

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Sektion Funktionelle und Restaurative Neurochirurgie

Kombination von Disinhibierungsprotokollen zur Erhöhung  
der kortikospinalen Erregbarkeit

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Schulte, Robin

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. A. Gharabaghi  
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. K. Scheffler

Tag der Disputation: 08.01.2020

*Von ganzem Herzen*  
*für*  
*meine geliebte Mama, meinen geliebten Papa*  
*und*  
*meinen nie vergessenen Opa Erwin*

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>2</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>9</b>
<b>5.1</b>	<b>Rehabilitation des Gehirns</b> .....	<b>11</b>
5.1.1	Physiologie zur Rehabilitation nach Hirnschädigungen .....	12
<b>5.2</b>	<b>Physikalische Grundlagen der TMS</b> .....	<b>14</b>
5.2.1	Spulengeometrie.....	17
<b>5.3</b>	<b>Nebenwirkungen und Kontraindikationen der TMS</b> .....	<b>18</b>
<b>5.4</b>	<b>Einsatzgebiet der TMS</b> .....	<b>19</b>
<b>5.5</b>	<b>Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)</b> .....	<b>21</b>
<b>5.6</b>	<b>Verschiedene Methoden zur Enthemmung (Disinhibition) der kortikospinalen Erregbarkeit</b> .....	<b>25</b>
5.6.1	Disinhibition Stimulation (DIS).....	25
5.6.2	Motor-Imagery (MI) .....	28
<b>5.7</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>30</b>
<b>6</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b> .....	<b>31</b>
<b>6.1</b>	<b>Probandenkollektiv</b> .....	<b>31</b>
6.1.1	Probanden .....	31
6.1.2	Ein-/Ausschlusskriterien .....	31
<b>6.2</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>32</b>
6.2.1	Durchführung der Studie .....	32
<b>6.3</b>	<b>Software</b> .....	<b>35</b>
6.3.1	MatLab .....	35
6.3.2	Localite .....	35
<b>6.4</b>	<b>Physiologische Messungen</b> .....	<b>36</b>
6.4.1	Elektroenzephalografie (EEG) im „Resting State“ .....	36
6.4.2	Elektromyografie (EMG).....	38
<b>6.5</b>	<b>TMS-Aufbau und Voreinstellungen</b> .....	<b>39</b>
6.5.1	Interpulse-Intervall (IPI) und Interdoublet-Intervall (IDI) .....	41
<b>6.6</b>	<b>Input-Output-Kurve (I/O)</b> .....	<b>41</b>
<b>6.7</b>	<b>Kortikale Karte</b> .....	<b>42</b>
<b>6.8</b>	<b>Corticospinale Erregbarkeit (CSE)</b> .....	<b>42</b>
<b>6.9</b>	<b>Interventionen</b> .....	<b>43</b>
6.9.1	MI/DIS <sub>10</sub> .....	43

6.9.2	MI/DIS .....	44
6.9.3	MI <sub>10</sub> .....	44
6.9.4	DIS <sub>10</sub> .....	44
<b>6.10</b>	<b>Grafische Darstellung.....</b>	<b>44</b>
<b>6.11</b>	<b>Datenanalyse .....</b>	<b>45</b>
6.11.1	EEG - MI – Auswertung.....	45
6.11.2	Kortikale Karten-Auswertung.....	46
6.11.3	MEP-Auswertung .....	46
6.11.4	CSE-Auswertung.....	46
<b>7</b>	<b><i>Ergebnisse</i> .....</b>	<b>47</b>
<b>7.1</b>	<b>Analyse der MI-Ausübung während der Intervention.....</b>	<b>47</b>
<b>7.2</b>	<b>Auswirkungen auf die CSE .....</b>	<b>49</b>
7.2.1	CSE Veränderungen während der Interventionen .....	49
7.2.2	Langzeiteffekt der CSE.....	50
<b>7.3</b>	<b>Kortikale Karte.....</b>	<b>52</b>
<b>7.4</b>	<b>Input/Output Analyse.....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>56</b>
<b>8.1</b>	<b>Verschiedene physiologische Einflüsse und deren Auswirkungen auf die kortikale Erregbarkeit .....</b>	<b>56</b>
8.1.1	MI als endogener Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit .....	56
8.1.2	DIS als exogener Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit.....	58
8.1.3	Modulation von endogenen und exogenen Einflüssen zur Steigerung der kortikalen Erregbarkeit und Induktion kortikaler Plastizität .....	60
<b>8.2</b>	<b>Schaltkreise und molekulare Wirkmechanismen .....</b>	<b>63</b>
8.2.1	Wirkmechanismen ohne Interventionskombination.....	63
8.2.2	Wirkmechanismen mit kombinierten Interventionen.....	64
<b>8.3</b>	<b>Limitationen und Perspektive.....</b>	<b>66</b>
<b>9</b>	<b><i>Zusammenfassung</i>.....</b>	<b>67</b>
<b>10</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>68</b>
<b>12</b>	<b><i>Erklärung zum Eigenanteil</i>.....</b>	<b>83</b>
<b>13</b>	<b><i>Veröffentlichung</i>.....</b>	<b>84</b>
<b>14</b>	<b><i>Danksagung</i>.....</b>	<b>85</b>

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Erregung kortikomuskulärer Bahnen bei der TMS .....	15
Abb. 2 Studiendesign .....	34
Abb. 3 Anordnung der Ag/AgCl Elektroden:.....	37
Abb. 4 Positionierung der EMG-Elektroden am Beispiel der linken Hand .....	39
Abb. 5 Nachweis der Enthemmung durch MI.....	47
Abb. 6 Lokalisation der Frequenzabnahme durch MI.....	48
Abb.7 Zeitlicher Verlauf der MEP-Amplitudenänderung innerhalb einer Intervention.....	49
Abb. 8 Zeitlicher Verlauf der MEP-Amplitudenänderung nach der Intervention.....	51
Abb. 9 Grafische Analyse der kortikalen Karte.....	52
Abb. 10 Statistische Auswertung der kortikalen Karten.....	53
Abb. 11 I/O- Kurve prozentuale Differenz pre zu post Intervention .....	54

## 3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Einsatzgebiet der TMS:.....	19
------------------------------------	----

## 4 Abkürzungsverzeichnis

BB	Biceps brachii
CSE	Kortikospinale Erregbarkeit
DIS	Disinhibition
EDC	Extensor digitorum communis
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiografie
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ERD	ereignisbezogene Desynchronisation
ERS	ereignisbezogene Synchronisation
FCR	Flexor carpi radialis
FDI	First dorsal interossei
I/O	Input/Output Kurve; Reiz-Antwort Kurve
IDI	Interdoublet Intervall
IPI	Interpuls Intervall
kMI	kinästhetische Motor Imagery/ Bewegungsvorstellung
LCD	späte kortikale Disinhibition („late cortical disinhibition“)
LICF	Langintervall-Intrakortikale Förderung
LICI	Langintervall-Intrakortikale Hemmung
LTP	Langzeitpotenzierung
M1	Primärer Motorkortex

MEP	Motorisch evoziertes Potential
MI	Motor imagery; Bewegungsvorstellung
MRI	Magnetresonanz Imaging (Bildgebung)
MRT	Magnetresonanztomographie
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PAS	gepaarte assoziative Stimulation
RMT	Rest motor Threshold oder Ruhe Reizschwelle
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SICF	Kurzintervall-Intrakortikale Förderung
SICI	Kurzintervall-Intrakortikale Hemmung
TBS	Theta-burst Stimulation
TECS	transkranielle elektrische Kortexstimulation
TMS	Transkranielle magnetische Stimulation
vMI	visuelle Motor Imagery/ Bewegungsvorstellung
ZNS	zentrales Nervensystem



## 5 Einleitung

In der heutigen Zeit nehmen die Erforschung des Gehirns und das Verständnis über diverse Krankheiten, deren Ursprung im Gehirn liegen, und die Prävention oder Heilungsmethoden dieser Erkrankungen eine immer größer werdende Rolle in der medizinischen Diagnose und Forschung ein.

Durch die seit 1980 angewandte transkranielle elektrische Stimulation (TES) konnte essentielles Grundlagenwissen zu Funktion, Anatomie und deren Korrelation in Bezug auf Sensorik, Motorik und kognitiver Eigenschaften der Großhirnrinde gesammelt werden (Merton et al. 1980, Rossini et al. 2015). Als Weiterentwicklung auf diesem Gebiet beschrieb Barker et. al. erstmals 1985 die transkranielle Magnetstimulation (TMS), eine nicht-invasive Methode um den Motorkortex des Menschen schmerzlos zu stimulieren (Barker et al. 1985). Dadurch war es erstmals möglich die Funktion des Motokortex (M1) bei einem wachen Probanden zu erforschen ohne dabei Schmerzen bei diesem zu erzeugen (Barker et al. 1985, Amassian et al. 1987, Cracco et al. 1999). Dabei wird eine Spule auf dem Skalp aufgelegt, welche von Strom durchflossen wird. Die Depolarisation/Stimulation der Neuronen oder ihrer Axone wird durch eine Änderung des umliegenden elektrischen Feldes erzeugt. Diese Änderung wird durch ein induziertes Magnetfeld erzeugt, welches entsteht, wenn ein Strom durch die Spule fließt (Hallett 2000, O'Shea et al. 2007). Somit ist die TMS heutzutage ein probates Mittel in unterschiedlichsten Bereichen der Medizin. Es kann unter anderem als diagnostisches Mittel bei Erkrankungen in der Neurologie, wie beispielsweise Tinnitus, Epilepsie und Apoplexie eingesetzt werden (Rossi et al. 2009). Außerdem hat es ebenso sein Anwendungsgebiet in der psychiatrischen Behandlung von affektiven Störungen. Dabei liegt der Schwerpunkt besonders in der Behandlung von therapieresistenten Depressionen (Ridding et al. 2007). Durch diese Umstände kann gesagt werden: Seit der Einführung von TMS nimmt die Bedeutung der TMS in den Bereichen der Forschung am zentralen Nervensystem (ZNS), der Diagnostik und der Therapie von Erkrankungen des ZNS immer weiter zu (George et al. 2002).

Ist eine Gehirnerkrankung, wie beispielsweise ein Tumor, eine Infektion oder eine cerebrovaskuläre Erkrankung aufgetreten, sind die Patienten sehr oft in ihrer Motorik stark beeinträchtigt. Dies führt nicht selten dazu, dass Erkrankte lebenslang auf die Hilfe Dritter angewiesen sind (Schlaganfallhilfe 2016). Trotz vieler verschiedener Rehabilitationsmethoden ist der Erfolg der Genesung, vor allem bei Patienten mit Paresen oder schwerwiegenden motorischen Störungen, nur als sehr gering zu verzeichnen (Kwakkel et al. 2003). Grundsätzlich wird bei motorischen Beeinträchtigungen folgender Therapieansatz gewählt: Den Heilungsprozess und die damit zusammenhängenden motorischen Fähigkeiten durch unterschiedlichste, klar strukturierte Methoden, mit immer wiederkehrenden motorischen Übungen zu verbessern (Kwakkel et al. 1999, Kraus et al. 2016a). Zusätzlich zu diesem Grundlegenden Therapieansatz wird versucht, durch verschiedene Ablaufprotokolle der TMS, eine maßgebliche Verbesserung der Erregbarkeit der betroffenen Gehirnareale zu erreichen und die funktionelle Genesung der Patienten erheblich zu verbessern (Lefaucheur et al. 2014).

Die Wirkung der TMS auf den Motorkortex kann anhand von peripheren Muskelzuckungen gemessen werden. Hierbei können einzelne Muskeln/Muskelgruppen gezielt angesteuert werden. Durch ableitende Oberflächen Elektroden eines Elektromyogramms (EMG) und Verstärkermodule, welche die elektrischen Potentiale über den entsprechend angesteuerten Muskeln messen, kann die Reizweiterleitung auch digital erfasst und somit in Grafen dargestellt werden. Die peripheren Muskelzuckungen werden fachläufig als motorisch evozierte Potentiale (MEP) bezeichnet. Dabei können MEPs unter anderem anhand der Amplitude ihrer elektrischen Spannung (meist in  $\mu\text{V}$  gemessen) und der Latenz ihres Auftretens (in ms gemessen) definiert werden (Wendicke 2007). Form und Amplitude eines MEP können Rückschlüsse über die Nervenstruktur des stimulierten Gewebes liefern (Valls-Sole et al. 1994). Auch die Latenz, welche als die Zeit zwischen gesetztem Stimulus am Motorkortex und auftretender Muskelantwort bezeichnet wird, kann durch zeitliche Abweichungen zur Norm Aufschluss über eine Schädigung,

beispielsweise über die Myelinisierung der Nervenzellen, des stimulierten Gehirnareals geben (Izumi et al. 1996).

## **5.1 Rehabilitation des Gehirns**

Erkrankungen, welche eine Schädigung des Gehirns oder des zentralen Nervensystems hervorrufen, haben meist schicksalhafte Konsequenzen für den Betroffenen. Egal, ob beispielsweise ein vaskuläres oder traumatisches Problem vorliegt, sind die Chancen auf eine vollkommene Heilung und Wiederherstellung von zu Verlust gegangenen motorischen Fähigkeiten schwer voraussagbar und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Jedoch tragen ca. 70-75% der Überlebenden bleibenden Schäden davon und das trotz intensiven Rehabilitations-Programmen (Mozaffarian et al. 2015). Die wichtigsten Faktoren der Genesung sind Größe und Lokalisation der Schädigung (Knecht et al. 2011). Doch trotz der diversen Ätiologie und Auswirkungen der Krankheiten gibt es einige Gemeinsamkeiten, wie eine ähnliche Immunantwort, eine durch die Regeneration ausgelöste Genexpression, Schutzmechanismen, Erneuerung neuraler Verbindungen und der Effekt von Training auf das neu Erlernen von motorischen Fähigkeiten (Dobkin 2009). Durch einige Studien konnte festgestellt werden, dass die Therapie-Protokolle bei den gängigen Rehabilitationstherapien, welche zur Rückgewinnung von Bewegungsmustern wie Greifen, Gehen oder komplexeren Bewegungsabläufen genutzt werden, dazu tendieren, sich kaum voneinander zu unterscheiden (Dobkin 2008, 2009). Dabei wurde auch festgestellt, dass der Grund der Schädigung weniger eine Rolle spielt, als die nach der Schädigung noch aktivierbaren Bahnen des neuralen Netzwerkes (Dobkin 2009). Eine unbeschädigte Verbindung zum Hippocampus, als wichtige Struktur für das Wiedererlernen von Fähigkeiten, spielt dabei eine entscheidende Rolle (Meinzer et al. 2010). Oft konnte beobachtet werden, dass innerhalb der ersten 8-12 Wochen nach der Schädigung die größte Rückbildung der Fähigkeiten eintritt (Nelles et al. 2004). Jedoch ist die spontane Genesung sehr

variabel und eine Verbesserung der Situation nimmt mit zunehmender Dauer asymptotisch ab (Nakayama et al. 1994).

### **5.1.1 Physiologie zur Rehabilitation nach Hirnschädigungen**

Logischerweise ist das oberste Ziel einer jeden Therapie von Erkrankungen, bei der Körperfunktionen eingeschränkt oder verloren gegangen sind, diese wieder herzustellen oder zumindest so weit zu verbessern, dass kaum eine Beeinträchtigung für das alltägliche Leben besteht (Dobkin 2009, Knecht et al. 2011). Hierzu ist es notwendig, dass das Gehirn überhaupt in der Lage dazu ist, sich auch im Alter neu zu organisieren. Diese Neuorganisation der einzelnen Strukturen und Bahnen der Nervenzellen wird auch als neuronale Plastizität bezeichnet. Die Plastizität ist die neurobiologische Basis der Fähigkeit des Gehirns sich durch Modifikation von verschiedenen kortikalen Strukturen an Erfahrungen, Umwelteinflüssen und deren Veränderungen anpassen zu können (Wieloch et al. 2006). Somit ist sie ein entscheidender Faktor, sowohl für das alltägliche Leben als auch für eine rasche und vollkommene Genesung nach einer Schädigung (Johansson 2011).

Diese Reorganisation des Gehirns beinhaltet viele verschiedene Faktoren. Dabei können Neuronen ihre Struktur verändern, intakte Bahnen können verstärkt werden und komplett neue Verbindungen zu anderen Gehirnzentren können geknüpft werden (Wieloch et al. 2006). Somit können andere Gebiete des Gehirns die Aufgabe und Funktionen des geschädigten Gebiets ausgleichen (Nelles et al. 2004). Dies kann spontan oder auch durch motorisches Training geschehen (Nudo et al. 1996). Es konnte auch bei Schlaganfallpatienten eine trainingsinduzierte Plastizität beobachtet werden (Nelles et al. 2001). Bei diesen Patienten ist besonders die akute Rehabilitation von großer Bedeutung. Allgemein wird davon ausgegangen, dass diese spontane und funktionelle Erholung drei Stadien beinhaltet, welche sich teilweise überschneiden können. Als Erstes: Umkehrung der Diachisis, was bedeutet, die Zellgenese wird angeregt und dadurch die Reparatur des geschädigten Gewebes. Anschließend werden bereits bestehende neurale Pfade in ihren Eigenschaften verändert. In

der letzten Phase werden durch die neuro-anatomische Plastizität neue Verbindungen gebildet (Wieloch et al. 2006, Pekna et al. 2012). Die zweite und dritte Phase sind ebenfalls Phasen in normalen alltäglichen Lernprozessen, was dazu führt, dass angenommen werden kann, dass eine Rehabilitation nach einem Schlaganfall ein neu Erlernen der verloren gegangenen Funktionen bedeutet (Warraich et al. 2010). Obwohl die erste Zeit nach der Schädigung eine große Rolle zur Erholung der Patienten spielt, hat das Gehirn jedoch auch Jahre nach einem Schlaganfall die Möglichkeit auf Intervention zu reagieren und dadurch eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten zu erreichen (Hodics et al. 2006, Cramer 2008b).

Diese Fähigkeit des Gehirns macht es für die Neurowissenschaft so interessant, neue Strategien zu entwickeln, wie das Gehirn zu einer schnelleren und vollständigeren Heilung angeregt und in einzelnen Phasen der Erholung beeinflusst werden kann (Fregni et al. 2006b, Cramer 2008b, 2008a). Hierfür schenkt die Wissenschaft der trainingsinduzierten Plastizität große Aufmerksamkeit. Das Prinzip beruht darauf, z.B. durch stetige Wiederholung von ausgewählten Strategien und Interventionen, die Regeneration der betroffenen Areale positiv zu beeinflussen und zu fördern (Nelles et al. 2001, Johansson 2011). Es hat sich gezeigt, dass mit verschiedenen TMS Protokollen die Aktivität der geschädigten Bereiche erhöht werden kann (Talelli et al. 2006). Dabei sind einige Faktoren entscheidend für eine erfolgreiche Erholung des Gehirns: Als Erstes spielen Ort und Größe der Schädigung eine essentielle Rolle (Cramer 2008b, 2008a), des Weiteren auch das Alter, vorangegangene Schädigungen und Aktivität des Betroffenen vor der Schädigung (Krarup et al. 2008).

Als spezifische Beispiele für neuartige Therapiemöglichkeiten für eine multisensorische Neurorehabilitation werden „Motor Imagery“ (MI), mentales Training, Stimmulations-, Spiegel- und Musiktherapien aufgeführt. Diese können auch in Kombination mit der TMS durchgeführt werden (Pekna et al. 2012).

## 5.2 Physikalische Grundlagen der TMS

Das Grundprinzip der TMS beruht auf der elektromagnetischen Induktion. Hierbei wird ein Strom in einem geschlossenen elektrischen Leiter (Gehirngewebe), welcher in einem sich ändernden Magnetfeld liegt, induziert (Liepert 2007). Ein starker Strompuls, welcher durch einen Leiter (Spule) fließt, erzeugt ein vorübergehendes, starkes und senkrecht zu diesem Leiter stehendes Magnetfeld (Eschweiler 2003). Dieses Magnetfeld erzeugt wiederum ein elektrisches Feld im Gehirngewebe des Probanden, wobei die Änderung des entstehenden elektrischen Feldes eine Hyper- oder Depolarisation der Neuronen hervorruft (Kammer et al. 2003). An welcher Stelle des Neurons das Aktionspotential letztendlich ausgelöst wird, ist bisher nicht gänzlich geklärt, jedoch wird davon ausgegangen, dass das elektrische Feld auf die Axone und Axonhügel der kortikalen Neurone wirkt (Maccabee et al. 1993).

Um ein ausreichend starkes Magnetfeld zu erzeugen, ist es wichtig, dass ein hoher Stromfluss in der Spule gewährleistet ist. Dies wird bewerkstelligt, indem ein aufgeladener Kondensator sich abrupt entlädt und der Strom über eine Zylinderspule fließt. Durch diese schnelle Entladung des Kondensators und den hohen Stromfluss in der Spule wird ein transientes Magnetfeld erzeugt, welches sich nach Entladen des Kondensators ebenso schnell wieder abbaut (Siebner et al. 2007a).

Das Ruhepotential der neuronalen Zellen liegt meist bei -50 bis -70mV. Damit ein Aktionspotential generiert wird, muss das, durch die TMS erzeugte, elektrische Feld die neuronalen Zellen auf -30 bis -40 mV depolarisieren und somit deren Reizschwelle überschreiten. Um eine optimale Stimulation der Neuronen zu erreichen sollte das generierte elektrische Feld parallel zu den Axonen verläuft. Deszendierende Erregungswellen (D- und I-Wellen) werden in schnellleitenden kortikospinalen Neuronen, durch den TMS Stimulus und die darauffolgenden Depolarisation, ausgelöst (Hallett 2007, Siebner et al. 2007b).

Bei den I-Wellen handelt es sich letztendlich um einzelne, räumlich und zeitlich synchronisierte Aktionspotentiale (Siebner et al. 2007b). Die I-Wellen

depolarisieren nach und nach die zervikalen spinalen Motoneurone. Ist die Summe der I-Wellen Depolarisation ausreichend um den Schwellenwert von -30 bis -40 mV zu überschreiten, wird ein Aktionspotential ausgelöst und der TMS-Reiz wird in die Peripherie weitergeleitet. Dieses Aktionspotential kann als MEP am Zielmuskel gemessen und als Muskelzuckung beobachten werden (Kammer et al. 2003, Hallett 2007, Siebner et al. 2007a). Der gesamte Ablauf vom Stimulus bis zum MEP wird in Abb. 1 veranschaulicht.

