie in der Klinik möglicherweise der Weg bereitet werden (Kolbe et al., 2020).

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie erfolgte mit Genehmigung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Der zugrundeliegende Beschluss vom 01.04.2015 besitzt die Nummer 4850. Eine informierte Einwilligung wurde von den Probanden eingeholt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt („World Medical Association Declaration of Helsinki“, 2013).

2.2 Probanden

In die Studie wurden 18 gesunde Freiwillige eingeschlossen, davon 10 männlich und 8 weiblich. Das Alter der Probanden reichte von 18 Jahren bis 61 Jahren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Das mittlere Alter lag bei 30,13 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,83 Jahren. Es bestand ein medianes Alter von 24,23 Jahren. Kein Proband brach die Teilnahme an der Studie ab (Kolbe et al., 2020).

Als Ausschlusskriterien für eine Teilnahme in der Studie wurden aufgrund von bestehenden Kontraindikationen für die Durchführung einer rTMS implantierte elektronische Geräte oder sonstige metallische Implantate, Schwangerschaft, epileptische Anfälle in der Vorgeschichte und die Einnahme von die Krampfschwelle senkender Medikation festgelegt (Kolbe et al., 2020). Da vorherige Studien bereits eine Veränderung der abgeleiteten Amplituden in den ffVEP nach vorausgegangener rTMS bei bestehender Migräne zeigen konnten (Bohotin et al., 2002; Fumal et al., 2006), wurden zur Vermeidung einer Verfälschung der erhobenen Daten Patienten mit jeglicher neurologischer oder ophthalmologischer Vorerkrankung ausgeschlossen (Kolbe et al., 2020).

2.3 rTMS

Die rTMS wurde bei jedem Probanden zweimalig durchgeführt. Dabei erfolgte eine Stimulation über dem primären visuellen Cortex und eine Sham-Stimulation über dem frontalen Cortex (Kolbe et al., 2020). Aus Sicht der Probanden bestand dabei eine Verblindung darüber, bei welcher der beiden Sitzungen die Verum- und bei welcher die Sham-Stimulation erfolgte. Eine Verblindung der Position des Untersuchers war hingegen nicht sinnvoll möglich, sodass sich insgesamt ein Studiendesign als einfach verblindete Crossover-Studie ergibt (Kolbe et al., 2020). Zum Ausschluss einer Beeinflussung der Ergebnisse der zweiten Stimulation durch die der ersten, wurde zwischen beiden Sitzungen ein Mindestabstand von 24 Stunden eingehalten. Bei

beiden wurde zur Stimulation eine MC-B70-Butterfly-Spule genutzt, die an einen DANTEC-MagLite-Magnetstimulator angeschlossen war (Kolbe et al., 2020).

Während der Verum-Stimulation wurde zunächst das Inion aufgesucht und durch Abgabe von Einzelpulsen die korrekte Stimulationsposition über dem primären visuellen Cortex sowie die individuelle Schwelle zur Auslösung von Phosphenen identifiziert, wie es bereits bei früheren Arbeiten in der Literatur beschrieben wurde (Rossini et al., 2015). Hierzu wurde die Leistung des Magnetstimulators zunächst auf 35% eingestellt und dann in 5%-Schritten erhöht, bis die Probanden über visuelle Wahrnehmungen berichteten (Kolbe et al., 2020). Vor der Durchführung der Magnetstimulation wurden den Probanden die zu erwartenden visuellen Erscheinungen kurz erläutert. Dabei wurden die Phosphene als kurze Lichtblitze oder als an Wolken oder Linien erinnernde visuelle Strukturen beschrieben. Durch Anwendung dieses Protokolls konnten bei allen Probanden mit Stimulationsintensitäten zwischen 35% und 65% Phosphene ausgelöst werden (Kolbe et al., 2020).

Nach erfolgter Identifikation der Phosphenschwelle wurden während der Verum-Stimulation 18 rTMS-Zyklen mit einer Dauer von jeweils 5 s bei einer exzitatorischen Frequenz von 10 Hz appliziert, dabei wurde als Stimulationsintensität die Phosphenschwelle gewählt (Kolbe et al., 2020). Die rTMS wurde in einem biphasischen Stimulationsmodus mit nach kaudal gerichteter Spannung während der zweiten Phase durchgeführt. Zwischen zwei rTMS-Zyklen bestand eine Pause von 10 s. Eine Darstellung des Stimulationsmodus erfolgt in Abbildung 1 (Kolbe et al., 2020).

Die Sham-Stimulation wurde über dem frontalen Cortex durchgeführt. Diese Cortexregion ist nicht unmittelbar mit dem visuellen System assoziiert, insbesondere erscheint eine direkte Beeinflussung der Reizverarbeitung im primären visuellen Cortex sehr unwahrscheinlich. Aus diesem Grund ergibt sich eine gute Eignung der Stimulation über dem frontalen Cortex als Vergleichsintervention. Die Applikation der rTMS erfolgte dabei auf halbem Weg zwischen Nasion und Vertex in der Mediansagittalebene (Kolbe et al., 2020).

Nachdem die korrekte Position des Magnetstimulators für die Sham-Stimulation ermittelt wurde, wurde auch hier ein exzitatorisches 10 Hz-Protokoll an-

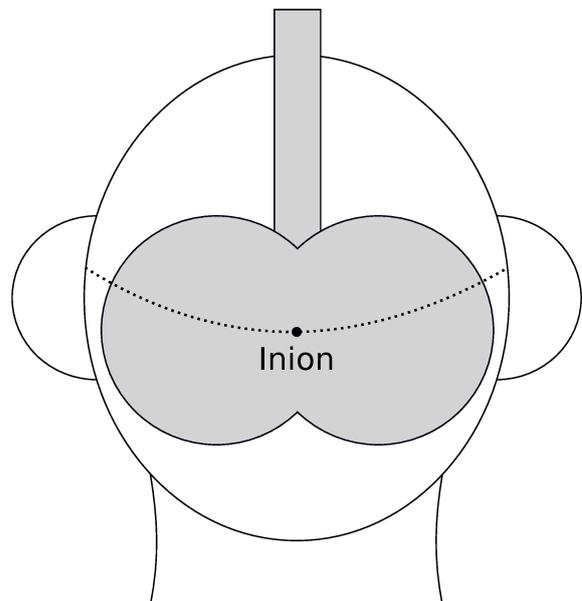


Abb. 1: Stimulationsort der Verum-Stimulation. Schematische Darstellung des Stimulationsortes in der Verum-Gruppe. Die induzierte Spannung ist in der zweiten Phase abwärts gerichtet.

gewendet. Wie bei der Verum-Stimulation wurden 18 rTMS-Zyklen mit einer Dauer von jeweils 5 s und einer Pause von 10 s zwischen zwei Zyklen appliziert. Die Stimulationsintensität lag dabei bei 35% der maximalen Leistung des Magnetstimulators (Kolbe et al., 2020).

Jede rTMS-Sitzung erfolgte in einem abgedunkelten Raum, um die bei einem Teil der Probanden eher flüchtigen Phosphene leichter identifizieren zu können. Zur Minimierung theoretischer Risiken bei Applikation der rTMS, insbesondere durch eventuell ausgelöste epileptische Anfälle, erfolgte die gesamte Durchführung der Studie in den Räumlichkeiten der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Unerwünschte Ereignisse wurden jedoch von keinem der teilnehmenden Probanden berichtet.

