

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des
Kindes- und Jugendalters der
Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Bender

**„Balancing Vibrations“ –
Die neurophysiologische Erregbarkeit des
primären Motorkortex bei depressiven
Jugendlichen im Verlauf einer Sporttherapie
- eine Zwischenauswertung -**

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

vorgelegt von
Batool Alkhalil
aus Baniyas, Syrien

promoviert am 18. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Bender
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Dafsari

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 sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Lea Biermann

Weitere Personen waren an der Erstellung 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.

Die in dieser Arbeit analysierten Daten wurden an jugendlichen PatientInnen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kinder- und Jugendalters der Universitätsklinik Köln erhoben.

Der Einschluss von ProbandInnen, die psychiatrischen Testungen sowie die übergeordnete Organisation von „Balancing Vibrations“ wurden von der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Lea Biermann und der wissenschaftlichen Hilfskraft Frau Marie Hohmann durchgeführt.

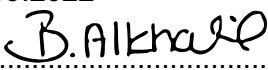
Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente wurden teilweise ohne meine Mitarbeit und teilweise von mir mit Unterstützung von Frau Lea Biermann und Frau Marie Hohmann sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Elena Borovik und Frau Elena Steinbach durchgeführt.

Die verwendeten EEG-Datensätze wurden von mir selbst ausgewertet, exportiert und statistisch analysiert. Jegliche Abbildungen und Diagramme wurden von mir selbst erstellt.

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 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.09.2022

Unterschrift:


Danksagung

An dieser Stelle möchte ich jedem Menschen meinen großen Dank aussprechen, der mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Stephan Bender, für die hervorragende Betreuung und die Ermöglichung dieser Doktorarbeit.

Außerdem möchte ich Frau Lea Biermann für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit danken. Sowohl die exzellente wissenschaftliche Betreuung als auch die stetige Erreichbarkeit waren mir eine nicht wegzudenkende Hilfe.

Desweiteren möchte ich meinen Eltern Dad Yassin und Riad Alkhalil meinen Dank aussprechen, die mich im Rahmen meines Studiums und auf meinem Weg mit viel Liebe, Geduld und stetigem Zuspruch unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Geschwistern Lien, Maram, Ali und Ruba für ihre immerwährende emotionale Unterstützung und Ablenkung in schwierigen Zeiten danken.

Für meine Familie
und
meine Freundinnen
Mariya, Birte und Ramona

Widmung

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
1. EINLEITUNG	9
1.1. Depressionen im Kindes- und Jugendalter	9
1.2. Depressionen und Neurophysiologie	10
1.2.1. Transkranielle Magnetstimulation	10
1.2.2. TMS-Paradigmen	11
1.2.3. Das TMS-evozierte Potential und die N100	12
1.3. Fragestellung der Zwischenauswertung	13
2. MATERIAL UND METHODEN	14
2.1. Ethik	14
2.2. Allgemeines Studiendesign	14
2.3. ProbandInnen-Auswahl	15
2.3.1. Einschlusskriterien	16
2.3.2. Psychiatrische Testungen	16
2.3.3. Ausschlusskriterien	17
2.3.4. Randomisierung	18
2.3.5. Stichprobe	18
2.4. Neurophysiologische Messung	19
2.4.1. Allgemeiner Versuchsaufbau	19
2.4.2. Technische Details – TMS	19
2.4.3. Technische Details – EEG	20
2.4.4. Technische Details – EMG	20
2.4.5. Stimulationsort und Stimulationsintensität	22
2.4.6. M1	23
2.4.7. DLPFC-Ruhe	23
2.4.8. DLPFC-Task	23
2.5. Prozessierung der EEG-Rohdaten	24

2.6.	Statistische Datenanalyse	25
2.6.1.	Zielelektrodenauswahl	25
2.6.2.	Depressivität	27
2.6.3.	N100-Amplituden	27
2.6.4.	N100-Latenzen	27
3.	ERGEBNISSE	28
3.1.	Zielelektrodenauswahl	28
3.2.	Depressivität	29
3.3.	N100-Amplituden	29
3.3.1.	Kurvenverläufe	30
3.4.	N100-Latenzen	33
4.	DISKUSSION	34
4.1.	N100-Amplituden und Depression	35
4.1.1.	N100-Amplituden – Eigenschaften und Veränderbarkeit	37
4.2.	Doppelpulsparadigmen und ihre Einflüsse auf das TEP – mit Fokus auf der N100	37
4.3.	Limitationen	40
4.3.1.	Stichprobe	40
4.3.2.	Neuronavigation	40
4.3.3.	Anzahl an Trials	41
4.3.4.	Artefakte: Akustisch evozierte Potentiale	41
4.3.5.	Artefakte: Somatosensorisch evozierte Potentiale	42
5.	SCHLUSSFOLGERUNG	43
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45
7.	ANHANG	50
7.1.	Abbildungsverzeichnis	50
7.2.	Tabellenverzeichnis	50

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AEP	akustisch-evoziertes Potential
ANOVA	analysis of variance
CDRS-R	Children's Depression Rating Scale – Revised
CSP	cortical silent period
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EP	Einzelimpuls
FDI	first dorsal interosseous muscle
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ICA	independent component analysis
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICF	intracortical facilitation
ISI	Interstimulationsintervall
K-SADS-PL	Kiddie – Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia – Present and Lifetime Version
LICI	long-intervall cortical facilitation
M1	primärer motorischer Kortex
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ppTMS	paired-pulse Transkranielle Magnetstimulation
rmANOVA	repeated-measures analysis of variance
RMT	resting motor threshold
SEP	somatosensorisch evoziertes Potential
SICI	short-interval cortical inhibition
sTMS	single-pulse Transkranielle Magnetstimulation
TAU	treatment as usual
TEP	TMS-evoziertes Potential
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Kombination TMS-EEG stellt eine einzigartige Möglichkeit dar, die kortikale Exzitabilität direkt und zeitlich hochaufgelöst zu untersuchen. Eine Komponente des TMS-evozierten Potentials stellt die N100 dar, welche im Kontext vergangener Arbeiten als Korrelat kortikaler Inhibition etabliert gilt. Veränderungen der N100 wurden bereits mit diversen neuropsychiatrischen Pathologien in Verbindung gebracht und sollen nun erstmals in einem Patientenkollektiv depressiver Jugendlichen untersucht werden. Das Ziel ist es, einen Zusammenhang zwischen Depressivität und N100-Amplituden zu untersuchen und damit den möglichen Einsatz der N100 als Biomarker und Verlaufsparemeter für Depression zu evaluieren.

Methodik: Für diese Zwischenauswertung wurden 33 depressive und überwiegend medikationsnaive Jugendliche zwischen 13-18 Jahren mittels TMS-EEG untersucht. Es wurde über dem Motorkortex mittels Einzelpulsen und den Doppelpulsparedigmen SICI und ICF stimuliert. Die Amplituden und Latenzen der TMS-evozierten N100 über dem Motorkortex wurden vor Beginn (t_0) und nach Abschluss (t_2) einer 6-wöchigen stationären Standardtherapie und einer randomisierten, sham-kontrollierten add-on Sportintervention analysiert und verglichen.

Ergebnisse: In allen drei Stimulationsbedingungen (Einzelpuls, SICI, ICF) veränderte sich die N100 nicht signifikant zwischen den Messzeitpunkten (t_0 und t_2), es zeigte sich jedoch eine deskriptive Verminderung der N100-Amplituden unter allen drei Bedingungen. Es zeigten sich zudem unabhängig vom Messzeitpunkt signifikant höhere N100-Amplituden unter Einzelpulsen als unter Doppelpulsen.

Schlussfolgerung: Ob die im Rahmen von „Balancing Vibrations“ erhobene TMS-evozierte N100 über dem Motorkortex depressiver Jugendlicher sich in Zukunft als Biomarker von Depression etablieren kann, kann in dieser Zwischenauswertung noch nicht abschließend beantwortet werden. Die gefundenen deskriptiven Hinweise und die Literatur geben jedoch Anlass, dies durch weitere Forschung an größeren Stichproben zu untersuchen. Auch die Doppelpulsparedigmen und ihre spezifischen Auswirkungen auf das TMS-evozierte Potential über verschiedenen Kortizes müssen weiter erforscht werden, um in der Depressionsdiagnostik von Nutzen zu sein.