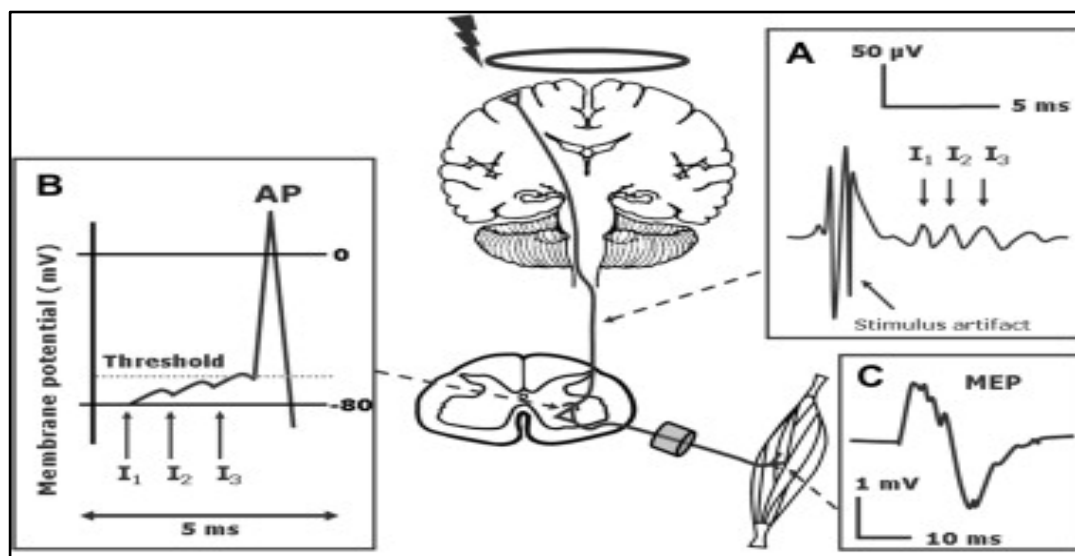


Abb. 1 Erregung kortikomuskulärer Bahnen bei der TMS

**A** Der überschwellige kortikale Einzelstimulus erzeugt in den kortikospinalen Neuronen eine Serie von deszendierenden Erregungswellen (I1-, I2-, I3-Welle). **B** Entstehung eines Aktionspotentials (AP) durch die deszendierenden Erregungswellen. Die aufeinanderfolgenden Erregungswellen lösen im spinalen Motoneuron exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) aus. Durch die depolarisierende Wirkung der Summe der EPSPs wird die Reizschwelle überschritten und es wird ein AP ausgelöst, welches zum Muskel weitergeleitet wird. **C** MEP: Aufzeichnung des MEP durch Obeflächenelektroden am Zielmuskel. Bei dem MEP handelt es sich um ein Muskelsummissionsaktionspotential. Alle durch den transkraniellen Stimulus ausgelösten Potentiale tragen zur Entstehung des MEP bei (Siebner et al. 2007b)

Das Magnetfeld und dessen Stärke ist in einer Ringspule, wie sie bei der TMS verwendet wird, an mehrere Faktoren gekoppelt. Nach dem Gesetz von Biot Savart [Gleichung 1] hängt die Magnetfeldstärke, welche im Abstand  $r$  von der

Spule erzeugt wird, von dem durch die Spule fließenden Strom und der in der Spule befindlichen Windungszahl ab (Siebner et al. 2007a).

[Gleichung 1]

$$H = \frac{I * N}{2\pi r}$$

**H:** Magnetische Feldstärke [A/m]

**I:** Stärke des durch die Spule fließenden Stromes [A]

**N:** Windungszahl der Spule

**r:** Abstand zur Spule [mm]

Daraus lässt sich schließen, je weiter die Neuronen von der Schädeldecke entfernt sind, desto mehr Strom muss durch die Spulen fließen, um die Neuronen zu erregen. Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der Gesamtstärke des Magnetfeldes und dessen Änderungsgeschwindigkeit und der Gesamtstärke eines induzierten elektrischen Stromes im Gewebe (Kammer et al. 2003, Hallett 2007).

Die Grundlagen für das Verständnis über einen induzierten Strom beruhen auf den Experimenten von Faraday [Gleichung 2] aus dem Jahre 1831. Diese besagen, dass durch ein zeitlich und räumlich verändertes Magnetfeld ein ebenso zeitlich veränderliches elektrisches Feld erzeugt wird, welches eine Spannung U in einem Leiter induziert (Siebner et al. 2007a). Wobei, in dem Fall der TMS das im Schädel befindliche Gewebe als Leiter fungiert.



[Gleichung 2]

$$U = \frac{d\phi}{dt} = E \times 2\pi r$$

**U** = induzierte Spannung [V]

**dt** = zeitliche Veränderung

**dφ** = Veränderung der magnetischen Feldstärke/ magnetischen Flusses

**E** = induziertes elektrische Feldstärke

**r** = Radius des Leiters

Ein enorm positiver Effekt, welcher bei der TMS im Gegensatz zur direkten elektrischen Stimulation durch Einbringen von Reizelektroden hinzukommt, ist, dass das Magnetfeld nur unmerklich von der Kalotte, der Haut und von dem, das Gehirn umgebende Gewebe, abgeschwächt wird. Bei der Stimulation durch Reizelektroden ist es wichtig zu beachten, dass ein Strom durch das gesamte Gewebe (Knochen, Weichgewebe, Haut) fließt und dabei den gewebespezifischen ohmschen Widerstand überwinden muss, was eine hohe Reizintensität notwendig macht. Zudem stimuliert der durch das Gewebe fließende Strom ebenfalls die sensorischen Nervenendigungen, was durch die hohe Reizintensität Schmerzen beim Patienten hervorruft (Merton et al. 1980). Die nahezu schmerzlose und non-invasive Technik macht die TMS seit langem immer mehr zum alltäglichen diagnostischen Mittel der Wahl (Rossini et al. 1994, Rothwell 1997, Rossini et al. 2015).

### **5.2.1 Spulengeometrie**

Üblicherweise gibt es derzeit auf dem Markt fast ausschließlich flache einlagige Luftspulen in zwei verschiedenen Konfigurationen (Wendicke 2007). Dabei wird zwischen der einfachen Rundspule und der Doppelspule (auch Schmetterlings- oder „figure of eight“-Spule) unterschieden. Bei der Doppelspule handelt es sich

um zwei Rundspulen deren Ränder sich an einer Stelle berühren oder sogar überlagern (Sakai et al. 1997, Wendicke 2007).

Die Doppelspule ist in der Lage eine fokaliere Stimulation hervorzurufen (Kammer et al. 2003). Dies geschieht durch die Überlappung der Magnetfelder an dem Berührungspunkt der zwei Spulen. Dabei summieren sich die Magnetfelder der zwei Spulen an diesem Berührungspunkt, was einen höheren stimulativen Effekt auf das Gewebe bewirkt (Mills et al. 1992). Dieser Summationseffekt bleibt bei der einfachen Rundspule aus. Somit entsteht, im Gegensatz zur Doppelspule, keine Intensitätsspitze und das Magnetfeld hat entlang der Spule überall die gleiche Intensität (Kammer et al. 2003). Visualisiert kann man sich eine Schüssel vorstellen, wobei der Rand der Schüssel die maximale Intensität darstellt (Day et al. 1989, Kammer et al. 2003).

### **5.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen der TMS**

Ein Vorteil der TMS ist das sehr große Anwendungsgebiet. Da es kaum Kontraindikationen gibt, kann fast jeder Patient behandelt werden. Ausschließlich eine erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft, implantierte biomechanische Geräte – z.B. ein Cochleaimplantat – als auch intrakranielle Metallpartikel – z.B. intrakranielle Gefäßclips – führen zum definitiven Ausschluss einer Behandlung mit TMS. Als relative Kontraindikationen werden Schwangerschaften und Herzschrittmacher genannt (Buchner et al. 2005, Hajak et al. 2005, Siebner et al. 2007c). Eine Konsensuskonferenz legte klare Richtlinien fest, welches Zusammenspiel von Frequenz, Impulszahl und Intensität noch als unbedenklich gelten bei Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft (Wassermann 1998, Rossi et al. 2009).

Als klare Nebenwirkungen der TMS sind ausschließlich und nur wenige Stunden anhaltende Spannungskopfschmerzen aufgetreten (Siebner et al. 2007c). Zudem sind keinerlei unerwünschte Langzeitwirkungen weder beim Mensch noch in Tierversuchen bekannt (Liebetanz et al. 2003, Dwork et al. 2004).

## 5.4 Einsatzgebiet der TMS

Durch den Nutzen der TMS in der Diagnostik, Therapie und neurowissenschaftlichen Forschung ist diese aus der Welt der Medizin heutzutage nichtmehr wegzudenken (Wassermann et al. 2001, Wendicke 2007).

Der diagnostische Ansatz ist für die Neurologie so interessant, da nahezu jeder Muskel des menschlichen Körpers über die TMS angesteuert werden kann (Di Lazzaro et al. 1999). Daher kann über dieses Verfahren eine objektive Beurteilung des Bewegungsapparates erstellt werden (Di Lazzaro et al. 1999). Zudem ist die Magnetstimulation dank ihrer sehr hohen Sensitivität und der sehr einfachen Durchführbarkeit ein unabdingbares Mittel in der Diagnostik. So konnte die TMS vor allem bei Multiple Sklerose, Myelopathien und amyotropher Lateralsklerose das diagnostische Repertoire erweitern und alt eingesessene Techniken wie beispielsweise die transkranielle elektrische Kortexstimulation (TECS) ablösen, sodass diese keine Rolle mehr für die Basisdiagnostik spielen (Chen et al. 2008).

Im Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten der TMS kann eine Anwendung bei neurologischen oder psychiatrischen Krankheitsbildern unterschieden werden, siehe Tab. 1 (Wassermann et al. 2001, Ridding et al. 2007, Lefaucheur et al. 2014).

<i>Neurologische Krankheitsbilder</i>	<i>Psychiatrische Krankheitsbilder</i>
Multiple Sklerose	Tinnitus
Apoplex (Schlaganfall)	therapieresistente Depressionen
Epilepsie	Schizophrenie
Morbus Parkinson	Zwangs-/ Angststörungen und Manien
	Suchtbewältigung und Abhängigkeiten

Tab. 1 Einsatzgebiet der TMS:

Aufstellung der einzelnen Krankheitsbilder bei denen die TMS mit Erfolg angewendet wird (Ridding et al. 2007)

Dabei macht sich die Medizin neuroplastische Umstrukturierung zunutze, welche durch repetitive transkranielle Stimulation (rTMS) hervorgerufen werden (Hempel et al. 2003). Vor allem in den psychiatrischen Behandlungsbereichen (besonders bei Depressionen) gilt die rTMS weltweit als eine innovative Alternative zu herkömmlichen Behandlungsmethoden (Holden 2003).

Ursprünglich wurde versucht, bei der therapieresistenten Depression mittels der Elektrokrampftherapie (EKT), eine antidepressive Wirkung zu erzielen. Bei dieser Methode wird, mittels am Skalp angelegter Elektroden, ein generalisierter Krampfanfall induziert. Diese Behandlung wird heutzutage nur in einer Kurznarkose und unter Muskelrelaxation durchgeführt (Folkerts et al. 2003). Der daraus resultierende Gedanke zum Einsatz von TMS anstatt der EKT ist, dass eine gezielte Stimulation einzelner Hirnareale ausreichend ist, was eine Aktivierung des gesamten Gehirns mittels eines Krampfanfalls überflüssig macht (Bolwig 1984). Zudem ist das Verfahren mittels TMS im Gegensatz zur EKT eine nebenwirkungsfreies und sicheres Verfahren, da es bei der Anwendung von EKT zu Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten, vor allem im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses, kommt (Bridgers 1991, Ferbert et al. 1991).

Für diese Dissertation ist der Nutzen der TMS zur Regeneration des Gehirns nach einem Schlaganfall von größerer Bedeutung. Allein in Deutschland erleiden jährlich rund 260.000 Menschen einem Schlaganfall, wovon ca. 64% dauerhafte Einschränkungen in ihrem alltäglichen Leben hinnehmen müssen (Schlaganfall-Hilfe). Üblicherweise wird versucht, zu Verlust gegangene Fähigkeiten neu zu erwerben, um eine eigenständiges Leben zu gewährleisten. Dabei gehören bisher die Logopädie zur Sprachverbesserung und die Ergo- und Physiotherapie bei körperlichen Beeinträchtigungen, zur Standardprozedur nach einem Schlaganfall (Dobkin 2005).

Verschiedenste experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass das menschliche Gehirn nach einem Schlaganfall, welcher die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigt, die Fähigkeit behält, sich selbst neu zu strukturieren

(Ward et al. 2006). Vor allem in der ersten Phase nach dem Schlaganfall ist diese Neustrukturierung ausgeprägt (Dobkin 2005). Dabei wird angenommen, dass eine Überreizung des betroffenen Gebiets möglicherweise den zur Heilung notwendigen, neuroplastischen Umbau erleichtern und beeinflussen kann (Hagemann et al. 1998). Mehrere Studien haben nachgewiesen, wie diese nicht invasive Erregung des Gehirns durch TMS einen positiven Effekt auf die Wiederherstellung der motorischen Fähigkeiten bei Schlaganfallpatienten hat (Uy et al. 2003, Khedr et al. 2005, Takeuchi et al. 2005, Kim et al. 2006).

Auch in diesem neurologischen Einsatzgebiet hat sich gezeigt, dass die rTMS die neuroplastischen Umbauprozesse nach einem Schlaganfall unterstützen (Ziemann 2005, Lefaucheur 2006). Dabei spielen vor allem zwei Ansatzpunkte eine wichtige Rolle. Zum einen die Steigerung der Erregbarkeit der betroffenen Hemisphäre (Uy et al. 2003, Kim et al. 2006) und zum anderen die Hemmung der nicht betroffenen Hemisphäre, um eine Störung mit der betroffenen Hemisphäre zu verhindern (Takeuchi et al. 2005, Fregni et al. 2006a). Der zweite Ansatz beruht auf der Annahme, dass die Hemmung eines Motorkortexes die Erregbarkeit der kontralateralen Seite steigert (Gilio et al. 2003, Heide et al. 2006).

## **5.5 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)**

Anfangs konnte, technisch bedingt, bei der TMS nur ein Stimulus alle paar Sekunden abgegeben werden. Da vielversprechende Ergebnisse mit diesen Einzelimpulsen dargestellt werden konnten, war schnell ein großes Interesse vorhanden wie das Gehirn auf beispielsweise Doppelpulse oder gar mehrere direkt aufeinanderfolgende Stimuli reagieren würde (Pascual-Leone et al. 1994).

1989 erfolgte das technische Novum durch die Firma Magstim in England, Doppelpulse zu applizieren (Kujirai et al. 1993). Das Intervall des Doppelpulses konnte dabei frei gewählt werden (Kujirai et al. 1993). Anfang der 90'er Jahre wurden neue Stimulationsgeräte in den USA entwickelt, die es möglich machten, Reizsalven bis zu 60 Hz zu erzeugen (George et al. 1999). Um die Sicherheit zu erhöhen und die Spule vor Überhitzung zu schützen, musste ein Wasser-

Kühlsystem eingebaut werden. Mit dieser ergänzenden Methode der TMS wurden neue Einsatzgebiete in der Forschung und erstmals in der Therapie von neurologischen und psychischen Erkrankungen eröffnet (George et al. 1999, Wassermann et al. 2001), da eindeutige und über Minuten andauernde Effekte erzielt werden konnten (Pascual-Leone et al. 1994). Ein „Langzeit“-Effekt war bis dato eine verblüffende Neuheit (Pascual-Leone et al. 1991, Pascual-Leone et al. 1994).

Das Prinzip, auf dem die rTMS beruht, ist dasselbe, wie das bei der konventionellen TMS. Ein durch eine Spule fließender Strom erzeugt ein transientes Magnetfeld, welches eine elektrische Feldänderung im Gehirn induziert. Durch das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) wurde 1996 die rTMS so definiert: Bei der rTMS handelt es sich um mindestens zwei aufeinanderfolgende Stimuli mit einer Frequenz von mehr als einem Hz und einem konstanten Intervall zwischen den Stimuli (Wassermann 1998, Hallett et al. 1999). Reizintervalle bis zu einem Hz werden als serielle TMS bezeichnet (Brandt et al. 1997).

Wie die rTMS auf das Gehirn wirkt ist noch nicht genau bekannt. Diverse Studien belegten, dass verschiedene Frequenzen der Stimulation die Erregbarkeit im Stimulationsgebiet steigern oder hemmen können (Neumann-Haefelin et al. 2000). In Tierstudien, bei direkter Stimulation, zeigte sich, dass für die Hemmung  $\gamma$ -Aminobuttersäure Typ A (GABA-A) -Rezeptoren und für gesteigerte Erregbarkeit Glutamat-Rezeptoren die entscheidende Rolle spielen, welche durch die unterschiedlichen Frequenzen der Stimulation angesprochen werden (Qü et al. 1998, Benali et al. 2008). Durch die rTMS konnten die ausgelösten Effekte verlängert und für eine bestimmte Zeit nach Beendigung der Stimulation nachgewiesen werden (Cash et al. 2008).

Für diese Dissertation ist vor allem die Doppelpulstechnik mit sehr kurzen Interstimulus Intervallen (IPI) (1-1,5 ms) von Bedeutung. Durch Veränderung der IPI kann sowohl eine hemmende Wirkung durch GABA-A Rezeptoren eines Gehirnareals als auch eine enthemmte Wirkung erzeugt werden (Hensch et al.

2005). Dieser enthemmte Mechanismus wird ausgelöst durch eine Herabsetzung der GABA-A Rezeptorfunktion (Neumann-Haefelin et al. 2000) oder eine Steigerung der Glutamat Ausschüttung (Qü et al. 1998).

Jedoch können TMS-Protokolle mit zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Stimuli weitere neurale Veränderungen auslösen. Beispielsweise kann ein erster Stimulus einen sehr schnell darauffolgenden Stimulus, also Stimuli mit einem sehr kurzen IPI, blockieren. Dies bedeutet, technisch gesehen, dass der erste Stimulus ein MEP auslöst, jedoch beim zweiten Stimulus eine so starke Hemmung auftritt, dass kein MEP zu verzeichnen ist. Dieses Phänomen wird auch als Kurzintervall-Intrakortikale Hemmung (SICI) bezeichnet (Kujirai et al. 1993). SICI beschreibt einen Umstand, welcher durch postsynaptische GABA-A-Rezeptoren in unmittelbarer Nähe zum angesprochenen Areal ausgelöst wird (Di Lazzaro et al. 1998). Physiologisch rührt dieser Effekt daher, dass die GABA - ausschüttenden Neuronen eine niedrigere Reizschwelle haben. Somit reicht bei einem Doppelpuls ein unterschwelliger erster Stimulus (Konditionierungsstimulus), um eine so stark hemmende Wirkung im Gehirn zu erzeugen, dass ein zweiter, kurz darauf folgender, überschwelliger (IPI 2ms) Stimulus kein oder ein niedrigeres MEP auslöst (Kujirai et al. 1993, Chen et al. 1998). Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass aufgrund des geringen IPI nur der Gesamteffekt sichtbar gemacht werden kann. Das bedeutet, es kann nur gesagt werden, ob generell eine hemmende oder stimulierende Wirkung auftritt. Dies wird deutlich, wenn betrachtet wird, dass die SICI mit einem IPI von ~2 ms bei unterschwelligem Konditionierungsimpuls und überschwelligem zweiten Stimulus nur bei gesunden Probanden auftritt (Kujirai et al. 1993). Bei Schlaganfallpatienten konnte auf der nicht betroffenen Gehirnseite gezeigt werden wie mit der gleichen Art des Doppelpulses eine erhöhte Erregbarkeit des Gewebes, also ein Ausbleiben der SICI, ausgelöst wurde (Bütefisch et al. 2003). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der IPI auf 1.0-1,5 ms, 2,5-3,0 oder mehr als 4,5 ms die Muskelantwort um einiges erhöht hat, also eine Kurzintevall Intrakortikale Förderung (short intracortical facilitation; SICF) stattfand (Tokimura et al. 1996).

Es konnte jedoch zu der GABA-A assoziierten SICI zusätzlich noch eine Langintervall-Intrakortikale Hemmung (LICI), welche durch postsynaptische GABA-B-Effekte ausgelöst wird, nachgewiesen werden (McDonnell et al. 2006). Dieser Zustand kann circa 150 ms andauern und wird „Stille Zeit“ genannt (McDonnell et al. 2006, Müller-Dahlhaus et al. 2008). Zur Entschlüsselung der genauen physiologischen Abläufe, welche zu einer Hemmung nach Stimulation führen, wurden spezielle TMS-Protokolle mit pharmakologischen Studien kombiniert (Zur Übersicht (Paulus et al. 2008)). Lange wurde nicht überprüft, ob sich der „Stille Zeit“ (silent Period SP) eine Post-LICI-Phase (100-200 ms) anschließt, in der die Enthemmung vorherrscht und somit eine erhöhte Erregbarkeit auftritt (Cash et al. 2010). Diese wird auch „Späte Kortikale Enthemmung“ (late cortical disinhibition (LCD)) genannt. Physiologisch entsteht die LCD durch eine Aktivierung der präsynaptischen GABA B Rezeptoren, welche wiederum die inhibitorische Neurotransmitterausschüttung vermindern und somit die Aktivierung der hemmenden postsynaptischen Rezeptoren einschränken (Cash et al. 2010). Zuerst kamen durch die Studien von Valls-Scole et al. 1992, und Wassermann et al. 1996b, die Vermutungen auf, dass es eine Tendenz zu einer erhöhten Erregbarkeit gibt, welche nach 200ms eintritt. Beide Studien konnten jedoch nur kaum signifikante Ergebnisse vorweisen.

Früh hat Jones et al. 1996 aus dem bis dato vorhandenen Wissen folgendes beschrieben: „Aus struktureller Sicht war nutzungsabhängiges, dendritisches Wachstum gefolgt von dendritischer Knospung und Veränderungen der spezifischen Struktur synaptischer Verbindungen“. Dies spricht für eine durch TMS induzierte Plastizität des Gehirns (Jones et al. 1994, Jones et al. 1996, Assenmacher 2010). Mit diesen Überlegungen wurden weitere Methoden gesucht die Erregbarkeit des Gehirns weiter zu steigern und es somit zu enthemmen.



## **5.6 Verschiedene Methoden zur Enthemmung (Disinhibition) der kortikospinalen Erregbarkeit**

Cash et al. 2016, gehen davon aus, dass enthemmende Effekte der LCD, welche durch unterschiedliche IPI ausgelöst werden können, einen stark positiven Effekt auf die Induktion der Plastizität des menschlichen Gehirns haben. Durch diese Annahme entwickelte Cash et. al. ein bestehendes TMS Protokoll, namens iTMS, zur Enthemmung der kortikalen Erregbarkeit weiter. Dieses Protokoll ist als Disinhibition Stimulation (DIS) bekannt (Cash et al. 2009, Cash et al. 2016). Das iTMS-Protokoll wurde von Thickbroom et al 2006 eingeführt (siehe Text unten). Die Arbeitsgruppe um Thickbroom ging von der Hypothese aus, dass ein TMS Protokoll mit gepaarten Pulsen mit einer Periodizität der ausgelösten I-Wellen, einen direkten Einfluss auf die synaptische Plastizität haben kann (Thickbroom et al. 2006).