2.4 mfVEP

Die Ableitung der mfVEP wurde mit einem VisionSearch1-mfVEP-System (Vision-Search, Sydney, Australien) durchgeführt. Dabei erfolgte die Erfassung der Potentiale mittels Goldelektroden, die kreuzförmig um das Inion positioniert wurden und mit Kollodium am Kopf der Probanden befestigt wurden. Eine Elektrode befand sich dabei 2,5 cm über dem Inion, eine 4,5 cm unter dem Inion, eine 4 cm rechts des Inions und eine 4 cm links des Inions. Bei jeder Elektrode wurde durch Applikation von 0,5 mL Elektrodengel eine niedrige Impedanz sichergestellt.

Jeder Proband wurde vor dem Beginn der mfVEP-Ableitung instruiert, auf eine Markierung im Zentrum des Bildschirms des mfVEP-Systems zu schauen. Um den Probanden die Fixierung der Markierung zu erleichtern wurden dort Pfeile dargeboten, deren Richtung der Proband auf einem Eingabegerät mittels Tasten erfassen musste (Kolbe et al., 2020). Die Probanden wussten dabei nicht, dass die gestellte Aufgabe lediglich der Sicherstellung der korrekten Fixierung des visuellen Fokus diene.

Nach Befestigung der Elektroden und Einweisung der Probanden erfolgte die Ableitung der mfVEP unter Benutzung der TERRA-Software des verwendeten mfVEP-Systems. Dabei wurde den Probanden ein mit einer Frequenz von 60 Hz in einer pseudozufälligen Sequenz invertierendes Schachbrettmuster als visueller Reiz dargeboten, wie in Abbildung 2 dargestellt (Kolbe et al., 2020). Jede Sequenz umfasste dabei 4096 Frames wodurch sich eine Dauer der einzelnen Sequenzen von ca. 68 s ergab. Die beschriebene Sequenz wurde so oft wiederholt bis durch die verwendete Software ein günstiges Signal-to-noise-ratio ($<10\%$ Noise) ermittelt wurde. Dabei wurden jedoch maximal 12 Durchgänge durchgeführt (Kolbe et al., 2020).

Die mfVEP wurden aus 56 verschiedenen Regionen des Gesichtsfeldes getrennt erfasst, die eine Exzentrizität von 24° um das Zentrum des visuellen Feldes herum

repräsentierten. Dabei wurden 5 konzentrische Ringe voneinander unterschieden, von denen die äußeren 4 in 12 verschiedene Segmente unterteilt waren, während der innerste Ring aus 8 Segmenten aufgebaut war (siehe hierzu Abbildung 2). Aus dem Zentrum des innersten Ringes konnte mit dem hier verwendeten Versuchsaufbau keine Signalableitung erfolgen, da dort die Darstellung des Fixierungspunktes für die Probanden erfolgte. Aus jedem der Segmente wurde jeweils ein horizontaler und ein vertikaler Kanal abgeleitet. Der Kanal mit der höheren Amplitude wurde für die weitere statistische Auswertung verwendet (Kolbe et al., 2020).

Die Ableitung der mfVEP erfolgte bei der Verum- und der Sham-Stimulation jeweils vor und nach der Durchführung der rTMS, womit insgesamt 4 mfVEP-Untersuchungen bei jedem Probanden durchgeführt wurden. Bei jeder Untersuchung wurde zunächst das rechte und dann das linke Auge untersucht (Kolbe et al., 2020).

Gesundheitliche Risiken durch die Ableitung von mfVEP sind nicht bekannt. Kein Proband berichtete von unerwünschten Ereignissen. Für den Fall der Erhebung eines relevanten pathologischen Befundes während der Durchführung der mfVEP-Untersuchungen, beispielsweise durch eine bisher noch nicht bekannte neurologische oder ophthalmologische Erkrankung ausgelöst, war der Ausschluss des Probanden aus der Studie und die Zuführung zu adäquater neurologischer und ophthalmologischer Diagnostik geplant. Dieser Fall trat bei keinem der Probanden ein.

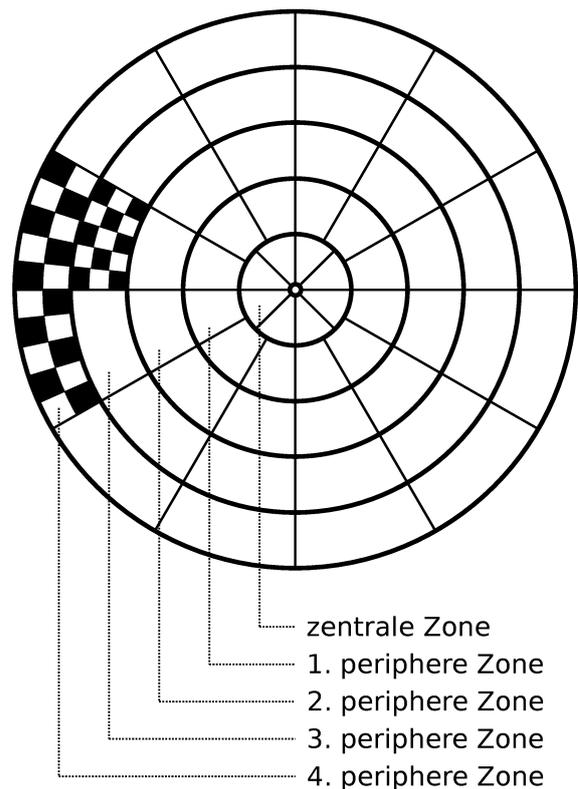


Abb. 2: Darstellung der Ableitung von mfVEP. Schematische Darstellung der Aufteilung des Gesichtsfeldes in 56 Regionen in den abgeleiteten mfVEP. Das verwendete Schachbrettmuster wird beispielhaft für drei Regionen gezeigt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2016, GraphPad Prism 5.00 und IBM SPSS Statistics 20.0.0.2 (Kolbe et al., 2020).

Es wurde zunächst sowohl für die rTMS-Sitzung als auch für die Sham-Sitzung die Differenz der Amplituden und Latenzen vor und nach der Stimulation ermittelt.

Dies erfolgte für jedes der 56 analysierten Segmente des Gesichtsfeldes an beiden Augen getrennt. Danach erfolgte ein Vergleich zwischen Verum- und Sham-Stimulation bezüglich der ermittelten Differenzen von Amplitude und Latenz. Hierfür wurde ein Modell generalisierter Schätzgleichungen (GEE, Generalized estimating equations) genutzt, in dem eine Korrektur für die Intra-Subjekt-Korrelation bei Verwendung der Daten beider Augen erfolgte (Kolbe et al., 2020).

Weiterhin wurde für Verum- und Sham-Stimulation jeweils ein kombinierter Z-Score ermittelt, der aus einem Zuwachs der Amplitude und einer Verringerung der Latenz zwischen den mfVEP-Ableitung vor und nach der Stimulation bestand. Analog zum Vergleich der Amplituden und Latenzen wurden die beiden Stimulationsbedingungen auch bezüglich des ermittelten Z-Scores verglichen (Kolbe et al., 2020).

