

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der
Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Bender

Die TMS-evozierte N100 im primär motorischen Kortex in Einzel- versus Doppelpulsen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Jana Leberl

aus Filderstadt

promoviert am 11. Februar 2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der
Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Bender

Die TMS-evozierte N100 im primär motorischen Kortex in Einzel- versus Doppelpulsen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Jana Leberl

aus Filderstadt

promoviert am 11. Februar 2022

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Bender

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. C. B. Grefkes

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Dr. Olga Lucia Gamboa Arana, Prof. Dr. med. Stephan Bender.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen. Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.11.2020

Unterschrift:



Danksagung

Mein größter Dank gebührt Prof. Dr. Stephan Bender dafür, dass er diese Dissertation von der Ideengebung bis zur Abgabe mit viel Motivation betreut hat. Auch wenn zwischendurch Herausforderungen zu bewältigen waren, hat er mir immer das Gefühl gegeben, dass es sich lohnen wird weiter zu machen. In unseren Diskussionen hat er mir in sehr geduldiger Art näher gebracht, sich neurowissenschaftlichen Fragen zu stellen. So traute ich mich über die Jahre, die für mich zuvor in Stein gemeißelten Gedanken von Professoren und Forschern zu hinterfragen und meinen eigenen Überlegungen Raum zu geben. Es hat mich außerdem sehr gefreut, dass er mich bei meinem Wunsch unterstützte, mich für das Köln Fortune Stipendium zu bewerben. Ebenfalls danken möchte ich Dr. Olga Lucia Gamboa, die als Projektleiterin insbesondere zu Beginn der Doktorarbeit meine konstante Ansprechpartnerin war, mir in unzähligen Trainingseinheiten die Feinheiten der TMS-Stimulation beigebracht, den Versuchsaufbau konzipiert und die Daten analysiert hat. Auch wenn unsere Zusammenarbeit vor Abschluss meiner Dissertation endete, danke ich ihr für all die Unterstützung und Inspiration. Bei Thomas Jarczok möchte ich mich für die wertvollen Kritikpunkte im Rahmen der letzten Korrektur bedanken, die er freundlicherweise stellvertretend für Olga Lucia Gamboa übernommen hat.

Ein besonderer Dank geht an meine Laborkolleginnen Hannah Lux und Suse Ries für die produktive Zusammenarbeit sowie an die Freunde und Probanden, die sich zum Teil sehr viele Stunden Zeit nahmen, um in der Vorbereitung und Durchführung des Projektes im wahrsten Sinne des Wortes „den Kopf hinzuhalten“. Des Weiteren danke ich Jan Roediger, der mir mit seiner eigenen wissenschaftlichen Arbeit vorgelebt hat, wie man sich selbständig neue Fähigkeiten aneignet sowie Inge Sobotta, die die Dissertation Korrektur gelesen hat. Last but not least gilt ein besonderer Dank meinen Eltern. Sie haben mich über all die Jahre meines Studiums emotional, ideell und vor allem finanziell unterstützt und so mein Studium samt dieser Dissertation erst möglich gemacht.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	5
1.1	THEORETISCHER HINTERGRUND	5
2	<u>DIE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (TMS)</u>	6
2.1.2	TMS UND EEG	11
2.1.3	ZIEL DER STUDIE	15
3	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	18
3.1	UNTERSUCHUNGSDESIGN	18
3.2	VERSUCHSPERSONEN	18
3.3	ÄUßERE EINFLUSSGRÖßEN	18
3.4	NEUROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	19
3.4.1	DIE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	19
3.4.2	DAS STIMULATIONSProtOKOLL	20
3.4.3	EEG UND SIGNALÜBERTRAGUNG	20
3.5	DER VERSUCHSABLAUF	20
3.6	EEG DATENVERARBEITUNG	22
3.7	STATISTIK	23
4	<u>ERGEBNISSE</u>	25
4.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	25
4.1.1	MOTORISCH EVOZIERTE POTENTIALE (MEP)	25
4.1.2	TMS EVOZIERTE POTENTIALE (TEP)	25
4.1.3	TOPOGRAPHIE	25
4.2	HYPOTHESENPRÜFUNG	30
4.2.1	HYPOTHESE 1: N100 AMPLITUDE	30
4.2.2	HYPOTHESE 2: N100 LATENZ	30
4.2.3	HYPOTHESE 3: KORRELATION	31
4.2.4	NEBENHYPOTHESE: MOTORISCH EVOZIERTES POTENTIAL (MEP)	32

4.2.5	ZUSÄTZLICHE ANALYSEN	33
5	DISKUSSION	34
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	34
5.2	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	34
5.2.1	N100 AMPLITUDE	34
5.2.2	N100 LATENZ	37
5.2.3	N100 TOPOGRAPHIE	38
5.2.4	MOTORISCH EVOZIERTES POTENTIAL (MEP)	39
5.2.5	KORRELATION	40
5.3	LIMITATIONEN DER STUDIE	41
5.3.1	STICHPROBENGRÖÖE UND ANZAHL DER STIMULI	41
5.3.2	LÄNGE DES EXPERIMENTS	42
5.3.3	MANUELLE TMS STIMULATION	42
5.4	FAZIT	43
6	ZUSAMMENFASSUNG	45
7	LITERATURVERZEICHNIS	46
8	LEBENS LAUF	49

Abkürzungsverzeichnis

AEP	auditorisch evoziertes Potential
aMT	active motor threshold
CS	conditioning stimulus
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EKP	Ereignis korreliertes Potential
et al	Et alii
EPSP	Exzitatorisches post-synaptisches Potential
ICF	intracortical fascilitation
IPSP	Inhibitorisches post-synaptisches Potential
LICI	Long-interval intracortical inhibition
M	Mittelwert
MEP	motorisch evoziertes Potential
μV	Mikrovolt
N	Anzahl
p	Signifikanzwert / p-Wert
rMT	resting motor threshold
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
SEP	somato-sensibles evoziertes Potential
SICI	short-interval intracortical inhibition
TTL	Transistor-transistor-logic
TEP	TMS evoziertes Potenzial
TMS	transkranielle Magnetstimulation

1 Einleitung

1.1 Theoretischer Hintergrund

Zum Verständnis der Zusammenhänge unserer Studie wird im folgenden Abschnitt zunächst der theoretische Hintergrund der angewandten Methodik erläutert. Insbesondere sollen die Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) erklärt, sowie die Möglichkeit der direkten Modulation neuronaler Mechanismen mittels Doppelpulsprotokollen erläutert werden. In diesem Zusammenhang soll genauer auf die Stimulation des primär motorischer Kortex und das motorisch evozierte Potential (MEP) eingegangen werden, da dieses später ein Kernpunkt der Analyse darstellen wird.

Des Weiteren wird der kombinierte Einsatz von TMS und Elektroenzephalographie (EEG) beschrieben, der die angestrebten Analysen und die Beurteilung der zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen in diesem Zusammenhang erst möglich macht. Zum tieferen Verständnis der Anwendbarkeit dieser kombinierten Methodik für die Erforschung neuronaler Inhibition, sollen im Anschluss daran ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) und hier speziell die TMS evozierten Potentiale (TEP) erörtert werden. Abschließend folgt die Auseinandersetzung mit unserer Hauptzielgröße: der TEP-Komponente N100. Hierbei soll sowohl deren Bedeutung für die Untersuchung neurophysiologischer Prozesse, als auch ihre spezifische Relevanz für unsere Zielsetzung erklärt werden.

2 Die transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bei der TMS handelt es sich um ein, in den Neurowissenschaften etabliertes, nicht-invasives Elektrostimulationsverfahren zur Erregung kortexnaher Nervenzellverbände.

Seit ihrer Erfindung 1985 durch den Briten Anthony Barker hat sich die TMS als hilfreiches Werkzeug bei der Erforschung neurophysiologischer Grundlagen erwiesen (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). Besondere Bedeutung fällt der Methode im Rahmen der Erforschung kortikaler Erregbarkeit zu. In der Klinik findet sie sowohl diagnostisch, als auch therapeutisch bei diversen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen Anwendung (Siebner, 2007).

2.1.1.1 *Physikalische Grundlagen und Funktionsweise*

Die Funktionsweise der TMS beruht auf den 1838 von Michael Faraday entwickelten Gesetzmäßigkeiten der elektromagnetischen Induktion (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). Zur Stimulation wird eine Elektromagnetspule tangential über die zu stimulierende Schädelregion gehalten. Durch Applikation von Spannung an der Spule wird nach dem Prinzip des faradayschen Induktionsgesetzes ein Magnetfeld orthogonal zur Spule, also transkraniell erzeugt. Gleichzeitig erzeugt das Magnetfeld wiederum einen Stromfluss orthogonal zu seiner Kraftwirkung, also parallel zur Spule und zum Kortex. Dieser Stromfluss löst durch Potentialverschiebungen im intrazerebralen Einflussbereich des Magnetfeldes eine Depolarisierung der inliegenden Neurone aus. Es depolarisieren dabei vorrangig parallel zur Kopfoberfläche liegende Axone und insbesondere an deren Krümmungen, wenn der Stromfluss die Membran orthogonal durchdringt (Rossini et al., 2015; P. M. Rossini et al., 2015). Welche Neuronenpopulationen im Einzelfall vom Strompuls erreicht werden, hängt maßgeblich von der Stimulationsintensität und dem Winkel, in dem die Spule an den Kopf gehalten wird, ab (Rogasch & Fitzgerald, 2013). Auf Grund der exponentiellen Abnahme der magnetischen Feldstärke mit Abstand zur Spule, werden mit der TMS allerdings vorrangig spulennahe und daher ausschließlich kortikale Nervenzellen stimuliert. Die Stimulationsintensität hat dabei keinen Einfluss auf die Eindringtiefe in die kortikalen Zellschichten (Rossini et al., 2015; Siebner, 2007). Neurone außerhalb des direkten Stimulationsgebietes der TMS können über Netzwerkverbindungen auch indirekt beeinflusst werden (Rogasch & Fitzgerald, 2013).

Bei sachgemäßer Handhabung und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen, gilt die TMS als schmerzfreie und sichere Methode. Die am häufigsten auftretende unerwünschte Nebenwirkung ist die Synkope. Epileptische Anfälle können theoretisch provoziert werden, sind aber sehr unwahrscheinlich (Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone, & Safety of, 2009).

Je nach Programmierung der Magnetspule (Spannung, Impulsbreite, Single Shot vs. Burst, mono- vs. biphasisch) können unterschiedliche Entladungsmuster erzeugt werden. In dieser Studie arbeiten

wir mit sogenannten Doppelpulsen, auf die später noch genauer eingegangen wird. Da sich in den Anfängen der Methode der primär motorische Kortex aufgrund der hier bereits bei geringen Stimulationsintensitäten auftretenden, leicht validierbaren motorischen Effekte als optimales Stimulationsareal anbot, gibt es hierzu die weitaus meisten Untersuchungen und Erkenntnisse (Siebner, 2007). Auch in der hier vorliegenden Studie wird der primär motorische Kortex Fokus der TMS-Stimulation sein.

2.1.1.2 Die Stimulation des primär motorischen Kortex

Abhängig vom Winkel in dem das elektrische Feld auf die kortikalen Neurone trifft, werden bei der Stimulation entweder direkt Pyramidenzellen aktiviert, oder die Stimulation des motorischen Systems erfolgt sekundär über Interneurone (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). Zur Objektivierung und Quantifizierung der durch Stimulation des primär motorischen Kortex ausgelösten motorischen Effekte, bietet sich ein Elektromyogramm (EMG) der oberen Extremitäten an. Ein TMS-Impuls mit ausreichender Intensität löst durch Ionenverschiebungen innerhalb der kontrahierenden Muskulatur messbare Spannungsverschiebungen an der Hautoberfläche der kontralateralen Extremität aus. In ihrer Gesamtheit werden diese Spannungsverschiebungen motorisch evoziertes Potential (MEP) genannt.

Die Schwierigkeit bei der Stimulation des primär motorischen Kortex liegt darin den *hotspot*, also den Punkt, an dem sich mit größtmöglicher Reliabilität ein MEP auslösen lässt, von außen zu lokalisieren und präzise zu stimulieren. Um eine unerwünschte Stimulation benachbarter Kortexareale weitestgehend zu vermeiden, sollte sich das durch die Spule induzierte elektromagnetische Feld außerdem auf das Zielareal beschränken. Hierbei hat sich eine achtförmige Spule als besonders geeignet zur fokalen Stimulation des primär motorischen Kortex erwiesen (Hallett, 2000).

2.1.1.2.1 Motorisch evozierte Potentiale (MEP)

Das MEP stellt das Ergebnis unterschiedlicher Vorgänge dar, die sich vom stimulierten Kortex bis zum Zielmuskel abspielen (Siebner, 2007). Konkret geht man davon aus, dass kortikale Interneurone, die durch die TMS-Stimulation aktiviert wurden, über synaptische Verbindungen rasch aufeinander folgende Aktionspotentiale in den Pyramidenzellen auslösen, welche dann in ihrer zeitlichen und räumlichen Summation das MEP bilden (Rossini & Barker, 1994). Welche inhibitorischen und exzitatorischen Neuronenpopulationen und Regelkreise hier abhängig von der Stimulationsintensität, der zeitlichen Impulsabfolge und der Richtung des Stromflusses involviert sein könnten, ist noch unklar (U. Ziemann, Rothwell, J.C., 2000).

Latenz, Amplitude und Form einzelner MEP können sehr unterschiedlich sein, denn sie hängen unter anderem von Schwankungen der Erregbarkeit der Neurone, der Spulenform, Winkel und Intensität der Stimulation sowie dem Aktivierungszustand des Zielmuskels ab. So spiegeln Amplitude und Latenz des MEP einerseits die Integrität der pyramidalen Achse und den Erregungszustand der kortikalen und peripheren Nerven wider, sind andererseits aber auch stark beeinflusst durch variierende technische Voraussetzungen (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003; Siebner, 2007). Eine stärkere Stimulationsintensität führt zum Beispiel zur Rekrutierung von mehr Muskelfasern und entsprechend zu einem größeren MEP (Rossini et al., 2015). Aufgrund der dadurch bedingten hohen Variabilität, wird in der Analyse von MEP-Amplituden in wissenschaftlichen Studien zur kortikalen Erregbarkeit meistens die intraindividuell gemittelte Amplitude mehrerer Messungen verwendet (Siebner, 2007).

Bei genauerer Betrachtung besteht ein MEP aus mehreren Wellenphasen. Es setzt sich zusammen aus einer direkten D- und mehreren indirekten I-Wellen. Die D-Welle entsteht durch die direkte Stimulation von Pyramidenzellen. I-Wellen treten bei unterschwelligen Reizintensitäten auf und werden vermutlich durch hemmende Interneurone ausgelöst (Amassian, 1992). Ursächlich für diese Ansteuerbarkeit verschiedener Neuronenpopulationen durch die Stimulusintensität sind neben physiologischen Nervenzelleigenschaften (zum Beispiel des Ruhemembranpotentials) die Ausrichtung der Axone zum elektrischen Feld. Die Axone oberflächlich gelegener Interneurone verlaufen nämlich parallel zur Schädeloberfläche und werden so leichter durch den Stromfluss beeinflusst (siehe Abschnitt 2.1.1.1) (Rogasch & Fitzgerald, 2013; Schmidt, 2010).

Dieser Zusammenhang erlaubt die Untersuchung kortikaler Bahnungs- und Inhibitionsmechanismen, auf die im Kapitel 1.1.1.3 näher eingegangen werden soll.

2.1.1.2.2 Stimulationsintensität und motorischer Schwellenwert

Um ein messbares MEP auszulösen bedarf es einer individuell zu ermittelnden Mindest-Stimulationsintensität, genannt „*motor treshhold*“. Per Definition handelt es sich dabei um die Intensität, mit der bei 5 von 10 Einzelpulsen ein MEP von größer oder gleich 50 μ V ausgelöst werden kann. Da unter anderem auch die muskuläre Vorspannung die Größe des MEP beeinflusst, wird zwischen einem *resting motor threshold* (rMT) und einem *active motor threshold* (aMT) unterschieden. Auf Grund der höheren Reliabilität, wird bei den meisten Studien der rMT ermittelt. (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003; Kujirai et al., 1993). Dieser ermittelte Schwellenwert dient dann als Referenz, um die, in einem Protokoll verwendeten Stimulationsintensitäten zu beschreiben. Stimulationsintensitäten von <100% des rMT werden demzufolge als unterschwellig und Intensitäten >100% des rMT als überschwellig bezeichnet.