Ein weiterer interessanter Ansatz zur Enthemmung der kortikospinalen Erregbarkeit und somit zur Förderung der neuronalen Plastizität ist die Therapie mittels Bewegungsvorstellung (Motor Imagery, MI) (Pekna et al. 2012). Allgemein gibt es zwei MI Strategien. Die kinästhetische MI (kMI) und die visuelle MI (vMI). Bei Ersterer handelt es sich primär um die Vorstellung des Gefühls, welches bei der Bewegungsausübung erzeugt wird. Bei der visuellen MI soll der Patient sich vorstellen, sich selbst zu sehen während der Bewegungsausübung (Hall et al. 1985).

### **5.6.1 Disinhibition Stimulation (DIS)**

Cash et al. hat in mehreren Studien (Cash et al. 2009, Cash et al. 2010, Cash et al. 2011, Cash et al. 2013, Cash et al. 2016) die Auswirkungen von Doppelpuls-TMS auf die Erregbarkeit des Gehirns dargestellt. Als Grundlage für diese Studien war die Annahme, dass durch die verschiedenen rTMS Protokolle eine Steigerung (Pascual-Leone et al. 1994) oder eine Herabsetzung (Wassermann et al. 1996) der kortikalen Erregbarkeit erzielt werden kann. Neuere Ansätze, wie die Theta-burst Stimulation (TBS) (Huang et al. 2005) oder die Paired-associative Stimulation (PAS) (Stefan et al. 2000), konnten zeigen, dass sowohl durch

zeitabhängige als auch ratenabhängige TMS Protokolle die Induktion von Plastizitätsmechanismen verstärkt werden kann (Fitzgerald et al. 2006, Thickbroom 2007, Cash et al. 2009).

Wie bei dem bereits angesprochenen iTMS-Protokoll kann die Doppelpuls-TMS ebenfalls dazu genutzt werden, das neuronale Netzwerk direkt anzusprechen und seine Erregbarkeit zu steigern. So kann ein erster überschwelliger Puls eine transsynaptische Aktivierung der korticospinalen Bahnen durch erregende kortikale Interneuronen auslösen. Hierbei werden I-Wellen erzeugt, welche eine Periodizität von  $\sim 1.5$  ms haben (Ziemann et al. 2000). Mit einem zweiten Puls bei einer IPI von  $\sim 1,5$  ms, können diese, durch den ersten Puls erzeugten I-Wellen beeinflusst werden, was, im Gegensatz zu Doppelpulsen mit einer anderen Periodizität, zu einer sichtbaren Steigerung der Amplituden der generierten MEPs führt (Hanajima et al. 2002). Wobei die größten Ausschläge interindividuell bei 1,1 bis 1,5 ms nachgewiesen wurden (Ziemann et al. 1998). Somit kann der Effekt der SICI durch eine Änderung der Stimulusintensität (überschwelliger Stimulus) und einer Änderung der Zeit (IPI) aufgehoben werden. Es besteht also eine erhöhte Erregbarkeit und somit eine SICF (Cash et al. 2009).

Cash et al. untersuchten 2010 mittels drei Experimenten sehr detailliert den zeitlichen Verlauf von erregenden und hemmenden Ereignissen während und nach der LICI. Dabei wurde als Maß für die kortikomotorische Erregbarkeit die Amplitude der MEP und die Dauer der LICI / SP als Maß der postsynaptischen Hemmung genutzt. Dabei gingen sie von der Annahme aus, dass es eine Periode gibt, in welcher die Erregung/Disinhibition überwiegt. Erwartungsgemäß konnte eine Reduktion der MEP, welche mit der LICI korrespondiert, erwiesen werden. Besonders stark war diese bei 100-150 ms IPI. Die Amplitude vergrößerte sich ab circa 180 ms erneut. Eine signifikante Steigerung der Amplitude fand bei 190, 200, 210 ms IPI statt (Cash et al. 2010). Insgesamt konnte eine erhöhte Erregbarkeit, eine „Späte kortikale Disinhibition“ (LCD), im Bereich von 190 bis 250 ms generiert werden (Cash et al. 2010, Cash et al. 2016). Interessant zudem ist, dass während der LCD die SICF eine erhöhte Erregbarkeit kortikaler Strukturen aufweist (Cash et al. 2008, Cash et al. 2010, Cash et al. 2016). Diese

Verschiebung in Richtung einer kortikalen Enthemmung erleichtert die Neuroplastizität, welche als eine Langzeitpotenzierung (LTP) der kortikalen Erregbarkeit des motorischen Systems erkennbar ist (Cash et al. 2016).

Neurophysiologisch betrachtet sind vermutlich presynaptische GABA-B-Rezeptoren für die LCD verantwortlich (Cash et al. 2010). Diese GABA-B-Rezeptoren sitzen präsynaptisch auf den hemmenden GABA-ausschüttenden Interneuronen und begrenzen die weitere Ausschüttung des Transmitters (Deisz 1999). Für diesen Wirkmechanismus müssen die präsynaptische Hemmung und die postsynaptische GABA-B-Rezeptor Aktivierung zeitlich voneinander abweichen (Chu et al. 2008). Es konnte in zellulären Studien gezeigt werden, dass die präsynaptische Wirkung die postsynaptische überdauert und daher die LCD entstehen kann (Deisz 1999).

Mit dem Wissen über SICF und LCD hat Cash et al. (Cash et al. 2016) das iTMS Protokoll weiterentwickelt, in welchem die Stimulusdubletten nun anhand der LCD in Reihe geschaltet wurden. Dabei wurden individuelle IPI einer Stimulusdublette (1.1 – 2.3 ms in 0.2 Schritten) und individuelle Interdublette Intervalle (IDI) zwischen 200 – 250 ms verwendet. Dieses Protokoll wird als Disinhibitionsstimulation (DIS) bezeichnet. Es kann in sehr kurzer Zeit (~1 min) mit insgesamt nur 48 Stimuli durchgeführt werden. Eine solch kurze Anwendungsdauer macht das Protokoll sehr zugänglich und attraktiv für klinische Anwendungen. Dabei löst es eine LTP-ähnliche Plastizität der kortikalen Erregbarkeit aus (Cash et al. 2016). Jedoch wurde dieses exogene TMS-Protokoll ausschließlich in Ruhe durchgeführt, bisher ohne Übungen, welche der physikalischen Praxis ähneln.

Somit wird klar, dass die TMS durch verschiedene Protokolle dazu in der Lage ist eine Hoch- oder Herabregulierung der kortikalen synaptischen Plastizität zu erzeugen, mit dem grundsätzlichen Ziel, die funktionellen Schädigungen bei neurologischen Störungen zu beheben oder zumindest zu verbessern.

### 5.6.2 Motor-Imagery (MI)

Die „Motor Imagery“ oder auch „Mental Practice“ genannt, ist ein Trainingsverfahren, bei dem die Vorstellung einer Bewegung, ohne direkte Ausführung dieser, dazu dient, die motorische Leistung zu erhöhen (de Vries et al. 2011). Anders ausgedrückt ist die MI eine imaginäre Bewegungsausführung mit der spezifischen Absicht, diese Bewegung gezielt zu verbessern (Mulder et al. 2005), was durch mehrere Studien sowohl bei gesunden Menschen (Driskell et al. 1994) als auch bei Schlaganfallpatienten (Page et al. 2009) bewiesen werden konnte. Auch konnten diese Studien zeigen, dass die reine Vorstellungskraft größtenteils dieselben Gehirnareale und Strukturen auf ähnliche Art und Weise aktiviert wie die eigentliche Ausführung dieser Bewegung (Decety 1996, Jeannerod 2001). Auch besteht eine Korrespondenz im zeitlichen Bezug. Die Vorstellung der Bewegung dauert etwa genauso lange wie die definitive Ausführung dieser Bewegung (Decety 1996).

MI ist für die Rehabilitation von Schlaganfallpatienten deshalb so interessant, weil sie in allen Phasen der Genesung angewandt werden kann (Bauer et al. 2015a). Es können Übungen und Aufgaben wiederholt durchgeführt werden, obwohl die eigentliche physische Ausführung aufgrund der motorischen Schädigung unmöglich ist (de Vries et al. 2011). Dabei haben die Wissenschaftler den neurophysiologischen Grundgedanken, dass die MI durch die Aktivierung der geschädigten Gehirnareale eine Restitution und Neuverteilung der Gehirnaktivität anregt, wie bei der Plastizität, was die Genesung des motorischen Systems begünstigt (Ietswaart et al. 2011). Verschiedene „Neuroimaging“-Studien, kombiniert mit physischen Übungen, konnten eine kortikale funktionelle Reorganisation, welche mit der Wiederherstellung von Handfunktionen einhergeht, bei Patienten mit akutem oder chronischem Schlaganfall beschreiben (Nelles et al. 2001, Jang et al. 2003, Sharma et al. 2006). Zu beweisen galt nun, dass MI alleinig einen Einfluss auf die Reorganisation des Gehirns hat. Hierfür konnten Butler et al. 2006, und eine Kleingruppenstudie von Page et al. 2009, den entsprechenden Hinweis liefern. Sie berichten von einer Änderung der kortikalen Aktivität des primären und prämotorischen

Parietalbereichs bei chronischen Schlaganfallpatienten, welche zehn Wochen ein MI-Training vollzogen. Neben dem neurowissenschaftlichen Ansatz wird auch ein psychologischer Ansatz zur positiven Beeinflussung der Heilung angenommen. Dabei ist der Patient überzeugt, er habe Kontrolle über seine Heilung und den Grad der motorischen Genesung (Bonetti et al. 2008). Der genaue Einfluss auf die Rehabilitation ist jedoch noch unklar. Es wird vermutet, dass überzeugte Patienten mehr Engagement in den Übungen zeigen oder etwa spontan MI-Übungen ausüben. Diese Hypothesen konnten nicht definitiv unterstützt werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der MI ist die ereignisbezogene Desynchronisation (ERD) des Beta-Rhythmus (12,5-30 Hz) des Gehirns, was normalerweise circa 2 s vor Ausführung einer bewussten Bewegung geschieht (Pfurtscheller et al. 1997). Hierbei wird durch die Bewegungsausführung oder durch die MI die Amplituden der Oszillation herabgesetzt (Formaggio et al. 2010). Um dieses Muster zu erzeugen eignet sich die kMI besser als die vMI, da für die kMI klar nachgewiesen wurde, dass vor allem das sensomotorische Areal der auszuführenden Bewegung angesprochen wird (Neuper et al. 2005). Während der vMI zeigte sich kein räumliches Muster (Neuper et al. 2005). kMI löst somit eine räumliche und zeitliche Modulation aus. Diese imaginär erzeugte Modulation gibt die Veränderung der Gehirnaktivität bei der normalen Bewegungsausführung wieder (Clark et al. 2004).

Die ERD führt zu einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit während der MI (Saito et al. 2013). Diese ist jedoch nicht so hoch wie bei der direkten Bewegungsausführung (Saito et al. 2013). Jedoch konnte die ERD in Kombination mit neuromuskulärer Elektrostimulation erhöht werden (Saito et al. 2013). Das führte weitergehend dazu, dass die kortikale Erregbarkeit ebenfalls weiter gesteigert wurde und ein ähnliches Level erreicht wie bei willkürlichen Bewegungsausführung (Saito et al. 2013).

Neurophysiologisch konnten die durch MI ausgelösten Vorgänge zur erhöhten Erregbarkeit sowohl auf GABA-A also auch auf GABA-B assoziierte intrakortikale Prozesse zurück geführt werden (Takemi et al. 2013, Chong et al. 2017). Somit

kann auch durch die MI eine Enthemmung der kortikalen Erregbarkeit erzeugt werden, was zu einer Förderung der neuronalen Plastizität führt. Womit ebenfalls ein Ansatz dafür gegeben ist, eine verbesserte Genesung nach Hirnschädigungen zu erreichen. Jedoch konnten diese Prozesse zur Disinhibition meist nicht die durchgeführte Intervention überdauern und somit ein Langzeiteffekt ausgelöst werden (Stinear et al. 2006, Mrachacz-Kersting et al. 2012).

Da gezeigt wurde, dass MI alleine einen geringeren Effekt hat als in Kombination mit funktionellem Training, also wirkliche physischer Ausführung (Zimmermann-Schlatter et al. 2008), liegt der Schluss nahe, eventuelle Kombinationen aus endogenen und exogenen Enthemmungen zu kombinieren, um eine verbesserte kortikale Erregbarkeit zu erreichen (Kraus et al. 2018) und somit die Plastizität des Gehirns auf verschiedene Arten effizient zu stimulieren und aktiv zu unterstützen.

## **5.7 Fragestellung**

Während der Vorstellung einer Bewegung (motor imagery, MI) erhöht sich die kortikospinale Erregbarkeit, d.h. die Muskelantwort nach einem externen Impuls über dem korrespondierenden motorischen Kortex. Diese erhöhte Erregbarkeit hält jedoch nicht nach der Bewegungsvorstellung an.

In der vorliegenden Studie soll MI mit einem repetitiven, disinhibierenden Protokoll transkranieller magnetischer Stimulation (DIS) des korrespondierenden motorischen Hirnareals kombiniert werden, um die folgenden Fragen zu beantworten.

- Führt die Kombination aus MI und DIS zu stärkeren Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit als jede der Interventionen allein?
- Halten diese Effekte nach der Interventionsperiode in Sinne einer plastischen Veränderung an?
- Gibt es einen Dosis-Effekt der Intervention (48 vs. 480 Impulse)?

## **6 Material und Methoden**

### **6.1 Probandenkollektiv**

Die vorliegende Studie wurde von der „Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen“ mit der Antragsnummer 446/2014B02 geprüft und genehmigt. Zudem wurde die Studie im Einklang mit der neuesten Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die ausgesuchten Probanden waren alle volljährig. Eine mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Studie, Risiken und der anonymisierten Verwendung mit unbegrenzter Speicherung der Daten wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung dokumentiert.

#### **6.1.1 Probanden**

Insgesamt nahmen 15 Probanden an der Studie teil. Die sieben weiblichen (46,66%) und acht männlichen (53,33%) Teilnehmer waren zwischen 20 und 30 ( $26,13 \pm 2,75$ ) Jahre alt. Alle 15 Teilnehmer vollzogen die vier angesetzten Interventionen und konnten so für die weitere Datenanalyse verwendet werden.

Für diese Studie bekamen die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 12 Euro pro Stunde. Die Teilnehmer wurden über einen bereits vorhandenen E-Mail-Verteiler und über eine eigens für Probanden erstellte Gruppe („Versuchspersonenbörse Tübingen“) in einem sozialen Netzwerk gesucht.

#### **6.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien**

Um an dieser Studie teilnehmen zu dürfen, mussten die Probanden Rechtshänder sein. Um dieses Merkmal zu verifizieren, wurden ausschließlich Probanden in die Studie aufgenommen, welche durch den gekürzten „Edinburgh Handedness Inventory“- Fragebogen (Oldfield 1971) (EDHI) als Rechtshänder identifiziert wurden. In diesem Fragebogen wird anhand zehn alltäglicher

Tätigkeiten, wie schreiben, malen, Zähne putzen, etc., überprüft, welche Hand der Proband bevorzugt benutzt.

Zur Dokumentation und zur Ermittlung der Ein-/Ausschlusskriterien musste jeder Proband vor der ersten Messung einen Anamnesebogen ausfüllen. In diesem Bogen wurden sowohl der körperliche und geistige Zustand des Teilnehmers erfragt als auch ob Drogen oder Medikamente eingenommen werden. Die Einnahme von Drogen oder neuropharmakologischen Medikamenten, führten zum Ausschluss aus der Studie.

Für eine Teilnahme war es notwendig, dass gegenwärtig keine neurologischen, psychologischen und/oder andere Kontraindikationen für TMS (Rossi et al. 2009) vorliegen oder in der Vergangenheit vorlagen.

Des weiteren gehören schwerwiegende chirurgische Eingriffe und Implantate im Kopf-Hals-Bereich sowie Schrittmacher zu den Ausschlusskriterien dieser Studie.

Unter strenger Einhaltung dieser Kriterien konnte sichergestellt werden, dass ein Probandenpool mit homogenen Merkmalen bezüglich Aufmerksamkeitsleistung, Lateralisierung der Hirnfunktionen und Leistungsvermögen in die Studie aufgenommen wurde.

## **6.2 Studiendesign**

### **6.2.1 Durchführung der Studie**

Während der Studie musste jeder der 15 Probanden an vier Sitzungen teilnehmen. Die einzelnen Messungen wurden in einem Abstand von mindestens 48h erfasst, um Übertragungseffekte der vorherigen Messung auszuschließen. Die Sitzungen an sich unterschieden sich ausschließlich in dem Interventionsteil und waren wie folgt aufgebaut (s. Abb.2):



Vor jedem Versuchstag musste eine Einverständniserklärung unterzeichnet werden. Die Teilnehmer sollten sich anschließend auf einen bequemen Stuhl mit Armlehnen setzen. Die Unterarme wurden von der Armlehne unterstützt und die Handgelenke sollten frei und komplett entspannt sein. Zudem erfolgte der Hinweis an den Probanden, dass er während des gesamten Versuchs aufmerksam, mit geöffneten Augen und möglichst entspannt, ohne Bewegung, verharren soll.

Darauffolgend wurde eine Vorbereitungsphase durchgeführt. In dieser Phase wurden die Ag/AgCl Elektroden für Elektroenzephalografie (EEG) (BrainCap für TMS, Brainproducts GmbH, Germany) und die Ag/AgCl selbstklebenden Ambu Neuroline 720 Nass-Gel-Elektroden (Ambu GmbH, Germany) für die Elektromyografie (EMG), Elektrookulografie (EOG) und Elektrokardiografie (EKG) an den Teilnehmern angebracht. Über Verstärker, „BrainAmp ExG Amplifier“ (Brainproducts, Germany), wurden diese mit einem Computer zur Aufzeichnung der Daten verbunden. Eine genauere Beschreibung der Positionen der Elektroden folgt in Kapitel 5.4.2. Nach korrekter Positionierung der Elektroden wurde eine Messung im Ruhezustand aufgezeichnet.

Anschließend musste das gesamte System für die Interventionen individuell auf den Probanden angepasst werden. Zu den Kalibrierungsmaßnahmen gehörten die „Hotspot“-Suche, Bestimmung des „Rest-Motor-Threshold“ (RMT), IPIs und des IDIs. Eine detaillierte Schilderung zum Ablauf der Kalibrierung wird in 5.5 erläutert.

Nach Abschluss der Kalibrierungsphase folgten die Vormessungen des eigentlichen Studienblocks. Hierzu gehörten fünf Aufzeichnungen, die eines dreiminütigen EEG im Ruhezustand, der Input-Output Kurve (I/O), der F-Wave und das Erstellen einer Cortical Map.

Den Vormessungen folgend wurden die Interventionen durchgeführt. Die Dauer der Interventionen betrug ca. 15 Minuten für MI/DIS<sub>10</sub>, DIS<sub>10</sub>, MI<sub>10</sub> und ca. anderthalb Minuten für MI/DIS. Die drei 15-minütigen Interventionen beinhalteten jeweils vier Durchläufe (Runs), welche jeweils aus 15 Wiederholungen (Trials)

bestanden. Dabei wurden in den 4 Runs und in toto 60 Trials, 240 Doppelpulse abgegeben, wodurch der Proband während der Durchführung dieser Interventionen 480 Stimuli erhielt. Der Ablauf der MI/DIS-Intervention unterschied sich darin, dass nur ein Run mit sechs Trials, sprich 24 Doppelpulsen und daher 48 Stimuli, ausgeführt wurde. Dies erklärt auch die zeitliche Differenz zwischen den einzelnen Interventionen.

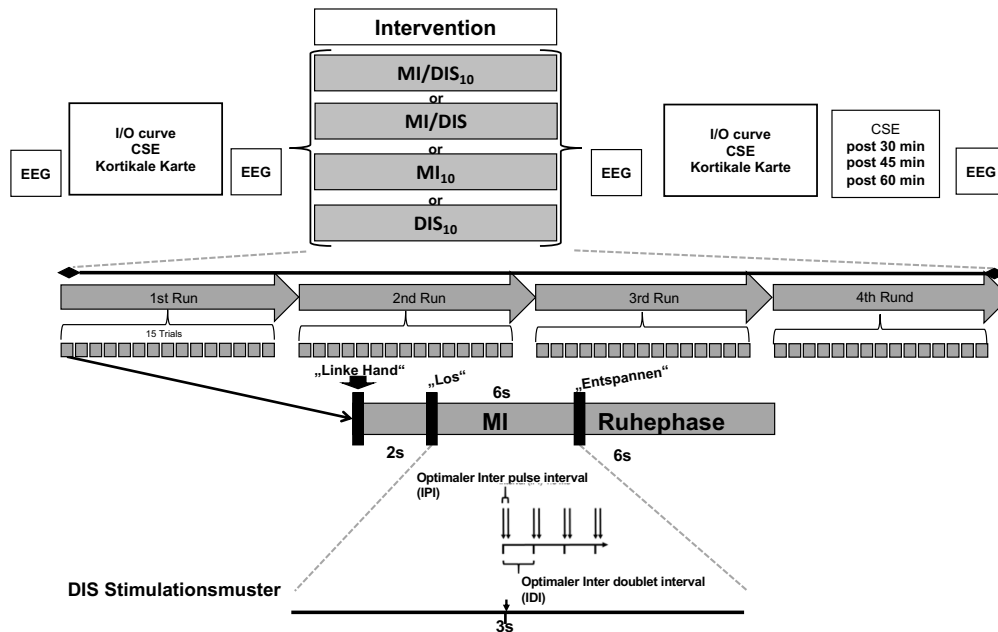


Abb. 2 Studiendesign

Folgende Messungen wurden durchgeführt: Vor und nach der Intervention EEG, Input-Output Kurve, TEP, Kortikale Karte und die Interventionen. Messungen in demselben Kasten ohne Zeitangabe wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Jede Intervention besteht aus 4 Durchläufen (Runs) mit je 15 Wiederholungen (Trials). Jeder Trial wird von einem akustischen Signal „Linke Hand“ eingeleitet. Das Signal „Los“ zeigt dem Probanden an, dass er sechs Sekunden die MI durchführen soll und nach drei Sekunden wird die TMS mit optimaler IDI und IPI ausgelöst. In der Ruhephase, welche durch „Entspannen“ beginnt, soll der Proband 6s ohne Muskelregung und MI entspannt sitzen.

Der Aufbau eines Trials sah wie folgt aus: Auf einem, vor den Patienten aufgestellten Bildschirm, erschienen die Worte „Linke Hand“, welche gleichzeitig von einer Computerstimme deutlich hörbar gesprochen wurden, was den Probanden darauf aufmerksam machen sollte, dass der nächste Trial begonnen hat. Zwei Sekunden später ertönte das Wort „Los“, was den Probanden aufforderte, MI durchzuführen. Es folgte eine Messzeit von sechs Sekunden, in

welcher nach drei Sekunden die DIS appliziert wurde. Das Signal „Entspannen“ induzierte eine ebenfalls sechssekündige Ruhephase, in welcher der Proband ruhig und entspannt verharren sollte, bis der Zyklus wieder von vorne begann (Gharabaghi et al. 2014, Vukelić et al. 2015a, Gharabaghi 2016, Royter et al. 2016).