Es erfolgte jeweils ein Vergleich von beiden Stimulationsbedingungen über das gesamte Gesichtsfeld hinweg gemittelt sowie getrennt nach den verschiedenen Exzentrizitäten. Da die mfVEP-Daten für eine zentrale Region sowie 4 periphere Regionen getrennt erhoben werden konnten, ergibt sich zusammen mit der gemittelten Untersuchung des Gesichtsfeldes für 3 untersuchte abhängige Variablen eine Gesamtzahl von 18 Tests (Kolbe et al., 2020). Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen erfolgte damit eine Anpassung des initialen p-Wertes von 0,05 zu einem p-Wert von 0,0028. P-Werte unterhalb von 0,0028 wurden als signifikant bewertet (Kolbe et al., 2020).

3 Ergebnisse

3.1 Effekte der rTMS auf die Amplitude

Insgesamt zeigte sich in dem gewählten GEE-Modell kein Effekt der rTMS auf die Amplitude. Bei Betrachtung des gesamten Gesichtsfeldes kam es zu einem Abfall der Amplitude von 2,54 nV nach Stimulation in der Verum-Gruppe und zu einer Zunahme der Amplitude um 4,63 nV in der Sham-Gruppe. Die hieraus resultierende Differenz von 7,17 nV wurde bei einem p-Wert von 0,155 als nicht signifikant gewertet (Kolbe et al., 2020).

Auch eine nach den verschiedenen Exzentrizitäten getrennte statische Auswertung zeigte keinen signifikanten Effekt der rTMS auf die Amplitude. Im zentralen Teil des Gesichtsfeldes zeigte sich eine Tendenz zu einer Zunahme der Amplitude in der Sham-Gruppe von 8,47 nV, während die Amplitude in der Verum-Gruppe um 2,92 nV

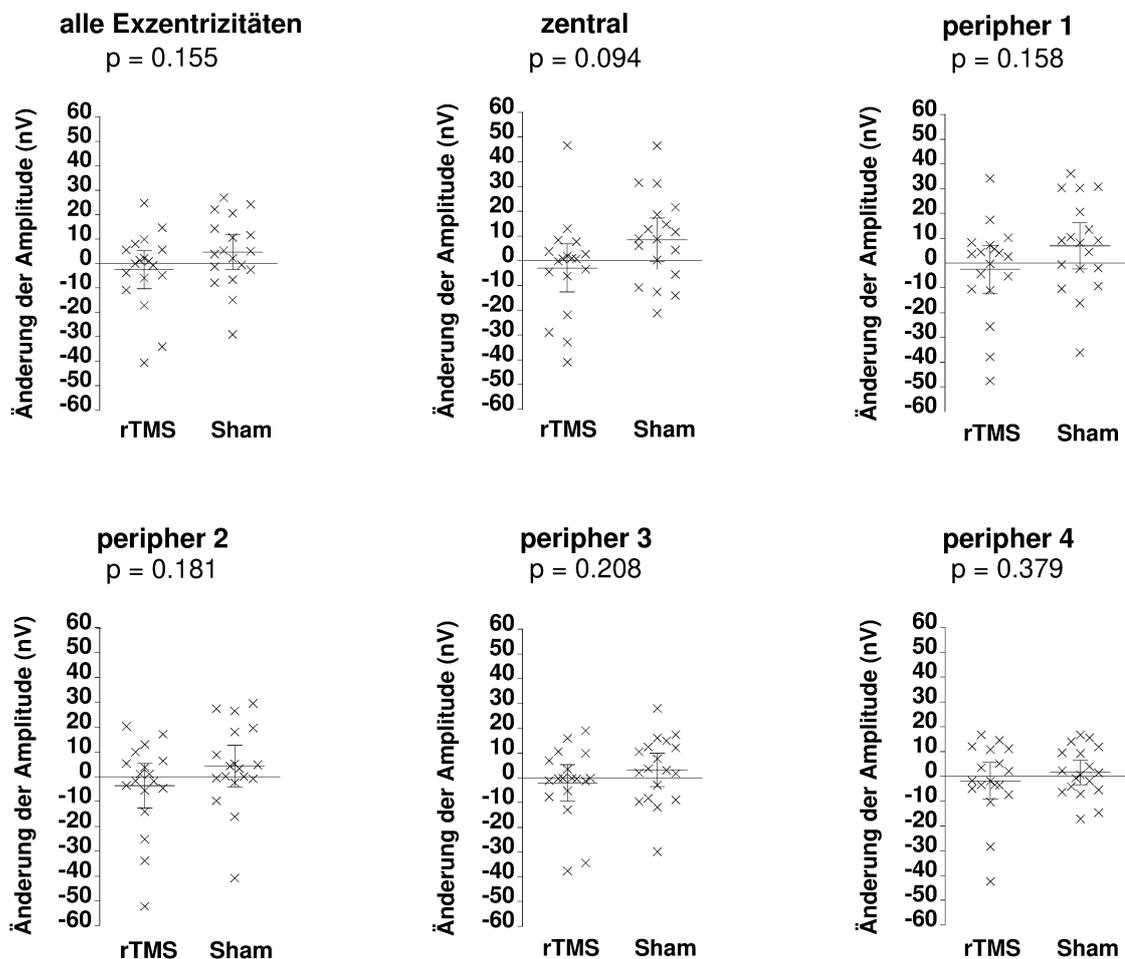


Abb. 3: Streudiagramm zur Visualisierung der Differenzen der mfVEP-Amplituden in Nanovolt (nV) vor und nach rTMS in Verum- und Sham-Gruppe. Jeder Punkt stellt einen untersuchten Probanden dar. Arithmetisches Mittel und 95%-Konfidenzintervall sind jeweils graphisch ausgewiesen. Die Darstellung erfolgt für das gesamte Gesichtsfeld gemittelt und nach Exzentrizitäten getrennt.

abnahm. Die hieraus resultierende Differenz von 11,39 nV wurde bei einem p-Wert von 0,094 als nicht signifikant gewertet (Kolbe et al., 2020).

Diese Tendenz zu erniedrigten Amplituden nach rTMS in der Verum-Gruppe sowie erhöhten Amplituden in der Sham-Gruppe zeigte sich auch in den weiter peripher gelegenen Teilen des Gesichtsfeldes, jedoch war die Signifikanz für diese Beobachtung dort noch schwächer. In der ersten peripheren Zone fand sich eine Abnahme der Amplitude von 2,49 nV nach Verum-Stimulation sowie eine Zunahme der Amplitude von 7,01 nV nach Sham-Stimulation, woraus sich eine Differenz von 9,50 nV ($p=0,158$) ergibt (Kolbe et al., 2020). In der zweiten peripheren Zone nahm der Unterschied zwischen beiden Gruppen auf 7,87 nV ab (Verum-Stimulation: $-3,63$ nV, Sham-Stimulation: $+4,42$ nV, $p=0,181$) (Kolbe et al., 2020). Es zeigte sich eine Differenz von 5,21 nV zwischen Verum- und Sham-Stimulation in der dritten peripheren Zone (Verum-Stimulation: $-2,00$ nV, Sham-Stimulation: $+3,20$ nV, $p=0,208$), bevor die Differenz zwischen beiden Gruppen in der vierten peripheren Zone auf ein Minimum von 3,31 nV abfiel (Verum-Stimulation: $-1,80$ nV, Sham-Stimulation: $+1,51$ nV, $p=0,379$) (Kolbe et al., 2020).

Eine Übersicht über die Effekte der rTMS auf die Amplitude der abgeleiteten mfVEP findet sich in Tabelle 1 und in Abbildung 3.