1. Einleitung

1.1. Depressionen im Kindes- und Jugendalter

Psychische Erkrankungen sind weltweit auf dem Vormarsch und stellen ein ernstzunehmendes und wachsendes Problem dar. Bereits 2008 stufte die World Health Organization (WHO) Depressionen als dritthäufigste Ursache der weltweiten Belastung durch Krankheit ein und postulierte, dass Depressionen bis zum Jahr 2030 sogar die häufigste Ursache dafür sein werden.¹

Dabei kann Depression nicht nur Erwachsene, sondern auch Jugendliche und sogar Kinder betreffen, und die Auswirkungen können genauso fatal sein. In 2001 bereits hatte die WHO erklärt, dass depressive Störungen sich durch eine erhöhte Suizidrate bei beiden Geschlechtern und international unter den drei häufigsten Todesursachen im Alter von 15-34 Jahren befinden.² Metaanalysen zeigten dabei eine geschätzte Prävalenz von ca. 3% für Kinder unter 13 Jahren sowie ca. 6% für Kinder und Jugendliche zwischen 13-18 Jahren.³ Perspektivisch teilen sie alle eine Lebenszeitprävalenz für Depressionen von ca. 16%.⁴

Die Diagnose einer depressiven Störung im Kinder- und Jugendalter gestaltet sich tendenziell schwieriger, da sie sich anders präsentieren kann als bei Erwachsenen. Begründungen hierfür finden sich beispielsweise in biologischen und psychophysiologischen Entwicklungsunterschieden, sowie in der unterschiedlichen Kommunikation von psychischer Belastung.⁵ Ein weiterer Grund könnte die bevorzugte Präsentation durch Verhaltensauffälligkeiten außerhalb der konventionellen Symptome nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) sein. Diese anderweitigen Symptome können beispielsweise eine erhöhte Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen und Schulverweigerung, sowie eine Fluktuation der Symptome sein.⁶

An Therapiemöglichkeiten mit ausreichender Evidenzlage für depressive Kinder und Jugendliche gibt es laut den aktuellen Leitlinien in Deutschland lediglich die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Therapie und die Medikation mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin.⁷ Zudem ist die bisherige Behandlung noch immer unzureichend, da es einen hohen Prozentsatz (ca. 30-50%) an jugendlichen PatientInnen mit behandlungsresistenter Depression trotz Erstlinientherapie gibt.⁸ Aufgrund der wenigen Therapieoptionen ist es um so wichtiger, weitere an die Bedürfnisse dieser speziellen Population angepasste Therapien zu entwickeln. Ein sporttherapeutischer Ansatz wäre aufgrund der guten Integrierbarkeit in den Lebensalltag der Kinder und Jugendlichen, sowie seiner positiven somatischen und sozialen Auswirkungen, eine erstrebenswerte und

nebenwirkungsfreie Alternative. So zeigte sich in der Pilotstudie „Mood Vibes“ bereits die Überlegenheit einer Standardtherapie mit sporttherapeutischer Zusatzbehandlung im Vergleich zur reinen Standardtherapie.⁹

Ebenso wichtig wie eine Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten ist die Vertiefung des Verständnisses der Pathophysiologie von Depressionen. In den letzten Jahrzehnten wurde der Neuropathophysiologie von neuropsychiatrischen Krankheitsbildern immer mehr Aufmerksamkeit zu teil. So wuchs beispielsweise das Interesse an neuropsychiatrischen Biomarkern, da man sich erhofft, neuropsychiatrische Krankheitsbilder früher und präziser zu erkennen, sowie Aussagen über Prädispositionen und Verläufe zu tätigen. 2009 wurde dieses wachsende Interesse sogar explizit beschrieben.¹⁰

„Balancing Vibrations“ hat daher zum Ziel, langfristig die Wirksamkeit einer sporttherapeutischen Intervention in einer randomisiert-kontrollierten Untersuchung zu prüfen, wobei im Verlauf der Studie u.a. neurophysiologische Parameter erhoben und nach diversen Fragestellungen analysiert werden.

1.2. Depressionen und Neurophysiologie

1.2.1. Transkranielle Magnetstimulation

Auf neurophysiologischer Ebene finden sich Korrelate für Depression in der Exzitation und Inhibition des Kortex. Um diese zu messen kommt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) zum Einsatz, welche ein non-invasives Verfahren zur Stimulation des Gehirns und eine schmerzfreie und anwendungsfreundlichere Alternative zur transkraniellen Elektrostimulation darstellt.¹¹ Der TMS liegt dabei das Prinzip der elektromagnetischen Induktion zugrunde. Durch eine Magnetspule fließt ein kurzer Strom, welcher ein schnell wechselndes Magnetfeld erzeugt. Dieses ist perpendicular zur Spulenebene ausgerichtet und passiert die Schädelkalotte.¹² Das Magnetfeld kann daher unmittelbar darunter liegende Kortexareale stimulieren oder inhibieren.

Simultan dazu werden ein Elektroenzephalogramm (EEG) sowie ein Oberflächen-Elektromyogramm (EMG) an einem zuvor definierten Zielmuskel aufgezeichnet. Ein EEG zeichnet die elektrische Gehirnaktivität auf. Es handelt sich dabei explizit nicht um die Ableitung von Aktionspotentialen einzelner Neurone, sondern um die Ableitung der lokalen summierten Potentialschwankungen über dem Kortex.¹³

Die im EMG abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale (MEP) können als die elektrische Antwort im Zielmuskel beschrieben werden, welche durch die TMS des entsprechenden Ortes im Motorkortex entsteht.¹⁴ Sie erlauben Rückschlüsse auf die

absteigende kortikospinale Überleitung¹⁵ und damit auch auf die korrekte Platzierung der Magnetspule über dem Motorkortex.

1.2.2. TMS-Paradigmen

Die Kombination TMS-EEG bietet die Möglichkeit, mittels Einzel- (single-pulse TMS, sTMS) und Doppelpulsen (paired-pulse TMS, ppTMS) die Exzitation und Inhibition im Motorkortex zu erfassen. Die verschiedenen Paradigmen lassen sich durch Variation der Stimulationsintensität und des Interstimulationsintervalls (ISI) bei ppTMS evozieren und durch das MEP überprüfen. In der Terminologie bezeichnet man den ersten Puls eines Doppelpulses als den konditionierenden Puls, sowie den zweiten als den Teststimulus.

Der Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist hauptsächlich für die Inhibition im Gehirn verantwortlich. Ein TMS-Paradigma, welches inhibitorische kortikale Prozesse darstellt und in dieser Studie erhoben wird, ist die short-interval cortical inhibition (SICI, zu dt.: Kurz-Intervall kortikale Inhibition).

SICI zeichnet sich durch einen Doppelpuls mit einem ISI zwischen 1-5ms aus. Hier folgt auf einen unterschwelligen konditionierenden Stimulus ein überschwelliger Teststimulus.¹⁶ Der konditionierende Stimulus bewirkt eine Inhibition des durch den Teststimulus ausgelösten MEP. Es wird zudem angenommen, dass SICI durch Interaktion von GABA am ionotropen GABA_A-Rezeptor vermittelt wird. Pharmakologische Studien zeigten, dass SICI unter Gabe von Benzodiazepinen, welche GABA_A-Agonisten darstellen, verstärkt¹⁷ und unter Gabe des GABA_B-Agonisten Baclofen vermindert wird.¹⁸ Letzteres wird auf eine präsynaptische GABA_B-vermittelte Autoinhibition durch inhibitorische Interneurone zurückgeführt.^{19,20}

Weitere mit Inhibition assoziierte Paradigmen, welche in „Balancing Vibrations“ nicht untersucht werden, sind die long-interval cortical inhibition (LICI, zu dt.: Lang-Intervall kortikale Inhibition), sowie die cortical silent period (CSP, zu dt.: kortikale Stumm-Phase). Sie werden daher im Folgenden nur in Kürze dargestellt. Bei LICI werden sowohl konditionierender Stimulus als auch Teststimulus überschwellig appliziert mit einem ISI zwischen 50-200ms. MEPs, welche auf den zweiten überschwelligen Puls folgen, werden ebenfalls inhibiert.²¹ Es wird angenommen, dass LICI durch den metabotropen GABA_B-Rezeptor vermittelt wird.¹⁸ Bei CSP handelt es sich um die Unterbrechung der elektromyografischen Aktivität während einer willkürlichen Muskelkontraktion durch die Applikation von sTMS am kontralateralen Motorkortex¹⁴. Es gibt Hinweise darauf, dass kurze CSPs (<100ms) GABA_A-vermittelt und lange CSPs (>200ms) GABA_B-vermittelt werden.²²