Hiernach folgten Nachmessungen, welche im Prinzip aus denselben vier Messungen wie die Vormessungen bestanden. Zusätzlich wurden weitere CSE Messungen 30, 45 und 60 Minuten nach Beendigung der Intervention durchgeführt.

Sowohl die Vor-/Nachmessungen als auch die Interventionen wurden in einer randomisierten Reihenfolge durchgeführt. Die gesamte Studie wurde als doppelt verblindete Studie entworfen. Aus diesem Grund sind die Interventionen von einer zweiten unabhängigen Person des Instituts und ohne Beisein des Studienleiters durchgeführt worden.

## **6.3 Software**

### **6.3.1 MatLab**

Als Steuerungssoftware dieser Studie kam MatLab (MathWorks, USA) Version 2016a zum Einsatz. Hierfür wurde ein eigens geschriebenes und auf die Studie angepasstes Skript verwendet. Diese Software wurde mit einem MagPro-R30 (MagVenture, Germany) verbunden, wodurch jede Messung und Stimulation gestartet werden und die Signale von EEG, EMG etc. rückläufig über „BrainAmp ExG Amplifier“ (Brainproducts, Germany) aufgezeichnet und grafisch wiedergegeben werden konnten.

### **6.3.2 Localite**

Dieses Programm diente der Orientierung der Spule im Raum in Bezug auf einen Referenzpunkt am Kopf des Patienten, welcher mit einem Stirnband am Kopf

befestigt wurde. Zudem dient es der detaillierten Aufzeichnung des Punktes, an dem ein Stimulus abgegeben wurde. Letzteres war zur Erstellung einer kortikalen Karte oder zum Auffinden des Hotspots von äußerster Relevanz. Hierfür wurde die Localite-Version 3.0.1 verwendet.

## **6.4 Physiologische Messungen**

### **6.4.1 Elektroenzephalografie (EEG) im „Resting State“**

Während der Aufzeichnung der EEG erhielt der Proband die Anweisung ein Kreuz, welches vor ihm auf einem Bildschirm erschien, fest zu fokussieren. Insgesamt sollte eine entspannte, möglichst bewegungsfreie Haltung eingenommen werden.

Zur Aufzeichnung der Gehirnaktivität wurden Ag/AgCl Elektroden (BrainCap für TMS, Brainproducts GmbH, Germany) mit DC Verstärkern und Antialiasing-Filter (BrainAmp, Brainproducts GmbH, Germany) verwendet. Eine durchgehende Aufzeichnung fand über 64 Elektroden statt. Dabei wurde die AFz-Elektrode als Erde genutzt und die FCz als Referenzelektrode. Die weiteren Ableitungselektroden (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, Iz, FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, FT9, FT10, TP9, TP10, F1, F2, C1, C2, P1, P2, AF3, AF4, FC3, FC4, CP3, CP4, PO3, PO4, F5, F6, C5, C6, P5, P6, AF7, AF8, FT7, FT8, TP7, TP8, PO7, PO8, Fpz, CPz, POz, Oz) sind wie in Abb3 Angeordnet.

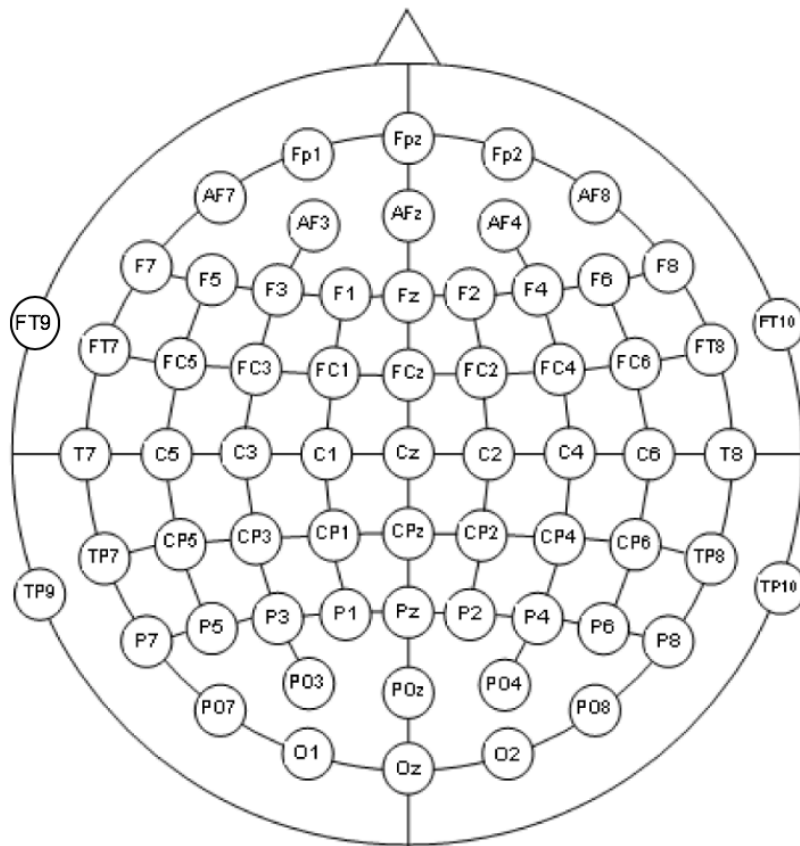


Abb. 3 Anordnung der Ag/AgCl EEG-Elektroden:

AFz als Erde, FCz als Referenz und 64 Ableitungselektroden im 10-20 System.

Für eine aussagekräftige Messung wurde die Impedanz der Haut vor jeder Messung geprüft und auf unter 10 k $\Omega$  reduziert. Das EEG Signal wurde in einer 5 Hz Frequenz digitalisiert und in einem Bereich von 0.16–1000 Hz über einen Bandpassfilter gespeichert. Um Störgeräusche in den Datensätzen zu verhindern wurde jede mögliche Störquelle, wie z.B. Handys, entfernt (Kraus et al. 2016c).

Ein elementarer Baustein für die Studie ist der Nachweis, dass die Probanden die Bewegungsvorstellung wirklich durchgeführt haben. Zur präzisen Kontrolle wurde während der gesamten Intervention ein EEG durchgeführt. Dabei wurde während den Interventionen die Frequenzen des Gehirns (0.16- 1000 Hz) aufgezeichnet und die dort spezifisch gemessenen Amplituden wurden in eine

„Power“-Angabe transformiert. Das digitale Signal wurde mittels schneller Fourier Transformation in Frequenzbereiche zerlegt und analysiert. Es wurde die Powerdifferenz zwischen der MI-OFF (Ruhephase) und der MI-ON Phase verglichen. Ein Absinken der Beta Power spricht für eine event- related Disinhibition und somit eine Ausführung der MI.

#### **6.4.2 Elektromyografie (EMG)**

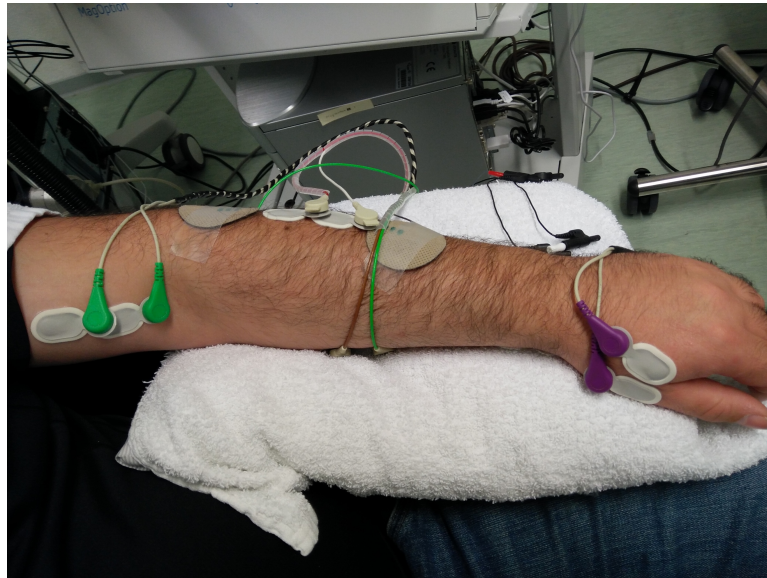
Insgesamt wurden die Aktivitäten von sechs Muskeln aufgezeichnet. Am rechten Arm wurde mit dem M. extensor digitorum communis (EDC) und dem M. interosseus dorsalis I (FDI) aufgezeichnet. Die restlichen vier Muskeln wurden mit dem EDC, FDI, M. biceps brachii (BB) und dem M. flexor carpi radialis (FCR) an der linken Hand lokalisiert. Die einzelnen Muskelaktivitäten wurden mit Ag/AgCl selbstklebenden Ambu Neuroline 720 Nass-Gel-Elektroden (Ambu GmbH, Germany). Auf jedem Muskelbauch wurden je zwei dieser Elektroden in einem Abstand von ca. 1,5 cm aufgeklebt (Zipp 1982)(s. Abb 4).

Zu den sechs Muskeln wurden die Herzschlagrate (EKG) und die Augenaktivität (EOG) aufgezeichnet. Die Elektroden zur Ableitung des EKGs wurden oberhalb der rechten Clavicula und knapp unterhalb des Sternums platziert. Außerdem konnte die Augenaktivität durch je eine Elektrode unterhalb des rechten Auges und oberhalb des linken Auges bestimmt werden.

Als Erdung für alle Elektroden wurde eine Ground-Elektrode auf dem Olecranon angebracht.

Wie beim EEG wurde versucht, die Impedanz der Haut auf unter 10 k $\Omega$  zu reduzieren. Hierzu wurde die Haut mit Alkohol entfettet und abgestorbene Hautschuppen mit einem abrasiven Gel von der Oberfläche entfernt. Das EMG Signal wurde ebenfalls, wie beim EEG über einen „BrainAmp ExG Amplifier“ (Brainproducts, Germany) verstärkt, gefiltert (0.16–1000 Hz) und digitalisiert (Frequenz 5 kHz).

Dabei lag das Augenmerk auf den motorisch evozierten Potentialen (MEP) des EDC der linken Hand.



*Abb. 4 Positionierung der EMG-Elektroden am Beispiel der linken Hand*

## **6.5 TMS-Aufbau und Voreinstellungen**

In diesem Versuchsaufbau wurde ein MagPro-R30 mit einem MagOption (MagVenture, Germany) verbunden. Über eine Schmetterlingsspule (MCF-B70, MagVenture, Germany) konnten biphasische Impulse abgegeben werden. Die Spule wurde etwa in einem  $45^\circ$  Winkel zur Sagittalebene tangential auf dem Kopf aufgelegt.

Damit die Position der Spule jederzeit rekonstruiert werden konnte, wurde ein Magnetresonanz Bildgebung (MRI) geführter TMS-Navigator (Localite GmbH, Germany) verwendet. Um den Kopf im Raum zu lokalisieren, musste dem Patienten ein Referenzband aufgezo-gen werden. Die Referenz und die Spule trugen reflektierende Kugeln, deren Positionen durch eine Infrarotkamera digitalisiert werden konnten. Um die exakte Dimension des Kopfes zu erfassen, musste mittels eines sogenannten Instrumentmarkers, ebenfalls mit

reflektierenden Kugeln versehen, verschiedene Punkte am Kopf abgefahren werden, beispielsweise die lateralen Augenwinkel oder das Nasion. Die über den Instrumentenmarker definierten Punkte wurden im Bezug zur örtlich fixierten Referenz digitalisiert.

Somit konnte die exakte Ausrichtung der Spule in Bezug zur Referenz, bei Stimulusabgabe festgehalten, gespeichert und rekonstruiert werden.

Dies war für die Definition eines „Hotspots“ (Conforto et al. 2004), dem Punkt im primären Motorkortex (M1), an dem die niedrigste Stimulus-Intensität das stärkste MEP mit der geringsten Latenzzeit für den EDC links auslösen konnte, von entscheidender Bedeutung. Hierbei wurde nach der Registrierung des Kopfes der Motorkortex mit der Schmetterlingsspule abgefahren und an willkürlich ausgewählten Stellen Stimuli abgegeben. Mit einer anfänglichen Intensität von 40% konnte nach einem adäquaten Hotspot gesucht werden. Ergaben sich bei dieser Intensität keine Ergebnisse, musste die Intensität in 5%-Schritten erhöht werden. So konnte für jeden Probanden die optimale Position und Orientierung der Spule auf dem Kopf bestimmt werden.

Nach Festlegung des individuellen Hotspots musste anschließend die probandenspezifische kortikale Reizschwelle oder auch Rest-motor-Threshold (RMT) (Groppa et al. 2012) bestimmt werden. Die Bestimmung dieser Schwelle erlaubt eine gewisse Standardisierung der biologischen Effizienz (Wassermann 2002). Die optimale Reizschwelle ist wie folgt definiert:

„Wenn eine Schwelle im entspannten Muskel gemessen wird, kann eine reliable Antwort als ein MEP von 50-100  $\mu\text{V}$  definiert werden, das in 50% von 10 aufeinanderfolgenden Durchläufen auftritt“ (Rothwell et al. 1999). Dieser Wert wird ermittelt, indem man die Intensität am Hotspot von 40% an sukzessive heraufsetzt bis mehr als 50% der Stimuli eine entsprechende Antwort hervorrufen.

Für die weitere Studie, abgesehen von der Input-Output Kurve, wurden 110% der ermittelten RMT als Stimulusintensität verwendet.



### **6.5.1 Interpulse-Intervall (IPI) und Interdoublet-Intervall (IDI)**

Die Bestimmung des optimalen IDI und IPI wurde für jeden Probanden und jede Sitzung neu ermittelt, sodass für die jeweiligen anatomisch unterschiedlichen Hotspots das bestmögliche Intervall identifiziert wurde.

Um den optimalen IPI zu finden, mussten die Intervallabstände manuell in den MagPro-R30 eingegeben werden. Zuvor wurde die Reihenfolge, in welcher die Intervalle eingegeben werden sollten, randomisiert von MatLab ausgegeben. Dabei lag das Augenmerk auf den Doppelpulsintervallen von 1,1 – 1,5 ms, in 0,1ms-Schritten. Als Kontrollwert ist der „Standardwert“, ein Einzelimpuls anstatt eines Doppelpulses, hinzugefügt worden. Für jedes Intervall wurden zehn Stimuli abgegeben und über MatLab grafisch dargestellt. Als optimales IPI konnte das Intervall bezeichnet werden, dessen MEP Amplitude durchschnittlich am höchsten war.

Ähnliches galt für die Suche nach dem optimalen IDI. Jedoch generierte und kontrollierte hierbei MatLab die Intervalle automatisch. Folgende ID-Intervalle wurden erzeugt: 150, 200, 220, 230, 250ms. Bei dieser Messung wurden ebenso zehn Stimuli pro Intervall appliziert und die MEPs von MatLab grafisch dargestellt. Zudem galt auch hier, dass das IDI mit dem höchsten MEP-Outcome als optimal für den gewählten Hotspot gilt.

### **6.6 Input-Output-Kurve (I/O)**

Bei dieser Reiz-Antwort-Kurve konnte die Veränderung der Gehirnerregbarkeit getestet werden. Mit der Spule, die optimal auf dem Hotspot platziert war, wurden verschiedene Reizintensitäten appliziert. Ausgehend vom RMT wurden die Intensitäten von 90-150%, in 10%-Schritten abgegeben. Die Reihenfolge in welcher die Intensitäten abgegeben wurden, war von MatLab randomisiert bestimmt. Auch für diese Messung galt, dass pro Intensität zehn Stimuli erzeugt wurden. Durch die ebenfalls randomisierte Reihenfolge in den Vor- und Nachmessungsblöcken ist diese Messung ca. 25 Minuten vor und nach der Intervention durchgeführt worden.

## **6.7 Kortikale Karte**

Wie die meisten Messungen wurde die Erstellung der kortikalen Karte mit 110% des RMT durchgeführt. Um eine vergleichbare Anordnung der Kartengröße zu gewährleisten, konnte ein Stimulations-Gitter in der Navigationssoftware erstellt werden, welches die Platzierung und die Ausrichtung der Doppelspule definierte. Dieses Gitter hatte eine Größe von 11 x 11 Punkten, wobei diese Punkte jeweils 5 mm voneinander entfernt waren, was zu einer Ausdehnung der Karte von 5,5 x 5,5 cm führte. Als definierter Mittelpunkt der Karten galt der Hotspot.

Bei der Erstellung dieser Karte galt: In jedem dieser 121 Gitterpunkte sollte ein Stimulus in beliebiger Reihenfolge abgegeben werden. Somit waren die Stimuli auf einer stets gleich großen Fläche homogen verteilt.

Die kortikale Karte wurde qualitativ und quantitativ ausgewertet. Dabei wurden die Amplituden für die statistische Analyse über das gesamte Raster gemittelt und als Prozentsatz zur pre Intervention dargestellt.

## **6.8 Corticospinale Erregbarkeit (CSE)**

Bei diesen fünf Messungen wurde die Spule sicher auf den individuell gewählten Hotspot platziert. Bei korrekter Ausrichtung wurden 20 Stimuli pro Messdurchlauf abgegeben. Die Messung wurde einmal vor der Intervention und viermal nach der Intervention durchgeführt. Die ersten Messungen nach der Intervention wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Daher wurde die erste CSE Messung im Schnitt 15 min nach Intervention gestartet. Um die Auswirkungen und eine eventuelle Langzeitwirkung zu beobachten, wurden die Messungen 30, 45 und 60 Minuten nach der Intervention durchgeführt. Bei diesen Messungen wurde dementsprechend auf die Veränderung der Muskelantwort (MEP) zu den verschiedenen Zeitpunkten geachtet.

Generell galt auch hier, die Stimuli wurden mit einer Intensität von 110% RMT abgegeben. Der Proband sollte während der Messung keine Muskelaktivität willkürlich auslösen und die linke Hand reglos hängen lassen. Dabei wurden die

Pulse während der kortikalen Karte und der CSE mit messspezifischer Intensität alle 5s ( $\pm 1.25$  s voreingestellter Jitter) ausgelöst.

## **6.9 Interventionen**

Diese Studie ist als doppelt verblindet entworfen worden, was dazu führte, dass die Reihenfolge randomisiert wurde und die Ausführung der Intervention von einem ausgewiesenen Mitarbeiter des Instituts durchgeführt wurde. Insgesamt wurden vier verschiedene Interventionen in vier verschiedenen Sitzungen ausgeführt.

### **6.9.1 MI/DIS<sub>10</sub>**

MI/DIS<sub>10</sub> wird in dieser Studie als primäre Anwendung angesehen. Insgesamt dauerte die Durchführung ca. 15 Minuten und bestand aus vier Durchläufen (Runs) á 15 Wiederholungen (Trials). Jeder dieser Trials begann mit einer zwei Sekunden langen Vorbereitungsphase, gefolgt von einer sechs Sekunden langen MI, des Öffnens und dorsalen Anwinkelns der linken Hand, worauf wiederum eine Ruhephase von sechs Sekunden folgte. Jede dieser Phasen wurde durch die bereits erwähnten akustischen und visuellen Signale eingeleitet.

Während der Vorbereitungs- und Ruhephase war der Teilnehmer dazu angehalten entspannt aber aufmerksam mit geöffneten Augen zu verweilen. Ausschließlich während der MI-Phase sollte sich jeder Proband vorstellen, wie er eine Extension der linken Hand kinästhetisch ausführt.

Interne Analysen von bestehenden Daten zur Bewegungsvorstellungen zeigten die stärkste ereignisbezogene Desynchronisation nach drei Sekunden während der MI-Phase, was dazu veranlasste, exakt nach drei Sekunden mit vier Doppelpulsen zu stimulieren. Die Konfiguration dieser Doppelpulse beinhaltete eine Intensität von 110% RMT und die für jede Sitzung definierten, optimalen IPI und IDI. Dadurch wurden insgesamt 480 Stimuli (4 Runs x 15 Trials x 4 Doppelpulse/8 Stimuli) abgegeben.

### **6.9.2 MI/DIS**

Die Ausführung für die Intervention MI/DIS war bis auf die unterschiedliche Anzahl an Durchläufen und Wiederholungen die Gleiche. Diese Intervention bestand aus einem Run mit sechs Trials. Was bedeutete, dass nur 48 Stimuli (1 Run x 6 Trials x 4 Doppelpulse/8 Stimuli) ausgelöst wurden. Hierdurch dauerte diese Intervention 1.5 Minuten. Ansonsten waren Ablauf und Pulsconfiguration gleich.

### **6.9.3 MI<sub>10</sub>**

Bei der MI<sub>10</sub> sollte der Patient sich während der 4 Runs und 15 Trials ebenfalls vorstellen, wie er die linke Hand öffnet und anwinkelt. Jedoch wurden während dieser Intervention keine Stimuli abgegeben, jedoch aber die Spule auf den Kopf aufgelegt, um den Unterschied zu den anderen Interventionen so gering wie möglich zu halten.

### **6.9.4 DIS<sub>10</sub>**

Während der letzten Intervention DIS<sub>10</sub> wurden den Probanden ebenfalls 480 Stimuli verabreicht. Dies geschah nach demselben Protokoll wie bei der MI/DIS<sub>10</sub>, also 4 Runs mit 15 Trials und je Doppelpulse/8 Stimuli. Dabei sollte der Patient keine Bewegungsvorstellung während den Trials durchführen. DIS<sub>10</sub> und MI<sub>10</sub> hatten beiden eine Durchführungsdauer von ca. 15 min.

## **6.10 Grafische Darstellung**

Alle verwendeten Grafiken wurden durch MatLab errechnet und erstellt. Zur besseren Übersicht und Markierung von signifikanten Punkten wurden die von MatLab kreierte Grafiken mit dem Programm GIMP (The Gimp Team, Deutschland) Version 2.8 bearbeitet.

## 6.11 Datenanalyse

Sämtliche Analysen wurden mit MatLab durchgeführt. Um Effekte innerhalb oder zwischen den Gruppen zu untersuchen, wurden multivariante Varianzanalysen auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha \leq 0,05$  berechnet. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses wurden Post-hoc Analysen nach Tukey durchgeführt.

Für die Analyse wurden die MEP-Amplituden für die verschiedenen Interventionen und einzelnen Durchgänge gemittelt. Die gesammelten Datensätze wurden durch den Levene-Test für die Varianzgleichheit bewertet und falls notwendig log-transformiert. Dieses Verfahren ist unabdinglich für die anschließende Varianzanalyse (ANOVA).

Um Veränderungen innerhalb oder Unterschiede zwischen den Interventionen zu untersuchen, wurde der Effekt der fixen Faktoren *Durchlauf* und *Intervention* sowie der Random-Effekt der *Teilnehmer* auf die mittleren MEP-Amplituden geschätzt. Um Veränderungen innerhalb einer und zwischen den Interventionen zu untersuchen, wurde für jeden Teilnehmer die Zu-/ Abnahme prozentual zur Prä-Interventions-Amplitude berechnet und anschließend für die graphische Darstellung für die verschiedenen Interventionen über alle Teilnehmer gemittelt.

Um die Interventionseffekte auf CSE zu untersuchen, wurde für jede Intensität eine ANOVA mit festgelegten Faktoren (*Zeitpunkt* und *Intervention*) und den zufälligen Effekten auf den *Teilnehmer* verwendet.