	Verum-Gruppe	Sham-Gruppe	p-Wert
alle Exzentrizitäten	$-2,54$ nV	$+4,63$ nV	0,155
zentral	$-2,92$ nV	$+8,47$ nV	0,094
peripher 1	$-2,49$ nV	$+7,01$ nV	0,158
peripher 2	$-3,63$ nV	$+4,24$ nV	0,181
peripher 3	$-2,00$ nV	$+3,20$ nV	0,208
peripher 4	$-1,80$ nV	$+1,51$ nV	0,379

Tabelle 1: Einfluss der rTMS auf die mfVEP-Amplituden. Tabellarische Darstellung der Differenzen der mfVEP-Amplituden in Nanovolt (nV) vor und nach rTMS in Verum- und Sham-Gruppe. P-Werte unterhalb von 0,0028 wurden als signifikant bewertet.

3.2 Effekte der rTMS auf die Latenz

Insgesamt zeigte sich in dem gewählten GEE-Modell kein Effekt der rTMS auf die Latenz. Bei Betrachtung des gesamten Gesichtsfeldes blieb die Latenz nahezu konstant mit einem Anstieg von 0,01 ms nach Stimulation in der Verum-Gruppe. In

3 Ergebnisse

der Sham-Gruppe zeigte sich ein Anstieg von 0,60 ms nach erfolgter Stimulation. Die hieraus resultierende Differenz der Zunahme der Latenz zwischen Verum- und Sham-Stimulation von 0,58 ms wurde als nicht signifikant bewertet ($p=0,538$) (Kolbe et al., 2020).

In der separaten Auswertung der verschiedenen Exzentrizitäten fand sich ebenfalls kein signifikanter Effekt der rTMS auf die Latenz. Es zeigte sich nach Verum-Stimulation ein Anstieg der Latenz von 1,49 ms im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes, während die Latenz in der Sham-Gruppe um 1,84 ms abfiel, woraus sich eine Differenz von 3,33 ms ergibt. Diese Differenz wurde nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur als nicht signifikant bewertet ($p=0,010$) (Kolbe et al., 2020).

Die beobachtete Tendenz zu einer Zunahme der Latenz nach Stimulation in der Verum-Gruppe sowie zu einer Abnahme der Latenz nach Stimulation in der Sham-Gruppe nahm in den weiter peripher gelegenen Teilen des Gesichtsfeldes ab. In der ersten peripheren Zone fand sich eine Differenz von 0,97 ms zwischen beiden Grup-

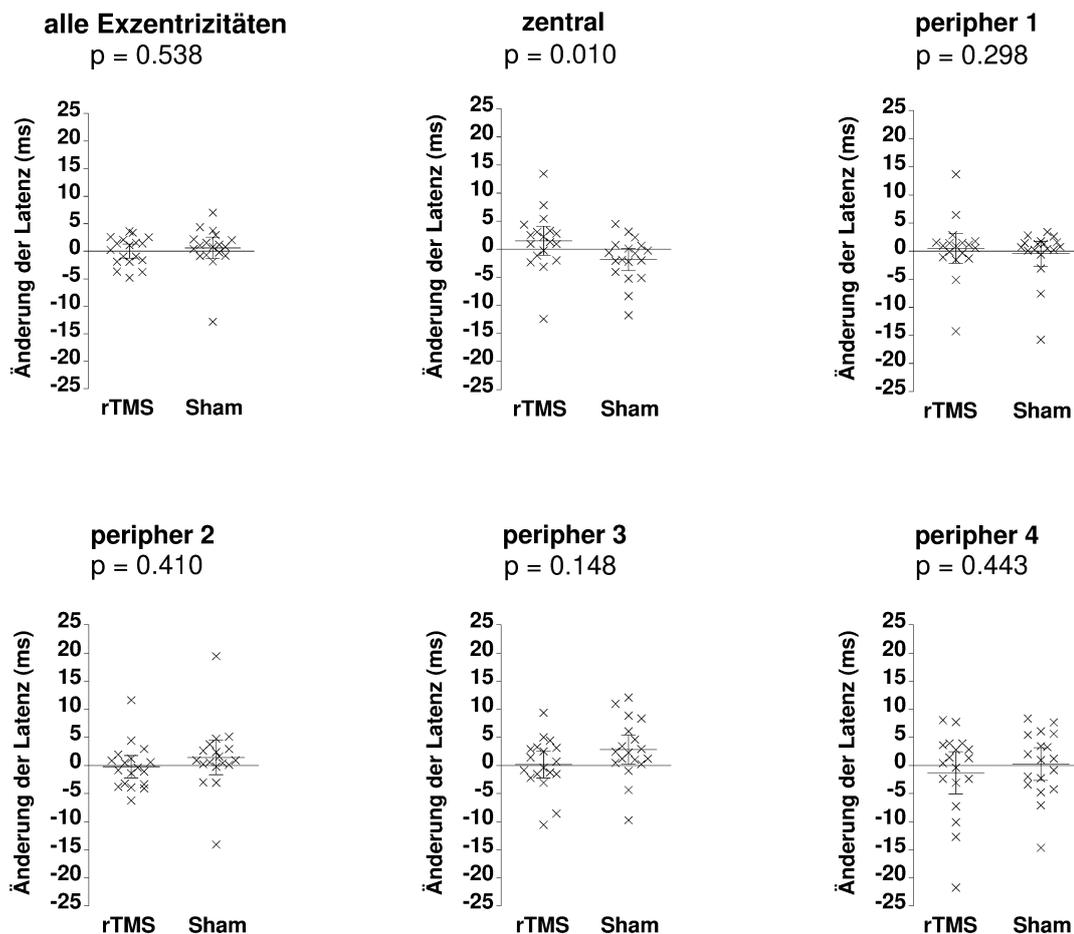


Abb. 4: Streudiagramm zur Visualisierung der Differenzen der mfVEP-Latenzen in Millisekunden (ms) vor und nach rTMS in Verum- und Sham-Gruppe. Jeder Punkt stellt einen untersuchten Probanden dar. Arithmetisches Mittel und 95%-Konfidenzintervall sind jeweils graphisch ausgewiesen. Die Darstellung erfolgt für das gesamte Gesichtsfeld gemittelt und nach Exzentrizitäten getrennt.

pen (Verum-Stimulation: +0,50 ms, Sham-Stimulation: -0,47 ms, $p=0,298$) (Kolbe et al., 2020). In der zweiten peripheren Zone bestand eine Differenz von 1,65 ms zwischen beiden Gruppen (Verum-Stimulation: -0,24 ms, Sham-Stimulation: +1,40 ms, $p=0,410$) (Kolbe et al., 2020).

In der dritten peripheren Zone fand sich ein Anstieg der Latenz in der Sham-Gruppe auf 2,83 ms, während die Latenz in der Verum-Gruppe mit einem Anstieg von 0,15 ms nach rTMS nahezu konstant blieb, was zu einer Differenz beider Gruppen von 2,68 ms führte. Diese Tendenz zu einem Anstieg der Latenz in der Sham-Gruppe, die gegenläufig zum beobachteten Effekt der Sham-Stimulation im zentralen Bereich des visuellen Feldes war, wurde als nicht signifikant bewertet ($p=0,148$) (Kolbe et al., 2020).

In der vierten peripheren Zone zeigte sich eine nicht signifikante Differenz von 1,59 ms zwischen beiden Gruppen (Verum-Stimulation: -1,33 ms, Sham-Stimulation: +0,26 ms, $p=0,443$) (Kolbe et al., 2020).