Wenn ein überschwelliger TMS-Stimulus auf den primär motorischen Kortex trifft, führt dies zu einem messbaren MEP (Ferreri et al., 2011). Die Amplitude des MEP folgt hierbei einem sigmoidalen Verlauf, in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität (Rossini et al., 2015). Bei einem unterschwelligen Stimulus geht man davon aus, dass nur kortikale Interneurone aktiviert werden (Di Lazzaro et al., 2002). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass man durch Kombination eines unter- und eines überschwelliger Impulses beobachten kann, inwiefern Interneurone den Effekt der Stimulation des primär motorischen Kortex am Zielmuskel beeinflussen können (U. Ziemann et al., 1998). Dieser Zusammenhang soll im nächsten Abschnitt zu Doppelpulsen näher erläutert werden.

2.1.1.3 Doppelpulse

Bisher wurde hauptsächlich über den Effekt eines einzelnen TMS Stimulus gesprochen. Im Folgenden werden nun sogenannte Doppelpulse vorgestellt, die in Form von zwei aufeinander folgenden Stimuli, die kortikale Erregung nicht nur nachweisen, sondern die Hemmung beziehungsweise Aktivierung kortikaler Areale gezielt beeinflussen können (Rossi et al., 2009). Bei einem Doppelpuls geht dem eigentlichen Test-Stimulus ein bahnender Stimulus (*conditioning stimulus*, CS) voraus (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). Entscheidend dafür ob die Doppelpulsfolge inhibitorisch oder exzitatorisch wirkt, sind die Intensitäten der beiden Stimuli sowie der zeitliche Abstand zwischen ihnen. Eine Hemmung kann zum Beispiel durch ein Inter-Stimulus-Intervall (ISI) von 1-6 ms, eine Verstärkung durch ein ISI von 10-15 ms, erzielt werden (Kujirai et al., 1993).

Die Veränderung motokortikaler Erregbarkeit durch den Doppelpuls lässt sich im MEP des Zielmuskels beobachten. Bei Hemmung sieht man eine verkleinerte MEP-Amplitude, bei Bahnung eine vergrößerte (Siebner, 2007).

2.1.1.3.1 Short-interval intracortical inhibition

Im Rahmen dieser Dissertation wird im Weiteren hauptsächlich von einem bestimmten hemmenden Doppelpuls die Rede sein. Dieser wird aufgrund seiner Eigenschaften als *short-interval intracortical inhibition* (=intrakortikale Hemmung bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen, kurz SICI) bezeichnet. Die Doppelpulsfolge besteht hier aus einem unterschwelligen CS und einem überschwelliger Teststimulus mit einer ISI von 1-5 ms (Siebner, 2007). Bezüglich der genauen Stimulationsintensitäten gibt es verschiedene Protokolle. Die stärkste Hemmung des MEP kann mit einem CS von 80% rMT-Intensität beobachtet werden (Kujirai et al., 1993). Bei höheren CS Werten oder längerem ISI kehrt sich der hemmende Effekt von SICI irgendwann um und wirkt bahnend. Dies nennt man dann *intracortical facilitation* (ICF) (Siebner, 2007).

Der hemmende Effekt von SICI beruht auf Verschaltungen von Interneuronen im motorischen Kortex, die zwar viel untersucht, in ihrer Komplexität bis heute allerdings noch nicht vollständig verstanden

sind. Stand derzeitiger Hypothesen ist, dass der CS von SICl mit seiner niedrigen Stimulationsstärke niederschwellige hemmende Interneurone aktiviert, welche inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) an benachbarten höherschwelligen faszilierenden Neuronen auslösen. Damit erschweren sie deren Depolarisation durch einen zweiten überschwelligen Puls kurze Zeit danach. Der Teststimulus führt daher letztlich zu einem schwächeren MEP als bei einem Einzelimpuls gleicher Reizintensität ohne vorausgegangenen CS (Cash, Noda, Zomorodi, & Blumberger, 2016; Ilic et al., 2002; Kujirai et al., 1993; Noda et al., 2017; Paulus et al., 2008).

Dass diese hemmenden Interneurone primär GABA_A- Rezeptoren tragen, konnte in mehreren pharmakologischen Studien nahegelegt werden. So berichteten Ilic et al 2002, dass der GABA_A-Rezeptor-Agonist Diazepam den hemmenden Effekt von SICl vergrößerte, wenn bei entspannter Muskulatur stimuliert wurde. In einer Übersichtsarbeit von Paulus et al (2008) wird bestätigt, dass Benzodiazepine, als GABA_A-Rezeptor-Agonisten den inhibitorischen Effekt von SICl sehr verlässlich vergrößern. Darüber hinaus wurde deutlich, dass nicht nur Benzodiazepine Einfluss auf die Größe des MEP unter SICl nehmen, sondern viele ZNS-gängige Wirkstoffe.

Auf Grund der erläuterten neurophysiologischen Eigenschaften kann der Doppelpuls SICl sowohl zum elektrophyysiologischen Monitoring von Medikamentenwirkungen, als auch zum Nachweis einer defizienten GABA_A-Inhibition bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Krankheiten genutzt werden (Siebner, 2007). Ein Beispiel ist das restless leg Syndrom. Patienten mit dieser Erkrankung zeigen eine reduzierte Inhibition bei SICl. Hier konnte nachgewiesen werden, dass Patienten nach 4-wöchiger Einnahme von Cabergolin eine normalisierte Inhibition durch SICl aufwiesen (Nardone et al., 2006).

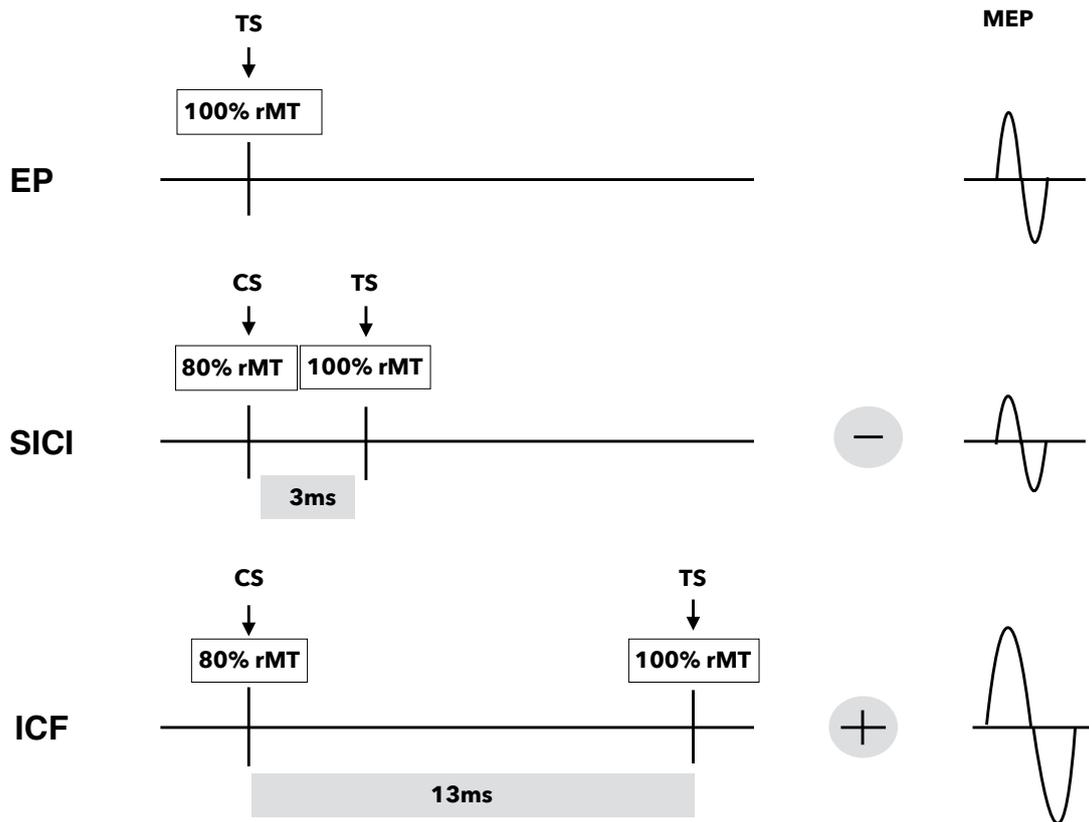


Abbildung 1: TMS Doppelpuls-Stimulationsprotokoll

Die Pfeile stellen den TMS Impuls dar. SICI reduziert die motorische Antwort auf den TMS Stimulus. ICF vergrößert sie. Einzelpuls (EP), intracortical facilitation (ICF).

2.1.2 TMS und EEG

Um die durch TMS vermittelten neuronalen Veränderungen genauer zu untersuchen, eignet sich die Elektroenzephalographie (EEG). Hierbei werden die im Kortex auftretenden, oszillatorischen Spannungsschwankungen als summierte elektrische Aktivität von der Kopfhaut abgeleitet. Mit hoher zeitlicher Auflösung können so elektrophysiologische Veränderungen nahezu des gesamten Kortex aufgezeichnet werden. Um Unterschiede in den verschiedenen Regionen zu definierten Zeitpunkten beurteilen zu können, können Spannungsschwankungen auch mittels topographischer Karten der Kortexoberfläche graphisch dargestellt werden (Ferreri et al., 2011; Jarczok et al., 2016), weshalb sich die Methode sehr gut eignet Informationen zur Erregbarkeit des Kortex und zu kortikalen Netzwerkverbindungen zu sammeln (Rogasch & Fitzgerald, 2013; Siebner, 2007). Im Folgenden werden die Details des gemeinsamen Einsatzes von TMS und EEG zur Untersuchung kortikaler Exzitabilität und Inhibition vorgestellt.

2.1.2.1 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind gemittelte und zeitlich begrenzte Komponenten aus einem EEG Datensatz, die unmittelbar nach einem sensorischen Stimulus auftauchen. Dieser kann sowohl auditiv, visuell als auch taktil sein. Sie werden genutzt, um die elektrophysiologische Dynamik auf einen äußeren Reiz zu untersuchen. Dazu werden sie in verschiedene Subkomponenten unterteilt. Die negativen und positiven Spannungsveränderungen werden mit N und P abgekürzt. Da ein EKP mehrere positive als auch negative Wellen aufweist, werden diese Subkomponenten zudem durch ihr zeitliches Auftreten geordnet und in Millisekunden angegeben. Die jeweiligen Ausschläge reflektieren neuronale Verarbeitungsschritte des wahrgenommenen, sensorischen Reizes (Schmidt, 2010). Um das EKP aus dem EEG-Signal zu extrahieren bedarf es einiger Präprozessierungsschritte, wie der automatischen oder manuellen Entfernung von Artefakten, der Anwendung von Signalfiltern und der Mittelung der Einzelmessungen (siehe 2.6.1) (Luck, 2014).

Die hohe zeitliche Auflösung von EKP ist für die Interpretation neuronaler Prozesse besonders wertvoll. Dank der exakten zeitlichen Zuordenbarkeit können Rückschlüsse auf Abläufe oder temporäre Reaktionen auf einen äußeren Reiz gezogen werden (Luck, 2014).

2.1.2.1.1 TMS evozierte Potentiale (TEP)

Auch ein TMS-Impuls löst ein leicht replizierbares und messbares EKP im EEG aus. Das TMS-evozierte Potential (TEP) ist am Ort der Stimulation am größten nachweisbar, dauert 300 ms an und enthält mehrere positive als auch negative Amplitudenspitzen (Rogasch & Fitzgerald, 2013), von denen die N7, P30, N44, P60, N100 und N180 am einfachsten zu replizieren sind (Rossini et al., 2015). Das TEP unterscheidet sich damit eindeutig von Artefakten, die durch den TMS Impuls ausgelöst werden. Es wird angenommen, dass es die direkte neuronale Erregung des Gehirns durch den TMS-Puls reflektiert. Im Vergleich zum MEP, das von einer Summe von Abläufen auf kortikaler als auch auf spinaler Ebene beeinflusst wird, spiegelt das TEP allein kortikale Mechanismen wider. Aus diesem Grund gilt es als Korrelat kortikaler Erregbarkeit (Nikulin et al., 2003).

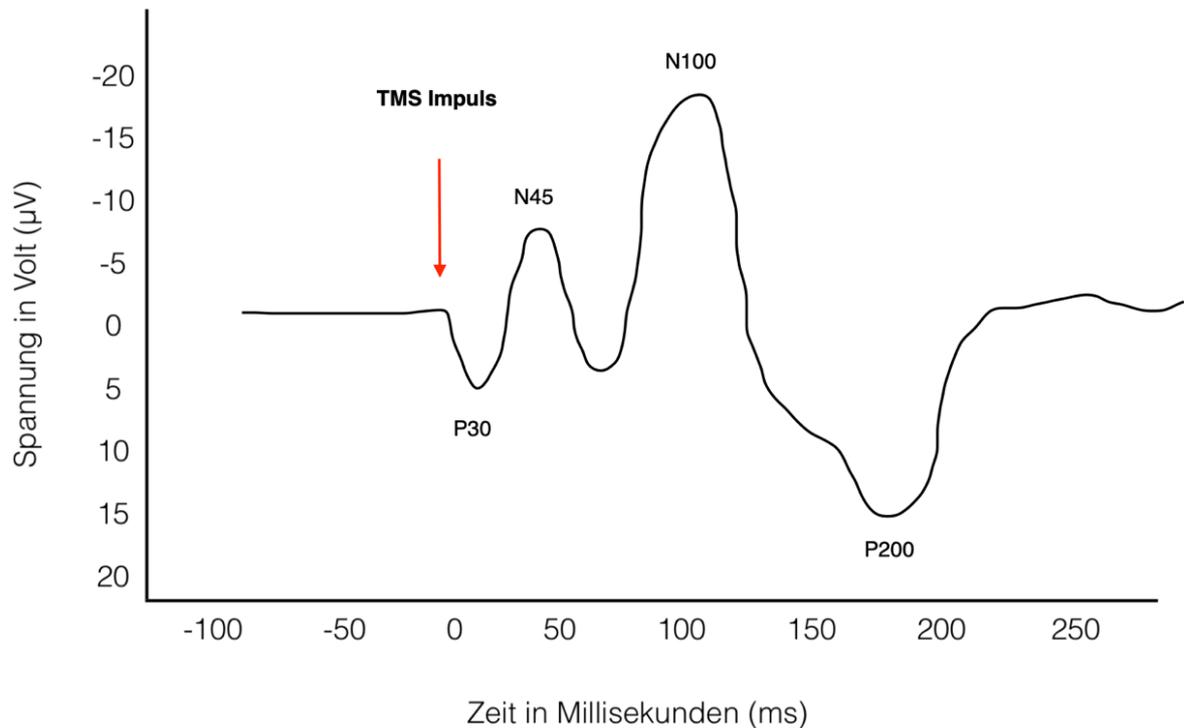


Abbildung 2: TMS-evoziertes Potential

Negative Scheitelpunkte werden mit N abgekürzt, positive mit P. Die Zahl gibt den Zeitpunkt des Maximums/ Minimums des Scheitelpunktes an. Die Spannungsauftragung erfolgt historisch bedingt invers.

2.1.2.1.2 N100

Die N100 ist eine negative Komponente des EKP, die 90-200 ms (im Schnitt bei Erwachsenen ca. 100 ms) nach dem CS, mit maximalem Ausschlag über C2 auftritt (Sur & Sinha, 2009), was rechts temporal des Vertex auf Höhe des Sulcus centralis zwischen Cz und C4 liegt. Sie stellt die größte Deflektion nach dem TMS-Impuls dar (Kahkonen & Wilenius, 2007). Bezüglich der neurophysiologischen Grundlage von N100 wird vermutet, dass sie oberflächliche, im EEG messbare, negative Potentialschwankung post-synaptischer Potentiale (IPSP) von Interneuronen widerspiegelt (Rossini et al., 2015), die ca. 50 ms nach Stimulation beginnen und bis zu 200 ms andauern (Ferreri et al., 2011). In pharmakologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese IPSP GABA_B-Rezeptor vermittelt sind: durch Gabe eines GABA_B-Rezeptor-Agonisten (Baclofen) vergrößerte sich die N100 nach TMS-Stimulation, wohingegen sie sich nach Gabe eines GABA_A-Rezeptor-Agonisten (Diazepam) reduzierte (Premoli et al., 2014).