### 6.11.1 EEG - MI – Auswertung

Die Analyse fokussierte sich auf die Interventionen in denen MI durchgeführt wurde. Dazu wurden verschiedene Zeiträume definiert: Vorbereitung (2s); Feedback (6s); Ruhe (2s). Messungen mit einem Ausschlag von  $>200 \mu\text{V}$  außerhalb der Feedbackphase wurden aussortiert. So wurde eine Zeit-Frequenz-Darstellung der Rückkopplungskanäle (CP4/FC4/C4) und des Frequenzbereichs 4 bis 40 Hz berechnet, damit die mittlere  $\beta$ -Modulation geschätzt werden konnte. Mit einer logarithmischen Transformation wurde die ERD für jeden Interventions-

, Kanal- und Frequenzbereich errechnet, indem der z-Score und die Mittelung über die Interventionen, Kanäle und Frequenzen angewendet wurden.

### **6.11.2 Kortikale Karten-Auswertung**

Für die post-Intervention gemittelten MEP der kortikalen Karte wurden als Prozentsatz der Baseline der pre-Intervention berechnet. Zur Bewertung der MEP-Änderung der gesamten Karte wurde eine ANOVA angewandt mit dem zufälligen Effekt auf den *Teilnehmer* und der fixen Faktoren *Intervention* und *Zeitpunkt*.

### **6.11.3 MEP-Auswertung**

Um den Effekt der Interventionen auf die Veränderung der kortikalen Erregbarkeit zu untersuchen, wurden die Amplituden der MEP als Maß für die Veränderung der CSE herangezogen. Um Voraktivierung oder eine willkürliche Bewegung auszuschließen, wurden bei der Offline-Analyse die EMG-Daten mit einer Muskelaktivität von mehr als 20  $\mu\text{V}$  vor Stimulusapplikation von der Analyse ausgeschlossen. Die zur Analyse verwendeten Daten wurden für jeden Probanden und jede Intervention separat gemittelt.

### **6.11.4 CSE-Auswertung**

Analog zur MEP-Auswertung wurden EMG-Daten in der Offline-Analyse gesichtet und bei mit einer muskulären Voraktivierung von mehr als 20  $\mu\text{V}$  innerhalb von 100 ms vor Stimulusapplikation von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Hierbei wurden weniger als 1% der MEP-Messungen am EDC aufgrund von Muskelaktivität aussortiert. Um eine Veränderung der durch kombinierte Enthemmung induzierten kortikospinalen Erregbarkeit festzustellen, wurden die Unterschiede der MEP-Amplituden als Maß herangezogen. Die Daten wurden offline mit benutzerdefinierten geschriebenen Skripten in MATLAB analysiert (R2017a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Die MEP-Amplituden innerhalb der Interventionen wurden an den Prä-Interventions-MEP-Amplituden normalisiert. Dies geschah für jeden Teilnehmer, jede Intervention und Zeitpunkt der Messung.

## 7 Ergebnisse

### 7.1 Analyse der MI-Ausübung während der Intervention

Die Auswertung der EEG Analyse ergab ein qualitativen Frequenzunterschied zwischen der MI-ON und der MI-OFF Phase. Während der Proband in der Rest-Phase keine MI ausführen sollte, ist das Frequenzmuster nicht einheitlich und die aufgezeichnete Power scheint höher. Abb. 5 zeigt die die Frequenzmuster während der MI-ON und MI-Off Phase.

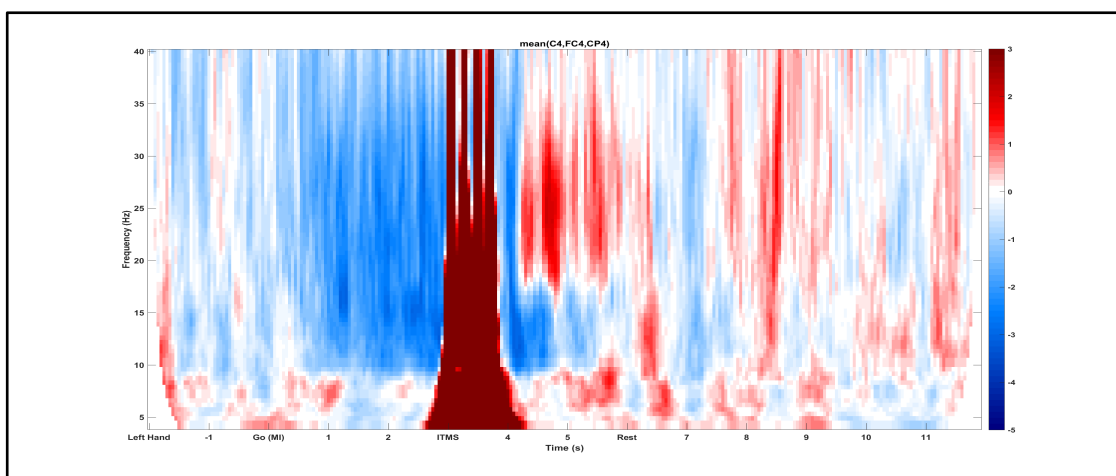


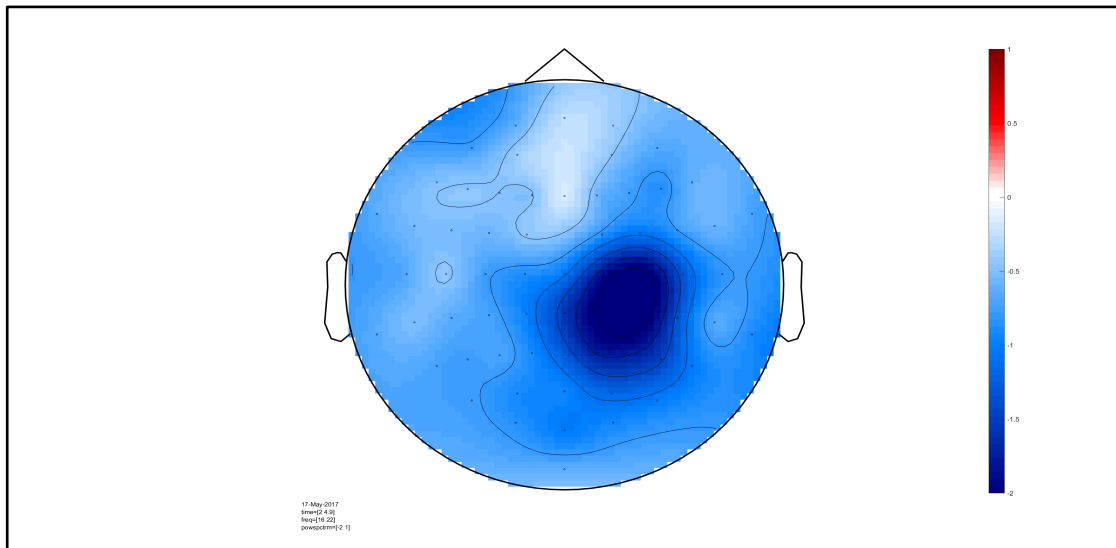
Abb. 5 Nachweis der Enthemmung durch MI

Beim Durchlauf der Intervention ist eine qualitative Frequenzsenkung im Vergleich zur Ruhephase (6 – 12 s) im Bereich  $< 3$  s zu erkennen, was auf eine Durchführung der MI schließen lässt. Im Bereich um 3 s ist der applizierte Doppelpuls als dicker dunkelroter Balken (Artefakt) zu erkennen.

In dieser MI-On Phase ist eine klar einheitlich absinkende Power im Bereich  $\sim 10$ -40 Hz zu erkennen. Jedoch ist nur im Alpha Bereich die Power bis zum ertönen des Signals „Rest“ negativ. Für die restlichen Bereiche steigt die Power wieder, somit eine ereignisbezogene Synchronisation (ERS). Dies lässt auf die Durchführung der Bewegungsvorstellung schließen. Auch ist eine Powerreduzierung der oberen Frequenzbänder ( $> 30$ Hz) erkennbar.

Ein weiterer Nachweis, dass dieser Frequenzunterschied auch tatsächlich durch die MI und eine Bewegungsvorstellung durchgeführt wurde, ist die Lokalisation der aufgezeichneten Frequenzreduzierung. Das Absinken der gemessenen Power ist über dem gesamten Kortex zu erkennen. Eine lokal konzentrierte ERD

scheint über dem kontralateralen primären Motorkortex zu erkennen, welcher Ziel unserer TMS Stimulation darstellt.



*Abb. 6 Lokalisation der Frequenzabnahme durch MI*

Der größte Frequenzabfall während der MI(ON)-Phase ist als ERD über dem primären Motorkortex (M1) lokalisiert.



## 7.2 Auswirkungen auf die CSE

### 7.2.1 CSE Veränderungen während der Interventionen

Werden die einzelnen Interventionen und die aufgezeichneten gegen die Prä-Intervention gemittelten Amplituden mit einander verglichen offenbart die angewandte ANOVA einen signifikanten Effekt der Interventionen (ABB 7, Intervention:  $F_{2,7439}=5,67$ ,  $p=0,016$ ) zueinander. Dieses Ergebnis schließt sich daraus, dass die mittlere MEP Amplitude während der  $MI/DIS_{10}$  mit  $1152,1 \pm 29,7 \mu V$  signifikant größer war als die der  $DIS_{10}$  mit  $694,2 \pm 22,3 \mu V$  ( $p<0,001$ ; Tukey's Test). Beide Interventionen weisen eine signifikante Steigerung der MEP Amplituden im 4. Run verglichen zum 1. innerhalb jeder Intervention ( $p<0,001$ ; Tukey's Test).

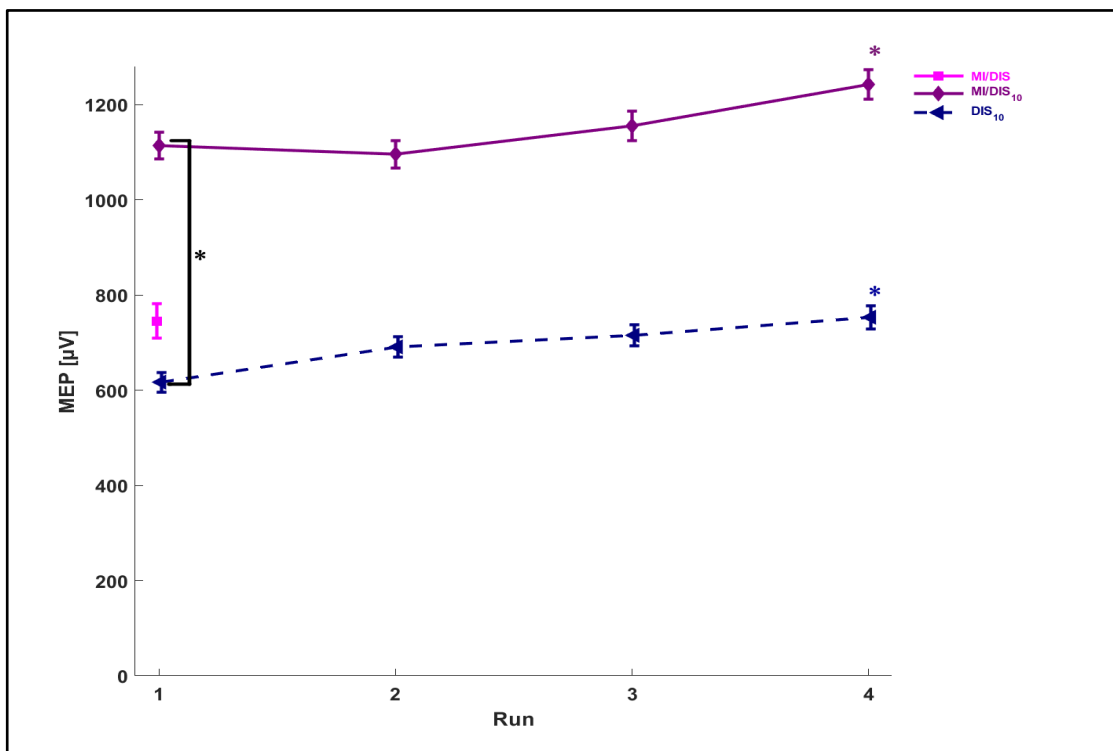


Abb. 7 Zeitlicher Verlauf der MEP-Amplitudenänderung innerhalb einer Intervention (Ziegler et al. 2019)

Ein signifikanter Anstieg der mittleren MEP Amplitude  $\pm$  Standardfehler von  $MI/DIS_{10}$  im Vergleich zu  $DIS$  ist gezeigt. Im Vergleich vierter zu erster Run kann sowohl für  $DIS$  als auch für  $MI/DIS_{10}$  eine signifikante Steigerung gezeigt werden. (\* steht für  $p<0,05$ ; Tukey's Test)

Zudem ist im Vergleich aller drei Interventionen zu erkennen, dass DIS<sub>10</sub> die niedrigsten, MI/DIS etwas höhere und MI/DIS<sub>10</sub> die höchsten MEP Amplituden erzeugt. Somit kann dargestellt werden, dass sowohl die Kombination von Interventionstypen als auch die angewandte Dosis von Stimuli einen Effekt zur Steigerung der CSE während der Intervention haben.

### 7.2.2 Langzeiteffekt der CSE

Betrachtet man nun die Langzeitwirkung der Interventionen auf die CSE zeigt die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt (Abb. 8 Effekt der Intervention:  $F_{3,5574}=10,1$ ,  $p<0,001$ ; Interaktionseffekt:  $F_{12,5574}=6,4$ ,  $p<0,001$ ).

Es lässt sich feststellen, dass keine nennenswerten Ergebnisse für die Interventionen MI<sub>10</sub> und DIS<sub>10</sub> festgestellt werden konnten. Obwohl bei MI<sub>10</sub> 45 min nach Intervention ein statistisch nicht signifikanter, jedoch starker Anstieg der Amplituden zu verzeichnen ist ( $p=0,058$ ; Tukey's Test).

Die anderen zwei Interventionen hingegen lieferten zeitlich signifikante Ergebnisse. Sowohl MI/DIS als auch MI/DIS<sub>10</sub> (Zeitlicher Effekt:  $F_{4,5574}=22,3$ ,  $p<0,001$ ) zeigten einen signifikanten Anstieg der MEP Amplituden direkt nach der Intervention.

Dabei zeigte MI/DIS nach 15 min den größten Amplitudenanstieg mit  $208,4 \pm 16,5$  % der Baseline ( $p<0,001$ ). Im Vergleich zu DIS<sub>10</sub> ( $121,8 \pm 6,5$ %;  $p<0,001$ ), MI/DIS<sub>10</sub> ( $158,8 \pm 8,5$ %;  $p=0,008$ ) und MI<sub>10</sub> ( $119,7 \pm 7,6$ %;  $p<0,001$ ) konnte ein signifikanter Amplitudenanstieg nachgewiesen werden. Diese Amplitudenverstärkung nimmt jedoch im weiteren Testverlauf stetig ab und ist nur noch 30 min nach Intervention signifikant (post 30:  $p<0,001$ ; post 45:  $p=0,991$ ; post 60:  $p=0,998$  im Vergleich zur Baseline).

Für die MI/DIS<sub>10</sub> wird eine dauerhafte Steigerung der MEP-Amplituden um durchschnittlich  $152,6 \pm 8,4$  % zur Baseline nachgewiesen ( $p<0,05$ ; Tukey's Test). Somit weist die MI/DIS<sub>10</sub> den langanhaltendsten Effekt auf die CSE.

Zusammengefasst:

1. Kombinationen aus MI und DIS können einen Effekt über die Intervention hinaus erwirken; wohingegen die Interventionen MI und DIS alleine keine relevante Wirkung erzeugen.
2. Die Erhöhung der Dosis an Stimuli von MI/DIS zu MI/DIS<sub>10</sub> bewirkt einen längeren und konstanteren Effekt auf die Steigerung der CSE.

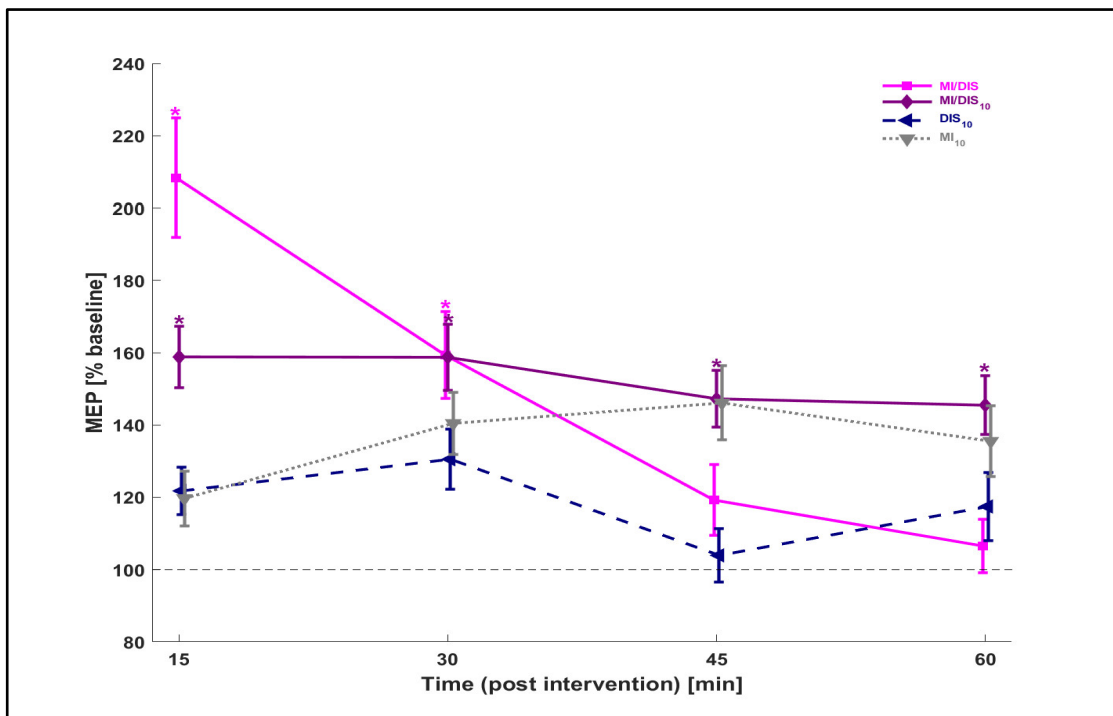


Abb. 8 Zeitlicher Verlauf der MEP-Amplitudenänderung nach der Intervention (Ziegler et al. 2019)

MI/DIS und MI/DIS<sub>10</sub> zeigen einen signifikanten Anstieg der mittleren MEP Amplitude  $\pm$  Standardfehler direkt nach der Intervention; ausschließlich der MEP-Amplituden Anstieg bei MI/DIS<sub>10</sub> ist während der weiteren 60 min signifikant (\* steht für  $p < 0.05$ ; Tukey's Test)

### 7.3 Kortikale Karte

Bei der grafischen Analyse (siehe Abb. 9) konnten regionale Änderungen sichtbar gemacht werden. Dabei zeigte sich, dass lediglich bei den Interventionen DIS<sub>10</sub> und MI/DIS größere Areale mit einer prozentualen Steigerung der post Interventionskarte von über ~100% zur pre Interventionskarte aufweisen. Bei MI<sub>10</sub> und MI/DIS<sub>10</sub> sind nur kleine Areale am Randbereich mit einer Steigerung von mehr als ~50% Steigerung erkennbar. Der Ausschlag der Amplituden ist nahezu gleich oder teilweise sogar schwächer als vor der Intervention.

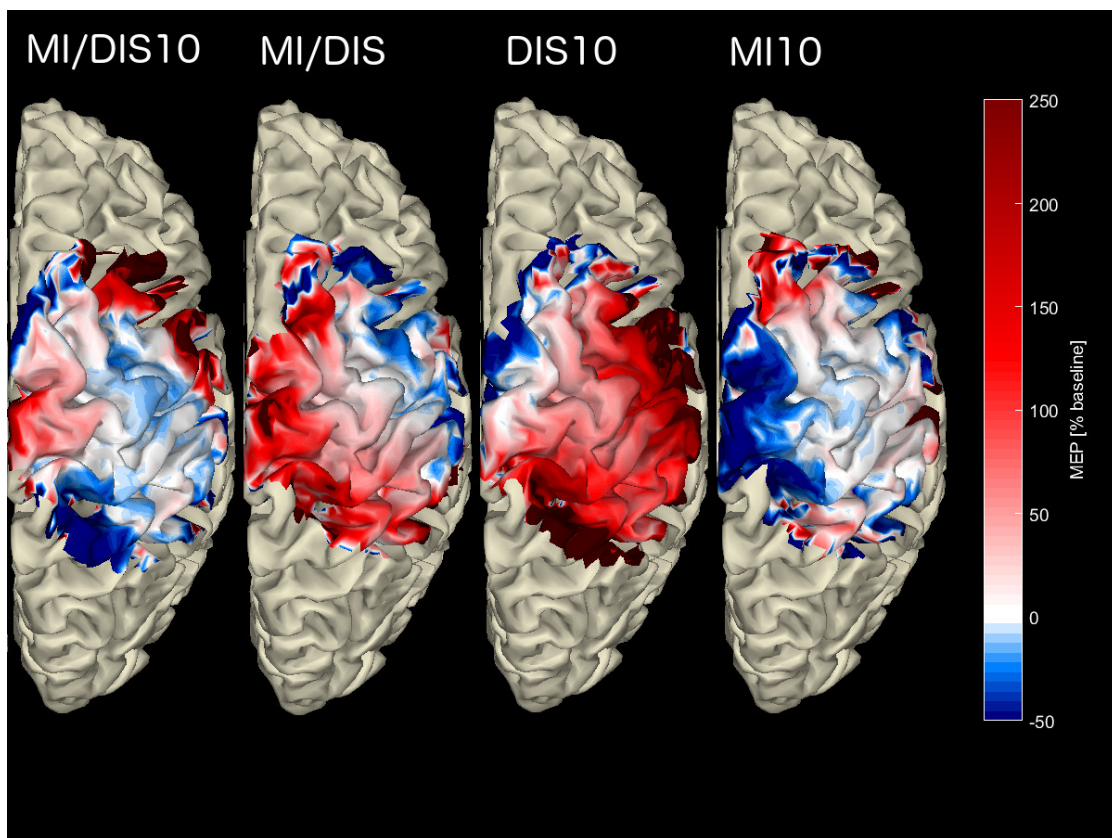


Abb. 9 Grafische Analyse der kortikalen Karte

Nur MI/DIS und DIS<sub>10</sub> zeigen teilweise eine Steigerung im Vergleich pre zu post Intervention. Keine kontinuierliche Steigerung des gesamten Areals erkennbar.

Bei der Mittelung aller Stimulationspunkte in der erstellten Karte wurden quantitativ im pre zu post Interventionsvergleich keine signifikanten Interaktion

bei der Änderungen der MEP-Amplituden gezeigt (Abb. 10 Zeitlicher Effekt:  $F_{1,119}=10,1$ ,  $p<0,01$ ; Effekt der Intervention:  $F_{3,119}=1,1$ ,  $p=0,365$ ; Interaktionseffekt:  $F_{3,119}=1,1$ ,  $p=0,365$ ).