Der Neurotransmitter Glutamat ist hauptsächlich für die Exzitation im Säugetier-Gehirn (und damit auch im menschlichen Gehirn) verantwortlich.²³ TMS-Paradigmen, die exzitatorische kortikale Prozesse darstellen können, sind das MEP selbst und die intracortical facilitation (ICF, zu dt.: intrakortikale Fazilitation). Bei der ICF handelt es sich um ein Paradigma, welches man mittels Paarung eines unterschwelligen konditionierenden Stimulus und eines überschwelligen Teststimulus bei einem ISI zwischen 7-20ms evozieren kann.^{16,17} Über die Wirkung von Glutamat am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor erfasst die ICF damit hauptsächlich die Exzitabilität im Motorkortex. Die Fazilitation zeigt sich durch das Produzieren von MEPs höherer Amplituden verglichen mit MEPs, welche lediglich mit einem Einzelpuls der Intensität der resting motor threshold (RMT, zu dt.: motorische Ruhemembranschwelle) evoziert wurden.¹⁴ ICF wird jedoch nicht ausschließlich durch das Wirken von Glutamat am NMDA-Rezeptor moduliert, sondern bezieht anscheinend als sog. Netz-Fazilitation auch die GABA_A-vermittelte SICI mit ein. Besonders die Ähnlichkeit der pharmakologischen Profile von ICF und SICI stützen diese Hypothese.^{22,24}

Zusammenfassend können SICI und ICF als biologische Marker verstanden werden, welche eine Spezifizierung, Erfassung und Quantifizierung von kortikaler Exzitation und Inhibition sowie der Balance zwischen beidem ermöglichen. Der Vorteil besteht in der Möglichkeit der non-invasiven Messung in vivo.

1.2.3. Das TMS-evozierte Potential und die N100

Über die bereits beschriebenen Einzel- und Doppelpulsparadigmen gelingt es, Exzitabilität mithilfe von MEPs zu untersuchen. Dabei können Veränderungen dieser aber sowohl von kortikalen, als auch von subkortikalen und spinalen Prozessen abhängig sein.²⁵ Eine Möglichkeit, primär kortikale Prozesse orts- und zeitaufgelöst direkt zu untersuchen, bietet das TMS-evozierte Potential (TEP) – die vom TMS-Puls ausgelöste Gehirnantwort im EEG.²⁶

Es handelt sich dabei um einen zeitlich an den Puls gebundenen Wellenkomplex aus mehreren Hoch- und Tiefpunkten über eine Latenz von insgesamt ca. 300ms.²⁷ Das TEP über dem Motorkortex weist dabei charakteristische positive Komponenten mit Latenzen von 30ms, 60ms und 180ms (P30, P60, P180) sowie negative Komponenten mit Latenzen von 45ms und 100ms (N45, N100) auf. Während MEPs eine hohe Variabilität mit sich bringen, erweist sich das TEP (insbesondere die N100, die in diversen Kortexarealen nachgewiesen wurde²⁸) bei korrekter Applikation der TMS als sehr reproduzierbar^{26,29} und sensitiv gegenüber geringen Veränderungen der kortikalen Exzitabilität.³⁰

Die TMS-evozierte N100 ist schon lange Gegenstand neurophysiologischer und neuropsychiatrischer Forschung. Grundsätzlich ist die N100 mit inhibitorischen Prozessen im

Kortex³⁰⁻³³ und Modulation durch GABA_B assoziiert.³⁴ Veränderungen der N100 wurden nicht nur mit Depression³⁵, sondern auch mit dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom³⁶, Schizophrenie³⁷ und Epilepsie³⁸ in Verbindung gebracht.

Über die N100 bei Kindern und Jugendlichen existiert bis dato nicht viel Literatur. Die bestehende Datenlage assoziiert auch hier die N100 über dem Motorkortex mit inhibitorischen Prozessen.^{31,39,40} Bender et al. legten den Grundstein, als sie 2005 die N100 an gesunden Kindern zwischen 6-10 Jahren untersuchten. Dabei fanden sie hohe Amplituden von teilweise über -100µV sowie einen altersabhängigen Reifungsprozess der N100, da Amplitude und Latenz negativ mit dem Alter der Kinder korrelierten.³¹ Zudem fanden sich Hinweise auf eine Reduktion der N100-Amplitude während kortikaler Präaktivierung, was konsistent mit Forschungserkenntnissen über Erwachsene ist, und damit eine Quantifizierung kindlicher kortikaler Exzitabilität ermöglichte sowie die N100 als inhibitorische Komponente auch bei Kindern etablierte. Helfrich et al. untersuchten 2012 an Kindern die Sicherheit und die neurophysiologischen Effekte von repetitiver TMS und sprachen dabei zum ersten Mal explizit von der N100 als objektiven Marker für die motokortikale Inhibition für ein neuropsychiatrisches pädiatrisches Patientenkollektiv.⁴⁰

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurden bereits Unterschiede in den N100-Amplituden zwischen gesunden Kindern und Kindern mit ADHS gefunden.³⁹ Um auch über die neurophysiologischen Korrelate von Depression bei Kindern und Jugendlichen fundierte Aussagen treffen zu können, muss mittels der beschriebenen TMS-Paradigmen und Parameter intensiv an diesem speziellen Patientenkollektiv geforscht werden.

1.3. Fragestellung der Zwischenauswertung

Es ist unschwer zu erkennen, dass die Studienlage zur neurophysiologischen Exzitabilität im Rahmen der TMS-evozierten N100 bei Kindern und Jugendlichen recht dünn ist. Unserer Kenntnis nach ist dies die erste Studie, welche die TMS-evozierte N100 über dem Motorkortex an depressiven Jugendlichen untersucht, und das übergeordnete Ziel ist daher zunächst ein Beitrag zur Datenlage.

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist das allgemeine Interesse an neuropsychiatrischen Biomarkern für den klinischen Gebrauch sehr groß. Genauer ist das Ziel dieser Zwischenauswertung daher, die TMS-evozierte N100 als quantifizierbaren und non-invasiven elektrophysiologischen Biomarker von Depressivität zu evaluieren.

Sun et al. fanden bereits eine Korrelation zwischen der Remission von Suizidgedanken mit der N100 über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC).³⁵ Ebenfalls über

dem DLPFC wurde im Rahmen von „Balancing Vibrations“ eine signifikante Abnahme der Depressivität mit einer signifikanten Abnahme der N100-Amplituden bereits in Verbindung gebracht.⁴¹ Auf diesem Ergebnis aufbauend sollen dazu in dieser Arbeit die Veränderungen der N100-Amplituden und -Latenzen im zeitlichen Verlauf sowie deren potentielle Korrelationen mit der gemessenen Depressivität über dem Motorkortex untersucht werden.

Wir hypothesieren eine signifikante Abnahme der Depressivität im Längsschnitt, wenn eine sechswöchige Standardtherapie mit bzw. ohne Sportintervention angewendet wird, und eine signifikante Veränderung der N100-Amplituden. Wir erwarten, dass sich eine signifikante Korrelation zwischen dieser Veränderung der N100-Amplituden und der Depressivität zeigt.

Da aus vergangenen Studien zum Teil gegensätzliche Ergebnisse hinsichtlich der N100 unter SICl und ICF bestehen, untersuchen wir die N100-Amplituden und -Latenzen diesbezüglich explorativ.

2. Material und Methoden

2.1. Ethik

Die Genehmigung dieser Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln wurde eingeholt und die ethischen Richtlinien für die Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki eingehalten. Der Studie liegen die umfassende Aufklärung und die Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung aller Teilnehmenden und ggf. ihrer Erziehungsberechtigten zugrunde. Die Aufklärung erfolgte durch geschultes medizinisches Personal. Insbesondere wurden die Teilnehmenden darauf hingewiesen, dass ein Abbruch der Studie zu jeder Zeit, ohne Nachteile und ohne die Angabe von Gründen möglich ist.

2.2. Allgemeines Studiendesign

Bei „Balancing Vibrations“ handelt es sich um eine längsschnittliche Interventionsstudie, in der die Effekte einer hochfrequenten adjuvanten Sporttherapie mit denen einer Placebo-Intervention verglichen werden. Angestrebt ist die Rekrutierung von insgesamt 86 depressiven Kindern und Jugendlichen, welche anschließend auf zwei Gruppen aufgeteilt werden. Beide Gruppen erhalten eine leitliniengerechte Standardtherapie („treatment as usual“, TAU).

Die erste Gruppe (Kontrolle) erhält zusätzlich zur TAU eine sogenannte Placebo-Sport-Bedingung, hierbei handelt es sich um myofaziale Dehnübungen (= sham-Bedingung). Die zweite Gruppe (Intervention) erhält zusätzlich zur TAU ein Vibrationsplattentraining (= verum-

Bedingung). Beide Gruppen trainieren über einen Zeitraum von sechs Wochen, drei- bis fünfmal pro Woche für jeweils ca. 30 Minuten.