2003 verglichen Nikulin et al in einer Studie an Erwachsenen die TMS evozierte N100 bezüglich zwei Konditionen: in Ruhe und in Vorbereitung auf eine Bewegung. Sie applizierten einen TMS-Einzelpuls 180 ms nachdem die Probanden visuell aufgefordert worden waren eine Bewegung auszuführen. Hierbei konnten sie beobachten, dass die N100 signifikant kleiner ausfiel als in Ruhe. Sie

schlussfolgerten, die reduzierte Amplitude sei in diesem Zusammenhang Ausdruck verminderter kortikaler Inhibition auf den TMS-Reiz, auf Grund vermehrter bahrender Aktivität in Vorbereitung auf eine bevorstehende Bewegung (Nikulin et al., 2003). Bender et al. überprüften diese Hypothese an Kindern im Grundschulalter. Auch hier zeigte sich eine deutlich verminderte N100-Amplitude, wenn der TMS-Stimulus in das Zeitfenster der Bewegungsinitiierung fiel. In beiden Studien zeigte sich hierbei außerdem ein vergrößertes MEP bei Stimulation kurz vor Bewegung (Bender et al., 2005; Nikulin et al., 2003). Das heißt MEP und N100 verhielten sich bezüglich der Kondition „Bewegungsinitiierung“ invers.

Auf Grund dieser Erkenntnisse wird N100 in bisherigen Publikationen als Maß der kortikalen Inhibition betrachtet (Barry, Clarke, & Johnstone, 2003; Kahkonen & Wilenius, 2007; Nikulin et al., 2003; Rogasch & Fitzgerald, 2013).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die N100 bei Stimulation des primär motorischen Kortex verlässlich replizierbar ist, als Korrelat kortikaler Inhibitionsmechanismen gewertet werden kann und die Aktivität von Neuronenpopulationen mit GABA_B-Rezeptoren spiegelt. Auf welchen zu Grunde liegenden, neurophysiologischen Mechanismen die Größe der N100 Amplitude beruht ist derzeit Gegenstand weiterer Forschung und auch Fragestellung dieser Studie. Zusätzlich soll ihre Latenz und topographische Verteilung über dem Kortex untersucht werden.

2.1.2.1.3 N100 und SICI

Um herauszufinden, welche neurophysiologischen Mechanismen einzelnen TEP-Komponenten (wie der N100) zu Grunde liegen, wurde in mehreren TMS-EEG Studien untersucht, inwiefern sich Amplitude, Latenz und Topographie durch Einzel- und Doppelpulse (wie SICI) beeinflussen lassen. Bezüglich der TMS evozierten N100 kamen bisherige Studien (Cash et al., 2016; Ferreri et al., 2011; Paus, 2001; Premoli et al., 2018) allerdings noch zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen.

2.1.2.2 Fazit

Bis zum jetzigen Zeitpunkt können zwei Annahmen als bestätigt betrachtet werden. Erstens: Die TMS-SICI ist ein etabliertes Paradigma zur Reduktion des MEP im Zielmuskel (Rogasch & Fitzgerald, 2013). Zweitens: Die TMS-evozierte N100 spiegelt kortikale Inhibitionsmechanismen wider (Bender et al., 2005; Nikulin et al., 2003). Ob und inwiefern die beiden Inhibitionsparameter SICI und N100 jedoch in einem direkten Zusammenhang stehen, konnte bislang noch nicht eindeutig geklärt werden und ist deshalb Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

2.1.3 Ziel der Studie

2.1.3.1 Übergeordnetes Ziel

Übergeordnetes Ziel der Studie ist es die Abläufe eines komplexen Studiendesigns an gesunden Probanden zu etablieren, um diese letztendlich im Rahmen einer großen klinischen Studie an Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie mit einer Angsterkrankung durchzuführen. In dieser Studie soll schließlich untersucht werden, ob sich die Exzitations- und Inhibitionsfähigkeit des dorsolateralen präfrontalen Kortex zwischen Gesunden und Erkrankten unterscheidet.

2.1.3.2 Konkretes Ziel

Konkretes Ziel, der für diese Arbeit durchgeführten Pilotstudie ist es, den Zusammenhang zwischen dem kortikalen Inhibitionsparameter N100 und dem inhibierenden Doppelpuls SICI im primär motorischen Kortex zu verstehen. Dazu soll die modulative Wirkung des SICI-Protokolls durch Vergleich mit Einzelpulsen peripher im MEP und auf kortikaler Ebene im TEP untersucht werden. Im Gegensatz zum MEP, das wir als Ganzes anschauen, soll auf kortikaler Ebene nicht das gesamte TEP, sondern lediglich die N100 als Vergleichsparameter dienen. Im Einzelnen möchten wir sowohl Amplitude, Latenz als auch die topographische Verteilung der N100 genauer untersuchen und den Einfluss der beiden Konditionen Einzelpuls und SICI auf diese Parameter vergleichen.

2.1.3.3 Hauptzielgröße

Hauptzielgrößen sind die Amplitude und Latenz der TMS evozierten N100 im EEG, sowohl in der SICI als auch in der Einzelpuls-Bedingung.

2.1.3.4 Nebenzielgröße

Nebenzielgrößen sind die Amplitude des MEP im EMG, sowohl in der SICI als auch in der Einzelpuls-Bedingung.

2.1.3.5 Hypothese 1

Wie zuvor beschrieben bildet das TEP die Summation der durch schnelle und langsame IPSP und EPSP generierten Potentialschwankungen auf kortikaler Ebene ab (Rossini et al., 2015). Die N100 ist hierbei das Korrelat langsamer, GABA_B-Rezeptor vermittelter IPSP lokaler Interneurone (Premoli I. et al., 2014). Die inhibierende Wirkung von SICI ist GABA_A-Rezeptor vermittelt (Ilic et al., 2002; Premoli et al., 2014; Premoli I. et al., 2014). Bislang unklar ist wie diese beiden Inhibitionsmechanismen zusammenspielen. Premoli et al. postulierten, dass die GABA_B-Rezeptor vermittelte N100 durch die Aktivierung GABA_A-Rezeptor vermittelter Inhibition maßgeblich beeinflusst wird (2014).

Wir vermuten daher, dass sich die, durch den konditionierenden Stimulus vermittelte Inhibition nicht nur hemmend auf die Pyramidenzellen, sondern auch auf alle anderen Neuronenpopulationen, einschließlich derer, welche für die durch N100 repräsentierten Inhibitionsmechanismen zuständig sind, auswirkt. Das würde bedeuten, dass SICI sowohl zu einer Reduktion des MEP, als auch der N100 führt. Aufgrund des negativen Vorzeichens von N100 hieße das, dass sie weniger negativ ausfallen würde.

TMS-EEG N100 Amplitude: SICI-Bedingung < Einzelpuls-Bedingung

2.1.3.6 Hypothese 2

Wir vermuten, dass die TMS evozierte N100 in der SICI Stimulation mit einer kürzeren Latenz eintreten wird als in der Einzelpuls Stimulation, da der Anstieg bei niedrigerer Amplitude häufig kürzer ausfällt. Von Ferreri et al konnte dieser Zusammenhang bereits beobachtet werden (Ferreri et al., 2011).

TMS-EEG N100 Latenz: SICI-Bedingung < Einzelpuls-Bedingung

2.1.3.7 Hypothese 3

TMS kann sowohl das MEP als auch frühe und späte TEP Komponenten beeinflussen (Cash et al., 2016; Premoli et al., 2018), was die Vermutung nahe legt, dass die Veränderungen teilweise auf gemeinsamen Faktoren beruhen. Wir gehen davon aus, dass die Modulation von MEP und N100 durch SICI auf den selben kortikalen Prozess, nämlich die „Vor-Hemmung“ durch GABA_A-Rezeptor vermittelte Interneuronen zurückzuführen ist. Im Falle des MEP werden durch die „Vor-Hemmung“ weniger Aktionspotentiale der pyramidalen Achse ausgelöst, was dazu führt, dass weniger Muskelfasern rekrutiert werden, eine schwächere muskuläre Reaktion erzeugt wird und eine kleinere MEP-Amplitude messbar ist. Auf kortikaler Ebene gehen wir aufgrund der GABA_A-Rezeptor vermittelten „Vor-Hemmung“ von einer schwächer ausgeprägten GABA_B-Rezeptor vermittelten N100 Inhibition aus. Wir vermuten also, dass SICI zu einer gleichförmigen Veränderung der Amplituden von N100 und MEP-Amplitude führt. Aufgrund des negativen Vorzeichens der N100 und des positiven Vorzeichens der MEP Amplitude entspricht dies einer negativen Korrelation: Je kleiner (weniger positiv) das MEP ausfällt, desto kleiner (weniger negativ) fällt die N100 aus.

Korrelation: negative Korrelation zwischen TMS-EEG-SICI-N100-Amplitude und TMS-EEG-SICI-MEP-Amplitude

2.1.3.8 *Nebenhypothese*

Da in mehreren Studien repliziert werden konnte, dass die MEP-Amplitude unter SICI im Vergleich zur Einzelpuls-Stimulation kleiner ausfällt, gilt die SICI inzwischen als etabliertes Paradigma zur Reduktion des MEP obwohl die zugrunde liegenden, physiologischen Vorgänge des Effekts noch nicht endgültig aufgeklärt sind (Ferreri et al., 2011; Paus, 2001; Rogasch & Fitzgerald, 2013).

MEP-Amplitude: SICI-Bedingung < Einzelpuls-Bedingung

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsdesign

Das Untersuchungsdesign entsprach einer methodischen Pilotstudie. Der ca. 140 Minuten dauernde Versuchsablauf unterteilte sich in verschiedene Teilaspekte. In verschiedenen Subanalysen wurden Daten zur Stimulation des primär motorischen Kortex, der dorsolateralen präfrontalen Kortizes rechts und links, sowie Verhaltensdaten einer n-back Aufgabe zu Gesichtserkennung untersucht. In dieser Dissertation soll ausschließlich auf den Teilaspekt der Stimulation des primär motorischen Kortex eingegangen werden.

3.2 Versuchspersonen

An der Pilotstudie nahmen 20 erwachsene, rechtshändige Probanden im Alter von 18 bis 25 Jahren teil (8 männlich, 12 weiblich; durchschnittliches Alter 22 +/- 2,5 Jahre). Alle Beteiligten waren einwilligungsfähig und erklärten sich freiwillig zur Teilnahme am Versuch bereit. Die Rechtshändigkeit wurde anamnestisch erfragt. Zugelassen wurden ausschließlich gesunde Probanden ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Eigenanamnese, ohne Hinweis auf Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, ohne Medikamenteneinnahme und mit normaler kognitiver Funktion. Bezüglich der Medikation wurde eine Ausnahme für Ovulationshemmer gemacht. Mittels eines Fragebogens wurde auf eventuell bestehende Kontraindikationen gegen TMS (Hallett, 2000; Kobayashi & Pascual-Leone, 2003; Rossi et al., 2009; Rossini & Barker, 1994; Rossini et al., 2015; P. M. Rossini et al., 1994) getestet. Es wurden nur Probanden eingeschlossen, die gefahrlos einer TMS ausgesetzt werden konnten. Die Probanden wurden sowohl über mögliche Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Schwindel aufgeklärt, als auch darüber, jederzeit abbrechen zu können. Alle Patienten unterschrieben daraufhin eine Einwilligungserklärung.

Die Probanden wurden über den E-mail-Verteiler der Studenten der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln und über persönliche Kontakte rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung von 8 € pro Stunde.

Die Pilotstudie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln bewilligt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.3 Äußere Einflussgrößen

Alle Probanden wurden zwischen Dezember 2016 und Februar 2017 untersucht. Die Temperatur und Helligkeit im Untersuchungsraum wurden konstant gehalten. Die Probanden saßen während der ganzen Untersuchungszeit entspannt auf einem Bürostuhl mit Armlehnen und wurden dazu angehalten die Augen offen zu halten und geradeaus zu schauen.

3.4 Neurophysiologische Untersuchungsmethoden

3.4.1 Die transkranielle Magnetstimulation

Gerät

Für die TMS wurde ein MagPro X100 Stimulator mit angeschlossener Spule in Schmetterlingsform (MCF-B65) von MagVenture (Farum, Dänemark) genutzt. Stimuliert wurde die Handregion des primär motorischen Kortex links mit biphasischen Einzel- und Doppelpulsen, sodass MEP über ein Oberflächen-EMG abgeleitet werden konnten.

Hotspot

Um den optimalen Ort für die Stimulation zu definieren, wurde die Spule in einem 45 Grad Winkel zum Vertex in einer posterolateralen zu anteromedialen Orientierung auf Höhe des primär motorischen Kortex so an den linken Schädel gehalten, dass eine Kontraktion des Musculus interosseus dorsalis I bei einer Stimulationsintensität von mindesten 50 % des maximalen Stimulator Outputs verlässlich ausgelöst werden konnte. Der „hotspot“ wurde dann als der Punkt definiert, bei dem mit einer möglichst niedrigen Stimulationsintensität MEP mit größtmöglicher Amplitude und kleinstmöglicher Latenz erzeugt werden konnten (Ferreri et al., 2011). Die so definierte Stimmulationsstelle wurde auf einem Leukosilk Klebestreifen auf der EEG-Haube eingezeichnet, um eventuellem Verrutschen vorzubeugen. Die TMS-Spule wurde bei allen Probanden von derselben Person (Versuchsleiter 1) gehalten.

RMT

Zur Ermittlung des rMT wurde das TMS Motor Threshold assesment tool (Borckardt, 2006) genutzt, mit dessen Hilfe der rMT innerhalb weniger Impulse gefunden werden konnte. Die Spule wurde dazu über den Hotspot gehalten. Nach Abgabe konsekutiver Einzelimpulse wurde die Stimulationsintensität von der Software basierend auf den MEP-Amplituden approximiert und durch den Versuchsleiter bis zum Erreichen des rMT adaptiert. 100 % rMT dienten als Grundlage zur Berechnung der Intensität von CS und Teststimulus.

EMG

Die Muskelkontraktionen des M. interosseus dorsalis des rechten Daumens wurden von mit Ag/AgCl-Gel beschichteten Oberflächenelektroden erfasst. Das EMG-Signal wurde mit Brain Amp (DC, Brain products) digitalisiert und mit einer Rate von 5 kHz übertragen. Während des Versuchs wurde die EMG-Aktivität kontinuierlich beobachtet, um Artefakte durch Handbewegungen des Probanden gering zu halten und bei Auftreten zu dokumentieren.

3.4.2 Das Stimulationsprotokoll

Das 40-minütige Stimulationsprotokoll bestand aus 50 Einzel-, 50 SICI- und 50 ICF- Doppelpulsen in pseudorandomisierter Reihenfolge, mit einem Inter-Trial-Intervall von 4-6 Sekunden. Durch die unterschiedlich langen Inter-Trial-Intervalle sollte eine Gewöhnung der Probanden an den Rhythmus der Trials verhindert werden. Das Inter-Stimulus-Intervall dauerte 3 ms für SICI und 13 ms für ICF. Für SICI lag die Intensität des Teststimulus bei 120 % rMT, die des CS bei 80 % rMT. Nach 20 Minuten erfolgte eine zweiminütige Pause, in der nicht stimuliert wurde. Die Impulsabgabe wurde durch das TMS-System gesteuert. Weder die beiden Untersuchungsleiter, noch der Proband hatten Einfluss auf das Eintreffen oder die Reihenfolge der Impulse.

3.4.3 EEG und Signalübertragung

Für die EEG-Aufnahme wurde eine TMS kompatible Haube mit 67 Elektroden in äquidistanter Verteilung (EasyCap 67Ch Braincap with multielectrodes) in an den Probanden individuell angepasster Größe verwendet. Die Signale wurden kontinuierlich mit Hilfe eines TMS kompatiblen EEG-Systems (BrainAmp, DC, Brain products) aufgenommen, digitalisiert und mit einer Frequenz von 5 kHz auf einen Computer übertragen. Cz diente als Referenzelektrode. Um eine anhaltende Impedanz von $< 5 \Omega$ zu garantieren wurde die Kopfhaut mit einem abrasiven Elektrolytgel vorbereitet und die Elektrodenöffnungen mit leitendem Elektrolytgel ausgefüllt. EEG- und TMS-Daten wurden mit einem TTL (transistor-transistor-logic) synchronisiert. Zum Schutz vor TMS evozierten Artefakten wurden breite Filtereinstellungen, sowie zusätzlich ein 1000 Hz Anti-Aliasing Filter genutzt. Die EEG-Daten wurden während des Experiments visuell auf etwaige Artefakte überwacht.