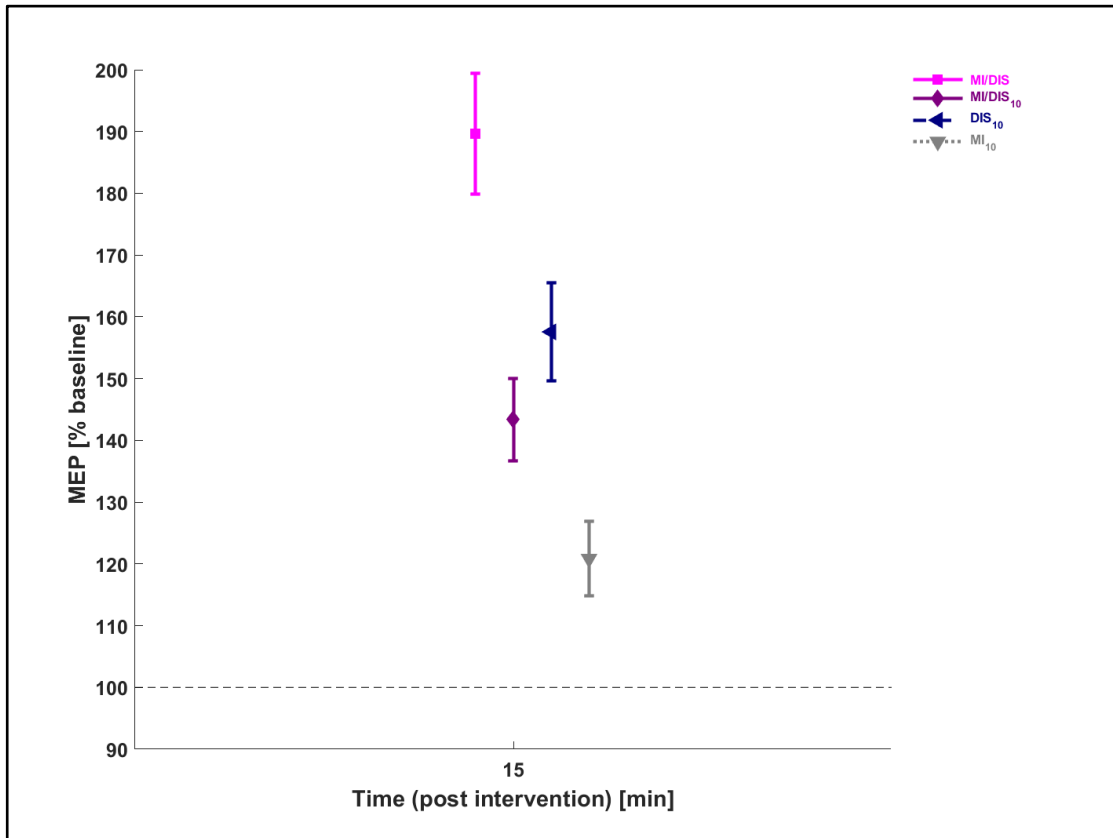


Abb. 10 Statistische Auswertung der kortikalen Karten

Insgesamt konnte keine signifikanten Ergebnisse mean  $\pm$  SEM zwischen den Interventionen oder in Abhängigkeit zur Zeit und nachgewiesen werden.

## 7.4 Input/Output Analyse

Die Abb. 11 zeigt die statistische Auswertung der I/O Kurve pre Intervention zu post Intervention. signifikante Effekte von Zeit, Intensität und der Interaktion der Interventionen auf die MEP Amplitude konnten erkannt werden (Zeiteinfluss:  $F_{1,7680}=19,19$ ,  $p<0,001$ ; Effekt der Intensität:  $F_{6,7680}=9,76$ ,  $p<0,001$ ; Effekt der Wechselwirkung:  $F_{3,7680}=1,15$ ,  $p=0,327$ ; Interaktionseffekt:  $F_{18,7680}=3,18$ ,  $p<0,001$ ). Die post-hoc Analyse der Daten ergab, dass alle Interventionen signifikante Ergebnisse liefern ( $p<0,05$ ).

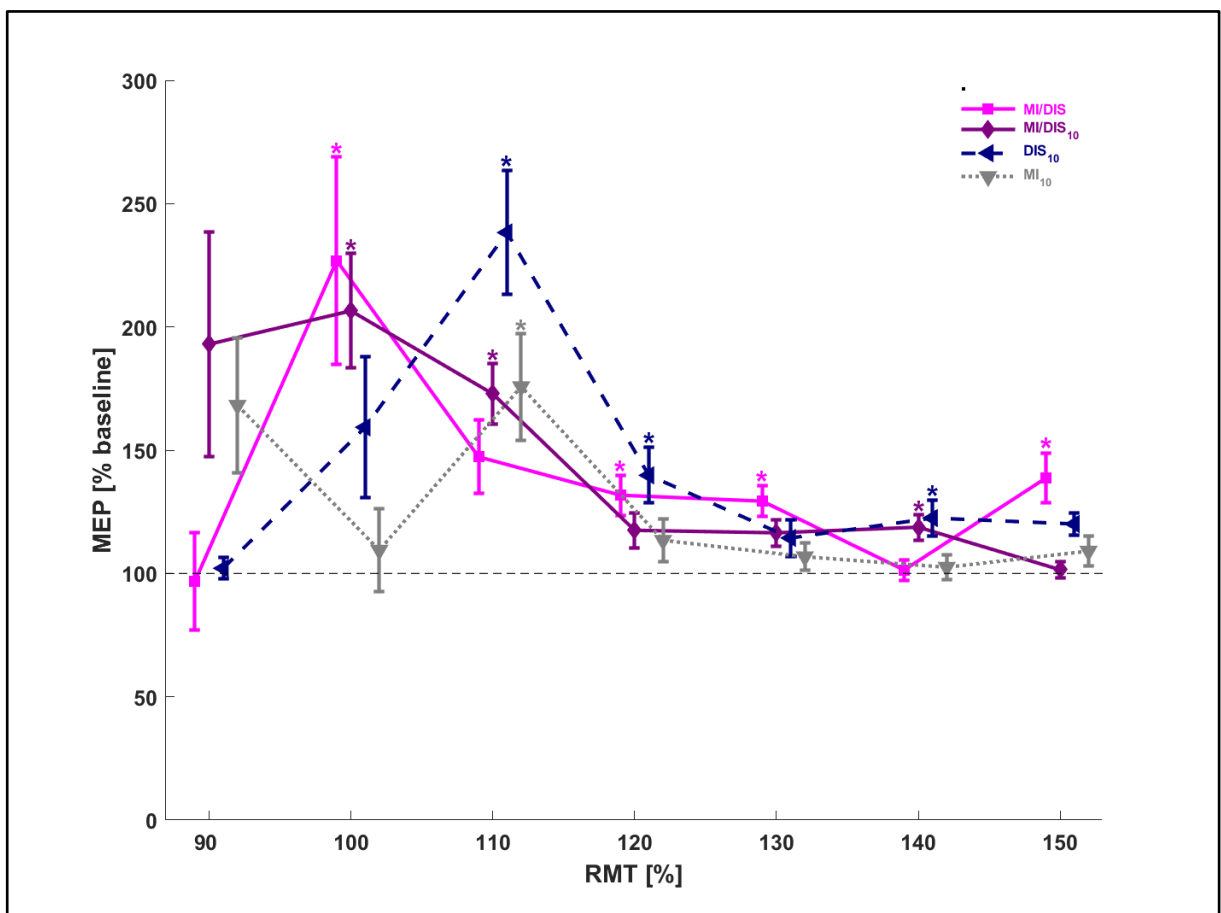


Abb. 11 I/O- Kurve prozentuale Differenz pre zu post Intervention (Ziegler et al. 2019)

Jede Intervention zeigt sich bei verschiedenen Intensitäten signifikant  $mean \pm SEM$ ; Dabei sind die Interventionen MI/DIS und MI/DIS<sub>10</sub> durchschnittlich mit den höchsten MEP-Amplitudenwerten. (\* steht für  $p<0,05$ ; Tukey's Test)

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass von allen Interventionen die MI/DIS<sub>10</sub> und die MI/DIS die konstanteste und durchschnittlich höchste MEP-Amplituden Steigerungen über die verschiedenen Intensitäten hinweg aufweisen ( $p < 0.05$ ; Tukey's Test). Statistische relevante Werte wurden auch bei DIS<sub>10</sub> mit insgesamt drei signifikanten Werten bei 110, 120, 140% RMT analysiert. Ebenfalls drei Werte mit qualitativem Merkmal zeigt MI/DIS<sub>10</sub> bei 100, 110, 140%. MI10 hat ausschließlich einen entscheidenden Amplitudenanstieg bei 110%. Die meisten signifikanten Werte bei vier verschiedenen Intensitäten (100, 120, 130, 150% RMT) konnten für MI/DIS nachgewiesen werden.

## **8 Diskussion**

Diese Studie untersuchte den Effekt auf die Plastizität des Gehirns bei gesunden Probanden, welcher durch exogene und endogene Disinhibition der hemmenden physiologischen Abläufe des Gehirns erzeugt wurde. Dabei wurde die Bewegungsvorstellung der Extension der Hand (MI) als endogenes Element mit verschiedenen TMS-Protokollen, beispielsweise DIS als exogener Einfluss für 1,5 min, kombiniert. Es konnten keine Effekte beobachtet werden, wenn endogene oder exogene Disinhibition allein appliziert wurden. Durch eine Kombination von MI und DIS konnten über die Intervention hinweg anhaltende Effekte zur Steigerung der CSE erzeugt werden. Wobei eine Erhöhung der Dosis der DIS auch eine konstantere und länger anhaltende Steigerung der Erregbarkeit zur Folge hatte.

### **8.1 Verschiedene physiologische Einflüsse und deren Auswirkungen auf die kortikale Erregbarkeit**

#### **8.1.1 MI als endogener Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit**

Als erstes wurde in dieser Studie die Veränderung der rhythmischen neuronalen Aktivität des Gehirns veranschaulicht. In Bestehende Studien (Pfurtscheller et al. 1997, Formaggio et al. 2010, Kraus et al. 2016b) wurde veranschaulicht, dass eine Abnahme der Frequenz der Alpha (10-12 Hz) und Beta (13-30 Hz) Frequenzen durch MI hervorgerufen wird, was auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Im Vergleich zur Rest-Phase, ohne MI, war auch hier eine starke und homogene Abnahme der gemessenen Power zu erkennen. Die stärkste Abnahme der Frequenzbänder war auf die Region der C4 Elektrode projiziert. Dort ist das Handareal des M1 lokalisiert, welches auch das Zielgebiet der TMS war. Die Lokalisation der Desynchronisation im contralateralen Motorkortex stimmt mit den Ergebnissen der bisher durchgeführten Studien (Beisteiner et al. 1995) überein. Somit findet der Grundgedanke Unterstützung, dass bei der Vorbereitung einer Bewegung und ihrer reinen Vorstellung dieselben neuronalen



Netzwerke aktiviert werden (Beisteiner et al. 1995). Wie Kraus (Kraus et al. 2016b) in einer Studie aufzeigen konnte, haben unsere Ergebnisse ebenfalls Areale der Desynchronisation im ipsilateralen Bereich gezeigt. Jedoch bezieht sich diese Studie ausschließlich auf die contralaterale Gehirnhälfte und somit wird den ipsilateralen Effekten hier keine weitere Beachtung geschenkt. Die kortikospinale Erregbarkeit wird auch ohne muskuläre Aktivität gesteigert, indem die intrakortikale Hemmung durch MI gemindert wird (Takemi et al. 2013). Das Alter und das Geschlecht des Patienten hat auf die MI und dessen Wirkung keinen Einfluss (Kraus et al. 2018). Dadurch ist es ein vielversprechender Ansatz für alle Patientengruppen.

Die rhythmische neuronale Aktivität wird vor allem durch Synchronisation von hemmenden, interneuronalen Netzwerken bestimmt, wobei die hemmende und enthemmende Wirkung von GABA eine Schlüsselrolle einnimmt (Brown et al. 2007, Chong et al. 2017). Folglich vermag eine Steigerung der präsynaptischen Enthemmung durch GABA eine Veränderung der fokalen Oszillation des M1 zu bewirken (Formaggio et al. 2008, Formaggio et al. 2010). Durch diese Erkenntnisse kann darauf geschlossen werden, dass GABA-A assoziierte Abläufe (Suffczynski et al. 1999, Takemi et al. 2013) und enthemmende präsynaptischen GABA-B assoziierte Mechanismen (Chong et al. 2017) Auslöser für eine gesteigerte exzitatorische Synapsen-Effizienz sind und deshalb zu einer Steigerung der CSE während der MI führen. Dieser Wirkmechanismus konnte durch unsere Ergebnisse ebenfalls bestätigt werden, da die CSE während der MI Ausführung gesteigert auftrat, im Gegensatz zu den Interventionen bei denen Stimulationen ohne MI gesetzt wurden. Es kann daraus erschlossen werden, dass die Aktivität des sensomotorischen Rhythmus bezeichnend dafür ist, in welchem exzitatorischen Zustand das Gehirn sich befindet (Salinas et al. 2001). Denn in jedem oszillatorischen Betazyklus kann eine Verstärkung der Reaktionsfähigkeit der Neuronen nachgewiesen werden (Khademi et al. 2018). Daher korreliert eine fokale Abschwächung der Power mit einer Steigerung der CSE.

Die ERD während der MI verursacht eine Modulation der neurophysiologischen Mechanismen. Es ist davon auszugehen, dass die physiologische Änderung der MI einer realen Bewegung gleichzusetzen ist (Takemi et al. 2013). Dies führt nicht nur zu einer gesteigerten CSE (Takemi et al. 2013), sondern auch zu weiteren kurzfristigen Effekten, durch die eine induzierte Plastizität positiv beeinflusst wird (Lacourse et al. 2004). Dies kann die Rehabilitation nach Hirnschädigungen positiv beeinflussen. Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist die Beeinflussung der Plastizitätinduktion durch alleinige MI nicht ausreichend, um klinische Relevanz zu erhalten. Somit muss das Ziel weiterer Studien sein, die induzierte Plastizität zu steigern und dabei die Länge der Intervention gering zu halten um einen bestmöglichen Effekt auf die Genesung des Gehirns auszuüben.

### **8.1.2 DIS als exogener Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit**

In einigen bestehenden Studien von Cash et al. konnte, bisher nur in Ruhe, gezeigt werden, dass durch eine Optimierung der IPI und IDI eine SICF und LICF hervorgerufen werden kann (Cash et al. 2010, Cash et al. 2011). Auf dieser Grundlage konnte, durch eine Applikation von einigen wenigen Stimuli (48), eine Steigerung der MEP um ~ 150-200% erreicht werden. Dabei konnte auch, ein bis zu 60 min über die Intervention anhaltender Effekt der gesteigerten CSE veranschaulicht werden (Cash et al. 2016). Spätere Studien konnten diesen Effekt der LCD Steigerung in Ruhe nicht bestätigen, dabei konnte ein signifikanter Effekt nur während der Ausübung von MI oder freiwilliger Muskelkontraktion beobachtet werden (Caux-Dedeystère et al. 2015, Chong et al. 2017). Unsere Ergebnisse schließen sich den Ergebnissen der neueren Studien an. Während der DIS<sub>10</sub> Intervention, welche in Ruhe durchgeführt wurde, konnten keine Effekte beobachtet werden, die über die Intervention hinausreichen. Ausschließlich die Kombinationen aus MI und DIS zeigten eine Steigerung der Langzeiteffekte. Ob der Grund für das Fehlen der von Cash et al. nachgewiesenen Langzeiteffekte an der Erhöhung der Stimuli Zahl um das Zehnfache liegt (480 statt 48) ist zu bezweifeln.

Ergänzend wurden in dieser Studie diverse Intensitäten für die verschiedenen Interventionen geprüft und eine kortikale motorische Karte angefertigt. Für die verschiedenen Intensitäten stellte sich eine signifikante Erhöhung der induzierten Plastizität bei DIS in Ruhe für 110, 120, 140% ein. Die spezifische Stimulationsintensität kann abhängig vom Zielmuskel sein, daher können die in anderen Studien, bspw. Cash et al. 2016, gewählten optimalen Intensitäten je nach angesteuertem Muskel von diesen Ergebnissen abweichen. Eine Auffälligkeit ist, dass kurz nach der Intervention die CSE bei 110% RMT signifikant gesteigert ist, jedoch keine bedeutsame Steigerung der kortikalen motorischen Karte vorliegt, obwohl diese ebenfalls mit 110% RMT angefertigt ist. Ein Grund hierfür könnte eine sehr stark fokale Plastizitätssteigerung sein. Somit würden die gemessenen Effekte exakt lokalisiert auftreten und sich nicht auf ein ganzes Areal, wie hier 5,5 x 5,5 cm, ausweiten. Es wäre denkbar, dass ein kleineres Areal beispielsweise 2 x 2 cm einen nur fokal auftretenden Effekt belegt.

Zu bedenken ist hierbei, dass in dieser Studie die Kortexmorphologie zur Erstellung der kortikalen Karte außer Acht gelassen wurde und ein planes Gitter vermessen wurde. Dabei wird die durch TMS stimulierte elektrische Feldverteilung stark beeinflusst von der individuellen Oberflächenbeschaffenheit des Gehirns (Kraus et al. 2015). Die Genauigkeit der kortikalen Karten kann bspw. durch funktionelle Magnetresonanz-Untersuchungen (fMRI) verbessert werden, da die individuelle Oberfläche jedes Probanden registriert wird und bei der Vermessung der Karte berücksichtigt wird (Kraus et al. 2015).

Mit den vorhandenen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass eine endogene Modulation begünstigend ist, um über verschiedene Stimulationsintensitäten hinweg eine induzierte Plastizität zu erwirken (Caux-Dedeystère et al. 2015, Chong et al. 2017).

### **8.1.3 Modulation von endogenen und exogenen Einflüssen zur Steigerung der kortikalen Erregbarkeit und Induktion kortikaler Plastizität**

Physiologisch betrachtet kann eine Intervention die hemmenden Schaltkreise so moduliert, dass eine erhöhte Erregbarkeit des Gehirns erreicht und somit Plastizität induziert werden kann. Um einen solchen Zustand zu induzieren können auch modifizierte PAS-Protokolle (Suppa et al. 2017) genutzt werden. Als endogener Einfluss werden dabei Gehirnzustände genutzt, wie sie auch bei der MI vorkommen. Diese werden durch ERD erzeugt, während kortikaler (Kraus et al. 2016b), peripherer (Kraus et al. 2016c) oder kombinierter kortikale-periphere Stimulation (Gharabaghi et al. 2014, Royter et al. 2016). Egal welches Protokoll verwendet wird GABA A und B spielen entscheidende Schlüsselmechanismen (Di Lazzaro et al. 2006, McDonnell et al. 2006). Nach einem einzelnen TMS-Impuls haben diese Transmitter zu verschiedenen Zeitpunkten auf der Zeitskala unterschiedliche Auswirkungen in Bezug auf hemmende und enthemmende Effekte (Cash et al. 2009). Während postsynaptische GABA-A-Rezeptoren (Kujirai et al. 1993, Di Lazzaro et al. 2006) entscheidend für die SICI sind, haben ebenfalls postsynaptische GABA-B-Rezeptoren einen Einfluss auf die LICI (Valls-Solé et al. 1992, McDonnell et al. 2006). Jedoch wird die GABA-Ausschüttung durch die Aktivierung von präsynaptischen GABA-B-Rezeptoren an hemmenden Interneuronen vermindert und somit die SICI reduziert (Sanger et al. 2001). Zudem überdauert dieser präsynaptische, enthemmende Effekt die LICI und somit entsteht eine LICF (Deisz 1999).

Wir postulierten, dass eine Kombination aus MI und TMS dazu genutzt werden kann die Wirksamkeit der LTP-ähnlichen Plastizitätsinduktion des humanen Gehirns zu verbessern. Dabei haben wir in der vorliegenden Studie ein TMS-Protokoll genutzt, welches als „Disinhibitionstimulation“ bezeichnet wird (Cash et al. 2016). Zudem wurde dieses Muster der TMS gewählt, da diese Dupletts ebenfalls ein Muster der Enthemmung, wie bei Einzelimpulsen, hervorrufen (Cash et al. 2010, Cash et al. 2011, Cash et al. 2016). Dabei ist die Intervention

topografisch spezifisch und höchst effektiv um eine maximale Plastizitätsinduktion zu erreichen (Cash et al. 2016). Auch wählten wir dieses Protokoll, da Studien mit PAS (Quartarone et al. 2006), TBS (Huang et al. 2005) und Burst-Stimulation (Huang et al. 2004), welche bspw. mit 5Hz durchgeführt wurden, langanhaltende Steigerungen der kortikospinalen Erregbarkeit nachwiesen.

Durch vorangegangene Studien zeigte sich, dass die Wahl eines fixen IPI als kritisch zu betrachten ist (Cash et al. 2016). So konnte festgestellt werden, dass durch eine, für jeden Teilnehmer, individuelle Anpassung des IPI größere MEP Amplituden während der SICF hervorgerufen werden können (Sewerin et al. 2011). Ähnliches gilt vermutlich auch für die IDI. Sie wurden ebenfalls für jeden Probanden individuell bestimmt, da die LCD nur in einem sehr kleinen zeitlichen Fenster auftritt und ansonsten durch individuelle Variation verpasst werden könnte (Hamada et al. 2012). Somit kann die LCD ausgenutzt werden, wenn Auswirkungen auf die CSE am größten sind. Aus diesen Gründen entschieden wir uns dafür, die optimale individuelle IPI und IDI für jeden Probanden herauszufinden, um den maximalen Effekt der SICF und der LCD zu nutzen. Durch diese Tatsachen zeigt sich, wie wichtig es ist, physiologische Variationen verschiedener Individuen zu bestimmen und einige Parameter, falls möglich, individuell anzupassen. Werden diese Möglichkeiten der physiologischen Variationen berücksichtigt, kann sich dies auf die Auswahl einer geeigneten, eventuell individuellen, Intervention auswirken. Das wiederum könnte die Plastizitätsinduktion verbessern.

Neben den IDI und IPI kann die Intensität abgegebener Impulse ein weiterer wichtiger individualisierbarer Faktor sein. Es konnten in Tierversuchen und am Menschen Effekte nachgewiesen werden, bei welchen ein progressiver Anstieg der MEP-Amplituden zu vermerken war, bei optimalem IDI und steigender Intensität (Timofeev et al. 2002, Fox et al. 2006). Dieses Phänomen konnte jedoch erst ab einer Intensität von ca. 110% RMT nachgewiesen werden (Timofeev et al. 2002, Cash et al. 2016). Mit 110% Stimulationsintensität wählten wir somit einen Kompromiss aus einer Intensität, welche einen fortlaufenden

steigernden Effekt auf die MEP-Amplituden hat und Sicherheitsüberlegungen nach Wassermann (Wassermann 1998). Wohl wissend, dass höhere Intensitäten die CSE erhöhen können (Raco et al. 2017).