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass in „Balancing Vibrations“ neben neurophysiologischen Effekten auch emotionale, neurokognitive und hirmorphologische Effekte und die korrespondierenden humoralen Faktoren des körperlichen Trainings erhoben werden. Diese sind jedoch Gegenstände anderer Arbeiten und werden hier deshalb nicht im Detail ausgeführt. Ausschließlich ausgewählte neurophysiologischen Effekte werden in dieser Zwischenauswertung behandelt.

Für die ProbandInnen ergeben sich die insgesamt fünf Messzeitpunkte t_0 , t_1 , t_2 , t_3 und t_4 . Die Zeitpunkte t_0 bis t_3 erstrecken sich über das Beobachtungsintervall von 14 Wochen, t_4 markiert die Katamnese und wird drei Monate nach Ende der Intervention durchgeführt. Der Messzeitpunkt t_1 existierte bei Konzeption der Studie, wurde aber später aus logistischen Gründen gestrichen (vgl. Abbildung 1).

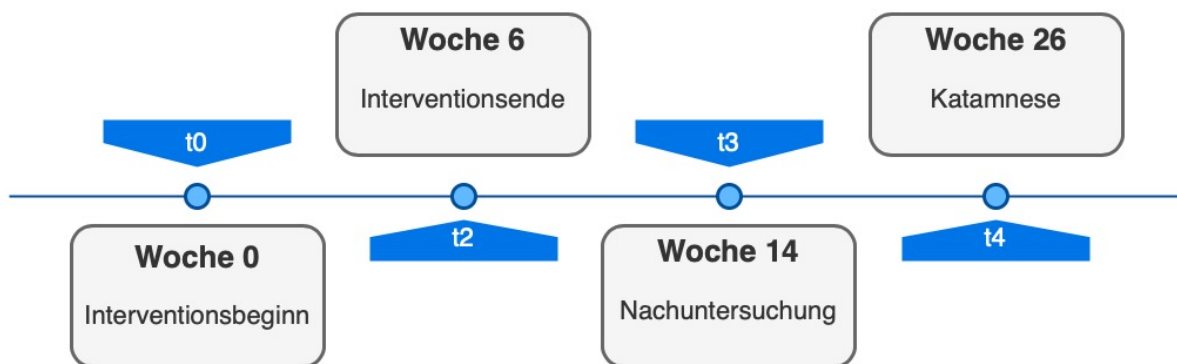


Abbildung 1: Zeitstrahl über die vier Messzeitpunkte. Im Rahmen von „Balancing Vibrations“ werden eine Vielzahl von Tests und Untersuchungen durchgeführt, für diese Zwischenauswertung sind die Erhebung des CDRS-R-Werts im Verlauf und die neurophysiologische Messung (TMS-EEG) die relevantesten. Letztere findet an t_0 , t_2 und t_3 statt.

2.3. ProbandInnen-Auswahl

Über die hiesige Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kinder- und Jugendalters der Uniklinik Köln wurden depressive Jugendliche als teilstationäre oder stationäre Patienten rekrutiert.

2.3.1. Einschlusskriterien

Vorausgesetzt, dass die Einverständniserklärungen der Teilnehmenden und ihrer Eltern vorlagen, konnten die ProbandInnen in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie zwischen 10 und 18 Jahre alt waren sowie die Diagnose einer depressiven Störung aufwiesen. Unter diese fallen gemäß ICD-10 die Diagnose einer depressiven Episode (F 32.), einer rezidivierenden depressiven Störung mit gegenwärtiger depressiver Episode (F 33.) und einer bipolaren affektiven Störung, gegenwärtig depressive Episode ohne psychotische Symptome (F 31.). Die klinische Diagnose wurde im Rahmen der Studie mittels Selbstbeurteilungsfragebögen und semi-strukturierten Interviews überprüft und die ICD-10 Diagnosekriterien bestätigt. Medikations-Naivität der ProbandInnen ist gewünscht, aber nicht vorausgesetzt.

2.3.2. Psychiatrische Testungen

Es wurden vor und im Verlauf von „Balancing Vibrations“ diverse Tests und Untersuchungen mit den ProbandInnen durchgeführt. An dieser Stelle seien die für den Studieneinschluss und die aktuelle Fragestellung relevantesten genannt und im Anschluss kurz erläutert.

Zunächst wurde das Kiddie – Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia – Present and Lifetime Version⁴² (K-SADS-PL) zur Abklärung der Komorbiditäten und psychiatrischen Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie durchgeführt. Mittels Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche⁴³ (DIKJ) und Children’s Depression Rating Scale – Revised⁴⁴ (CDRS-R) wurden die depressiven Symptomatiken erfasst und die ICD-10 Diagnosekriterien verifiziert. Die Interviews wurden von geschulten wissenschaftlichen MitarbeiterInnen durchgeführt.

Das K-SADS-PL ist ein semistrukturiertes Interview zur Diagnostik von gegenwärtigen und vergangenen psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Zur Erfassung der Symptome werden vorformulierte fakultative Fragen und obligatorisch zu erfassende Symptomkriterien vorgegeben. Alle Patienten durchlaufen einen Screening-Teil, und sollten sich in einem Symptombereich Auffälligkeiten ergeben haben, folgen die entsprechenden Erweiterungsinterviews.

Beim DIKJ handelt es sich um einen Selbsteinschätzungsfragebogen zur Erfassung der Schwere einer depressiven Störung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 8-16 Jahren. In kindgerechter Form werden wesentliche Symptome einer depressiven Störung sowie typische Begleiterscheinungen und Folgen abgefragt. Dabei werden bei allen 26 Items jeweils drei Antwortmöglichkeiten geboten, die unterschiedliche Ausprägungsgrade eines Symptoms

abbilden. Je nach Antwort werden zwischen 0-3 Punkten vergeben, welche anschließend zu einem Gesamtrahwert summiert werden. Folglich sind Werte zwischen 0-52 möglich.

Die CDRS-R ist ein semistrukturiertes Interview zur Diagnostik und Schweregradmessung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter. Erfragt werden depressive Symptome in 17 Bereichen, von denen der Interviewer 14 Bereiche aus den Selbstaussagen des Patienten mit Punkten zwischen 1-7 bewertet. Die restlichen 3 Bereiche bilden das nonverbale Verhalten des Patienten ab, diese werden vom Interviewer mit Punkten zwischen 1-5 bewertet. Hier ergeben sich somit Werte zwischen 17-113.

2.3.3. Ausschlusskriterien

Um Risiken für die ProbandInnen sowie Störfaktoren, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten, zu minimieren, wurden Ausschlusskriterien gleichermaßen für beide Gruppen definiert (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für „Balancing Vibrations“

Bereich	Ausschlusskriterium
Unfähigkeit zur Studienteilnahme	Unzureichende Deutschkenntnisse Intelligenzquotient <70 Sportliche Untauglichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Schizophrenie Persönlichkeitsstörung Autismus-Spektrum-Störung Schizoaffektive Störung Aktuelle Psychose Aktuelle Suizidalität
Allgemeine Erkrankungen	Schwere Kopfverletzung Operationen am Kopf Morbus Addison Unbehandelte Hypothyreose Aktuelle Schwangerschaft Aktueller Substanzmissbrauch BMI ^a <16 kg/m ²
Psychotrope Dauermedikation	Antikonvulsiva Neuroleptika Benzodiazepine Mood-Stabilizer Steroide

Sonstiger Konsum <24h vor der Messung	Psychoaktive Substanzen Zigarettenkonsum Kaffeekonsum Stimulanzien ^b
TMS-Sicherheit	Akute + vergangene Epilepsie ^c Akute + vergangene epileptische Krampfanfälle ^c Metallimplantate im Kopf- oder Brustbereich

^a Body Mass Index

^b bei Retard-Produkten <48h vor der Messung

^c bei den ProbandInnen selbst und/oder bei nahen Verwandten

2.3.4. Randomisierung

Nach erfolgreichem Einschluss der ProbandInnen erfolgte eine stratifizierte Randomisierung durch das Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie mit den beiden Strata Geschlecht (männlich, weiblich) und Alter (<16 und ≥16).

2.3.5. Stichprobe

Da die angestrebte Anzahl an Teilnehmenden für „Balancing Vibrations“ aktuell noch nicht erreicht ist, behandelt diese Dissertation ausschließlich die Zwischenauswertung einer Stichprobe von ProbandInnen, welche zum Zeitpunkt der Auswertung t0 und t2 abgeschlossen hatten ($n = 38$). Fünf dieser ProbandInnen wurden nachträglich wegen mangelnder Erfüllung der Einschlusskriterien sowie aufgrund des Vorliegens extremer Werte in der Ausreißeranalyse oder nicht entfernbaren Artefakte im EEG-Datensatz ausgeschlossen. Dadurch flossen insgesamt 33 ProbandInnen in die Analyse ein (vgl. Tabelle 2).