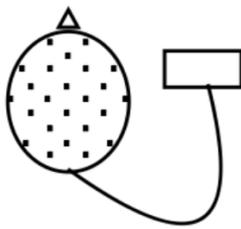
3.5 Der Versuchsablauf

Vor Beginn des Versuches unterschrieben die Probanden ihre Einwilligung und füllten den Screening-Bogen zu TMS-Kontraindikationen sowie einen Bogen mit persönlichen Angaben aus. In der Präparationsphase wurde zunächst eine eng sitzende EEG-Haube gewählt, exakt positioniert und mit Gummibändern fixiert. Als Anhaltspunkte galten das Nasion (tiefster Punkt zwischen Nase und Stirn), Inion (tiefster tastbarer Vorsprung am Hinterkopf) und die beiden Kiefergelenke. Die Referenzelektrode Cz befand sich bei allen Probanden in equidistanter Entfernung zu diesen vier Punkten. Nach Präparation der EEG-Haube wurde das EMG an der rechten Hand fixiert. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Hotspots und des rMT. Während des Versuchs hielt der Versuchsleiter 1 die TMS-Spule ruhig über dem Hotspot. Der Versuchsleiter 2 beobachtete währenddessen die EEG-Signale am PC und korrigierte auftretende Artefakte, zum Beispiel in dem er den Probanden daran erinnerte sich zu entspannen oder weniger zu blinzeln. Eine in der EEG-

Software integrierten Korrektur für langsame Gleichstromartefakte war während der Aufnahme aktiviert. In der zweiminütigen Pause wurden Elektroden, deren Signal sich im Verlauf verschlechtert hatte, erneut mit Elektrolytgel aufgefüllt. Nach der 40-minütigen Stimulation des primär motorischen Kortex endete Teil 1 des Versuchs. Im Anschluss folgten weitere Versuchsteile, die in dieser Dissertation nicht beschrieben werden.

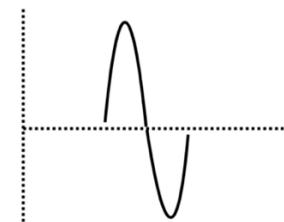
A Präparation der Versuchsperson

Anlage von EEG und EMG (30 Min)



B Baseline Bedingungen

Festlegen des Hotspots und rMT (10 Min)



mV

C Stimulationsprotokoll

in pseudo-randomisierter Reihenfolge: 50 SICI, 50 ICF, 50 Einzelpulse (40 Min)

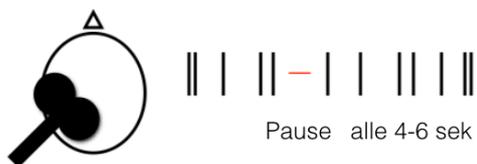


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

A) Anlage von EEG und EMG B) Ermittlung des „Hotspots“ und des rMT C) Durchführung des pseudo-randomisierten Stimulationsprotokolls

3.6 EEG Datenverarbeitung

Die EEG-Rohdaten wurden mittels Brain Vision Analyzer 2.1 bearbeitet. Um die unterschiedlichen TMS-Pulse, die während der EEG-Aufnahme durch Zahlenkombinationen gekennzeichnet waren für die weitere Analyse leichter unterscheiden zu können, wurde in einem ersten Schritt die Kodierung dieser Marker entschlüsselt und mit den Beschriftung „Einzelpuls“ und „SICI“ versehen. Jeder SICI-Marker wurde außerdem um 3 ms nach hinten auf den Zeitpunkt des Teststimulus verschoben um beide Teststimuli als Nullpunkt definieren zu können. Danach wurde die sampling rate von 5000/s auf 1000/s reduziert. Als neue Referenz wurde der Mittelwert aller Elektroden bestimmt. Manuell wurden die Daten zuerst von Artefakten, die alle Kanäle betrafen bereinigt. In einem zweiten Durchgang wurden dann Artefakte auf der Ebene einzelner Kanäle entfernt. Die Probanden 1, 2 und 18 wurden auf Grund von artefaktreichen EEG-Daten nach diesem Schritt aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Das TMS-Artefakt wurde separat in einem nächsten Schritt im Intervall von -10 ms bis +40 ms um den Stimulus entfernt und linear interpoliert. Es wurden außerdem zwei Filter angewandt: ein 50 Hz Notch-Filter zur Beseitigung störender elektrischer Signale durch das im Raum befindliche Stromnetz und ein Bandpass-Filter von 0,2 Hz bis 100 Hz, um die relevanten Frequenzbereiche herauszustellen. Anschließend wurden die EEG-Rohdaten segmentiert. Einzelne Abschnitte wurden aus Signalen zwischen -500 ms vor bis 500 ms nach dem Teststimulus von Einzelpuls und SICI gebildet. Das heißt, pro Proband wurden je 50 SICI- und 50 Einzelpuls-Elemente aus den kontinuierlichen Daten herausgeschnitten. In einem weiteren Schritt erfolgte eine Baseline-Normierung der jeweiligen Segmente in Referenz zu dem Intervall -500 ms bis -25 ms vor Eintreffen des Teststimulus, so dass die Baseline nicht durch TMS-induzierte Artefakte kontaminiert sein konnte. Schließlich wurden für jeden Probanden und jede Kondition die Mittelwerte aller Segmente errechnet. Zur Bildung des Grand Averages wurde aus diesen individuellen Mittelwerten nochmals der Mittelwert über alle Probanden gebildet. Als N100 wurde bei jedem Proband für jeden Kanal einzeln das globale Minimum im Intervall 90 ms bis 140 ms nach dem Teststimulus definiert. Abschließend wurde eine region of interest (ROI), die dem Stimulationsort entsprach definiert. Bei der in dieser Studie verwendeten EEG-Haube entsprach die ROI den Elektroden 5, 6, 15, 16, 17, 30 und 31(siehe Abbildung 4). Für jeden Probanden wurde dann der Mittelwert der N100 dieser Kanäle für die Konditionen Einzelpuls und SICI ermittelt.

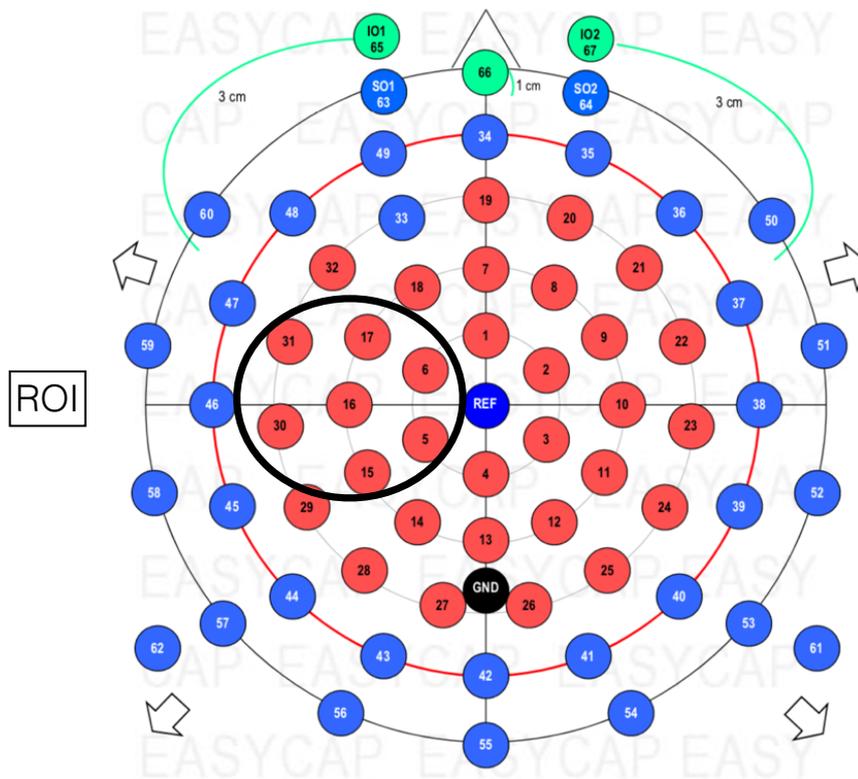


Abbildung 4: Elektrodenverteilung und region of interest

Schematische Darstellung der 67 Kanal-Elektroden-Kappe von Easycap GmbH. Die Elektroden sind equidistant auf fünf konzentrischen Ringen um Cz verteilt. Die Positionen der Elektroden auf der horizontalen und vertikalen grauen Linie entsprechen denen des 10-20-Systems, das heißt die zentrale Elektrode der ROI (16) entspricht C3.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics 23.0.0 durchgeführt. Alle Signifikanzwerte wurden 2-seitig mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ angegeben. Vor der Auswahl eines statistischen Analyseverfahrens wurde jedes Datenset zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Im vorliegenden Fall ergaben sich sowohl für die MEP als auch die TEP Daten in beiden Konditionen (SICI und Einzelpuls) asymptotische Signifikanzen mit Werten >0.05 , sodass eine Normalverteilung der Daten angenommen werden konnte. Im Folgenden kamen daher parametrische Verfahren zur Hypothesentestung zur Anwendung. Zur Berechnung der Signifikanzen wurde sowohl für die MEP- als auch die TEP-Daten ein gepaarter t-Test verwendet. Es wurde jeweils die Bedingung Einzelpuls mit der Bedingung SICI verglichen. Zusätzlich wurden die Effektstärken für beide Konditionen mittels Cohen's d berechnet. Hierzu wurde die Eingabetafel auf der Internetseite Psychometrica (Lenhard, 2016) verwendet.

Zur Darstellung der Modulation der Amplituden des MEP und TEP durch SICI wurde im Anschluss eine Regressionsanalyse mit dem Quotienten SICI-MEP/Einzelpuls-MEP als abhängige, und dem Quotienten SICI-N100/Einzelpuls-N100 als unabhängige Variable durchgeführt. Hierzu wurden beide Variablen zunächst auf die entsprechenden Werte unter Einzelpuls-Kondition normiert, sodass relative Veränderungen der SICI-Werte im Verhältnis zu ihren korrespondierenden Einzelpuls-Werten erzeugt wurden. Dies diente der Ausschaltung etwaiger Störvariablen, welche die Absolutwerte beeinflussen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Motorisch evozierte Potentiale (MEP)

Die Probanden dieser Pilotstudie hatten mit dem im Methodenteil erläuterten Messverfahren, einen mittleren rMT von $51 \pm 8,5\%$ des maximalen Stimulator Outputs. Bei allen Probanden traten sowohl in der Einzelpuls- als auch in der SICI-Stimulation messbare MEP auf. Die Werte der MEP-Amplituden sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die MEP in den Bedingungen Einzelpuls (schwarz) und SICI (rot) eines repräsentativen Einzelprobanden sind auf Abbildung 5A dargestellt.

4.1.2 TMS evozierte Potentiale (TEP)

Bei allen Probanden konnten in den Konditionen Einzelpuls- und SICI-Stimulation TEP mit folgenden Komponenten detektiert werden: N100, N200, P200. Die Werte für die TMS evozierte N100 sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Die Grand Averages der TEP in den Bedingungen Einzelpuls (schwarz) und SICI (rot) sind auf Abbildung 5B dargestellt.

4.1.3 Topographie

Zum Zeitpunkt N100 zeigte sich eine dipolare Spannungsverteilung über dem Kortex. Während über dem primär motorischen Kortex bis zu $-30 \mu\text{V}$ messbar waren, lag die Spannung über dem frontalen Kortex bei bis zu $+30 \mu\text{V}$, wobei der negative Peak die Aktivierung des motorischen Kortex ist und der positive Peak wahrscheinlich ein Artefakt durch unbemerktes Blinzeln darstellt. Die Spannung war im Zentrum des Stimulationsortes am negativsten und verringerte sich in konzentrischer Ausdehnung. Unterschiede in der Topographie zwischen den beiden Konditionen Einzelpuls und SICI fielen nicht auf. Die topographische Verteilung der Oberflächenspannung über dem gesamten Kortex ist auf Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 1: MEP-Amplituden

Stimulationsbedingung	Amplitude	Standardabweichung
Einzel puls	$M = 858,82 \mu V$	$SD = 683,23$
SICI	$M = 326,04 \mu V$	$SD = 279,10$

Tabelle 2: Amplitude und Latenz der TMS evozierten N100

Stimulationsbedingung	Amplitude	Latenz
Einzel puls	$M = -10,62 \mu V$	$M = 104,9 ms$
	$SD = 5,58 \mu V$	$SD = 7,02 ms$
SICI	$M = -10,24 \mu V$	$M = 103,1 ms$
	$SD = 6,02 \mu V$	$SD = 9,26 ms$

A)

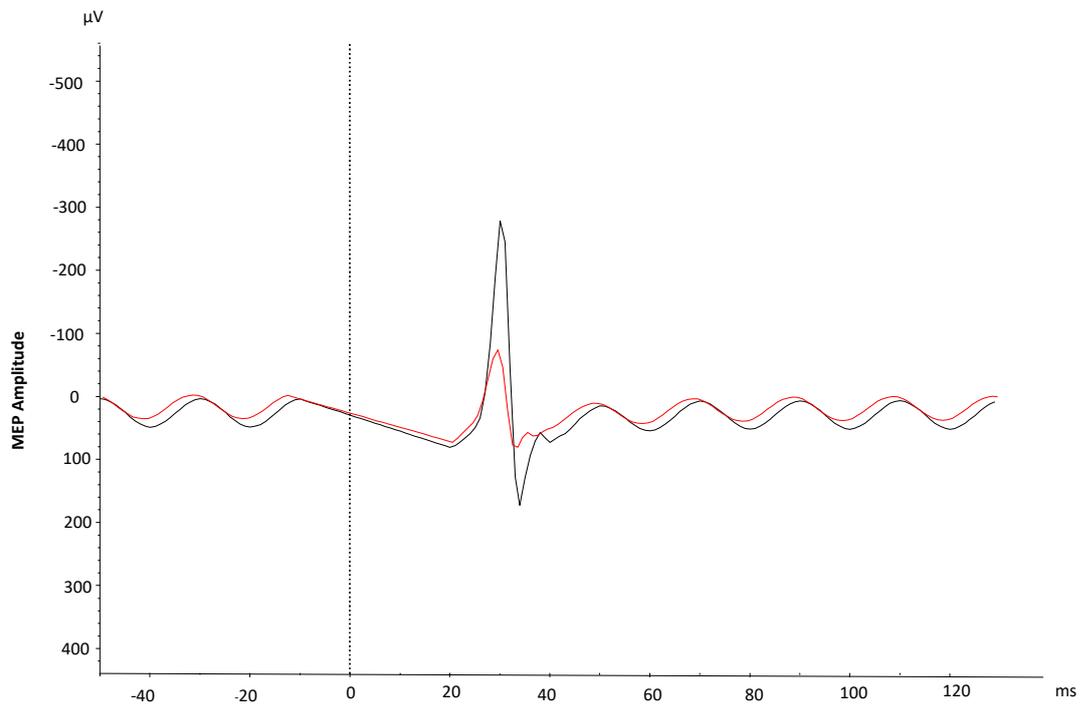


Abbildung 5A) MEP eines exemplarischen Einzelprobanden

MEP in den Bedingungen Einzelpuls (schwarz) und SICI (rot). Der zeitliche Verlauf ist auf der x-Achse in Millisekunden, die Höhe der Amplituden auf der y-Achse in Mikrovolt angegeben. Der TMS-Impuls wird durch die gestrichelte Linie in Sekunde Null dargestellt.

B)

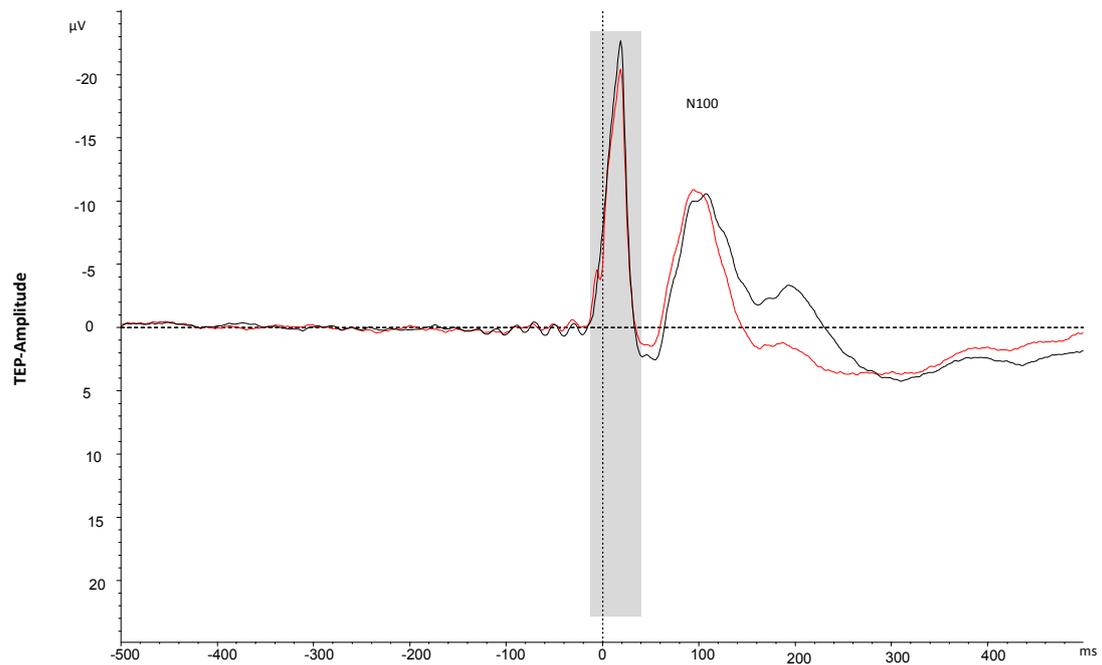


Abbildung 5B) Grand Average TEP

TEP in den Bedingungen Einzelpuls (schwarz) und SICI (rot). Der zeitliche Verlauf ist auf der x-Achse in Millisekunden, die Höhe der Amplituden auf der y-Achse in Mikrovolt angegeben. Die Polarität ist so dargestellt, dass negative Werte nach oben zeigen. Der TMS-Impuls wird durch die gestrichelte Linie in Sekunde Null dargestellt. Die Fläche, über die das Signal interpoliert wurde, um das TMS-Artefakt zu reduzieren, wird verschattet dargestellt.