Auch nahm Cash et al. (Cash et al. 2016) in ihrer Studie an, dass ihr DIS Protokoll mit <1min möglicherweise zu kurz sei um statistisch relevante Änderungen der CSE während einer Intervention festzustellen. Wir erhöhten das Pensum der abgegebenen Stimuli um das Zehnfache. Während den vier Durchläufen erhöhte sich sowohl bei der DIS<sub>10</sub> als auch bei der MI/DIS<sub>10</sub> die Amplitudengröße der MEPs stetig. Es konnte sogar eine statistische Relevanz zwischen dem ersten und dem vierten Durchlauf festgestellt werden. Mit den vorliegenden Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass LTP-ähnliche Effekte sich nicht sofort, sondern erst nach einer gewissen Zeit manifestieren und damit Langzeit-Auswirkungen auf die Plastizität haben können. Aus physiologischer Sicht betrachtet, ist vermutlich die erleichterte Aktivierung von NMDA-Rezeptoren während der präsynaptischen Disinhibition der Ausschlag für eine gesteigerte Amplitudenantwort (Wittenberg et al. 2006).

Im Gegensatz zu den vielen Modulationsmöglichkeiten der TMS bleibt bei der MI nicht sehr viel Spielraum. Hier hat man lediglich die Auswahl welche Art der MI genutzt wird und wann diese im Zusammenspiel mit der TMS durchgeführt werden soll.

Die Methoden der Durchführung beschränken sich auf die kinästhetische und die visuelle MI. Hierbei zeigte sich in vorangegangenen Studien (Neuper et al. 2005), dass die kinästhetische MI für diese Studie von größerem Nutzen ist. Bei der kMI konnte eine klare zeitliche und räumliche Abhängigkeit gezeigt werden, welche sich auf dem entsprechenden sensomotorischen Kortex widerspiegelt (Neuper et al. 2005). Da wir mit der TMS die sensomotorischen Anteile der kontralateralen Gehirnhälfte stimulierten, nutzten wir diesen lokal auftretenden Modulationseffekt der kMI. Für den zeitlichen Aspekt entschieden wir uns, nach Auswertung vorhergegangener Datenerhebungen, die TMS und die MI drei Sekunden nach dem Einsetzen der MI zusammen zu führen. Die bisher erhobenen Daten zeigten, dass bei einer sechs Sekunden anhaltenden Bewegungsvorstellung die

ERD nach drei Sekunden am stärksten ausgeprägt ist (Gharabaghi et al. 2014, Vukelić et al. 2014, Bauer et al. 2015b, 2015c, Vukelić et al. 2015a, 2015b, Royter et al. 2016). Somit wurde die DIS drei Sekunden nach Start der MI initiiert, um die stärkste, durch ERD ausgelöste lokale Modulation zu nutzen.

## **8.2 Schaltkreise und molekulare Wirkmechanismen**

### **8.2.1 Wirkmechanismen ohne Interventionskombination**

Das Verständnis über die neuronalen Schaltkreise und deren molekulare Wirkmechanismen sind zielführend, um eine LTP zu induzieren und dadurch die Genesung des Patienten maßgeblich zu verbessern. Prinzipiell wird die Induktion einer Plastizität gefördert, wenn hemmend wirkende Schaltkreise selbst gehemmt oder ausgeschaltet werden können (Ziemann et al. 1998, Cash et al. 2016). Somit ist es wichtig die SICI und die LICI zu verringern oder zu umgehen und eine SICF und LICF zu erreichen, um die größtmögliche Plastizität zu erzielen.

Als Grundlage unseres TMS-Protokolls liegt das iTMS Protokoll vor (Thickbroom et al. 2006). Ziel dieses TMS-Protokolls ist die Steigerung der Erregbarkeit (SICF), indem es mit Doppelpulsen (1,5ms) die fördernden I-Wellen produzierenden Netzwerke anspricht. Diese I-Wellen können durch TMS-Einzelimpulse in einer Periodizität von ~1.5ms erzeugt werden (Thickbroom et al. 2006). I-Wellen entstehen durch indirekte trans-synaptische Aktivierung glutamaterger kortikospinalen Neuronen über exzitatorische kortikale Interneurone (Day et al. 1989). Dabei wurde festgestellt, dass die Förderung der I-Wellen durch TMS eine effektive Methode ist die synaptische Effektivität zu steigern und somit eine synaptische Plastizität zu induzieren, welche kurzzeitig, bis zu 10 min, die Intervention überdauert (Thickbroom et al. 2006). In unseren Ergebnissen wurden Effekte für die DIS<sub>10</sub> über die Intervention hinaus beobachtet, jedoch nur während der Input/Output Kurve, aber wohl bei 110% RMT. Mit den Kenntnissen aus der iTMS Studie von Thickbroom et al. kann das Ergebnis so interpretiert werden, dass diese Effekte nur auftreten, da die I/O Kurven innerhalb von zehn min post Intervention erstellt wurden. Die erste

Messung der CSE fand nach 15 min statt. Sie zeigte keine Auswirkungen bei der DIS<sub>10</sub> mehr. Somit würde der Anstieg der MEP-Amplituden bis kurz nach der Intervention auf die durch iTMS modulierten glutamatergen kortikospinalen Neuronen, SICF, und der damit einhergehenden synaptisch induzierten Plastizität beruhen. Mit dieser Annahme hat die Erhöhung der Dosis auf 480 Stimuli keine Auswirkungen.

### **8.2.2 Wirkmechanismen mit kombinierten Interventionen**

Um eine klinische Relevanz zu erhalten sollte die Intervention kurzweilig mit einer möglichst langanhaltenden induzierten Plastizität sein. Dieses Kriterium erfüllte die DIS mit einer Durchführungsdauer unter einer Minute und einer MEP Steigerung nach der Intervention von bis zu 60 min (Cash et al. 2016). Dadurch kam der Gedanke für diese Arbeit auf, ob die induzierte Wirkung durch die Kombination mit einer weiteren Plastizität induzierenden Methode, hier MI, gesteigert werden kann. Für die MI wurde nachgewiesen, dass sie die inhibitorische kortikale Vorgänge, SICI, verringert und somit die erregungssteigernden Bahnungen fördert (Takemi et al. 2013). Da berichtet wurde, wie GABA-A-Agonisten die SICI verstärken (Ziemann et al. 1996), besteht die Annahme, dass die Erregungssteigerung des kontralateralen M1 durch eine Herabsetzung der GABAergen Aktivität hervorgerufen wird (Takemi et al. 2013).

Auf neuronaler Ebene betrachtet ist es so, dass bei der MI-Ausführung exzitatorische, cholinerge modulatorische Inputs aus dem Hirnstamm gesteigert (Pfurtscheller et al. 1999) werden. Dieser erhöhte Input veranlasst eine Erhöhung der Erregbarkeit der thalamokortikalen Neuronen und eine Abnahme der Zellerregbarkeit von Neuronen der retikulären Thalamuskern, was für eine Hemmung der GABA Übertragung spricht (Suffczynski et al. 1999). Durch diesen Schaltkreis wird auch die GABA-A-Ausschüttung im M1 vermindert und dadurch die SICI reduziert (Takemi et al. 2013). Diese Reduktion der SICI erleichtert die Bildung von I-Wellen in Neuronen und fördert die Erregbarkeit der kortikalen Pyramidenzellen (Takemi et al. 2013). An dieser Stelle greift die TMS in den Schaltkreis ein, indem sie kortikale Pyramidenzellen indirekt über kortikale



Interneurone stimuliert, welche I-Wellen erzeugen (Lemon 2002). Ein solches Zusammenspiel lässt darauf schließen, dass ein positiver Benefit durch die Verbindung dieser zwei Interventionen auf die Induktion langanhaltender Plastizität ausgelöst wird.

Neben der Verringerung der SICI rekrutiert die Bewegungsvorstellung auch eine LCD und somit eine präsynaptische GABA-B-Disinhibition (Chong et al. 2017). Dieser Mechanismus führt zu einer fokalen Abschwächung der rhythmischen Oszillation bestimmter motorischer Regionen im Gehirn (Takemi et al. 2013). Diese ausgelöste ERD korreliert also mit der kortikomotorischen Erregbarkeit und Abschwächung der SICI (Takemi et al. 2013), welche Schlüsselmerkmale der, durch GABA-B, ausgelösten Enthemmung sind (Cash et al. 2010, Chong et al. 2017). Diese Schaltkreise und Wirkmechanismen macht sich ebenfalls die TMS zu Nutze, was anhand erhöhter MEP-Amplituden während der LCD bei Doppelpulsen erkannt werden kann (Cash et al. 2010). Generell wurde gezeigt, dass LCD die LICI überdauert (Cash et al. 2010). Diese zeitliche Differenz kann durch mehrere Faktoren beeinflusst sein. Die Unterschiede von prä- und postsynaptischen Rezeptoren zeigen sich in den assoziierten Ionenkanälen, der pharmakologischen Sensitivität gegenüber GABA, dem Effektormechanismus, der Diffusiondynamik vom Ort der GABA-Freisetzung zu den extrasynaptischen Rezeptoren und in den Untereinheitstypen (Cash et al. 2010). All diese Punkte könnten auf verschiedenste Art und Weise den zeitlichen Versatz der Wirkung der Rezeptoren erklären und damit die LCD/LICI beeinflussen (Cash et al. 2010).

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass eine Kombination von diesen exogenen und endogenen Interventionen einen besseren und länger anhaltenden Effekt auf die Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex hat. Dies erscheint logisch, da sowohl MI als auch DIS ähnliche Wirkungsmechanismen zur Induktion von Plastizität auslösen. Dabei sind die Effekte, welche für eine induzierte Plastizität sprechen, bei der Kombination MI/DIS bis zu 30 min und für MI/DIS<sub>10</sub> bis zu 60 min nach Intervention nachweisbar. Auch bei der I/O-Kurve zeichnet sich ab, dass dieses exogene und endogene Zusammenspiel bei verschiedenen Intensitäten ein vielversprechendes Ergebnis bringt.

### **8.3 Limitationen und Perspektive**

Insgesamt müssen weitere Studien durchgeführt werden um den Effekt der exogenen und endogenen Einflüsse noch besser zu erforschen. Vor allem die Nachhaltigkeit der Plastizitätsinduktion durch MI/DIS sollte im Allgemeinen mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen (>60 min) durchgeführt werden. Andere Arbeiten zeigten, dass eine DIS ohne MI keine Effekte über 60 Minuten hinaus hat (Cash et al. 2016). Darüber hinaus muss untersucht werden, ob die aufgestellten Hypothesen und erzielten Ergebnisse sich bei geschädigten Patienten genauso bewahrheiten und die sensomotorischen Nervenbahnen sich gleich verhalten wie bei der Untersuchung beschwerdefreier Probanden.

Perspektivisch kann gesagt werden, dass durch das Zusammenspiel von MI/DIS und der dadurch auf die intrakortikalen Schaltkreise enthemmenden Wirkmechanismen mit einer sehr kurzen Interventionsdauer langanhaltende Plastizitätsinduktion im menschlichen Gehirn ausgelöst werden kann. Dieser Fakt kann in Zukunft ein neuer therapeutischer Ansatz sein, falls Patienten keine aktive Bewegungsausführung mehr durchführen können. Dies gilt, wie in dieser Arbeit untersucht, zum Beispiel für Patienten mit Lähmungen der Hand nach einem Schlaganfall.

## 9 Zusammenfassung

Während der Vorstellung einer Bewegung (motor imagery, MI) erhöht sich die kortikospinale Erregbarkeit, d.h. die Muskelantwort nach einem externen Impuls über dem korrespondierenden motorischen Kortex. Diese erhöhte Erregbarkeit hält jedoch nicht nach der Bewegungsvorstellung an.

In der vorliegenden Studie wurde MI mit transkranieller magnetischer Stimulation (TMS) des korrespondierenden motorischen Hirnareals kombiniert. Hierbei wurde ein spezielles Stimulationsmuster eingesetzt: Ein repetitives, disinhibierendes TMS-Protokoll (DIS) mit gepaarten Pulsen, die für jeden Probanden individuell angepasst wurden, um bestimmte Neuronen-Verbindungen zu aktivieren (short-interval intra-cortical facilitation, SICF) und andere zu disinhibieren (late cortical disinhibition, LCD).

Insgesamt wurden bei 15 gesunde Probanden in randomisierter Reihenfolge vier verschiedene Interventionen an unterschiedlichen Tagen durchgeführt: Bewegungsvorstellung einer Handöffnung (MI), TMS über dem kortikalen Handareal (DIS) und zwei kombinierten MI/DIS-Interventionen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Impulsen (48 vs. 480). Lediglich die beiden MI/DIS-Konditionen führten zu einer Erhöhung der kortikospinalen Erregbarkeit nach der Intervention, wobei die höhere Interventionsdosis anhaltende Effekte zeigte.

Diese plastischen Effekte traten auf, ohne dass die Probanden aktive Bewegungen durchführen mussten. Deswegen sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob diese Interventionsart auch als Therapie für Patienten in Frage kommt, bei denen aktive Bewegungen nicht mehr möglich sind, z.B. bei Schlaganfall-Patienten mit einer Lähmung der Hand.

## 10 Literaturverzeichnis

- Amassian, V. & Cracco, R. (1987). "Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation." *Neurosurgery* 20(1): 148-155.
- Assenmacher, M. (2010). Änderung der kortikalen Erregbarkeit in der betroffenen und nicht betroffenen Großhirnhemisphäre in der subakuten Phase nach Hirninfarkt-eine Untersuchung mit transkranieller Magnetstimulation (TMS).
- Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." *The Lancet* 325(8437): 1106-1107.
- Bauer, R., Fels, M., Vukelić, M., Ziemann, U. & Gharabaghi, A. (2015a). "Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain–robot interface." *Neuroimage* 108: 319-327.
- Bauer, R. & Gharabaghi, A. (2015b). "Estimating cognitive load during self-regulation of brain activity and neurofeedback with therapeutic brain-computer interfaces." *Frontiers in behavioral neuroscience* 9: 21.
- Bauer, R. & Gharabaghi, A. (2015c). "Reinforcement learning for adaptive threshold control of restorative brain-computer interfaces: a Bayesian simulation." *Frontiers in neuroscience* 9: 36.
- Beisteiner, R., Höllinger, P., Lindinger, G., Lang, W. & Berthoz, A. (1995). "Mental representations of movements. Brain potentials associated with imagination of hand movements." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 96(2): 183-193.
- Benali, A., Weiler, E., Benali, Y., Dinse, H. R. & Eysel, U. T. (2008). "Excitation and inhibition jointly regulate cortical reorganization in adult rats." *Journal of Neuroscience* 28(47): 12284-12293.
- Bolwig, T. (1984). "The influence of electrically-induced seizures on deep brain structures." *ECT: Basic mechanisms*. Libbey, London: 132-138.
- Bonetti, D. & Johnston, M. (2008). "Perceived control predicting the recovery of individual-specific walking behaviours following stroke: Testing psychological models and constructs." *British journal of health psychology* 13(3): 463-478.
- Brandt, S., Ploner, C. & Meyer, B.-U. (1997). "Repetitive transkranielle Magnetstimulation." *Der Nervenarzt* 68(10): 778-784.
- Bridgers, S. (1991). "The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects." *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 43: 170-179.

- Brown, J. T., Davies, C. H. & Randall, A. D. (2007). "Synaptic activation of GABAB receptors regulates neuronal network activity and entrainment." *European Journal of Neuroscience* 25(10): 2982-2990.
- Buchner, H. & Armbruster, S. (2005). *Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen ; 59 Tabellen*, Thieme.
- Bütefisch, C. M., Netz, J., Weßling, M., Seitz, R. J. & Hömberg, V. (2003). "Remote changes in cortical excitability after stroke." *Brain* 126(2): 470-481.
- Cash, R., Benwell, N., Murray, K., Mastaglia, F. & Thickbroom, G. (2009). "Neuromodulation by paired-pulse TMS at an I-wave interval facilitates multiple I-waves." *Experimental brain research* 193(1): 1-7.
- Cash, R., Ziemann, U., Mastaglia, F. & Thickbroom, G. (2008). "Evidence for long-interval cortical facilitation (LICF) in human motor cortex." *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 1(3): 296.
- Cash, R., Ziemann, U., Murray, K. & Thickbroom, G. W. (2010). "Late cortical disinhibition in human motor cortex: a triple-pulse transcranial magnetic stimulation study." *Journal of neurophysiology* 103(1): 511-518.
- Cash, R. F., Mastaglia, F. L. & Thickbroom, G. W. (2013). "Evidence for high-fidelity timing-dependent synaptic plasticity of human motor cortex." *Journal of neurophysiology* 109(1): 106-112.
- Cash, R. F., Murakami, T., Chen, R., Thickbroom, G. W. & Ziemann, U. (2016). "Augmenting plasticity induction in human motor cortex by disinhibition stimulation." *Cerebral Cortex* 26(1): 58-69.
- Cash, R. F., Ziemann, U. & Thickbroom, G. W. (2011). "Inhibitory and disinhibitory effects on I-wave facilitation in motor cortex." *Journal of neurophysiology* 105(1): 100-106.
- Caux-Dedeystère, A., Derambure, P. & Devanne, H. (2015). "Late cortical disinhibition in relaxed versus active hand muscles." *Neuroscience* 298: 52-62.
- Chen, R., Corwell, B., Yaseen, Z., Hallett, M. & Cohen, L. G. (1998). "Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees." *Journal of Neuroscience* 18(9): 3443-3450.
- Chen, R., Cros, D., Curra, A., Di Lazzaro, V., Lefaucheur, J.-P., Magistris, M. R., Mills, K., Rösler, K. M., Triggs, W. J. & Ugawa, Y. (2008). "The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee." *Clinical Neurophysiology* 119(3): 504-532.
- Chong, B. W. & Stinear, C. M. (2017). "Modulation of motor cortex inhibition during motor imagery." *Journal of neurophysiology* 117(4): 1776-1784.

Chu, J., Gunraj, C. & Chen, R. (2008). "Possible differences between the time courses of presynaptic and postsynaptic GABA B mediated inhibition in the human motor cortex." *Experimental brain research* 184(4): 571-577.

Clark, S., Tremblay, F. & Ste-Marie, D. (2004). "Differential modulation of corticospinal excitability during observation, mental imagery and imitation of hand actions." *Neuropsychologia* 42(1): 105-112.

Conforto, A. B., Z'Graggen, W. J., Kohl, A. S., Rösler, K. M. & Kaelin-Lang, A. (2004). "Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation." *Clinical neurophysiology* 115(4): 812-819.

Cracco, R., Amassian, V., Maccabee, P. & Cracco, J. (1999). "Interconnections between cortical areas revealed by transcranial magnetic stimulation." *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 50: 129.

Cramer, S. C. (2008a). "Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery." *Annals of neurology* 63(3): 272-287.

Cramer, S. C. (2008b). "Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies." *Annals of neurology* 63(5): 549-560.

Day, B., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C., Nakashima, K., Rothwell, J. & Thompson, P. (1989). "Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses." *The Journal of physiology* 412(1): 449-473.

de Vries, S., Tepper, M., Otten, B. & Mulder, T. (2011). "Recovery of motor imagery ability in stroke patients." *Rehabilitation Research and Practice* 2011.

Decety, J. (1996). "Do imagined and executed actions share the same neural substrate?" *Cognitive brain research* 3(2): 87-93.

Deisz, R. (1999). "The GABAB receptor antagonist CGP 55845A reduces presynaptic GABAB actions in neocortical neurons of the rat in vitro." *Neuroscience* 93(4): 1241-1249.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Saturno, E., Pilato, F. & Tonali, P. (1999). "The diagnostic value of motor evoked potentials." *Clinical neurophysiology* 110(7): 1297-1307.

Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Ranieri, F., Ricci, V., Profice, P., Bria, P., Tonali, P. A. & Ziemann, U. (2006). "GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex." *The Journal of physiology* 575(3): 721-726.

Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. & Rothwell, J. (1998). "Magnetic transcranial stimulation

at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits." *Experimental Brain Research* 119(2): 265-268.

Dobkin, B. H. (2005). "Rehabilitation after stroke." *New England Journal of Medicine* 352(16): 1677-1684.

Dobkin, B. H. (2008). "Training and exercise to drive poststroke recovery." *Nature Reviews Neurology* 4(2): 76.

Dobkin, B. H. (2009). "Motor rehabilitation after stroke, traumatic brain, and spinal cord injury: common denominators within recent clinical trials." *Current opinion in neurology* 22(6): 563.

Driskell, J. E., Copper, C. & Moran, A. (1994). "Does mental practice enhance performance?" *Journal of applied psychology* 79(4): 481.

Dwork, A. J., Arango, V., Underwood, M., Ilievski, B., Rosoklija, G., Sackeim, H. A. & Lisanby, S. H. (2004). "Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy." *American Journal of Psychiatry* 161(3): 576-578.

Eschweiler, G. (2003). *Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie*, Springer: 143-150.

Ferbert, A., Mussmann, N., Menne, A., Buchner, H. & Hartje, W. (1991). "Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex." *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 241(3): 135-138.

Fitzgerald, P. B., Fountain, S. & Daskalakis, Z. J. (2006). "A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition." *Clinical neurophysiology* 117(12): 2584-2596.

Folkerts, H., Remschmidt, H., Saß, H., Sauer, H., Schäfer, M. & Sewing, K.-F. (2003). "Bekanntmachungen: Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme." *Dtsch Arztebl* 100(8): A-504.

Formaggio, E., Storti, S. F., Avesani, M., Cerini, R., Milanese, F., Gasparini, A., Acler, M., Mucelli, R. P., Fiaschi, A. & Manganotti, P. (2008). "EEG and fMRI coregistration to investigate the cortical oscillatory activities during finger movement." *Brain topography* 21(2): 100-111.

Formaggio, E., Storti, S. F., Cerini, R., Fiaschi, A. & Manganotti, P. (2010). "Brain oscillatory activity during motor imagery in EEG-fMRI coregistration." *Magnetic resonance imaging* 28(10): 1403-1412.

Fox, P. T., Narayana, S., Tandon, N., Fox, S. P., Sandoval, H., Kochunov, P., Capaday, C. & Lancaster, J. L. (2006). "Intensity modulation of TMS-induced cortical excitation: Primary motor cortex." *Human brain mapping* 27(6): 478-487.

Fregni, F., Boggio, P. S., Valle, A. C., Rocha, R. R., Duarte, J., Ferreira, M. J., Wagner, T., Fecteau, S., Rigonatti, S. P. & Riberto, M. (2006a). "A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients." *Stroke* 37(8): 2115-2122.

Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2006b). "Hand motor recovery after stroke: tuning the orchestra to improve hand motor function." *Cognitive and Behavioral Neurology* 19(1): 21-33.

George, M. S., Lisanby, S. H. & Sackeim, H. A. (1999). "Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry." *Archives of General Psychiatry* 56(4): 300-311.

George, M. S., Nahas, Z., Kozel, F. A., Li, X., Denslow, S., Yamanaka, K., Mishory, A., Foust, M. J. & Bohning, D. E. (2002). "Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation." *The journal of ECT* 18(4): 170-181.