Es wurde explizit nicht nach verum- oder sham-Bedingung differenziert, da diese Differenzierung erst nach Abschluss der Studie untersucht wird, wenn die angestrebte Anzahl an ProbandInnen von $n = 86$ erreicht ist und damit genügend ProbandInnen für beide Bedingungen eingeschlossen wurden. Der Fokus in dieser Zwischenauswertung liegt damit nicht auf den therapeutischen Effekten der Sportintervention, sondern auf der grundlegenden Beziehung zwischen der Depressivität und der TMS-evozierten N100 über dem Motorkortex sowie der Betrachtung dieser im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 2: Stichprobe – Geschlechter und Alter

ProbandInnen	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	Spannweite
Mädchen	20	15.65	1.39	13-18
Jungen	13	15.38	1.39	13-17
Gesamt	33	15.55	1.37	13-18

Anmerkung: Alter in Jahren

2.4. Neurophysiologische Messung

2.4.1. Allgemeiner Versuchsaufbau

Es wurde die transkranielle Magnetstimulation mit der simultanen Aufzeichnung eines EEG und eines EMG kombiniert.

Vor Beginn wurde der Ablauf der Messung noch einmal erklärt. Es wurde insbesondere noch einmal betont, dass die Messung jederzeit abgebrochen werden könnte. Außerdem wurde auf mögliche Nebenwirkungen noch einmal eingegangen. Dabei ging es vorrangig um leichte passagere Kopfschmerzen, eine Reizung der Kopfhaut, sowie eine potenzielle Erregung der Gesichtsmuskulatur.

Die ProbandInnen saßen während der Stimulation in aufrechter Körperposition auf einem Stuhl und schauten auf einen ca. 1m entfernten Bildschirm. Sie wurden darum gebeten, während der Messung wach und aufmerksam zu bleiben sowie jegliche anderweitigen Körperbewegungen zu vermeiden. Der rechte Arm, an welchem das EMG abgeleitet wurde, lag in entspannter Position auf der Stuhllehne bei einem ca. 90° großen Winkel im Ellenbogengelenk.

Eine vollständige Messung nahm ca. 120 Minuten in Anspruch und fand in einem abgedunkelten Raum bei einer Umgebungstemperatur zwischen 20-22°C statt. An Personal befanden sich stets zwei geschulte Personen im Raum. Nach gemeinsamem Vorbereiten der ProbandInnen bediente eine Person durchgehend die Magnetspule, welche von Hand gehalten wurde, während die andere Person die Datenaufzeichnung koordinierte.

2.4.2. Technische Details – TMS

In dieser Studie wurde der Hochleistungsmagnetstimulator MagPro X100 mit MagOption (MagVenture, Dänemark) verwendet. Die achtförmige Spule des Modells MCF-B65 stammt

ebenfalls vom Hersteller MagVenture und weist 2 x (2 x 5) Windungen bei einem Außendurchmesser von 2 x 75mm und einem Gewicht von 1,5kg auf.

2.4.3. Technische Details – EEG

Über die verwendeten TMS-kompatiblen EEG-Kappen (Easycap, Deutschland) war es möglich, ein 64-Kanal-EEG abzuleiten. Auf der Kappe befanden sich 62 Schädelelektroden (1-62) und zwei Schläfenelektroden (63 bzw. SO1, 64 bzw. SO2). Zusätzlich inkludierten die Kappen eine elektrookulografische Ableitung durch Elektroden unter beiden Augen (65 bzw. IO1, 67 bzw. IO2) und auf dem Nasion (66). Zu den genannten insgesamt 67 Elektroden kamen noch eine Referenz- (REF) und eine Erdungselektrode (GND).

Erwähnenswert ist, dass es sich bei den EEG-Kappen um im Juli 2015 für C. Klein/S. Bender in Köln angepasste Maßanfertigungen handelt, weswegen die Elektroden in einer äquidistanten Montage, angelehnt an das erweiterte 10-10 System, angeordnet sind (vgl. Abbildung 2).

Zur Berücksichtigung unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten und Gewährleistung eines akkuraten Sitzes der Kappe wurden vor Auswahl der EEG-Kappe der Kopfumfang über Nasion und Inion sowie der Abstand zwischen Nasion und Inion selbst gemessen. Zudem stellte die Messung des Abstandes zwischen linkem und rechtem Tragus sicher, dass die Kappe zentriert saß.

Nach Auswahl und Aufsetzen der Kappe wurde die Kopfhaut mit dem abrasiven Elektrolyt-Gel ABRALYT 2000 (Easycap, Deutschland) angeraut. Die Elektroden wurden anschließend mit dem Elektrodengel der Reihe OneStep® (H + H Medizinprodukte, Deutschland) befüllt, um optimale Leitfähigkeit zu erzielen. Dadurch wurde erreicht, dass Übergangswiderstände reduziert wurden und Impedanzen unter 5 k Ω blieben. Einzig die Referenz- und Erdungselektrode unterlagen mit Impedanzen bis maximal 2 k Ω einem noch strengeren Standard. Sämtliche Impedanzen wurden nach jedem Versuchsteil kontrolliert und ggf. korrigiert.

Während der Messung wurde das EEG über BrainAmp DC Amplifier (BrainProducts) verstärkt und mit einer Abtastfrequenz von 5000 Hz abgeleitet. Über das Programm BrainVision Recorder (BrainProducts) wurden die EEG-Daten gespeichert.

2.4.4. Technische Details – EMG

Simultan zum EEG wurde bei allen ProbandInnen ein Oberflächen-EMG zur Erfassung der MEPs aufgezeichnet. Die Zielelektrode befand sich über dem rechten Musculus

interosseus dorsalis I (zu engl.: first dorsal interosseous muscle, FDI), welcher den Zielmuskel darstellt und leicht als weiche Muskelwulst zwischen Daumen und Zeigefinger zu ertasten ist. Dazu kamen eine Erdungselektrode über der ipsilateralen mittleren Unterarminnenseite sowie eine Referenzelektrode über dem ipsilateralen proximalen Interphalangealgelenk des Zeigefingers (vgl. Abbildung 3). Die genannten Stellen wurden zuvor mit handelsüblicher Seife gewaschen und anschließend analog zur Kopfhaut mit dem o.g. abrasiven Elektrolyt-Gel angeraut.

Bei den verwendeten Elektroden handelt es sich um Kendall™ H207PG/F Elektroden für Neugeborene (Covidien, Deutschland). Das EMG wurde ebenfalls über einem BrainAmp Amplifier (BrainProducts) verstärkt und über das Programm BrainVision Recorder (BrainProducts) gespeichert.