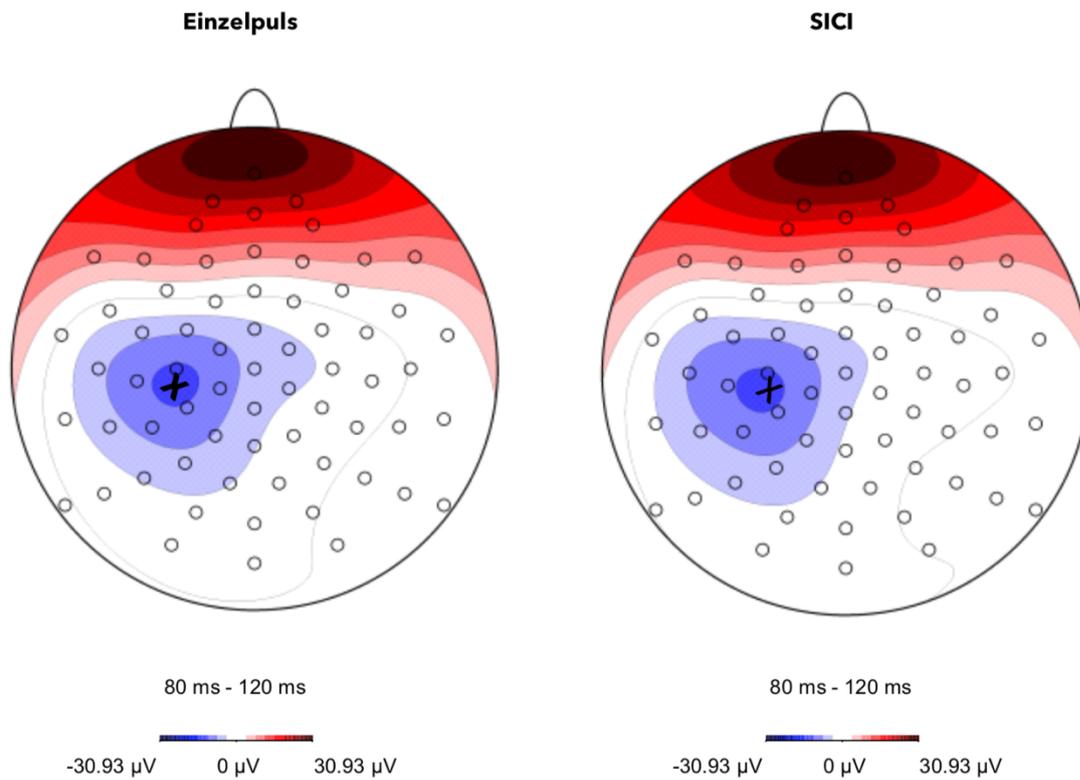


Abbildung 6: N100 Topographie

Topographische Verteilung der Oberflächenspannung über dem gesamten Kortex, abgeleitet 80-120 ms nach TMS-Impuls über der ROI in den Konditionen Einzelpuls und SICI. Die Skalierung ist farblich an das jeweilige Maximum (rot) und Minimum (blau) angepasst.

4.2 Hypothesenprüfung

4.2.1 Hypothese 1: N100 Amplitude

Wir vermuteten, dass die Amplitude der N100 in der SICI-Kondition kleiner ausfallen würde als in der Einzelpuls-Kondition. Mit einer asymptotischen Signifikanz im Kolmogorov-Smirnov-Test von $p = 0,18$ für den Einzelpuls und $p = 0,2$ für SICI konnte von einer Normalverteilung in beiden Bedingungen ausgegangen werden. Der Gruppenunterschied zwischen den Konditionen Einzelpuls und SICI wurde demnach mittels eines gepaarten t-Tests untersucht. Der Mittelwertunterschied von $0,38 \mu\text{V}$ zwischen den beiden Konditionen erreichte keine Signifikanz ($p = 0,505$). Die Berechnung der Effektstärken zwischen den Konditionen SICI und Einzelpuls ergab einen Cohen's d Wert von $0,065$, was keinem Effekt entspricht.

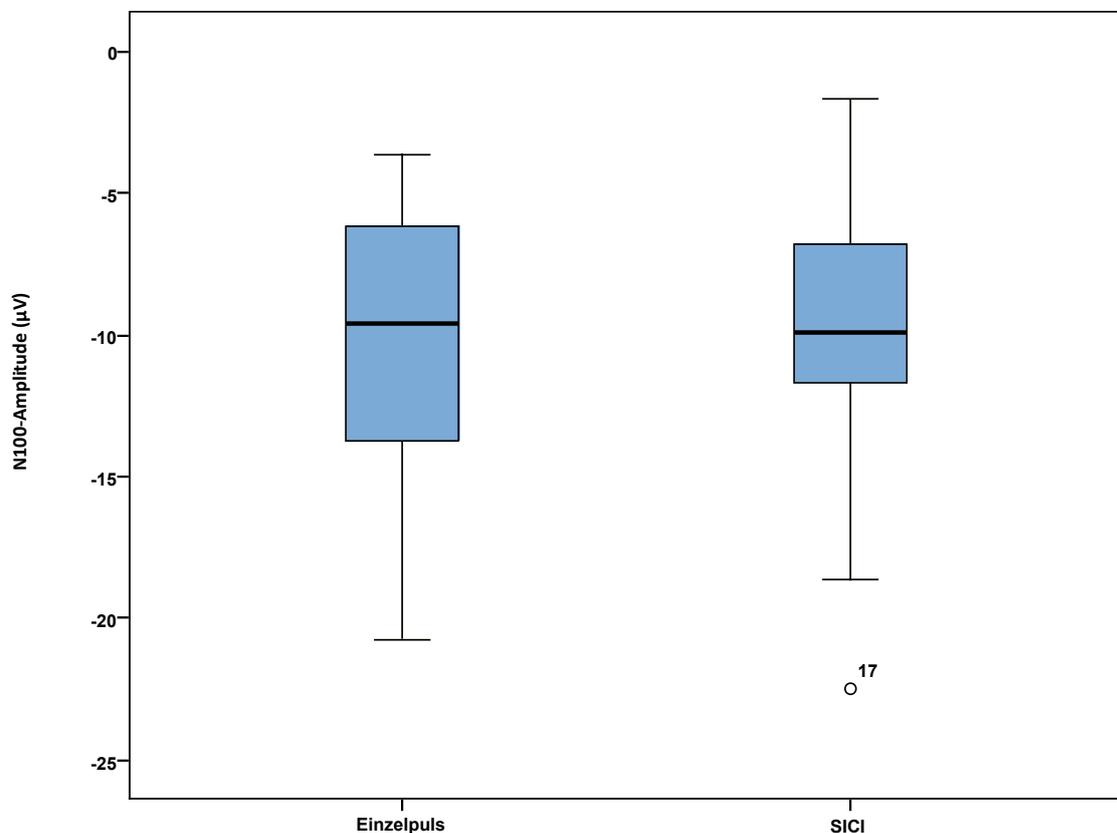


Abbildung 4: Boxplot TEP-Amplituden

Verteilung der individuellen durchschnittlichen N100-Amplituden (in μV) über der ROI in den Konditionen Einzelpuls und SICI.

4.2.2 Hypothese 2: N100 Latenz

Wir vermuteten, dass die N100 in der SICI-Kondition mit einer kürzeren Latenz auftreten würde als in der Einzelpuls-Kondition. Sämtliche Latenzen lagen zwischen 90 ms bis 125 ms nach dem TMS-Impuls und hatten damit eine kleinere Varianz als erwartet. Der Unterschied in der Latenz der N100

wurde ebenfalls analog zur Hypothese 1 geprüft. Der Mittelwertunterschied von 1,8 ms zwischen den beiden Konditionen erreichte keine Signifikanz ($p = 0,116$).

Die Berechnung der Effektstärken zwischen den Konditionen SICI und Einzelpuls ergab einen Cohen's d Wert von 0,213, was einem kleinen Effekt entspricht.

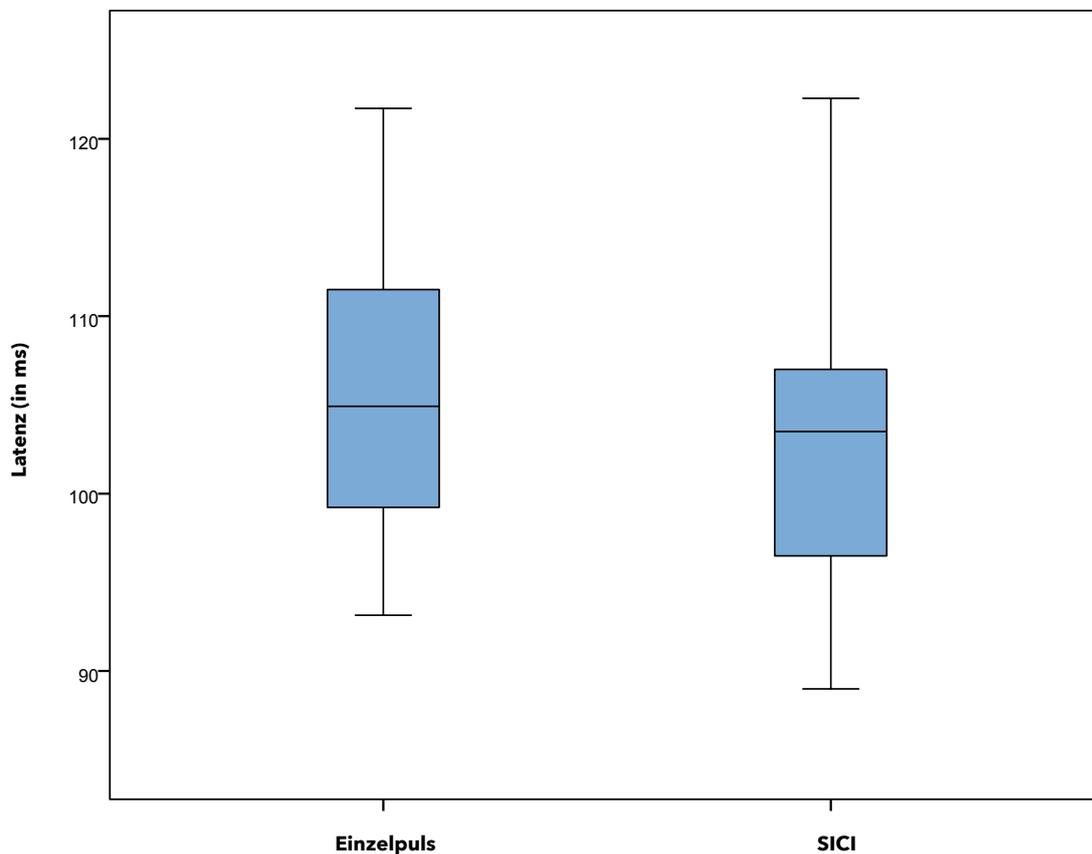


Abbildung 5: Boxplot TEP-Latenzen

Verteilung der individuellen durchschnittlichen N100-Latenzen (in ms) über der ROI in den Konditionen Einzelpuls und SICI.

4.2.3 Hypothese 3: Korrelation

Wir vermuteten, dass es eine negative Korrelation zwischen der Amplitude der TMS evozierten N100 und der Amplitude des MEP in der Kondition SICI geben würde. In der Regressionsanalyse der normierten SICI-N100- und SICI-MEP-Amplituden konnte keine signifikante Korrelation detektiert werden ($r=0,128$; $p=0,624$).

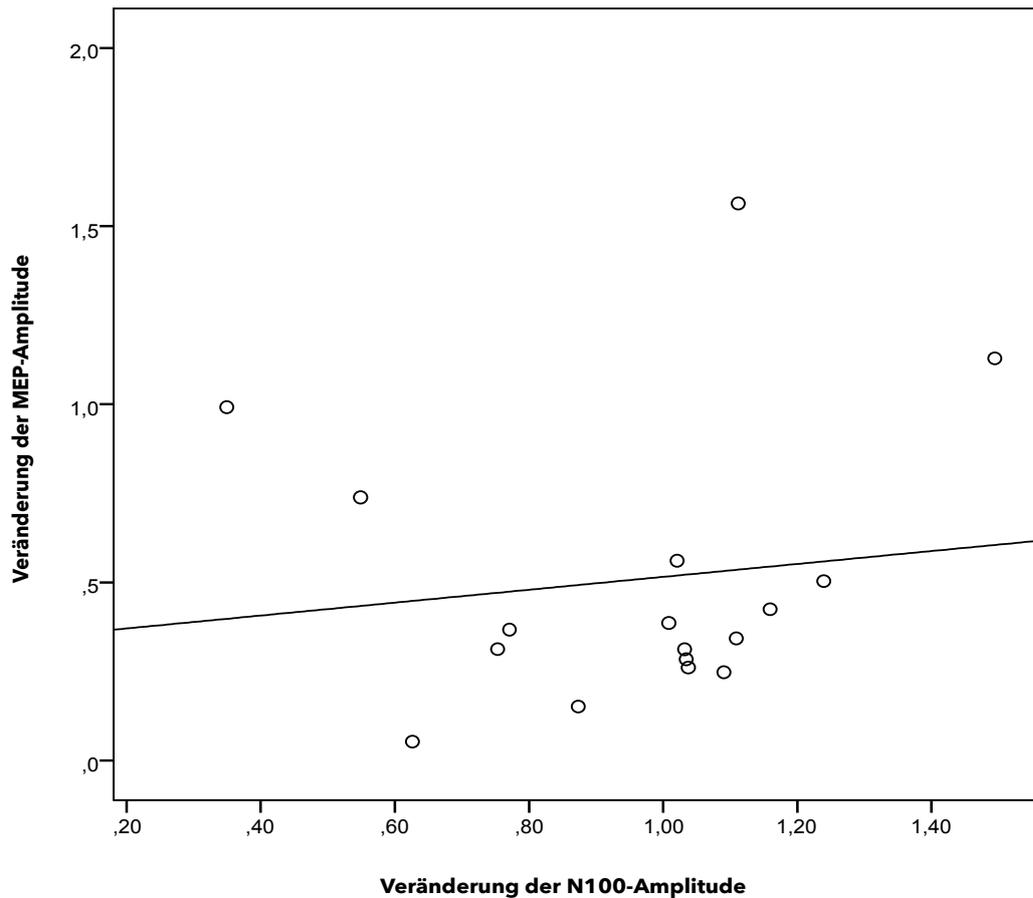


Abbildung 6: Korrelation der N100-SICI- und MEP-SICI-Amplituden

Im Streudiagramm dargestellt sind die Quotienten der MEP- und N100-Amplituden über dem ROI (MEPSICI/MEPEinzelpuls; TEP-N100SICI/ TEP-N100Einzelpuls).

4.2.4 Nebenhypothese: Motorisch evoziertes Potential (MEP)

Wir vermuteten, dass die Amplitude des MEP in der SICI-Kondition kleiner ausfallen würde, als in der Einzelpuls-Kondition. Mit einer asymptotischen Signifikanz im Kolmogorov-Smirnov-Test von $p = 0,84$ für den Einzelpuls und $p = 0,12$ für SICI konnte von einer Normalverteilung in beiden Bedingungen ausgegangen werden. Der Gruppenunterschied zwischen den Konditionen Einzelpuls und SICI wurde demnach mittels eines gepaarten t-Tests untersucht. Es konnte ein Mittelwertunterschied von $532,78 \mu\text{V}$ zwischen den beiden Konditionen festgestellt werden. Nach SICI-Stimulation war die Amplitude des MEP somit signifikant kleiner als nach Einzelpuls-Stimulation ($p = 0.003$). Die Berechnung der Effektstärken zwischen den Konditionen SICI und Einzelpuls ergab einen Cohen's d Wert von $1,021$ was einem großen Effekt entspricht.