Eine Übersicht über die Effekte der rTMS auf die Latenz der abgeleiteten mfVEP findet sich in Tabelle 2 und in Abbildung 4.

	Verum-Gruppe	Sham-Gruppe	p-Wert
alle Exzentrizitäten	+0,01 ms	+0,60 ms	0,538
zentral	+1,49 ms	-1,84 ms	0,010
peripher 1	+0,50 ms	-0,47 ms	0,298
peripher 2	-0,24 ms	+1,40 ms	0,410
peripher 3	+0,15 ms	+2,83 ms	0,148
peripher 4	-1,33 ms	+0,26 ms	0,443

Tabelle 2: Einfluss der rTMS auf die mfVEP-Latenzen. Tabellarische Darstellung der Differenzen der mfVEP-Latenzen in Millisekunden (ms) vor und nach rTMS in Verum- und Sham-Gruppe. P-Werte unterhalb von 0,0028 wurden als signifikant bewertet.

3.3 Effekte der rTMS auf einen Z-Score bestehend aus Zunahme der Amplitude und Abnahme der Latenz

Wie bereits im Abschnitt 2.5 beschrieben, wurden Verum- und Sham-Gruppe auch hinsichtlich eines kombinierten Z-Scores aus Zunahme der Amplitude und Abnahme der Latenz miteinander verglichen. Insgesamt zeigte sich in dem gewählten GEE-Modell kein Effekt der rTMS auf den ermittelten Z-Score (Kolbe et al., 2020).

3 Ergebnisse

Bei Betrachtung des gesamten Gesichtsfeldes kam es zu einem Abfall des Z-Scores um 0,079 nach rTMS in der Verum-Gruppe, während in der Sham-Gruppe eine Zunahme von 0,063 beobachtet werden konnte. Die sich hieraus ergebende Differenz von 0,143 zwischen beiden Gruppen wurde als nicht signifikant betrachtet ($p=0,528$) (Kolbe et al., 2020).

Auch eine nach den verschiedenen Exzentrizitäten getrennte statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Effekt der rTMS auf den kombinierten Z-Score. Im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes konnte eine Tendenz zu einem Anstieg des Z-Scores in der Sham-Gruppe um 0,496 beobachtet werden, während es zu einem Abfall in der Verum-Gruppe von 0,282 kam, woraus sich eine Differenz von 0,778 ergab ($p=0,006$). Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wurde diese Differenz als nicht signifikant bewertet (Kolbe et al., 2020).

In den weiter peripher gelegenen Anteilen des Gesichtsfeldes fand sich ebenfalls kein signifikanter Effekt der rTMS auf den kombinierten Z-Score. In der ersten peripheren Zone führte die Verum-Stimulation zu einem Abfall des Z-Scores um 0,140, während nach Sham-Stimulation ein Anstieg um 0,275 beobachtet werden konnte. Die beiden Gruppen unterschieden sich damit um 0,415 ($p=0,121$) (Kolbe et al., 2020).

In der zweiten peripheren Zone erreichte die Differenz zwischen beiden Gruppen mit 0,026 ein Minimum (Verum-Stimulation: $-0,079$, Sham-Stimulation: $-0,053$, $p=0,941$) (Kolbe et al., 2020). Es zeigte sich eine Differenz von 0,189 zwischen Verum- und Sham-Stimulation in der dritten peripheren Zone (Verum-Stimulation: $-0,081$, Sham-Stimulation $-0,269$, $p=0,527$) und eine Differenz von 0,106 in der vierten

	Verum-Gruppe	Sham-Gruppe	p-Wert
alle Exzentrizitäten	-0,079	+0,063	0,528
zentral	-0,282	+0,496	0,006
peripher 1	-0,140	+0,275	0,121
peripher 2	-0,079	-0,053	0,941
peripher 3	-0,081	-0,269	0,527
peripher 4	+0,118	+0,013	0,744

Tabelle 3: Einfluss der rTMS auf den kombinierten Z-Score. Tabellarische Darstellung eines kombinierten Z-Scores aus Anstieg der Amplitude und Abfall der Latenz nach rTMS in Verum- und Sham-Gruppe. P-Werte unterhalb von 0,0028 wurden als signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

peripheren Zone (Verum-Stimulation: +0,118, Sham-Stimulation +0,013, $p=0,744$) (Kolbe et al., 2020).

Eine Übersicht über die Effekte der rTMS auf den kombinierten Z-Score aus Zunahme der Amplitude und Abnahme der Latenz der abgeleiteten mfVEP findet sich in Tabelle 3.

4 Diskussion

4.1 Schlussfolgerungen

Insgesamt fand sich im Rahmen dieser Arbeit kein Effekt exzitatorischer 10 Hz-Stimulation über dem primären visuellen Cortex auf Amplitude und Latenz abgeleiteter mfVEP (Kolbe et al., 2020). Wie bereits in Abschnitt 1.1 näher beschrieben, konnte eine frühere Studie mittels ffVEP ebenfalls keinen Effekt einer okzipitalen 10 Hz-Stimulation nachweisen (Bohotin et al., 2002). Die Ergebnisse dieser Arbeit können damit ältere Resultate mithilfe der Technik der mfVEP untermauern (Kolbe et al., 2020).

Das Fehlen eines Effektes der exzitatorischen Stimulation auf Amplitude und Frequenz der abgeleiteten VEP kann nicht lediglich auf den Mangel an Sensitivität oder Abdeckung des Gesichtsfeldes der Ableitungstechnik zurückgeführt werden, sondern ist auch in der Peripherie des visuellen Feldes und mithilfe der exakteren Methode der mfVEP nachzuweisen (Kolbe et al., 2020). Wengleich die Ergebnisse dieser Arbeit damit frühere Resultate reproduzieren konnten (Bohotin et al., 2002), unterscheiden sich die Effekte exzitatorischer 10 Hz-Stimulation des primären visuellen Cortex von den Befunden, die an anderen Hirnregionen erhoben werden konnten.

So zeigte sich in einer aktuelleren Studie, die bei der Planung der Methodik dieser Arbeit nicht mehr berücksichtigt werden konnte, eine Reduktion der Amplitude akustisch evozierter Potentiale mit langer Latenz (LLAEP, long latency auditory evoked potentials) sowohl nach exzitatorischer 20 Hz-Stimulation als auch nach inhibitorischer 1 Hz-Stimulation über dem temporalen Cortex (Nathou et al., 2018). Eine ältere Studie, in der die Effekte exzitatorischer 5 Hz-Stimulation über dem motorischen Cortex untersucht wurden, konnte eine erhöhte Amplitude abgeleiteter motorisch evozierter Potentiale (MEP, motor evoked potentials) nach rTMS nachweisen (Berardelli et al., 1998), wengleich dieser Effekt nur über 600 ms bis 900 ms anhielt (Berardelli et al., 1998).

Obwohl sich weder bei Betrachtung des gesamten visuellen Feldes noch einzelner Exzentrizitäten ein signifikanter Effekt der 10 Hz-Stimulation auf Amplitude und Latenz abgeleiteter mfVEP zeigte, bestand eine Tendenz zu einem Anstieg der Amplitude und einem Abfall der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-Stimulation (Kolbe et al., 2020). Die Verum-Stimulation resultierte im zentralen Bereich des visuellen Feldes hingegen in einer Tendenz zu einer Reduktion der Amplitude, während die Latenz nahezu unverändert blieb (Kolbe et al., 2020).