Gharabaghi, A. (2016). "What turns assistive into restorative brain-machine interfaces?" *Frontiers in neuroscience* 10: 456.

Gharabaghi, A., Kraus, D., Leao, M. T., Spüler, M., Walter, A., Bogdan, M., Rosenstiel, W., Naros, G. & Ziemann, U. (2014). "Coupling brain-machine interfaces with cortical stimulation for brain-state dependent stimulation: enhancing motor cortex excitability for neurorehabilitation." *Frontiers in human neuroscience* 8: 122.

Gilio, F., Rizzo, V., Siebner, H. R. & Rothwell, J. C. (2003). "Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex." *The Journal of physiology* 551(2): 563-573.

Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S. & Thickbroom, G. (2012). "A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee." *Clinical Neurophysiology* 123(5): 858-882.

Hagemann, G., Redecker, C., Neumann-Haefelin, T., Freund, H. J. & Witte, O. W. (1998). "Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction." *Annals of neurology* 44(2): 255-258.

Hajak, G., Padberg, F., Herwig, U., Eschweiler, G., Cohrs, S., Langguth, B., Schönfeldt-Lecuona, C., Fallgatter, A., Höppner, J. & Plewina, C. (2005). "Repetitive Transkranielle Magnetstimulation." *Nervenheilkunde* 24(1): 48.

Hall, C., Pongrac, J. & Buckholz, E. (1985). "The measurement of imagery ability." *Human Movement Science* 4(2): 107-118.

Hallett, M. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and the human brain." *Nature* 406(6792): 147-150.



Hallett, M. (2007). "Transcranial magnetic stimulation: a primer." *Neuron* 55(2): 187-199.

Hallett, M., Wassermann, E. M., Pascual-Leone, A. & Valls-Sole, J. (1999). "Repetitive transcranial magnetic stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52: 105-113.

Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M. & Rothwell, J. C. (2012). "The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity." *Cerebral cortex* 23(7): 1593-1605.

Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Enomoto, H., Shiio, Y., Mochizuki, H., Furubayashi, T., Uesugi, H., Iwata, N. K. & Kanazawa, I. (2002). "Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans." *The Journal of Physiology* 538(1): 253-261.

Heide, G., Witte, O. & Ziemann, U. (2006). "Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation." *Experimental brain research* 171(1): 26-34.

Hempel, A., Giesel, F., Eschweiler, G., Schönknecht, P., Essig, M. & Schröder, J. (2003). "Frontale Dysfunktion und TMS." *Nervenheilkunde* 22(4): 200.

Hensch, T. K. & Fagiolini, M. (2005). "Excitatory–inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex." *Progress in brain research* 147: 115-124.

Hodics, T., Cohen, L. G. & Cramer, S. C. (2006). "Functional imaging of intervention effects in stroke motor rehabilitation." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 87(12): 36-42.

Holden, C. (2003). "Future brightening for depression treatments." *Science* 302(5646): 810-814.

Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." *Neuron* 45(2): 201-206.

Huang, Y.-Z. & Rothwell, J. C. (2004). "The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex." *Clinical Neurophysiology* 115(5): 1069-1075.

Ietswaart, M., Johnston, M., Dijkerman, H. C., Joice, S., Scott, C. L., MacWalter, R. S. & Hamilton, S. J. (2011). "Mental practice with motor imagery in stroke recovery: randomized controlled trial of efficacy." *Brain* 134(5): 1373-1386.

Izumi, S.-I., Findley, T. W., Andrews, J. F., Daum, M. C. & Chino, N. (1996). "Voluntary contraction shortens peripheral conduction time in response to transcranial magnetic stimulation of the brain." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 101(4): 329-333.

- Jang, S. H., Kim, Y.-H., Cho, S.-H., Lee, J.-H., Park, J.-W. & Kwon, Y.-H. (2003). "Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients." *Neuroreport* 14(1): 137-141.
- Jeannerod, M. (2001). "Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition." *Neuroimage* 14(1): S103-S109.
- Johansson, B. (2011). "Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity." *Acta Neurologica Scandinavica* 123(3): 147-159.
- Jones, T. A., Kleim, J. A. & Greenough, W. T. (1996). "Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination." *Brain research* 733(1): 142-148.
- Jones, T. A. & Schallert, T. (1994). "Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage." *Journal of Neuroscience* 14(4): 2140-2152.
- Kammer, T. & Thielscher, A. (2003). "Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation." *Nervenheilkunde* 22(4): 168.
- Khademi, F., Royter, V. & Gharabaghi, A. (2018). "Distinct beta-band oscillatory circuits underlie corticospinal gain modulation." *Cerebral Cortex* 28(4): 1502-1515.
- Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Fathy, N. & Rothwell, J. C. (2005). "Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke." *Neurology* 65(3): 466-468.
- Kim, Y.-H., You, S. H., Ko, M.-H., Park, J.-W., Lee, K. H., Jang, S. H., Yoo, W.-K. & Hallett, M. (2006). "Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke." *Stroke* 37(6): 1471-1476.
- Knecht, S., Hesse, S. & Oster, P. (2011). "Rehabilitation nach Schlaganfall." *Deutsches Ärzteblatt* 108(36): 600-606.
- Krärup, L.-H., Truelsen, T., Gluud, C., Andersen, G., Zeng, X., Korv, J., Oskedra, A., Boysen, G. & Group, E. P. T. (2008). "Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke." *Neurology* 71(17): 1313-1318.
- Kraus, D. & Gharabaghi, A. (2015). "Projecting navigated TMS sites on the gyral anatomy decreases inter-subject variability of cortical motor maps." *Brain stimulation* 8(4): 831-837.
- Kraus, D. & Gharabaghi, A. (2016a). "Neuromuscular plasticity: disentangling stable and variable motor maps in the human sensorimotor cortex." *Neural plasticity* 2016.

Kraus, D., Naros, G., Bauer, R., Khademi, F., Leão, M. T., Ziemann, U. & Gharabaghi, A. (2016b). "Brain state-dependent transcranial magnetic closed-loop stimulation controlled by sensorimotor desynchronization induces robust increase of corticospinal excitability." *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 9(3): 415-424.

Kraus, D., Naros, G., Bauer, R., Leão, M. T., Ziemann, U. & Gharabaghi, A. (2016c). "Brain-robot interface driven plasticity: distributed modulation of corticospinal excitability." *Neuroimage* 125: 522-532.

Kraus, D., Naros, G., Guggenberger, R., Leão, M. T., Ziemann, U. & Gharabaghi, A. (2018). "Recruitment of additional corticospinal pathways in the human brain with state-dependent paired associative stimulation." *Journal of Neuroscience* 38(6): 1396-1407.

Kujirai, T., Caramia, M., Rothwell, J. C., Day, B., Thompson, P., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. & Marsden, C. D. (1993). "Corticocortical inhibition in human motor cortex." *The Journal of physiology* 471(1): 501-519.

Kwakkel, G., Kollen, B. J., van der Grond, J. & Prevo, A. J. (2003). "Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb." *Stroke* 34(9): 2181-2186.

Kwakkel, G., Kollen, B. J. & Wagenaar, R. C. (1999). "Therapy impact on functional recovery in stroke rehabilitation: a critical review of the literature." *Physiotherapy* 85(7): 377-391.

Lacourse, M. G., Turner, J. A., Randolph-Orr, E., Schandler, S. L. & Cohen, M. J. (2004). "Cerebral and cerebellar sensorimotor plasticity following motor imagery-based mental practice of a sequential movement."

Lefaucheur, J.-P. (2006). "Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 36(3): 105-115.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M. & De Ridder, D. (2014). "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." *Clinical Neurophysiology* 125(11): 2150-2206.

Lemon, R. (2002). *Basic physiology of transcranial magnetic stimulation*, Arnold.

Liebetanz, D., Fauser, S., Michaelis, T., Czeh, B., Watanabe, T., Paulus, W., Frahm, J. & Fuchs, E. (2003). "Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain." *Journal of psychiatric research* 37(4): 277-286.

- Liepert, J. (2007). "Grundlagen und Anwendung der Transkraniellen Magnetstimulation." *Das Neurophysiologie-Labor* 29(2): 70-78.
- Maccabee, P., Amassian, V., Eberle, L. & Cracco, R. (1993). "Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation." *The Journal of Physiology* 460: 201.
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y. & Ziemann, U. (2006). "The role of GABA B receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex." *Experimental brain research* 173(1): 86-93.
- Meinzer, M., Mohammadi, S., Kugel, H., Schiffbauer, H., Flöel, A., Albers, J., Kramer, K., Menke, R., Baumgärtner, A. & Knecht, S. (2010). "Integrity of the hippocampus and surrounding white matter is correlated with language training success in aphasia." *Neuroimage* 53(1): 283-290.
- Merton, P. & Morton, H. (1980). "Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject." *Nature* 285(5762): 227-227.
- Mills, K., Boniface, S. & Schubert, M. (1992). "Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 85(1): 17-21.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J.-P., Fullerton, H. J. & Howard, V. J. (2015). "American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee." *Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation* 131(4): e29-e322.
- Mrachacz-Kersting, N., Kristensen, S. R., Niazi, I. K. & Farina, D. (2012). "Precise temporal association between cortical potentials evoked by motor imagination and afference induces cortical plasticity." *The Journal of physiology* 590(7): 1669-1682.
- Mulder, T., de Vries, S. & Zijlstra, S. (2005). "Observation, imagination and execution of an effortful movement: more evidence for a central explanation of motor imagery." *Experimental Brain Research* 163(3): 344-351.
- Müller-Dahlhaus, J. F. M., Liu, Y. & Ziemann, U. (2008). "Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex—a pharmacological TMS study." *The Journal of physiology* 586(2): 495-514.
- Nakayama, H., Jørgensen, H. S., Raaschou, H. O. & Olsen, T. S. (1994). "Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 75(4): 394-398.
- Nelles, G. & Diener, H. C. (2004). "Wenn der Schlag trifft—Nachsorge und Rehabilitation." *Medizinische Klinik* 99(1): 25-34.

Nelles, G., Jentzen, W., Jueptner, M., Müller, S. & Diener, H. (2001). "Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography." *Neuroimage* 13(6): 1146-1154.

Neumann-Haefelin, T. & Witte, O. W. (2000). "Periinfarct and remote excitability changes after transient middle cerebral artery occlusion." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20(1): 45-52.

Neuper, C., Scherer, R., Reiner, M. & Pfurtscheller, G. (2005). "Imagery of motor actions: Differential effects of kinesthetic and visual-motor mode of imagery in single-trial EEG." *Cognitive brain research* 25(3): 668-677.

Nudo, R. J., Wise, B. M., SiFuentes, F. & Milliken, G. W. (1996). "Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct." *Science* 272(5269): 1791-1794.

O'Shea, J. & Walsh, V. (2007). "Transcranial magnetic stimulation." *Current Biology* 17(6): R196-R199.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9: 97-113.

Page, S. J., Szaflarski, J. P., Eliassen, J. C., Pan, H. & Cramer, S. C. (2009). "Cortical plasticity following motor skill learning during mental practice in stroke." *Neurorehabilitation and neural repair* 23(4): 382-388.

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.

Pascual-Leone, A., Gates, J. R. & Dhuna, A. (1991). "Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation." *Neurology* 41(5): 697-702.

Paulus, W., Classen, J., Cohen, L. G., Large, C. H., Di Lazzaro, V., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., Rosenow, F., Rothwell, J. C. & Ziemann, U. (2008). "State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation." *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 1(3): 151-163.

Pekna, M., Pekny, M. & Nilsson, M. (2012). "Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation." *Stroke* 43(10): 2819-2828.

Pfurtscheller, G. & Da Silva, F. L. (1999). "Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles." *Clinical neurophysiology* 110(11): 1842-1857.

Pfurtscheller, G. & Neuper, C. (1997). "Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans." *Neuroscience letters* 239(2-3): 65-68.

Qü, M., Buchkremer-Ratzmann, I., Schiene, K., Schroeter, M., Witte, O. W. & Zilles, K. (1998). "Bihemispheric reduction of GABAA receptor binding following focal cortical photothrombotic lesions in the rat brain." *Brain research* 813(2): 374-380.

Quartarone, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Girlanda, P. & Roman Siebner, H. (2006). "Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans." *The Journal of physiology* 575(2): 657-670.

Raco, V., Bauer, R., Norim, S. & Gharabaghi, A. (2017). "Cumulative effects of single TMS pulses during beta-tACS are stimulation intensity-dependent." *Brain stimulation* 10(6): 1055-1060.

Ridding, M. C. & Rothwell, J. C. (2007). "Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation?" *Nature Reviews Neuroscience* 8(7): 559-567.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." *Clin Neurophysiol* 120(12): 2008-2039.

Rossini, P. M., Barker, A., Berardelli, A., Caramia, M., Caruso, G., Cracco, R., Dimitrijević, M., Hallett, M., Katayama, Y. & Lücking, C. (1994). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91(2): 79-92.

Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. & George, M. (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 IFCN Committee." *Clinical Neurophysiology* 126(6): 1071-1107.

Rothwell, J. (1997). "Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex." *Journal of neuroscience methods* 74(2): 113-122.

Rothwell, J., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P. & Paulus, W. (1999). "Magnetic stimulation: motor evoked potentials." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52: 97-103.

Royter, V. & Gharabaghi, A. (2016). "Brain state-dependent closed-loop modulation of paired associative stimulation controlled by sensorimotor desynchronization." *Frontiers in cellular neuroscience* 10: 115.

Saito, K., Yamaguchi, T., Yoshida, N., Tanabe, S., Kondo, K. & Sugawara, K. (2013). "Combined effect of motor imagery and peripheral nerve electrical stimulation on the motor cortex." *Experimental Brain Research* 227(3): 333-342.

Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T. & Kanazawa, I. (1997). "Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil." *Experimental Brain Research* 113(1): 24-32.

Salinas, E. & Sejnowski, T. J. (2001). "Book review: gain modulation in the central nervous system: where behavior, neurophysiology, and computation meet." *The Neuroscientist* 7(5): 430-440.

Sanger, T. D., Garg, R. R. & Chen, R. (2001). "Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex." *The Journal of physiology* 530(2): 307-317.

Schlaganfall-Hilfe, S. D. Zahlen – Daten – Fakten Retrieved 08.01.2018, from [https://www.schlaganfall-hilfe.de/documents/10156/151318/2012\\_zahlen\\_daten\\_fakten.pdf/2b0154bfe148-463f-8876-a79261a168b1?version=1.0](https://www.schlaganfall-hilfe.de/documents/10156/151318/2012_zahlen_daten_fakten.pdf/2b0154bfe148-463f-8876-a79261a168b1?version=1.0).

Schlaganfallhilfe, S. D. (2016). Die Erkrankung Schlaganfall Retrieved 21.06.2017, from <http://www.schlaganfall-hilfe.de/der-schlaganfall>.

Sewerin, S., Taubert, M., Vollmann, H., Conde, V., Villringer, A. & Ragert, P. (2011). "Enhancing the effect of repetitive I-wave paired-pulse TMS (iTMS) by adjusting for the individual I-wave periodicity." *BMC neuroscience* 12(1): 45.

Sharma, N., Pomeroy, V. M. & Baron, J.-C. (2006). "Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke?" *Stroke* 37(7): 1941-1952.

Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007a). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Springer Berlin Heidelberg.

Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007b). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Springer Berlin Heidelberg.

Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007c). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Springer Berlin Heidelberg.

Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R. & Classen, J. (2000). "Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation." *Brain* 123(3): 572-584.

Stinear, C. M., Byblow, W. D., Steyvers, M., Levin, O. & Swinnen, S. P. (2006). "Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability." *Experimental Brain Research* 168(1-2): 157-164.

Suffczynski, P., Pijn, J. P. M., Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F. (1999). "Event-related dynamics of alpha band rhythms: a neuronal network model of focal ERD-surround ERS."

Suppa, A., Quartarone, A., Siebner, H., Chen, R., Di Lazzaro, V., Del Giudice, P., Paulus, W., Rothwell, J., Ziemann, U. & Classen, J. (2017). "The associative brain at work: Evidence from paired associative stimulation studies in humans." *Clinical Neurophysiology* 128(11): 2140-2164.

Takemi, M., Masakado, Y., Liu, M. & Ushiba, J. (2013). "Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex." *Journal of Neurophysiology* 110(5): 1158-1166.

Takeuchi, N., Chuma, T., Matsuo, Y., Watanabe, I. & Ikoma, K. (2005). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke." *Stroke* 36(12): 2681-2686.

Talelli, P., Greenwood, R. & Rothwell, J. (2006). "Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation." *Clinical neurophysiology* 117(8): 1641-1659.

Thickbroom, G. W. (2007). "Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models." *Experimental Brain Research* 180(4): 583-593.

Thickbroom, G. W., Byrnes, M. L., Edwards, D. J. & Mastaglia, F. L. (2006). "Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity." *Clinical neurophysiology* 117(1): 61-66.

Timofeev, I., Grenier, F., Bazhenov, M., Houweling, A. R., Sejnowski, T. J. & Steriade, M. (2002). "Short-and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo." *The Journal of physiology* 542(2): 583-598.

Tokimura, H., Ridding, M., Tokimura, Y., Amassian, V. & Rothwell, J. C. (1996). "Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 101(4): 263-272.

Uy, J., Ridding, M., Hillier, S., Thompson, P. & Miles, T. (2003). "Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke?" *Neurology* 61(7): 982-984.

Valls-Sole, J., Pascual-Leone, A., Brasil-Neto, J., Cammarota, A., McShane, L. & Hallett, M. (1994). "Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease." *Neurology* 44(4): 735-735.



- Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M. & Hallett, M. (1992). "Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 85(6): 355-364.
- Vukelić, M., Bauer, R., Naros, G., Naros, I., Braun, C. & Gharabaghi, A. (2014). "Lateralized alpha-band cortical networks regulate volitional modulation of beta-band sensorimotor oscillations." *Neuroimage* 87: 147-153.
- Vukelić, M. & Gharabaghi, A. (2015a). "Oscillatory entrainment of the motor cortical network during motor imagery is modulated by the feedback modality." *Neuroimage* 111: 1-11.
- Vukelić, M. & Gharabaghi, A. (2015b). "Self-regulation of circumscribed brain activity modulates spatially selective and frequency specific connectivity of distributed resting state networks." *Frontiers in behavioral neuroscience* 9: 181.
- Ward, N. S. & Frackowiak, R. S. (2006). "The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury." *Journal of Physiology-Paris* 99(4): 425-436.
- Warraich, Z. & Kleim, J. A. (2010). "Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation." *PM&R* 2(12): S208-S219.
- 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." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 108(1): 1-16.
- Wassermann, E. M. (2002). "Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population." *Clinical Neurophysiology* 113(7): 1165-1171.
- Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K. & Hallett, M. (1996). "Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 101(5): 412-417.
- Wassermann, E. M. & Lisanby, S. H. (2001). "Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review." *Clinical Neurophysiology* 112(8): 1367-1377.
- Wendicke, K. (2007). "Optimierung von Stimulationsspulen für die induktive Nervenreizung."
- Wieloch, T. & Nikolich, K. (2006). "Mechanisms of neural plasticity following brain injury." *Current opinion in neurobiology* 16(3): 258-264.

- Wittenberg, G. M. & Wang, S. S.-H. (2006). "Malleability of spike-timing-dependent plasticity at the CA3–CA1 synapse." *Journal of Neuroscience* 26(24): 6610-6617.
- Ziegler, L., Schulte, R. & Gharabaghi, A. (2019) "Combined endogenous and exogenous disinhibition of intracortical circuits augments plasticity induction in the human motor cortex." *Brain Stimulation* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.009>.
- Ziemann, U. (2005). "Improving disability in stroke with RTMS." *The Lancet Neurology* 4(8): 454-455.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. & Paulus, W. (1996). "Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study." *Annals of neurology* 40(3): 367-378.
- Ziemann, U. & Rothwell, J. C. (2000). "I-waves in motor cortex." *Journal of Clinical Neurophysiology* 17(4): 397-405.
- Ziemann, U., Tergau, F., Wassermann, E. M., Wischer, S., Hildebrandt, J. & Paulus, W. (1998). "Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation." *The Journal of physiology* 511(1): 181-190.
- Zimmermann-Schlatter, A., Schuster, C., Puhan, M. A., Siekierka, E. & Steurer, J. (2008). "Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 5(1): 8.
- Zipp, P. (1982). "Recommendations for the standardization of lead positions in surface electromyography." *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 50(1): 41-54.

## **12 Erklärung zum Eigenanteil**

Robin Schulte hat die Probanden rekrutiert, bei diesen jegliche Versuche durchgeführt und die Daten erhoben. Herr Schulte war an der Auswertung der Probandendaten beteiligt, hat die Daten-Recherche durchgeführt und das Manuskript selbstständig verfasst. Die Abbildungen Abb. 4.1, Abb. 5.2.1 und Abb. 5.4.2, wurden von ihm eigenständig erstellt und die Abbildungen Abb. 7.2.1, Abb. 7.2.2, Abb. 7.3.1, Abb. 7.3.2 und Abb. 7.4.1 von ihm modifiziert.

Lukas Ziegler hat gemeinsam mit Prof. Dr. med. Alireza Gharabaghi das Studiendesign entworfen und die Arbeit betreut. Lukas Ziegler hat zusammen mit Robin Schulte die Auswertung der Daten mittels „MatLab“ durchgeführt und die Abb. 7.1.1 und 7.1.2 zur Verfügung gestellt. Zudem wurden die Interventionen von Lukas Ziegler und Dr. Robert Bauer durchgeführt.

## 13 Veröffentlichung

Teile der in dieser Dissertation erzielten Ergebnisse sind als Experiment 3 in folgende Veröffentlichung eingeflossen:

Ziegler, L., Schulte, R. & Gharabaghi, A. (2019) "Combined endogenous and exogenous disinhibition of intracortical circuits augments plasticity induction in the human motor cortex." *Brain Stimulation* Mar 12. pii: S1935-861X(19)30088-9. doi: 10.1016/j.brs.2019.03.009.

## 14 Danksagung

Als aller erstes gebührt mein Dank Prof. Dr. med. A. Gharabaghi, welcher mir es überhaupt ermöglicht gemacht hat, eine solch spannende und letztendlich erfolgreiche Dissertation zu schreiben.

Des Weiteren gebührt ein großer Dank Lukas Ziegler. Als Betreuer war er immer erreichbar und hat, trotz eigener Projekte, immer versucht, schnell und präzise alle Anliegen zu beantworten und zu bearbeiten. Für diese sehr gute Betreuung möchte ich mich herzlich bei dir bedanken und ich wünsche dir viel Erfolg für deine weiteren Projekte und deinen Lebensweg.

Zudem danke ich dem gesamten Team der „Neuroprosthetics Reseach Group“ und allen Probanden dieser Studie, die freiwillig und zuverlässig an der Studie teilgenommen und sie dadurch überhaupt ermöglicht haben.

Zu guter Letzt möchte ich besonders meinen Eltern, Familie und Freunden danken, die mich stets unterstützt und mit guten Kommentaren bei Laune gehalten haben.