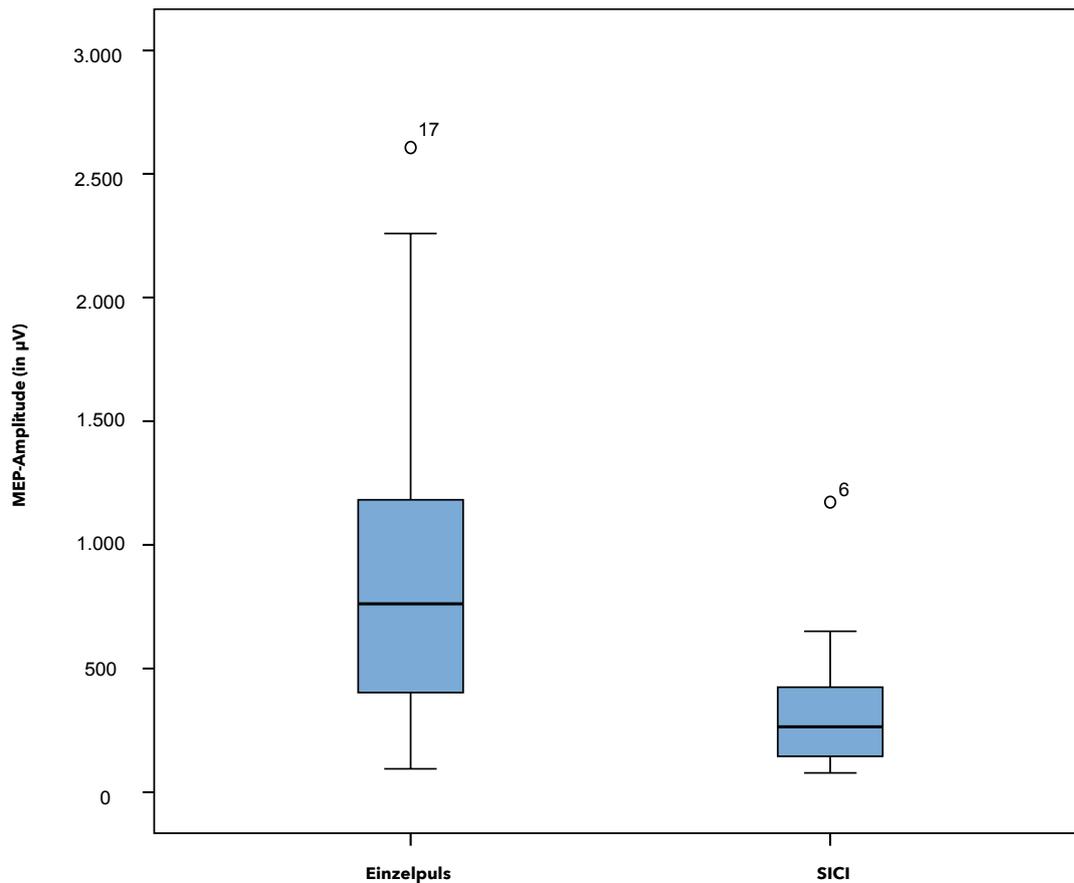


Abbildung 7: Boxplots MEP

Verteilung der individuellen durchschnittlichen MEP-Amplituden (in μV) in den Konditionen Einzelpuls und SICI.

4.2.5 Zusätzliche Analysen

4.2.5.1 Einfluss des Geschlechts

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($\Delta = 3,42\%$; $p = 0,37$) zwischen dem rMT männlicher und weiblicher Probanden. Auch der Einfluss von SICI auf die TMS evozierte N100 unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern ($\Delta = 0,55\ \mu\text{V}$, $p = 0,63$).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden TMS-EEG-Studie untersuchten wir den Effekt von Einzelpuls- und SICI-Stimulation über dem primär motorischen Kortex auf die TMS evozierte N100. Zusätzlich wurde der Effekt von SICI auf die Größe des MEP erfasst. Gemäß unseren Erwartungen konnte eine reduzierte MEP-Amplitude unter SICI-Stimulation im Vergleich zur Einzelpuls-Stimulation festgestellt werden. Entgegen unserer Erwartungen konnte kein signifikanter Unterschied der TMS evozierten N100 zwischen den Konditionen Einzelpuls und SICI hinsichtlich Amplitude und Latenz festgestellt werden. Es konnte zudem keine Korrelation zwischen der Amplitude der TMS evozierten N100 und der MEP-Amplitude festgestellt werden.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

5.2.1 N100 Amplitude

Im Vordergrund dieser Arbeit stand der Einfluss des inhibitorisch wirkenden Doppelpulsprotokolls SICI auf die Amplitude der N100. Wir vermuteten, dass SICI die Amplitude reduzieren würde. Unserer Hypothese zugrunde lag die Annahme, dass eine durch den CS ausgelöste Aktivierung inhibitorischer Interneurone nicht nur die Wirkung des Teststimulus auf die Pyramidenzellen reduzieren würde, sondern auch zu einer geringeren Aktivierung derjenigen Zellen führen würde, deren Summenpotential die N100 widerspiegelt. Diese Hypothese konnte mittels unserer Untersuchungen nicht bestätigt werden. Unser Ergebnis weist zwar in die Richtung einer möglichen Reduktion der TMS evozierten N100 durch SICI, das Ergebnis ist aber nicht signifikant und die Effektstärke sehr klein.

In der Literatur finden sich diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse: In einer Studie wurde eine Zunahme (Ferreri et al., 2011) in einer anderen eine Abnahme (Premoli et al., 2018) und in zwei weiteren keine Beeinflussung der N100-Amplitude durch SICI beschrieben (Cash et al., 2016; Paus, 2001). Das Ergebnis der vorliegenden Studie stimmt mit dem von Cash et al. und Paus et al. überein: Cash et al. dokumentierten eine Tendenz zur Amplitudenabnahme. Der Einfluss auf die N100 war aber knapp oberhalb des Signifikanzniveaus und damit nicht eindeutig bewertbar. Auch bei Paus et al. ging die Tendenz dazu, dass die N100-Amplitude unter SICI kleiner ausfiel als unter Einzelpuls-Stimulation. Es handelte sich hierbei aber ebenfalls um keine signifikante Beeinflussung (Paus, 2001). Beeinträchtigend für die Daten von Paus et al. ist, dass die Amplitude lediglich über der Elektrode gemessen wurde, an der sie am höchsten war, was in diesem Fall nicht exakt über dem primär motorischen Kortex, sondern über dem Vertex lag und der Elektrode Cz entsprach. Wie in Abbildung 6 dargestellt, sahen wir eine deutliche Lateralisierung der Potentialdifferenzen in Richtung des

stimulierten Arealen, was dafür spricht, dass es nicht sinnvoll ist einzig Cz als Referenz für die N100-Amplitude zu verwenden. Des Weiteren wird die Vergleichbarkeit der Daten dadurch erschwert, dass von den Autoren nicht angegeben wird, ob es sich um bei dem Messwert um ein lokales oder globales Maximum handelt (Paus, 2001).

Im Gegensatz zu den eben genannten Ergebnissen, werden von Ferreri et al. und Premoli et al. signifikante Unterschiede der N100-Amplituden zwischen SICI- und Einzelpuls-Stimulation beschrieben: Ferreri et al. fanden eine Zunahme der N100-Amplitude über der Elektrode C3, welche dem primär motorischen Kortex entspricht. Allerdings sahen sie diese Zunahme nicht nur bei SICI, sondern auch bei dem faszilitierend wirkenden Doppelpuls ICF. Über allen anderen kortikalen Ableitungen (außer über C3) fiel die N100-Amplitude in der Einzelpuls-Bedingung größer aus als in der SICI-Bedingung. In der Darstellung der Daten mittelten die Autoren die Amplituden aller kortikalen Ableitungen, weshalb die N100-SICI letztlich insgesamt kleiner ausfiel als die N100 im Einzelpuls-Paradigma (Ferreri et al., 2011). Methodisch unterscheidet sich die Studie von Ferreri et al. zu der vorliegenden Arbeit ebenfalls insbesondere darin, dass alle Elektroden einzeln betrachtet wurden. In der vorliegenden Studie (sowie auch bei Cash et al.) wurde eine ROI aus mehreren, dem hotspot benachbarten Elektroden gebildet. Effekte, die durch intra-individuelle topographische Variationen des primär motorischer Kortex bedingt sind sowie etwaige Artefakte einzelner Elektroden fallen so weniger ins Gewicht, was die Reliabilität der Messungen erhöht.

Dem Ergebnis von Ferreri et al. gegenüber steht das von Premoli et al., die eine signifikante Reduktion der N100-Amplitude über dem primär motorischen Kortex in der SICI-Bedingung beobachteten. Sie berichteten außerdem von einzelnen wenigen Probanden, bei denen ein gegenteiliger Effekt zu beobachten war (Premoli et al., 2018). Beim Vergleich der Studie von Premoli et al. mit allen anderen hier zitierten Arbeiten fallen mehrere relevante methodische Unterschiede auf: Sie untersuchten als einzige ausschließlich Männer um zyklusbedingte Schwankungen des rMT auszuschließen (Premoli et al., 2018). In der vorliegenden Studie (sowie von Paus et al. und Cash et al.) wurden sowohl Männer als auch Frauen ungeachtet ihrer Zyklusphase mit eingeschlossen (Cash et al., 2016; Paus, 2001). Ferreri et al. untersuchten nur Frauen in der Lutealphase (Ferreri et al., 2011). Grundlage unserer Entscheidung, Männer und Frauen in allen Zyklusphasen mit einzuschließen war erstens die Tatsache, dass die meisten weiblichen Probandinnen orale Antikonzeptiva einnahmen, für deren Einfluss auf die kortikale Exzitabilität zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine Veröffentlichungen vorlagen. Zweitens weisen die Ergebnisse einer aktuellen Studie, in der der Einfluss weiblicher Sexualhormone auf den rMT untersucht wurde, darauf hin, dass intrakortikale Inhibitionsmechanismen wie SICI, nicht merklich von hormonellen Schwankungen innerhalb des weiblichen Zyklus beeinflusst werden (Zoghi, 2015). Um einen eventuellen Einfluss dennoch auszuschließen wurden die rMT-Werte weiblicher und männlicher Probanden der vorliegenden

Studie verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied zeigte ($p = 0,37$). Auch der Einfluss von SICI auf die TMS evozierte N100 unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern ($p = 0,63$). Unterschiede zwischen Probandinnen in verschiedenen Zyklusphasen wurden daraufhin nicht weiter analysiert. Als mögliche Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Amplitude der N100 wird das Geschlecht der Probanden folglich kaum eine Rolle spielen. Ausschlaggebender ist vermutlich die Differenz im SICI-Stimulationsprotokoll. Wie in Kapitel 1.1.1.3.1 (short-intracortical inhibition) erläutert, hängt das Ausmaß der Inhibition, das durch SICI-Doppelpulsstimulation ausgelöst werden kann, sowohl von der Länge der ISI, der Intensität des CS und des Teststimulus und der Höhe des rMT ab. Minimale Unterschiede in den Stimulationsprotokollen bezüglich der Stimulationsintensität des CS und der Länge des Inter-Stimulus-Intervalls (ISI) spielen hierbei eine untergeordnete Rolle, da sich SICI mit einem CS von 70 % rMT nicht signifikant von einem CS mit 80 % rMT unterscheidet. Gleiches gilt für die Länge der ISI. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der MEP-SICI-Amplitude zwischen einer ISI von 2 ms bis 3,5 ms gefunden werden (Kothari, 2014). Bezüglich der Intensität des Teststimulus im SICI-Protokoll zeigten Untersuchungen einerseits, dass der SICI-Effekt mit zunehmender Intensität abnimmt (Kujirai et al., 1993). Neuere Studienergebnisse sahen andererseits, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Inhibition zwischen Teststimulus-Intensitäten von 110 % - 130 % gibt (Miyaguchi, 2017). Für Werte darunter gibt es derzeit keine Daten. Trotz dieser Daten ist es vorstellbar, dass die Intensität des Teststimulus Einfluss auf den SICI-N100-Effekt hat. Erstens ist bekannt, dass Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Intensitäten für den Teststimulus zumindest bei Einzelpulsen das Maß an erzeugter Inhibition maßgeblich beeinflussen: Bender et al. fanden eine eindeutige Abhängigkeit zwischen N100-Amplitude und Intensität des Teststimulus bei Kindern im Grundschulalter (Bender et al., 2005). Zweitens unterscheiden sich die Stimulationsintensitäten unserer Studie und der von Premoli et al. doch maßgeblich: Im Vergleich zwischen der vorliegenden Studie (rMT = 51 +/- 8,5 %, Teststimulus-Intensität = 120%) und der von Premoli (rMT = 37% und Teststimulus-Intensität = 100 %) errechnet sich ein Unterschied der absoluten Teststimulus-Intensitäten um den Faktor 1,7, also einer nahezu doppelt so starken Stimulation, welche die unterschiedlichen Ergebnisse durchaus erklären könnte.

Ein weiterer Unterschied betrifft die Definition des TEP-SICI-Effekts. Während in allen anderen bisherigen Untersuchungen davon ausgegangen wurde, dass der SICI-Effekt direkt durch das TEP, das durch die SICI-Doppelpulsfolge erzeugt wurde, zu beobachten sei, gehen Premoli et al. von einem Additionseffekt der Impulse aus. In dieser Annahme subtrahieren sie die durchschnittlichen TEP von einzeln applizierten CS und Teststimuli vom TEP-SICI, um den tatsächlichen TEP-SICI Effekt zu errechnen (Premoli et al., 2018). Wir entschieden uns gegen eine Subtraktion, da bislang keine Untersuchungen vorliegen, die eine Aussage über das Zusammenspiel der beiden Stimuli beim

Erzeugen eines TEP erlauben. Es ist unklar, ob tatsächlich ein additiver Effekt vorliegt. Vorstellbar wäre ebenso, dass das TEP des CS durch das TEP des Teststimulus unterbrochen wird und der Effekt nicht auf reine Summation zurückzuführen ist. Um Fragen zur Berechnung des SICI-TEP zu klären, sind Untersuchungen zum Einfluss der verschiedenen Impulse dringend nötig. Schlussendlich verwendeten Premoli et al. eine independent component analysis (ICA) in der EEG-Präprozessierung um gleichmäßig auftretende Muskelartefakte, zum Beispiel durch ein mit dem TMS-Stimulus synchronisierten Blinzeln zu entfernen (Premoli et al., 2018). Dieses Vorgehen hat den Nachteil, dass auch gleichmäßige Signale neuronaler Aktivität und neuronale Informationen, die um das Artefakt-Areal liegen, verloren gehen können (Nikulin et al., 2003). Aus diesem Grund wurden die Daten der vorliegenden Studie ohne ICA ausgewertet. Um etwaige Unterschiede in der Berechnung des SICI-Effekts detektieren zu können, wurde die ICA allerdings separat durchgeführt. Im vorliegenden Datensatz konnte kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse mit oder ohne ICA festgestellt werden, sodass dies wohl eher nicht als Grund für die Diskrepanz in den Befunden gewertet werden kann.

In der Gesamtschau spricht die gegenwärtige Datenlage dafür, dass SICI - wenn überhaupt - lediglich einen sehr schwachen Einfluss auf die N100-Amplitude hat. Die Ergebnisse der vier veröffentlichten Studien widersprechen sich zwar, dies liegt aber sicherlich zumindest zum Teil an den oben diskutierten methodischen Unterschieden. Unsere sehr kleine Effektstärke von 0,065 weist letztlich darauf hin, dass auch mit einer größeren Anzahl an Probanden kein Unterschied zwischen den Amplituden der N100 nach Einzelpuls- oder SICI-Stimulation zu erwarten wäre.

5.2.2 N100 Latenz

Unterschiede in der Latenz der TMS evozierten N100 wurden bisher erst in einer weiteren Studie untersucht. Ferreri et al. beobachteten ein um 2.0 % früher eintretendes TEP unter dem Einfluss von SICI. Die TMS evozierte N100 trat in der SICI-, als auch ICF-Bedingung 3.9 ms früher auf als in einer Einzelpuls-Stimulation mit 120 % rMT (Ferreri et al., 2011). Vorstellbar ist, dass dies damit zusammenhängt, dass in dieser Studie auch eine Reduktion der Amplituden unter SICI und ICF zu beobachten war.