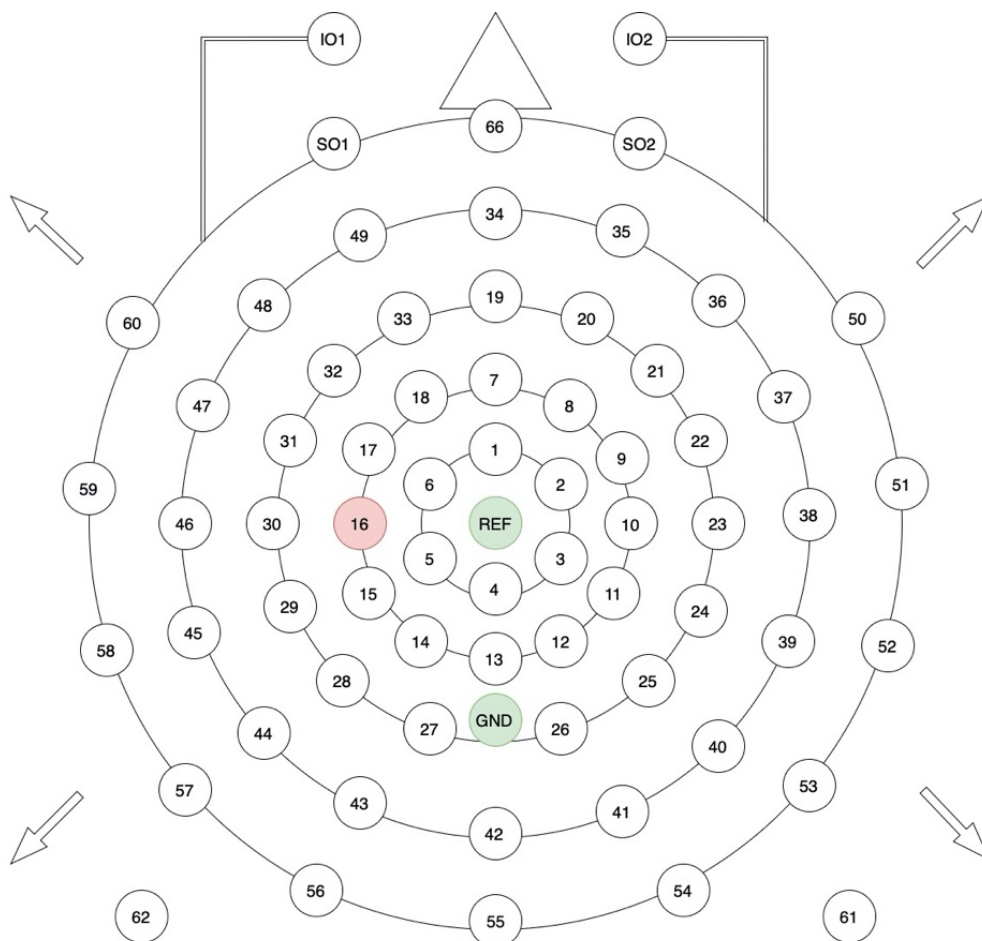


Abbildung 2: Schematische Darstellung der äquidistanten Elektroden-Montage auf der TMS-kompatiblen EEG-Kappe – Maßanfertigung für C. Klein/S. Bender in Köln von Juli 2015. Das Dreieck symbolisiert die Nase und zeigt nach ventral. Die Referenzelektrode (REF) und die Erdungselektrode (GND) sind grün markiert. Die Zielelektrode (Nr. 16, im internationalen 10-20-System⁴⁵ C3 genannt) ist rot markiert.

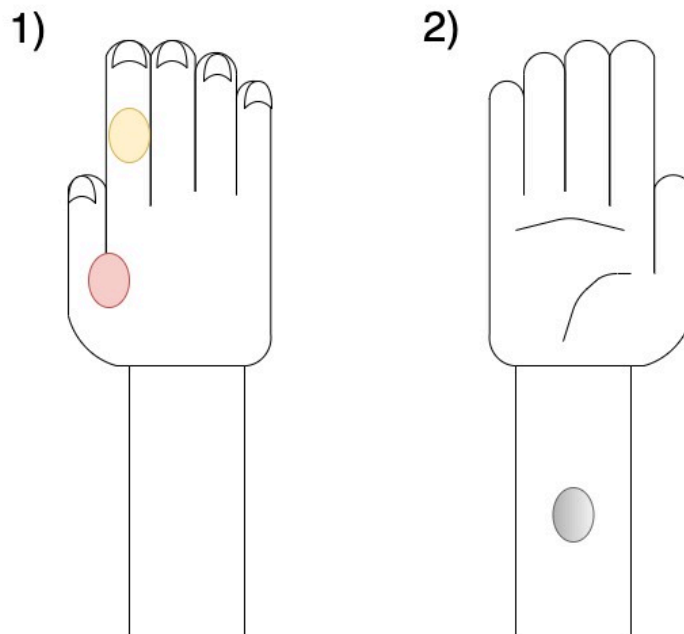


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Anordnung der EMG-Elektroden. Abgebildet ist eine rechte Hand von 1) dorsal und daneben dieselbe Hand von 2) palmar. Die Zielelektrode ist rot markiert. Die Referenzelektrode ist gelb markiert. Die Erdungselektrode ist grau markiert.

2.4.5. Stimulationsort und Stimulationsintensität

Zunächst wurde der linkseitige primäre Motorkortex (M1), im Sinne des Stimulations-Hotspots des FDI-Muskels, bestimmt. Die Suche erfolgte in unmittelbarer Nähe um die Elektrode C3 im internationalen 10-20-System⁴⁵, da diese Elektrode mit der Projektion der Hand in M1 assoziiert ist.⁴⁶ Dazu wurde der MEP-Ausschlag im FDI-Muskel beobachtet, während Spulenposition sowie Stimulationsintensität graduell angepasst wurden. Die Stimulationsintensität bei dieser Suche betrug zwischen 37-45 % des maximalen Stimulationsoutputs. M1 wurde definiert, sobald ein MEP mit einer Interpeakamplitude von 1mV erzeugt wurde. Zur leichteren Orientierung während der Messung wurde M1 mit einem Klebestreifen markiert.

Die RMT, festgelegt als die niedrigste benötigte Stimulationsintensität, um eine MEP-Interpeakamplitude von 50 μ V zu erzeugen, wurde mittels der maximum likelihood procedure⁴⁷ (zu dt.: Maximale-Wahrscheinlichkeits-Methode) und der Software TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT, Version 2.0) bestimmt.

Die anschließende Messung gliederte sich in insgesamt drei voneinander unabhängige Teile (M1, DLPFC-Ruhe, DLPFC-Task). Die Reihenfolge der Durchführung dieser war randomisiert.

2.4.6. M1

Mit der definierten RMT wurde ein biphasisches Stimulationsprotokoll über dem linken Motorkortex gestartet (2 x 6 Minuten mit 2 Minuten Pause dazwischen). Das Protokoll bestand aus insgesamt 152 Einzel- und Doppelpulsen. Es umfasste dabei 52 Einzelpulse (EP), welche mit einer Stimulationsintensität von 120% der RMT appliziert wurden, sowie 100 Doppelpulse. Letztere können, je nach Interstimulationsabstand, verschiedene Doppelpulsparadigmen auslösen. Um Daten über die Doppelpulsparadigmen SICI und ICF zu sammeln, unterteilten sich die Doppelpulse gleichmäßig in jeweils 50 Doppelpulse mit 3ms (SICI) bzw. 13ms (ICF) Interstimulationsintervall. Der konditionierende Puls wies eine Stimulationsintensität von 80% der RMT und der Teststimulus eine Stimulationsintensität von 120% der RMT auf.

Die korrekte Positionierung der Magnetspule während der Messung konnte anhand des MEP-Ausschlags geprüft und ggf. korrigiert werden. Die Stimulation erfolgte in Ruhe, und die ProbandInnen wurden gebeten, währenddessen geradeaus zuzuschauen. Der Bildschirm war während M1 ausgeschaltet.

2.4.7. DLPFC-Ruhe

Dieser Versuchsteil ist nicht Gegenstand dieser Dissertation und wird daher im Folgenden nur in den Grundzügen beschrieben. In diesem Teil wurde der DLPFC abwechselnd links und rechts nach einem Protokoll bei definierter RMT stimuliert (jeweils 1 x 5 Minuten). Die Stimulation erfolgte in Ruhe, während die ProbandInnen auf ein zentral abgebildetes Kreuz auf dem Bildschirm vor ihnen schauten. Die Reihenfolge der Hemisphären war randomisiert.

2.4.8. DLPFC-Task

Dieser Versuchsteil ist nicht Gegenstand dieser Dissertation und wird daher im Folgenden nur in den Grundzügen beschrieben. In diesem Teil wurde der rechte DLPFC nach einem Protokoll bei definierter RMT stimuliert (3 x 5 Minuten). Simultan dazu bearbeiteten die ProbandInnen eine emotionale Arbeitsgedächtnisaufgabe an einem Computer, damit eine Aktivierung des DLPFC erreicht werden konnte.

2.5. Prozessierung der EEG-Rohdaten

Die Auswertung aller EEG-Rohdaten erfolgte offline unter Verwendung des Programms BrainVision Analyzer (BrainProducts) in Version 2.1. Die Transformationsschritte sind im Folgenden chronologisch aufgeführt.

Zunächst wurden alle 152 Pulse in die jeweilige Bedingung (EP, SICI, ICF) umbenannt. Um eine Verzerrung der EEG-Daten bei weiteren Analysenschritten zu vermeiden, wurde das TMS-Puls-Artefakt entfernt, indem das Intervall zwischen 10ms vor und 48ms nach dem Puls linear interpoliert wurde. Da es sich bei den EEG-Datensätzen um sehr große Dateien handelte, wurde anschließend die Abtastrate auf 500 Hz reduziert.