Der beobachtete Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Effektes der Stimulation auf die Amplitude setzte sich in den weiter peripher gelegenen Anteilen des visuellen Feldes fort, wo die Effektstärke allerdings deutlich geringer war. Der Abfall der Latenz, der sich nach Sham-Stimulation im zentralen Bereich des

Gesichtsfeldes fand, konnte weiter peripher nicht mehr nachgewiesen werden (Kolbe et al., 2020). Für die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Effektes der rTMS müssen verschiedene Ursachen diskutiert werden.

Zunächst könnte der beobachtete Effekt der Sham-Stimulation auf die Amplitude der abgeleiteten mfVEP als direktes Resultat der frontalen Stimulation in der Kontrollgruppe interpretiert werden. Frühere Untersuchungen zeigten eine Störung der Verarbeitung visueller Information durch exzitatorische 8 Hz-rTMS, die sich in einer Beeinträchtigung des visuellen Kurzzeitgedächtnisses äußerte (Hong et al., 2000). Dieser Effekt wurde allerdings nach Stimulation des rechten inferioren Frontallappens beobachtet (Hong et al., 2000), was von dem im Rahmen dieser Arbeit gewählten Stimulationsort über dem frontalen Interhemisphärenspalt in der Sham-Gruppe abweicht. Einflüsse exzitatorischer rTMS über dem frontalen Interhemisphärenspalt auf das visuelle System werden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Ein Einfluss der frontalen rTMS in der Sham-Gruppe auf die Latenzen im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes erscheint ebenfalls eher weniger wahrscheinlich. Bei einer Deutung des beobachteten Abfalles der Latenz als direkte Folge der Stimulationsbedingungen in der Kontrollgruppe müsste eine Affektion der Sehbahn durch die frontale rTMS postuliert werden, wofür sich allerdings keine Belege in der Literatur finden. Eine Beeinflussung von Strukturen der Sehbahn durch die Durchführung einer rTMS über dem frontalen Interhemisphärenspalt erscheint auch unter neuroanatomischen Gesichtspunkten zweifelhaft, sodass die Reduktion der Latenz nach Sham-Stimulation im zentralen Bereich des visuellen Feldes insgesamt nicht als direkte Folge der rTMS in der Kontrollgruppe angesehen werden kann (Kolbe et al., 2020).

Als weiterer potentieller Mechanismus für die beobachtete Tendenz zu einem Abfall der Latenz und einem Anstieg der Amplitude nach Stimulation in der Sham-Gruppe wäre eine Habituation der Probanden an die Untersuchungsmethode der Ableitung von mfVEP zu diskutieren. In diesem Zusammenhang würde sich eine Deutung des beobachteten Effektes nach frontaler Stimulation als allgemeine Folge wiederholter mfVEP-Ableitungen mit konsekutiv verbesserter Kooperation mit der Untersuchungsmethode anbieten. Die beobachteten Veränderungen in Amplitude und Latenz in der Sham-Gruppe wären somit als elektrophysiologisches Korrelat von Lernprozessen zu bewerten. Hinsichtlich der Abnahme der Amplitude in der unveränderten Latenz in der Verum-Gruppe könnte eine Störung dieses möglichen Habituationsprozesses durch die okzipitale rTMS diskutiert werden.

Eine frühere Arbeit zur Habituation bei wiederholter Ableitung von ffVEP, konnte tatsächlich Anpassungsprozesse nachweisen, die sich allerdings in einer erniedrigten Amplitude äußerten (Bednář et al., 2014). Auch erfolgte im Rahmen dieser Studie die Ableitung der ffVEP ohne längere Pause zwischen den Untersuchungen, sodass die

zeitliche Dauer der nachgewiesenen Habituation noch einer weitergehenden Klärung bedarf. Eine Arbeit, die die Retest-Reliabilität von mfVEP-Ableitungen über einen Zeitraum von 1-35 Tagen untersuchte, fand sowohl in Hinblick auf die Amplitude als auch auf die Latenz eine gute Reproduzierbarkeit (Narayanan et al., 2014).

Insgesamt ist eine Deutung des Anstieges der Amplitude nach rTMS in der Sham-Gruppe als Ausdruck von Habituation nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Dies ist jedoch vor allem dadurch begründet, dass bisher Studien fehlen, die die Retest-Reliabilität bezüglich der Amplitude von mfVEP-Ableitungen über kürzere Zeiträume von Minuten bis Stunden hinweg untersuchen. Auch in Hinblick darauf, dass der fragliche Effekt vor allem im zentralen Bereich des visuellen Feldes auftrat, wäre hier die Nachweisbarkeit analoger Effekte in ffVEP-Ableitungen plausibel. Dass sich mit der Methode der ffVEP eine Erniedrigung der Amplitude bei wiederholter Durchführung der Untersuchung zeigte (Bednář et al., 2014), lässt es hochspekulativ erscheinen, für das Verfahren der mfVEP-Ableitung einen gegenteiligen Effekt anzunehmen.

In Hinblick auf die Reduktion der Latenz nach Sham-Stimulation im zentralen Bereich des visuellen Feldes erscheint eine Deutung als Ausdruck von Habituationsprozessen eher zweifelhaft. Wenngleich auch hier Arbeiten fehlen, die die Retest-Reliabilität der Latenz von mfVEP-Ableitungen über kürzere Zeiträume hinweg untersuchen, existieren bereits Studien, die diesbezüglich Daten mithilfe der Technik der ffVEP erhoben haben. So fand eine frühere Untersuchung mit einem grenzwertigen Signifikanzniveau von $p=0,05$ eine Tendenz zu einem Anstieg der Latenz bei Wiederholung der ffVEP-Ableitung (Sand et al., 2008).

Eine Reduktion der Latenz von ffVEP oder mfVEP durch repetitive Ableitungen wird in der Literatur bisher nicht beschrieben. Weiterhin ließe sich durch eine Deutung des Abfalles der Latenz in der Sham-Gruppe im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes als Ausdruck von Habituationsprozessen, nicht der gegenläufige Effekt der frontalen rTMS in der dritten peripheren Zone des Gesichtsfeldes erklären.

Insgesamt zeigen sich alle beschriebenen Mechanismen zur Erklärung der Tendenz zu einem Anstieg der Amplitude und einem Abfall der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-Stimulation entweder inkonsistent mit den Ergebnissen vorheriger Studien oder können allenfalls Teilaspekte der erhobenen Daten erklären. Damit bleibt die Ursache für die beobachteten Effekte der Stimulationsbedingungen in der Sham-Gruppe zunächst weiterhin unklar. Da keine dieser Tendenzen das korrigierte Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur von $p=0,0028$ erreichte, erscheint eine Deutung als statistische Artefakte am ehesten plausibel (Kolbe et al., 2020).

In Hinblick auf die fehlende Signifikanz der beobachteten Effekte konnte im Rahmen dieser Arbeit damit insgesamt kein Effekt okzipitaler 10 Hz-Stimulation auf die

abgeleiteten mfVEP nachgewiesen werden, womit die mittels ffVEP-Ableitungen erhobenen Befunde früherer Arbeiten bestätigt werden konnten (Bohotin et al., 2002; Fumal et al., 2006).

4.2 Limitationen dieser Arbeit

Hinsichtlich der im Abschnitt 4.1 ausgeführten Schlussfolgerungen sind verschiedene Limitationen zu berücksichtigen, die sich aus der Konzeption dieser Arbeit, der technischen Durchführung und dem Umfang der Stichprobe ergeben.