Auch in unserer Studie konnten wir eine Tendenz hin zu einer verkürzten N100 Latenz unter SICI beobachten, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Im Mittel traf die N100 in der SICI-Stimulation 1,3 Millisekunden früher ein als in der Einzelpuls-Stimulation. Da noch keine Untersuchungen dazu vorliegen wie die beiden Pulse (CS und Teststimulus) bei SICI-Stimulation genau ineinandergreifen, ist die Interpretation der Latenz der TMS evozierten N100 bisher allerdings kaum möglich. Ebenso ist noch unklar wie stark unterschiedliche Stimulationsintensitäten die Latenz beeinflussen. Um Aussagen bezüglich relevanter Unterschiede in der Latenz von Einzel- und

Doppelpulsen treffen zu können, bedarf es weiterer Grundlagenforschung bezüglich der neuronalen Verarbeitung von TMS-Impulsen im primär motorischer Kortex. Die berechnete Effektstärke für die Differenz der Latenzen zwischen Einzelpuls und SICI von 0,213 weist jedoch darauf hin, dass eine Signifikanz möglicherweise mit einer größeren Probandenzahl zu erreichen gewesen wäre.

Nach unserem Wissen stellt die vorliegende Arbeit mit $N = 17$, die bisher größte Studie dar, die die Latenz der N100 untersucht hat. Abgesehen von Premoli et al., die 16 Probanden untersuchten, lagen ähnliche Veröffentlichungen diesbezüglich deutlich darunter (Paus: $N = 5$, Ferreri: $N = 8$, Cash $N = 12$) (Cash et al., 2016; Ferreri et al., 2011; Paus, 2001; Premoli et al., 2018). In zukünftigen Untersuchungen ist es deshalb empfehlenswert, den Parameter Latenz in der Bedingung SICI mit einer größeren Anzahl an Probanden näher zu untersuchen.

5.2.3 N100 Topographie

Unsere topographische Analyse zeigte eine Dipol-artige Verteilung der Oberflächenspannung, bei der die negativste Spannung über dem primär motorischen Kortex und die positivste Spannung frontal lag. Die N100 unterschied sich dabei eindeutig von Artefakten, wie auditorisch evozierten (AEP) oder sensorisch evozierten Potentialen (SEP). AEP entstehen durch das Klicken der Spule beim Auslösen eines Impulses und fallen in ihrer Latenz mit späten TEP-Komponenten, wie der N100 zusammen (Rogasch & Fitzgerald, 2013). Zur Reduktion dieser Artefakte verwenden manche Autoren Kopfhörer, über die weißes Rauschen gespielt wird (Paus, 2001; Premoli et al., 2018). Allerdings können AEP selbst durch diese Maßnahme nicht komplett umgangen werden, denn der Ton wird durch den direkten Kontakt des Kopfes zur Spule zum Teil auch über die Knochenleitung übertragen. In der vorliegenden Studie wurde auf die Verwendung von weißem Rauschen verzichtet, da es einer recht hohen (ca. 90 dB) Lautstärke bedarf, um das Klicken der Spule zu übertönen, was zusätzlich Stress für die Probanden bedeutet hätte. Im Gegensatz zur bilateralen Verteilung der AEP, war der TMS-Effekt nach 100 ms in der vorliegenden Studie aber nur über der stimulierten Hirnhälfte zu beobachten. SEP entstehen einerseits durch direkte Stimulation sensibler Afferenzen und andererseits durch den wahrnehmbaren Sinneseindruck auf der Kopfhaut und lassen sich vorwiegend auf der kontralateralen Seite oder bilateral ableiten (Paus, 2001). Zur Reduktion der SEP gibt es verschiedene Ansätze. In der Annahme, dass eine hohe Stimulationsintensität späte TEP-Komponenten, wie die N100 durch ein SEP besonders verfälschen würde, stimulierten Premoli et al. zum Beispiel nur mit einem Teststimulus von 100 % rMT. Aber selbst dadurch können SEP nicht komplett verhindert werden. Sie sind lediglich schwächer ausgeprägt. Eine Beeinflussung des TEP durch SEP kann deshalb nie ausgeschlossen werden und muss im Rahmen der EEG-Präprozessierung kontrolliert werden. In der vorliegenden Studie sprechen die eindeutig ipsilateral

zur Stimulation auftretenden TEP gegen eine Kontamination durch SEP. Die positive Spannung frontal werteten wir als Zeichen unwillkürlicher Lidbewegungen (Blinzeln) der Probanden.

Die topographischen Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit denen vergleichbarer Studien überein (Cash et al., 2016; Ferreri et al., 2011; Paus, 2001; Premoli et al., 2018). Im Vergleich zwischen den Studien sind die jeweiligen Veränderungen der Oberflächenspannung unter SICI-Stimulation in ihrem Ausmaß leicht unterschiedlich, jedoch entsprechend der Änderungen der Amplituden. So fällt bei Ferreri et al. eine stärker negative, und Premoli et al. eine schwächer negative Spannung über dem primär motorischen Kortex in der SICI-Bedingung auf (Ferreri et al., 2011; Premoli et al., 2018). Selbst bei Cash et al., in deren Studie zwar keine signifikante Amplitudendifferenz bezüglich der TMS evozierten N100 zwischen Einzelpuls- und SICI-Kondition gefunden werden konnte, deren Ergebnisse jedoch in die Richtung einer Reduktion unter SICI wiesen, ist die weniger negative Spannung unter SICI über dem primär motorischen Kortex auf der topographischen Karte sichtbar (Cash et al., 2016).

Die große Homogenität der topographischen Analyse spricht für die Methode. Anscheinend ist das Signal bei Stimulation des primär motorischen Kortex - unabhängig von methodischen Unterschieden - hoch reliabel und artefakt-resistent. Da man davon ausgeht, dass die topographischen Veränderungen der EEG-Antwort die Weiterleitung des Reizes in andere Regionen widerspiegelt (Ferreri et al., 2011; Jarczok et al., 2016), wäre es bezüglich zukünftiger Studien interessant den zeitlichen Verlauf der Stimulationsantwort über dem gesamten Kortex topographisch darzustellen, um mit Hilfe dieser Informationen Rückschlüsse auf die Konnektivität des stimulierten Areals ziehen zu können.

5.2.4 Motorisch evoziertes Potential (MEP)

Die Reduktion der MEP-Amplitude durch SICI bestätigt unsere Hypothese und gut etablierte, vorbestehende Befunde aus der Literatur. Wir vermuteten, dass der CS die Wirkung des Teststimulus durch Aktivierung niederschwelliger, inhibitorischer, GABA_A-Rezeptor tragender Interneurone auf kortikaler Ebene abschwächen würde und dies letztlich zu einer Reduktion des MEP führen würde. Auch in vergleichbaren Studien konnte eine Reduktion der MEP-Amplitude durch SICI gezeigt werden (Cash et al., 2016; Ilic et al., 2002; Kujirai et al., 1993). Dieser Befund beweist, dass das SICI-Paradigma korrekt angewendet wurde und die Ergebnisse der TEP-Daten nicht auf einen fehlenden SICI-Effekt zurückgeführt werden können.

5.2.5 Korrelation

Entgegen unserer Erwartung konnten wir keine Korrelation zwischen der Amplitude der MEP-SICI und der N100-SICI feststellen. Lediglich das MEP wurde von SICI stark beeinflusst, die N100 nicht. Bei genauer Betrachtung der Regressionsanalyse fällt auf, dass -abgesehen von vier Punkten, die weit außerhalb der Regressionsgeraden liegen - eine gewisse positive Korrelation zwischen der Veränderung der MEP-Amplitude und der N100-Amplitude zu sehen ist, was dafür spricht, dass es Faktoren gibt, die MEP und TEP gleichförmig beeinflussen, aber auch welche die sich auf beide Parameter unterschiedlich auswirken. Die Stimulationsintensität hat zum Beispiel auf beide den selben Effekt: Eine höhere Stimulationintensität führt sowohl zu einem größeren MEP, als auch einer größeren N100 (Bender et al., 2005). In unserer Stichprobe spielt dies jedoch eine untergeordnete Rolle. Aufgrund der Normierung der Stimulationsintensität anhand des rMT könnten hier höchstens kleine inter-individuelle Differenzen im Absolutwert der Teststimulus-Intensität einen Einfluss gehabt haben. Auch die Exaktheit (Winkel und Lokalität) mit der der hotspot getroffen wurde beeinflusst beide Parameter in gleicher Weise (Casarotto, 2010). Im Gegensatz dazu hat das Ausmaß der motorischen Vorbereitung bekanntermaßen gegensätzliche Auswirkungen auf MEP und N100 (Nikulin et al., 2003; Bender et al., 2005).

Insgesamt ist jedoch eindeutig keine Korrelation zwischen der Veränderung der MEP-SICI und der N100-SICI zu sehen, womit unser Befund insofern mit der aktuellen Datenlage übereinstimmt, als das in vergleichbaren Studien entweder keine Korrelationsanalyse zwischen MEP und N100 durchgeführt wurde (Paus, 2001; Premoli et al., 2018) oder ebenfalls keine Korrelation zwischen den beiden Parametern gefunden wurde (Cash et al., 2016; Ferreri et al., 2011; Paus, 2001; Premoli et al., 2018). In der Zusammenschau wird in der aktuellen Literatur also einstimmig ein MEP-SICI-Effekt, aber keine Korrelation mit N100-SICI dokumentiert. Diese Dissoziation zwischen MEP-SICI und N100-SICI lässt annehmen, dass die von uns formulierte Annahme, dass beide Parameter maßgeblich durch den Effekt des niederschweligen CS beeinflusst werden, nicht stimmt, sondern jeweils unterschiedliche neuronale Prozesse abgebildet werden.

Eine Erklärung wäre, dass lediglich die GABA_A-Rezeptor tragenden Neurone, die für den bekannten SICI-Effekt verantwortlich sind, auf den niederschweligen CS anzuspringen. Die für die N100 verantwortlichen, GABA_B-Rezeptoren tragenden Neurone reagieren weder direkt auf den CS, noch werden sie sekundär über diejenigen Neurone, die den SICI-Effekt auslösen beeinflusst. Vorstellbar ist, dass sie erst bei einer sehr viel stärkeren Stimulation zur Verhinderung einer Übererregung anzuspringen. Interessant sind in diesem Zusammenhang Daten die darauf hinweisen, dass SICI ausschließlich Auswirkungen auf frühe TEP-Komponenten hat und späte TEP-Komponenten, wie die N100 durch LICI (long-interval intracortical inhibition) beeinflusst werden:

Ferreri et al. (2011) dokumentierten eine negative Korrelation zwischen MEP-SICI und N44 über einzelnen Elektroden sowie eine positive Korrelation zwischen MEP und P13 und P3 in der Bedingung ICF, ebenfalls nur über einzelnen Elektroden. Cash et al. (2016) beschrieben eine positive Korrelation zwischen MEP-SICI und den frühen TEP Komponenten P30 und P60 über der ROI. Da die frühen TEP-Komponenten in der vorliegenden Studie durch das TMS-Artefakt verunreinigt waren, konzentrierten wir uns auf die größte und markanteste TEP-Komponente (N100). Für frühere TEP-Komponenten wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt. Von Opie et al. (2017) konnten zeigen, dass LICI, eine Doppelpulsfolge aus einem überschwelligem CS und einer ISI von ca. 100-150 ms, welche bekanntermaßen GABA_B-Rezeptor vermittelt eine Inhibition auslöst (Werhahn KJ, 1999), zu einer Reduktion der N100 führt. Letztendlich konnten diese Befunde aber von Premoli et al. 2018 nicht repliziert werden. In einer Studie, in der sie den SICI- und LICI-Effekt auf das TEP verglichen, sahen sie nahezu gleiche Veränderungen durch die beiden Doppelpulse. Sprich, keine Veränderung früher TEP-Komponenten und eine Reduktion von N100 nach beiden Doppelpulsen. So dass letztlich fraglich ist, ob die Effekte ausschließlich so zueinander zuzuordnen sind. Letztlich zeigt sich auf der Ebene kortikaler Parameter eben kein eindeutig replizierbarer Effekt durch die Doppelpulse, wie wir ihn von den MEP kennen. Vielmehr ist es wahrscheinlich, dass Doppelpulsprotokolle kleine Effekte auf die N100 haben, andere diskutierte Parameter, wie die Stimulationsintensität oder die motorische Vorbereitung jedoch relevanter für die Größe der N100 sind.

5.3 Limitationen der Studie

Im folgenden Abschnitt sollen Limitationen der vorliegenden Studie kritisch diskutiert und Empfehlungen für zukünftige Arbeiten ausgesprochen werden. Dabei soll vor allem auf die Größe der Stichprobe, die Anzahl der Stimuli, die Länge des Experiments und die TMS-Stimulation eingegangen werden.

5.3.1 Stichprobengröße und Anzahl der Stimuli

Zwar umfasst diese Studie mit einer Kohortengröße von $N = 17$, die bislang größte Stichprobe vergleichbarer Untersuchungen, jedoch ist selbst hier die Teststärke, wie am Beispiel der N100-Latenz oben dargestellt höchstwahrscheinlich zu gering, um signifikante Unterschiede dieses Endpunktes zu detektieren.

5.3.2 Länge des Experiments

Auf Grund zeitaufwendiger Vorbereitungen und dem Durchführen von mehreren Messungen für unterschiedliche Fragestellungen, dauerte das Experiment mindestens 120 Minuten. Dies ist auf Grund mehrerer Gesichtspunkte kritisch zu bewerten.

Erstens stellte die Dauer eine Herausforderung für die Probanden dar. Zur Vermeidung von Artefakten waren sie angehalten über den gesamten Zeitraum der Untersuchung still zu sitzen, für Pausen gab es kaum Möglichkeiten. Probanden klagten in der Folge über Müdigkeit, Ungeduld und Konzentrationsschwäche sowie Unbehagen auf dem Kopf durch die EEG-Haube. Diese Faktoren wurden nicht gemessen, weshalb eventuelle Einflüsse auf Parameter der TMS-Stimulation nicht berücksichtigt werden konnten. Vorstellbar wäre zum Beispiel, dass sich die Muskelanspannung im Zielmuskel, der Kopf- und Gesichtsmuskulatur oder die Vigilanz der Probanden über die Zeit veränderte. Sowohl eine erhöhte Muskelvorspannung als auch Müdigkeit hätten einen Einfluss auf die Höhe der MEP- und TEP-Amplituden (Luck, 2014).

Zweitens verschlechterte sich bei dem, in dieser Studie verwendeten, EEG-System die Impedanz über die Länge der Ableitungszeit, da zur Optimierung der Reizweiterleitung ein Elektrolyt-Gel verwendet wurde, dessen Wirkung nachließ, sobald das Gel getrocknet war. Zur Aufrechterhaltung einer Impedanz von $< 5 \Omega$ mussten die Elektroden in kurzen Pausen zwischen den Stimulationsblöcken mit Gel nachgefüllt werden. Über die Zeit trockneten trotzdem zunehmend mehr Elektroden aus, was das Signal-Rausch-Verhältnis verschlechterte.

Da die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Messungen zu Anfang des Versuchs erhoben wurden (innerhalb von 80 Minuten ab Beginn der Vorbereitungen), kann jedoch sowohl bezüglich der Ermüdung der Probanden, als auch der Verschlechterung der Impedanz von einem relativ kleinen Einfluss auf die Daten ausgegangen werden. Des Weiteren kann angenommen werden, dass sich durch die randomisierte Stimulus-Applikation die oben genannten, mit der Versuchsdauer variierenden Störvariablen auf alle Konditionen ähnlich auswirken. Dennoch ist es auch für zukünftige Studien empfehlenswert, die Versuchslänge möglichst kurz zu halten und Optionen zu evaluieren die Vorbereitungsmaßnahmen zu reduzieren. Alternativ könnte ein Monitoring des Probandenwohlbefindens eingesetzt werden, um eventuelle Einflüsse später evaluieren zu können.

5.3.3 Manuelle TMS Stimulation

Der dritte Kritikpunkt bezieht sich auf die Methode der TMS-Stimulation. Die TMS-Spule wurde über die gesamte Stimulationszeit (40 Minuten) vom Versuchsleiter 1 manuell über dem primär motorischen Kortex gehalten, weshalb nicht garantiert werden kann, dass die Entfernung zwischen Spule und Kopfhaut dauerhaft konstant blieb. Dieser Umstand könnte die Varianz der Daten erhöht und somit die Sensitivität dieser Studie negativ beeinflusst haben. Verteidigend ist allerdings zu

berichten, dass dieses Problem in Testdurchläufen selbst durch eine, über dem Kopf fixierte Spule nicht zu beheben war, da Kopfbewegungen des Probanden so nicht ausgeglichen werden konnten. Letztlich wäre die Lösung, sowohl die Spule als auch den Kopf des Probanden zu fixieren, was allerdings die maximale Untersuchungsdauer wiederum negativ beeinflussen würde und weitere Artefakte durch muskuläre Verspannungen erzeugen könnte.