Eine neue, offline kalkulierte Referenz aus dem Mittelwert aller Elektroden wurde gebildet. Dies wurde durchgeführt, weil die Referenzelektrode trotz aller Maßnahmen fehleranfällig ist und im Zweifelsfall ebenfalls zu einer Verzerrung aller anderen Elektrodendaten führen könnte. Die Elektroden wurden dann ins internationale 10-20 System⁴⁵ umbenannt. Dieses ist allgemein bekannt und erleichtert die Kommunikation der Ergebnisse.⁴⁸

Die EEG-Rohdatei mit allen 152 Pulsen wurde nach den drei Paradigmen (EP, SICI und ICF) und in Epochen von -500ms bis 500ms um den TMS-Puls segmentiert. Grobe Artefakte in den segmentierten Epochen wurden manuell entfernt. Zu diesen zählten Artefakte durch Kopf- und Gesichtsbewegungen der ProbandInnen, sowie Artefakte durch einzelne gestörte Elektroden, auf die beispielsweise durch die Spule manueller Druck ausgeübt wurde. Es erfolgte eine Basislinienkorrektur der EEG-Daten (-110ms bis -10ms).

Artefakte durch Augenblinzeln und Augenbewegungen wurden über eine semiautomatische independent component analysis (ICA, zu dt.: Unabhängige Komponentenanalyse) entfernt.⁴⁹ Die okulären Artefakte zeigen in der ICA eine charakteristische frontale Topographie, sodass sie unter visueller Inspektion präzise erkannt und entfernt werden können. Grundsätzlich gelten das Herausfiltern und Entfernen von solchen Komponenten, welche zeit- und ortgebunden voneinander abhängig sind, durch eine ICA als effektiv, während die Effekte auf authentische neuronale Aktivität minimal bleiben. Besonders TEP-Komponenten über dem Motorkortex, wie die N100, können durch eine ICA effektiv aus verzerrten Daten zurückgewonnen werden.⁵⁰

In drei Ausnahmefällen wurde nach der ICA eine topographische Interpolation der Elektrode C3 durch Triangulation durchgeführt, da aufgrund von Artefakten sonst keine Auswertung dieser Elektrodendaten möglich gewesen wäre.

Es erfolgte eine erneute Basislinienkorrektur und die Korrektur von langsamen Drifts mittels eines linearen DC Detrends. Es wurde überprüft, dass der DC Detrend keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Elektrisches Rauschen im Bereich um 50 Hz

wurde aus den Daten entfernt durch einen 50 Hz Notchfilter. Es erfolgte eine weitere Basislinienkorrektur und die Bildung eines Average für jede einzelne Elektrode.

Zuletzt wurde die N100 bestimmt. Dafür wurde semiautomatisch der höchste negative Ausschlag mit einer Latenz zwischen 80-140ms mittels peak detection (zu dt.: Spitzenerkennung) markiert. Visuell wurde kontrolliert und bestätigt, dass es sich um die einzige negative Amplitude in diesem Intervall handelte. Anschließend wurden die Amplituden (± 10 ms um den Peak) und die Peak-Latenzen zur statistischen Analyse exportiert.

2.6. Statistische Datenanalyse

Die gesamte statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics für iOS, Version 28 (IBM Corp., USA) durchgeführt.

Aufgrund der höheren statistischen Aussagekraft parametrischer Verfahren im Vergleich zu nicht-parametrischen Verfahren^{51,52} und der Stichprobengröße von $n = 33$ wurde die Theorie des zentralen Grenzwerttheorems angewandt. Diese Theorie besagt, dass Mittelwerte einer Grundgesamtheit mit wachsendem Stichprobenumfang (ab $n \geq 30$) in eine hinreichende Normalverteilung übergehen und dabei die Robustheit parametrischer Rechenverfahren bestärken.⁵³ Gerade die im Folgenden verwendeten parametrischen Rechenverfahren der analysis of variance (ANOVA, zu dt.: Varianzanalyse) und des t -Tests gelten als robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme.⁵⁴⁻⁵⁶

Ausreißer wurden, um die parametrischen Verfahren weiter zu stabilisieren, entfernt. Dabei wurden Ausreißer dann als solche definiert, wenn sie um mehr als das 1.5-fache des Interquartilsabstandes unter mehr als einer Bedingung abwichen.

Für die statistische Analyse wurden die N100-Amplituden und -Latenzen jeweils nach Messzeitpunkt (t_0 , t_2) und Bedingung (EP, ICF, SICI) aufgeteilt.

2.6.1. Zielelektrodenauswahl

Diverse vergleichbare Studien wählten die Elektrode C3 zur Analyse aus, Experimente von Premoli et al. im Jahr 2017 zeigten sogar explizit, dass die Elektrode C3 die Projektion der Hand auf dem linken Motorkortex am besten abbildet.⁴⁶

Die topographischen Maxima zeigten sich in dieser Analyse unter allen drei Bedingungen über C3 (vgl. Abbildung 4). Um C3 als Zielelektrode in dieser Zwischenauswertung auch statistisch zu bestätigen, wurden C3 und die benachbarten Elektroden CP1, CP3, CP5 sowie C5 zum Zeitpunkt t_0 unter der Bedingung EP verglichen.

Es wurde eine repeated-measures analysis of variance (rmANOVA, zu dt.: Varianzanalyse mit Messwiederholung) mit Innersubjektfaktor ELEKTRODE sowie ein Bonferroni-korrigierter post-hoc *t*-Test durchgeführt.

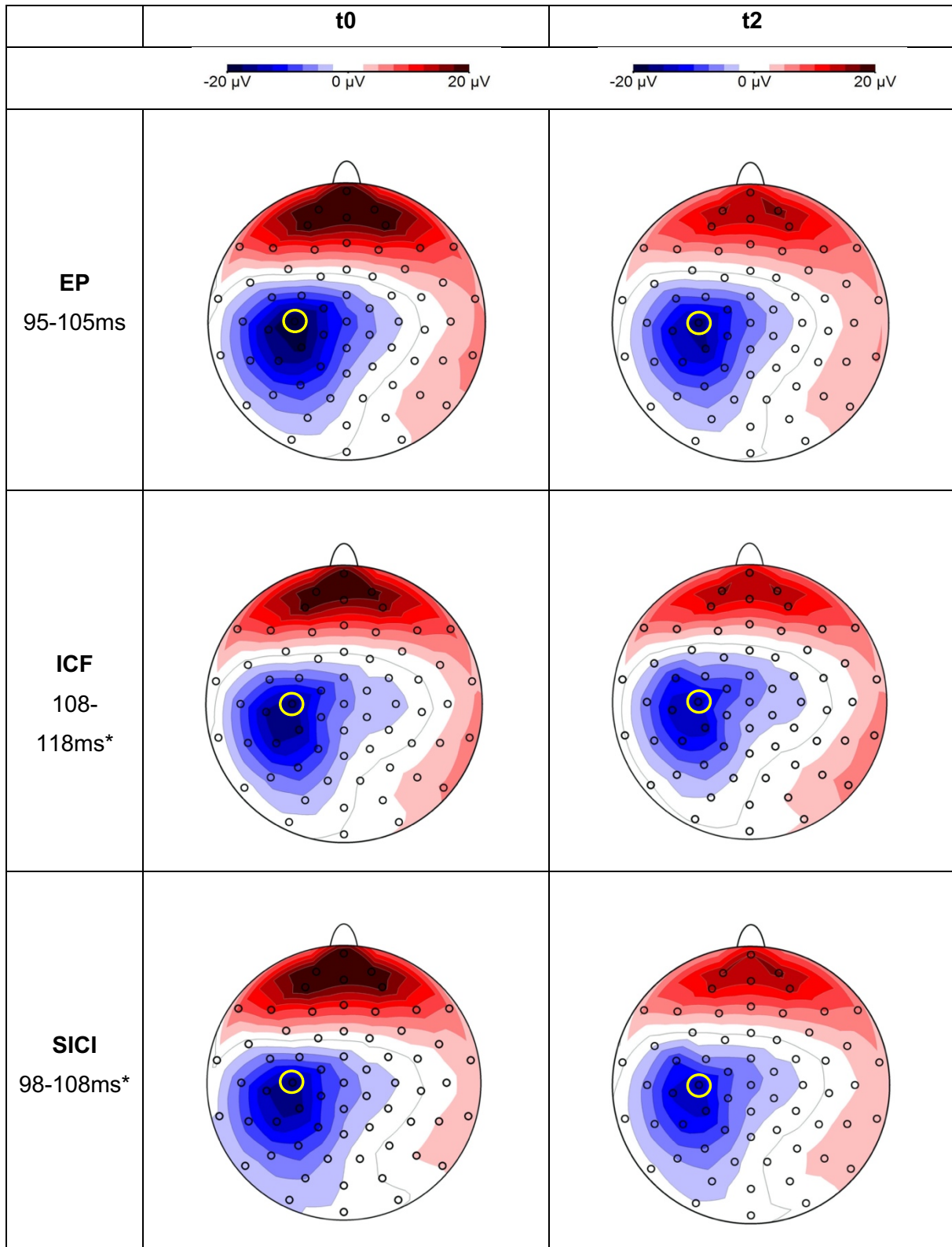


Abbildung 4: Averages der N100-Topographien nach Bedingung und Messzeitpunkt. Die Zielelektrode C3 befindet sich über dem linken primären Motorkortex und ist mit einem gelben Kreis markiert. Die negativen topographischen Maxima befinden sich konsequent über C3. Die unterschiedlichen Betrachtungsintervalle (*) sind dem Umstand geschuldet, dass die Latenzen der Doppelpulsparadigmen um das respektive ISI (13ms bei ICF bzw. 3ms bei SICI) künstlich verlängert sind. In den Abbildungen wurden diese Roh-Latenzen belassen, für die statistischen Analysen wurden die ISI von den Roh-Latenzen subtrahiert. Die positiven topographischen Maxima frontal sind auf Residuen von Augenblinzeln zurückzuführen, welche in der Prozessierung der Daten nicht entfernt werden konnten.