Die gewählte Teilnehmerzahl besitzt mit 18 Probanden eine begrenzte Größe. Dies liegt in der Zielsetzung der Arbeit begründet, mit der Ableitung von mfVEP eine Untersuchungstechnik in der Erforschung neuronaler Plastizität zu etablieren, die trotz ihrer vielfältigen, in Abschnitt 1.1 bereits erläuterten, Vorteile bisher nur eingeschränkte Anwendung findet. Aufgrund der komplexen Fragestellung, deren Beantwortung multiples Testen erforderte, ergab sich nach Bonferroni-Korrektur ein niedriger p-Wert von $p=0,0028$, wodurch eine hohe Effektstärke erforderlich gewesen wäre, um potentielle Effekte der okzipitalen rTMS zu identifizieren.

In Hinblick auf die beobachtete Tendenz zu einem Anstieg der Amplitude und einem Abfall der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-Stimulation, wäre damit eine Wiederholung der Studie mit höherer Teilnehmerzahl erforderlich, um valide beurteilen zu können, ob der festgestellte Effekt als statistisches Artefakt oder als Folge der Stimulationsbedingungen in der Sham-Gruppe zu bewerten ist (Kolbe et al., 2020). Auch aufgrund des erheblichen technischen Aufwandes bei der Durchführung von rTMS und mfVEP-Ableitungen, wäre dies jedoch sicherlich nicht im Rahmen dieser Arbeit zu bewältigen gewesen, und muss daher zunächst potentieller Gegenstand weiterführender Studien bleiben.

Eine weitere Limitation dieser Studie ergibt sich aus der Identifikation des korrekten Stimulationsortes in der Verum-Gruppe mittels Auslösung von Phosphenen. Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI, functional magnetic resonance imaging) existiert hier eine alternative Methode zur sicheren Identifikation von Cortexarealen zur Verfügung, deren effektive Anwendbarkeit für TMS-Studien bereits in der Vergangenheit gezeigt werden konnte (Yau et al., 2013). Hierzu ist jedoch einschränkend zu bemerken, dass auch vorherige Studien, die einen Einfluss inhibitorischer 1 Hz-Stimulation über dem okzipitalen Cortex nachweisen konnten, eine zu dieser Arbeit analoge Technik zur Identifikation des korrekten Stimulationsortes verwendeten (Bohotin et al., 2002). Insgesamt erscheint die gewählte Methodik zur Lokalisation des primären visuellen Cortex der Zielsetzung dieser Arbeit angemessen, wenngleich eine Anwendung der fMRI-Technik in weiterführenden Studien sicherlich zu diskutieren wäre (Kolbe et al., 2020).

Nicht auszuschließen ist darüber hinaus eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Konzeption dieser Arbeit als Crossover-Studie. Da bei allen Probanden zunächst die Verum-Stimulation und erst im Rahmen einer zweiten Sitzung die Sham-Stimulation erfolgte, könnte eine Genese des Anstieges der Amplitude und des Abfalles der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-Stimulation im Rahmen von Lerneffekten postuliert werden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch einen solchen Effekt erscheint allerdings insgesamt eher wenig wahrscheinlich, weil bei jeder Stimulationssitzung eine eigene Baseline-Messung vor Applikation der rTMS erstellt wurde. Da in die statistische Auswertung jeweils die Differenz zwischen den Amplituden und Latenzen vor und nach der Stimulation einging, wäre prinzipiell davon auszugehen, dass sich die Konzeption der Studie eher robust gegenüber Lerneffekten verhält. Weiterhin deuten, wie bereits in Abschnitt 4.1 erwähnt, Daten aus der Literatur darauf hin, dass Amplitude und Latenz von mfVEP-Ableitungen eine gute Retest-Reliabilität besitzen (Narayanan et al., 2014), was ebenfalls gegen eine relevante Verzerrung der Ergebnisse durch Lerneffekte spricht.

5 Fazit

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass okzipitale 10 Hz-rTMS zu keiner Veränderung abgeleiteter mfVEP führt. Für die angenommenen Mechanismen kortikaler Plastizität, die bereits im Abschnitt 1.1 näher ausgeführt wurden, konnte im Rahmen dieser Arbeit kein elektrophysiologisches Korrelat identifiziert werden. Wenngleich die nachgewiesenen Effekte inhibitorischer 1 Hz-Stimulation über dem primären visuellen Cortex (Bohotin et al., 2002) die prinzipielle Zugänglichkeit durch rTMS induzierter neurophysiologischer Veränderungen für VEP-Ableitungen zeigen, scheinen exzitatorische Stimulationsprotokolle ihre Wirkung über Mechanismen zu entfalten, die auch mithilfe der besonders sensitiven Technik der mfVEP nicht darstellbar sind (Kolbe et al., 2020).

Das Fehlen eines Effektes exzitatorischer rTMS über dem visuellen Cortex bei gleichzeitigem Nachweis von elektrophysiologischen Veränderungen in anderen Cortexarealen nach Stimulation (Berardelli et al., 1998; Nathou et al., 2018), deutet darauf hin, dass der Wirkmechanismus exzitatorischer Stimulationsprotokolle möglicherweise von spezifischen und lokal variablen Charakteristika der kortikalen Architektur abhängig ist. Die für ein tieferes Verständnis kortikaler Plastizität erforderliche Identifikation dieser Charakteristika stellt ein Ziel für zukünftige weiterführende Grundlagenforschung dar.

Hinsichtlich der nicht signifikanten Tendenz zu einem Anstieg der Amplitude und einem Abfall der Latenz im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes nach Sham-Stimulation erscheint zum jetzigen Zeitpunkt eine Deutung als statistisches Artefakt am plausibelsten (Kolbe et al., 2020). Andere Interpretationen lassen sich jedoch, wie bereits in Abschnitt 4.1 ausgeführt wurde, anhand der vorliegenden Daten nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, sodass die Ergebnisse dieser Arbeit als Grundlage für weitere Untersuchungen der Effekte frontaler rTMS an größeren Probandengruppen dienen können (Kolbe et al., 2020).

Wenngleich die beobachteten Effekte der frontalen rTMS in der Sham-Gruppe nicht das nach Bonferroni-Korrektur adjustierte Signifikanzniveau erreichten, sollten die Ergebnisse dieser Arbeit bei der Planung künftiger rTMS-Studien mit dem visuellen System als Untersuchungsgegenstand berücksichtigt werden. Insbesondere in Arbeiten, die eine Nutzung frontaler Stimulation als Kontrollbedingung planen, müssen mögliche unbeabsichtigte Auswirkungen der rTMS in der Sham-Gruppe in Betracht gezogen werden.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Attal, N., Ayache, S. S., Andrade, D. C. D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., Ahdab, R., Neves, D. O., Sorel, M., Lefaucheur, J.-P., & Bouhassira, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy. *Pain*, *157*(6), 1224–1231. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510>
- Bai, G., Jiang, L., Ma, W., Meng, P., Li, J., Wang, Y., & Wang, Q. (2020). Effect of low-frequency rTMS and intensive speech therapy treatment on patients with nonfluent aphasia after stroke. *The Neurologist*, *26*(1), 6–9. <https://doi.org/10.1097/nrl.0000000000000303>
- Baseler, H., Sutter, E., Klein, S., & Carney, T. (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *90*(1), 65–81. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90114-7)
- Bednář, M., Kubová, Z., & Kremláček, J. (2014). Lack of visual evoked potentials amplitude decrement during prolonged reversal and motion stimulation in migraineurs. *Clinical Neurophysiology*, *125*(6), 1223–1230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.050>
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Currà, A., Gilio, F., Modugno, N., & Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, *122*(1), 79–84. <https://doi.org/10.1007/s002210050493>
- Bohotin, V., Fumal, A., Vandenheede, M., Gérard, P., Bohotin, C., de Noordhout, A. M., & Schoenen, J. (2002). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*, *125*(4), 912–922. <https://doi.org/10.1093/brain/awf081>
- Borojjerdi, B., Prager, A., Muellbacher, W., & Cohen, L. G. (2000). Reduction of human visual cortex excitability using 1-hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *54*(7), 1529–1531. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.7.1529>
- Chou, Y.-h., That, V. T., Chen, A. Y.-C., Sundman, M., & Huang, Y.-Z. (2020). TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: A systematic literature search. *Clinical Neurophysiology*, *131*(5), 1019–1020. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.008>
- Dionísio, A., Duarte, I. C., Patrício, M., & Castelo-Branco, M. (2018). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: A systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *27*(1), 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008>