Um den hotspot jedoch, trotz fehlender Neuronavigation und fixierter Spule dauerhaft sicher zu treffen und Artefakte durch Fehlstimulation zu vermeiden, wurde die korrekte TMS-Stimulation des primär motorischen Kortex in der vorliegenden Studie auf mehreren Ebenen kontrolliert: Erstens wurde die TMS-Spule sowohl bei allen Probanden, als auch über die gesamte Versuchsdauer von demselben Untersucher gehalten. Zweitens wurde das EEG und EMG während des gesamten Stimulationszeitraums durch den Versuchsleiter 2 visuell kontrolliert. Etwaige Abweichungen vom hotspot konnten so sofort korrigiert werden. Schließlich wurden TMS-Impulse, die kein MEP im EMG erzeugten, in der Präprozessierung entfernt.

5.4 Fazit

Studien wie die vorliegende, in der grundlegende Mechanismen kortikaler Inhibition und Exzitabilität und deren Beeinflussbarkeit durch TMS-Stimulation untersucht werden, legen den Grundstein für die Erforschung von Pathomechanismen neurologischer und psychiatrischer Krankheiten des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters.

In der vorliegenden TMS-EEG-Studie an gesunden, jungen Probanden konnte unter anderem gezeigt werden, dass die SICI-Stimulation des primär motorischen Kortex keinen Einfluss auf den kortikalen Inhibitionsparameter N100 hat und es keine Korrelation zwischen den von SICI ausgelösten Veränderungen im MEP und TEP gibt. Doppelpulsprotokolle wie SICI scheinen eine einzigartige Wirkung auf das MEP zu haben, für das es kortikal kein direktes Korrelat gibt.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen nur zum Teil mit anderen Veröffentlichungen der aktuellen Literatur überein. Insgesamt bleibt die Studienlage weiterhin uneindeutig. Dies liegt sicherlich an den diskutierten methodischen Unterschieden, als auch daran, dass bestimmte zu Grunde liegende neuronale Zusammenhänge noch nicht verstanden sind. Unsere Arbeit liefert hier, vor allem auf Grund ihrer vergleichsweise großen Probandenzahl einen wertvollen Erkenntnisgewinn für die Konzeption zukünftiger Studien mit ähnlichem Design. Basierend auf unseren Erfahrungen, sollen deshalb an dieser Stelle Empfehlungen für zukünftige Fragestellungen und Methoden ausgesprochen werden.

Um die Frage nach dem Einfluss von SICI auf die N100 eindeutig zu klären bedarf es zunächst Studien, die die neuronalen Mechanismen, die der Prozessierung von Effekten der TMS-Stimulation zu Grunde liegen, beleuchten. Insbesondere um die Latenz der TMS evozierten N100 und ihre

Beeinflussbarkeit letztlich wirklich zu verstehen, müsste erst genau erforscht werden wie SICI auf kortikaler und peripherer Ebene in die Exzitabilität eingreift. Ohne sicheres Wissen dazu wie und wo sich die beiden Impulse von SICI beeinflussen, können auch keine Diskurse darüber geführt werden wie der Effekt zu berechnen ist. Wichtig zu wissen wäre hier zum Beispiel, ob sich die Effekte von CS und TS überlappen und der TEP-Effekt eine Summation darstellt oder ob der TS den CS Effekt unterbricht. Mit diesem Wissen wäre auch beurteilbar, ob Unterschiede in der Latenz allein auf unterschiedliche Stimulationsintensitäten zurückzuführen sind.

Des Weiteren wäre es sehr sinnvoll in zukünftigen Studien eine größere Stichprobe zu nutzen. Hierbei sollte in Erwägung gezogen werden pro Studie nur einen Doppelpulstyp und eine Hirnregion zu untersuchen, um die Datenqualität nicht durch zu lange Stimulation zu gefährden. Vor allem hinsichtlich der Latenz ist zu erwarten, dass eine größere Anzahl an Stimuli signifikante Unterschiede hervorbringen könnte, wobei unklar ist, ob diese Unterschiede relevant sind. Bezüglich der Amplituden deutet die geringe Effektstärke eher darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass man allein mit einer größeren Stichprobe eine signifikante Veränderung beobachten wird. Hier wäre es jedoch von großem wissenschaftlichem Interesse gesunde junge Probanden mit Probandengruppen anderen Alters oder Gesunde mit Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zu vergleichen, auch um eventuelle elektrophysiologische Biomarker zur Früherkennung oder zum Therapiemonitoring zu entdecken. Besonders spannend wäre hier die Untersuchung von Patienten mit Erkrankungen, die mit einer veränderten Exzitabilität einhergehen, wie zum Beispiel ADHS oder Angsterkrankungen.

6 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Pilotstudie, die zur Planung einer Studie durchgeführt wurde, in der die kortikale Exzitabilität bei Kindern und Jugendlichen mit Angsterkrankungen erforscht werden soll.

Hierzu wurden TMS-Pulse über dem primär motorischen Kortex von gesunden, jungen Erwachsenen appliziert. Die durch die Stimulation ausgelösten motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurden mittels EMG, die kortikal durch die TMS evozierte Potentiale (TEP) mittels EEG aufgezeichnet. Bei den TMS-Pulsen handelte es sich einerseits um Einzel- und andererseits um inhibierend wirkende Doppelpulse, die sich aus einem konditionierenden Stimulus schwächerer Stimulationsintensität, gefolgt von einem Teststimulus normaler Stimulationsintensität zusammensetzten, zwischen welchen eine Pause von 3 ms lag. Aufgrund der inhibierenden Wirkung, die solch eine Stimulation auf das MEP hat, wird sie „short interval intracortical inhibition“, kurz SICI genannt. Im Gegensatz zu dem bereits bekannten Effekt, den SICI auf das MEP hat, sind die kortikalen Mechanismen, die dieser Doppelpuls auslöst, noch nicht verstanden und deshalb Fragestellung dieser Studie. Aufgrund pharmakologischer Untersuchungen liegt die Vermutung nahe, dass SICI Einfluss auf die Größe der ersten großen Deflektion des TEP, welche ca. 100 ms nach dem TMS Impuls auftritt, hat (Premoli et al., 2014). Diese markante Deflektion wird aufgrund ihres zeitlichen Auftretens N100 genannt und gilt als kortikaler Inhibitionsparameter seit in TMS-EEG-Studien beobachtet werden konnte, dass sie bei Vorbereitung auf eine bevorstehende Bewegung kleiner ausfällt (Bender et al., 2005; Jarczok et al., 2016; Nikulin, Kicic, Kahkonen, & Ilmoniemi, 2003).

Bei den 17 Probanden wurde untersucht inwiefern sich SICI auf das MEP und auf die N100 auswirkt. Es konnte hierbei ein eindeutiger MEP-SICI-Effekt (Effektstärke: 1,021), aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Amplitude und Latenz der TMS-evozierten N100 zwischen Einzel- und SICI-Stimulation detektiert werden, wobei die sehr kleinen Effektstärken bezüglich der Amplitude (0,065) und der Latenz (0,213) darauf hinweisen, dass es tatsächlich keinen Effekt gibt. Die beobachtete Dissoziation zwischen MEP-SICI-Effekt (Reduktion des MEP) und N100-SICI-Effekt (keine signifikante Veränderung der Amplitude und Latenz) weist darauf hin, dass es sich bei SICI und N100 um getrennt ablaufende Prozesse handelt und der inhibierende Doppelpuls SICI bei jungen, gesunden Probanden, einen untergeordnet zu wertenden Einfluss auf die Größe der N100 hat.

7 Literaturverzeichnis

- Amassian, E. L., Maccabee PJ, Cracco RQ. (1992). Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: The significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, *114*(2), 171-183.
- Bender, S., Basseler, K., Sebastian, I., Resch, F., Kammer, T., Oelkers-Ax, R., & Weisbrod, M. (2005). Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Ann Neurol*, *58*(1), 58-67. doi:10.1002/ana.20521
- Borckardt, J. N., Z; Koola, J; George, MS. (2006). Estimating resting motor thresholds in transcranial magnetic stimulation research and practice: a computer simulation evaluation of best methods.
- Casarotto, S. L., Leonor J. Romero; Bellina, Valentina; Casali, Adenauer G.; Rosanova, Mario; Pigorini, Andrea; Defendi, Stefano; Mariotti, Maurizio and Massimini, Marcelo*. (2010). EEG Responses to TMS Are Sensitive to Changes in the Perturbation Parameters and Repeatable over Time. *PLoS One*.
- Cash, R., Noda, Y., Zomorodi, R., & Blumberger, D. (2016). Characterization of Glutamatergic and GABAA-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS–EEG. *American College of Neuropsychopharmacology*.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Mazzone, P., Pilato, F., Saturno, E., Insola, A., . . . Rothwell, J. C. (2002). Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol*, *113*(11), 1673-1679.
- Ferreri, F., Pasqualetti, P., Maatta, S., Ponzo, D., Ferrarelli, F., Tononi, G., . . . Rossini, P. M. (2011). Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, *54*(1), 90-102. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.056
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, *406*(6792), 147-150. doi:10.1038/35018000
- Ilic, T. V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K. R., & Ziemann, U. (2002). Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol*, *545*(Pt 1), 153-167.
- Jarczok, T. A., Fritsch, M., Kroger, A., Schneider, A. L., Althen, H., Siniatchkin, M., . . . Bender, S. (2016). Maturation of interhemispheric signal propagation in autism spectrum disorder and typically developing controls: a TMS-EEG study. *J Neural Transm (Vienna)*, *123*(8), 925-935. doi:10.1007/s00702-016-1550-5
- Kahkonen, S., & Wilenius, J. (2007). Effects of alcohol on TMS-evoked N100 responses. *Journal of Neuroscience Methods*, *166*(1), 104-108. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.06.030
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, *2*(3), 145-156.
- Kothari, M. S., P.; Nielsen, J. F.; Baad-Hansen, L. (2014). Influence of position and stimulation parameters on intracortical inhibition and facilitation in human tongue motor cortex. *Brain Res*, *1557*, 83-89. doi:10.1016/j.brainres.2014.02.017
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., . . . Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, *471*, 501-519.
- Lenhard, W. L. A. (2016). Berechnung von Effektstärken Retrieved from <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html> (zuletzt aufgerufen am 05.11.2020)

- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event related potential technique* (2. ed. ed.). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, Mass. [u.a.]: MIT Press.
- Miyaguchi, S. K., S.; Sasaki, R.; Tamaki, H.; Onishi, H. (2017). Modulation of short-latency afferent inhibition and short-interval intracortical inhibition by test stimulus intensity and motor-evoked potential amplitude. *Neuroreport*, 28(18), 1202-1207. doi:10.1097/WNR.0000000000000896
- Nardone, R., Ausserer, H., Bratti, A., Covi, M., Lochner, P., Marth, R., & Tezzon, F. (2006). Cabergoline reverses cortical hyperexcitability in patients with restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand*, 114(4), 244-249. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00669.x
- Nikulin, V. V., Kicic, D., Kahkonen, S., & Ilmoniemi, R. J. (2003). Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci*, 18(5), 1206-1212.
- Noda, Y., Zomorodi, R., Cash, R. F., Barr, M. S., Farzan, F., Rajji, T. K., . . . Blumberger, D. M. (2017). Characterization of the influence of age on GABAA and glutamatergic mediated functions in the dorsolateral prefrontal cortex using paired-pulse TMS-EEG. *Aging (Albany NY)*, 9(2), 556-572. doi:10.18632/aging.101178
- Opie, G. M., Nigel C. Rogasch, Mitchell R., Goldsworthy, Michael C. Ridding, John G., Semmler (2017). Investigating TMS–EEG Indices of Long-Interval Intracortical Inhibition at Different Interstimulus Intervals. *Brain Stimulation*.
- Paulus, W., Classen, J., Cohen, L. G., Large, C. H., Di Lazzaro, V., Nitsche, M., . . . Ziemann, U. (2008). State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, 1(3), 151-163. doi:10.1016/j.brs.2008.06.002
- Paus, T., Sipila, P.K., Strafella, A.P. (2001). Synchronazition of Neuronal Activity in the Human Primary Motor Cortex by Transcranial Magnetic Stimulation. An EEG Study *J Neurophysiology*.
- Premoli, I., Kiraly, J., Muller-Dahlhaus, F., Zipser, C. M., Rossini, P., Zrenner, C., . . . Belardinelli, P. (2018). Short-interval and long-interval intracortical inhibition of TMS-evoked EEG potentials. *Brain Stimul*. doi:10.1016/j.brs.2018.03.008
- Premoli, I., N., C., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., . . . Ziemann, U. (2014). TMS-EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex . *The Journal of Neuroscience*.
- Premoli I., Rivolta, D., Espenhahn, S., Castellanos, N., Belardinelli, P., Ziemann, U., & Muller-Dahlhaus, F. (2014). Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *Neuroimage*, 103, 152-162. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.028
- Rogasch, N. C., & Fitzgerald, P. B. (2013). Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum Brain Mapp*, 34(7), 1652-1669. doi:10.1002/hbm.22016
- 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. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Rossini, & Barker, A. B., M.D. Caramia, G. Caruso, et al. (1994). Non- invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 91.

- Rossini, D., B., R., C., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Iorio, R. D., . . . Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., . . . et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2), 79-92.
- Rossini, P. M., D., B., R., C., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Iorio, R. D., . . . Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*.
- Schmidt, L., Heckmann (2010). *Physiologie des Menschen* (31 ed.). Heidelberg Springer Medizin Verlag.
- Siebner, H. (2007). *Das TMS-Buch* Heidelberg Springer
- Sur, S., & Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*, 18(1), 70-73. doi:10.4103/0972-6748.57865
- Werhahn KJ, K. E., Noachtar S, Benecke R, Classen J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *Journal of Physiology*.
- Ziemann, U., Rothwell, J.C. (2000). I-waves in motor cortex. *J. Clin. Neurophysiol.* 17 (4).
- 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. *J Physiol*, 511 (Pt 1), 181-190.
- Zoghi, M. V., B.; Bastani, A.; Jaberzadeh, S.; Galea, M. P. (2015). The Effects of Sex Hormonal Fluctuations during Menstrual Cycle on Cortical Excitability and Manual Dexterity (a Pilot Study). *PLoS One*, 10(8), e0136081. doi:10.1371/journal.pone.0136081

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag und -ort: 29.12.1988 in Filderstadt

Aus- und Weiterbildung

Innere Medizin – St. Antonius Krankenhaus Köln Assistenzärztin	seit 02/20
Psychiatrie – Schlosspark-Klinik Berlin Assistenzärztin	12/18 – 08/19
Neurologie – St. Katharinen Hospital Frechen Assistenzärztin	05/18 – 11/18
Studium der Humanmedizin – Universität zu Köln Note zweites Staatsexamen: 2.0; Note drittes Staatsexamen: 1.0	04/11 – 12/17
Atlantic Theatre Company – New York City Schauspielausbildung	09/09 – 06/10
Freie Waldorfschule Karlsruhe Note Abitur: 1.1	1995 – 2008

Arbeitserfahrung während und nach des Studiums

Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin, Reisepraxis Köln Ärztliche Mitarbeiterin	01/18 – 05/18
Krankenhaus „St. Vinzenz“ – Köln Studentische Aushilfe in der Notfallambulanz	03/14 – 08/16
Dekanat der medizinischen Fakultät Köln Tutorin für Student/-innen der Vorklinik	2013 – 2016
Institut für psychosomatische Medizin – Universitätsklinik Köln Schauspielpatientin für OSCE Prüfungen	2011 – 2016

Praktika während des Studiums

PJ Unfallchirurgie (Médipôle Nouméa, Neu-Kaledonien), Anästhesie (Uniklinik Köln), Innere Medizin (Krankenhaus Porz)	2016 – 2017
Famulaturen Allgemeinmedizin, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Orthopädie, Radiologie, Notfallambulanz (Berlin und Köln) und Endokrinologie (Perth, Australien)	2013 – 2016
Pflegepraktikum Krankenhaus „St. Vinzenz“ – Karlsruhe	11/10 – 01/11

Engagement während des Studiums

„Köln Fortune“ Förderung der Promotionsarbeit durch das Begabtenstipendium der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln	2016 - 2017
„Research Track“ Studienbegleitender Besuch von wissenschaftlichen Vorträgen der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln	2013 - 2015
Famulaturstipendium International Federation of Medical Students' Association Perth, Australien	02/16 - 03/16
Local exchange officer und Finanzverwalterin Bundesvertretung der Medizinstudierenden Deutschlands Gruppe „Austausch“ der medizinischen Fakultät Köln	04/11 - 12/13

Aktuelle ehrenamtliche Tätigkeit

Deutsche Allianz Klimawandel und Gesundheit

Ort und Datum: Köln, den 26.11.2020

Unterschrift: 