- Fumal, A., Coppola, G., Bohotin, V., Gérardy, P.-Y., Seidel, L., Donneau, A.-F., Vandenheede, M., de Noordhout, A. M., & Schoenen, J. (2006). Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia*, *26*(2), 143–149. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01013.x>
- Gersner, R., Kravetz, E., Feil, J., Pell, G., & Zangen, A. (2011). Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: Differential outcomes in anesthetized and awake animals. *Journal of Neuroscience*, *31*(20), 7521–7526. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6751-10.2011>
- Hansbauer, M., Wagner, E., Strube, W., Röh, A., Padberg, F., Keeser, D., Falkai, P., & Hasan, A. (2020). rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, *222*, 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.028>
- Hong, K.-S., Lee, S. K., Kim, J.-Y., Kim, K.-K., & Nam, H. (2000). Visual working memory revealed by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*, *181*(1-2), 50–55. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00412-3](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00412-3)
- Kammer, T., Puls, K., Erb, M., & Grodd, W. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. characterization of induced phosphenes and scotomas. *Experimental Brain Research*, *160*(1), 129–140. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1992-0>
- Khedr, E., Kotb, H., Mostafa, M., Mohamad, M., Amr, S., Ahmed, M., Karim, A., & Kamal, S. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: A randomized clinical trial. *European Journal of Pain*, *19*(4), 519–527. <https://doi.org/10.1002/ejp.576>
- Khedr, E. M., & Fetoh, N. A.-E. (2010). Short- and long-term effect of rTMS on motor function recovery after ischemic stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *28*(4), 545–559. <https://doi.org/10.3233/rnm-2010-0558>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Kolbe, R., Aytulun, A., Müller, A.-K., Ringelstein, M., Aktas, O., Schnitzler, A., Hartung, H.-P., Groiss, S. J., & Albrecht, P. (2020). Occipital repetitive transcranial magnetic stimulation does not affect multifocal visual evoked potentials. *BMC Neuroscience*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12868-020-00600-5>

- Levy, L., Bolton, R., & Losowsky, M. (1987). The use of the visual evoked potential (VEP) in delineating a state of subclinical encephalopathy. *Journal of Hepatology*, *5*(2), 211–217. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(87\)80575-5](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(87)80575-5)
- Liu, H., Liao, F., Blanco, R., & de la Villa, P. (2021). Multifocal visual evoked potentials (mfVEP) for the detection of visual field defects in glaucoma: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(18), 4165. <https://doi.org/10.3390/jcm10184165>
- Marg, E., & Rudiak, D. (1994). Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: Description and probable site of stimulation. *Optometry and Vision Science*, *71*(5), 301–311. <https://doi.org/10.1097/00006324-199405000-00001>
- McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Dubin, M., Taylor, S. F., Cook, I. A., O’Reardon, J., Husain, M. M., Wall, C., Krystal, A. D., Sampson, S. M., Morales, O., Nelson, B. G., Latoussakis, V., George, M. S., & and, S. H. L. (2018). Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *79*(1), 35–48. <https://doi.org/10.4088/jcp.16cs10905>
- Narayanan, D., Cheng, H., Tang, R. A., & Frishman, L. J. (2014). Reproducibility of multifocal visual evoked potential and traditional visual evoked potential in normal and multiple sclerosis eyes. *Documenta Ophthalmologica*, *130*(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9467-5>
- Nathou, C., Duprey, E., Simon, G., Razafimandimby, A., Leroux, E., Dollfus, S., & Etard, O. (2018). Effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on long-latency auditory evoked potentials. *Neuroscience Letters*, *686*, 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.002>
- O’Connell, N. E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L. H., & Wand, B. M. (2018). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008208.pub5>
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117*(4), 847–858. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>
- Pihl-Jensen, G., Schmidt, M. F., & Frederiksen, J. L. (2017). Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. *Clinical Neurophysiology*, *128*(7), 1234–1245. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.047>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Lazzaro, V. D., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., . . . Hallett, M. (2021). Safety and rec-

- ommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 269–306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rossini, P., Burke, D., Chen, R., Cohen, L., Daskalakis, Z., Iorio, R. D., Lazzaro, V. D., Ferreri, F., Fitzgerald, P., George, M., Hallett, M., Lefaucheur, J., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., . . . Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. an updated report from an i.f.c.n. committee. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Sand, T., Zhitniy, N., White, L. R., & Stovner, L. J. (2008). Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: A longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, *119*(5), 1020–1027. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.009>
- Taylor, J. J., Newberger, N. G., Stern, A. P., Phillips, A., Feifel, D., Betensky, R. A., & Press, D. Z. (2021). Seizure risk with repetitive TMS: Survey results from over a half-million treatment sessions. *Brain Stimulation*, *14*(4), 965–973. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.05.012>
- Terao, Y., & Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *19*(4), 322–343. <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00006>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., . . . Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, *17*(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
- Vlachos, A., Muller-Dahlhaus, F., Roskopp, J., Lenz, M., Ziemann, U., & Deller, T. (2012). Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *Journal of Neuroscience*, *32*(48), 17514–17523. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0409-12.2012>
- World medical association declaration of helsinki. (2013). *JAMA*, *310*(20), 2191. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Yau, J. M., Hua, J., Liao, D. A., & Desmond, J. E. (2013). Efficient and robust identification of cortical targets in concurrent TMS–fMRI experiments. *NeuroImage*, *76*, 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.077>

7 Danksagung

Zunächst möchte ich an dieser Stelle den Probandinnen und Probanden der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie für ihre Teilnahme und das entgegengebrachte Vertrauen danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Philipp Albrecht für die Überlassung des Themas, die zu jedem Zeitpunkt hervorragende Betreuung, die vielen förderlichen Ratschläge und die engagierte Unterstützung.

Herrn Dr. med. Ahmet Aykut Aytulun danke ich für seine Unterstützung als Betreuer sowie für die konstruktive Zusammenarbeit.

Frau Gergana Panayotova danke ich für ihre immerwährende Unterstützung, ihre Rücksichtnahme und ihre Geduld, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch für die Durchsicht der Arbeit sowie die hilfreichen Verbesserungsvorschläge bin ich ihr dankbar.

Frau Lea Schweinoch möchte ich an dieser Stelle für die Durchsicht der Arbeit sowie für die vielen hilfreichen Verbesserungsvorschläge danken.