2.6.2. Depressivität

Die Depressivität wurde anhand der Werte der CDRS-R zu t0 und t2 quantifiziert. Es wurde ein *t*-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Weiterhin wurde die Differenz der Werte der CDRS-R zu t0 und t2 gebildet.

2.6.3. N100-Amplituden

Es wurde eine rmANOVA mit den Innersubjektfaktoren BEDINUNG (EP, ICF, SICI) und ZEIT (t0, t2) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dann mit einem Bonferroni-korrigierten post-hoc *t*-Test für verbundene Stichproben nachverfolgt.

Zudem wurden die Differenzen der N100-Amplituden zu t0 und t2 für die Bedingungen EP, ICF und SICI gebildet. Da Bedingungen-übergreifend kein klarer linearer Zusammenhang aufgezeigt werden konnte, wurde der Zusammenhang zwischen Depressivität und N100-Amplituden nicht-parametrisch auf Korrelation nach Spearman untersucht. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert.

2.6.4. N100-Latenzen

Da die TMS-Marker bei den Doppelpulsen stets vor dem ersten, konditionierenden Puls gesetzt sind, beinhalten die exportierten Latenzen-Rohdaten nicht nur die eigentliche Latenz, sondern auch das respektive ISI (13ms bei ICF, 3ms bei SICI). Die ISI wurden von den Latenzen durch Subtraktion entfernt, sodass ausschließlich die wahren Latenzen in die Analyse miteinfließen.

Es wurde eine rmANOVA mit den Innersubjektfaktoren BEDINUNG (EP, ICF, SICI) und ZEIT (t0, t2) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden schließlich mit einem Bonferroni-korrigierten post-hoc *t*-Test für verbundene Stichproben nachverfolgt.

Die Differenzen der N100-Latenzen zu t0 und t2 wurden für die Bedingungen EP, ICF und SICI gebildet. Da auch hier Bedingungen-übergreifend kein klarer linearer Zusammenhang aufgezeigt werden konnte, wurde der Zusammenhang zwischen Depressivität und N100-Latenzen nicht-parametrisch auf Korrelation nach Spearman untersucht. Auch hier wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert.

3. Ergebnisse

3.1. Zielelektrodenauswahl

Nach deskriptiver statistischer Analyse der Elektroden Daten zeigte sich, dass C3 den höchsten Mittelwert aller untersuchten Elektroden aufwies (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: N100-Amplituden – deskriptive Statistik nach Elektrode

Elektrode	<i>M</i>	<i>SD</i>
C3	-20.86	13.65
CP1	-12.06	9.67
CP3	-18.59	16.65
CP5	-15.93	15.52
C5	-16.54	11.53

Anmerkung: Amplituden in [μ V]

Da eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Die rmANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte, dass die Elektroden sich hinsichtlich der Höhe der N100-Amplitude statistisch signifikant unterschieden, $F(2.63, 84.05) = 8.18, p < .001$, partielles $\eta^2 = .204$.

N100-Amplituden an C3 erwiesen sich im Bonferroni-korrigierten post-hoc *t*-Test signifikant höher als an CP1, CP5 und C5. Sie erwiesen sich zwar nicht signifikant höher an CP3, aber dennoch deskriptiv höher (vgl. Tabelle 4). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde C3 als Zielelektrode bestätigt und für alle weiteren Analysen in dieser Arbeit herangezogen.

Tabelle 4: Elektrodenauswahl – t-Test für verbundene Stichproben

Gepaarte Differenz	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i> ^a	<i>Cohen's d</i>
C3 – CP1	-8.81	8.44	-5.99	32	<.001 *	-1.04
C3 – CP3	-2.28	9.12	-1.43	32	.081	-0.25
C3 – CP5	-4.93	10.92	-2.60	32	.007 *	-0.45
C3 – C5	-4.33	8.12	-3.06	32	.002 *	-0.53

^a zweiseitige Signifikanz; Signifikanzniveau Bonferroni-korrigiert auf $\alpha < 0.0125$ bei $k = 4$ Testungen

3.2. Depressivität

Es zeigte sich, dass die Werte der CDRS-R zu t2 signifikant niedriger waren als zu t0, $t(32) = -6.1, p < .001, d = 1.06$.

3.3. N100-Amplituden

Es zeigte sich deskriptiv, dass N100-Amplituden an beiden Messzeitpunkten durchschnittlich am höchsten unter der Bedingung EP, gefolgt von ICF und SICI, waren (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: N100-Amplituden – deskriptive Statistik nach Bedingung und Messzeitpunkt

Bedingung	t0		t2	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
EP	-20.86	13.65	-17.32	14.78
ICF	-16.94	12.22	-14.57	12.63
SICI	-16.51	11.08	-13.87	10.49

Anmerkung: Amplituden in [μ V]

Sphärizität der Daten war gemäß dem Mauchly-Test für beide Innersubjektfaktoren BEDINGUNG und ZEIT gegeben ($p > .05$). Die rmANOVA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Innersubjektfaktor ZEIT, $F(1, 32) = 1.87, p = .181$. Einen statistisch signifikanten Unterschied gab es jedoch für den Innersubjektfaktor BEDINGUNG $F(2, 64) = 10.9, p < .001, \text{partielles } \eta^2 = .254$.

Der *t*-Test für verbundene Stichproben liefert nun die Differenzierung nach Bedingung und Messzeitpunkt in Tabelle 6.

Tabelle 6: N100-Amplituden – *t*-Test für verbundene Stichproben

Gepaarte Differenz	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i> ^a	<i>Cohen's d</i>
EP_t0 – EP_t2	-3.54	13.48	-1.51	32	.141	-0.26
ICF_t0 – ICF_t2	-2.37	12.69	-1.07	32	.291	-0.19
SICI_t0 – SICI_t2	-2.63	11.33	-1.34	32	.191	-0.58
EP_t0 – ICF_t0	-3.92	5.47	-4.12	32	< .001 *	-0.72
EP_t0 – SICI_t0	-4.36	6.27	-3.99	32	< .001 *	-0.69
ICF_t0 – SICI_t0	-0.44	5.88	-0.43	32	.674	-0.07
EP_t2 – ICF_t2	-2.75	4.36	-3.62	32	< .001 *	-0.63
EP_t2 – SICI_t2	-3.45	7.29	-2.72	32	.011	-0.47
ICF_t2 – SICI_t2	-0.70	6.92	-0.58	32	.567	-0.10

^a zweiseitige Signifikanz; Signifikanzniveau Bonferroni-korrigiert auf $\alpha < 0.0056$ bei $k = 9$ Testungen

Zur Untersuchung der Korrelation wurde das Signifikanzniveau bei $k = 3$ Testungen auf $\alpha < 0.0167$ Bonferroni-korrigiert. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Depressivität und den N100-Amplituden unter den Bedingungen EP ($\rho = .06$, zweiseitiges $p = .74$), ICF ($\rho = -.02$, zweiseitiges $p = .89$) und SICI ($\rho = .03$, zweiseitiges $p = .87$).

3.3.1. Kurvenverläufe

Die Kurvenverläufe unter den respektiven Bedingungen jeweils zu t0 und t2 sind in den Abbildungen 5.1 bis 5.3 aufgetragen. Die Kurvenverläufe unter den respektiven Bedingungen im Vergleich zueinander sind in den Abbildungen 6.1 und 6.2 aufgetragen.

Auf der X-Achse sind die Latenzen in [ms] und auf der Y-Achse die Amplituden in [μ V] aufgetragen. Die respektiven Kurven zu t0 sind in blau und zu t2 in rot aufgetragen. Der dunkelgraue Balken markiert das linear interpolierte Intervall um das TMS-Puls-Artefakt. In hell-grau unterlegt ist das Intervall zwischen 80-140ms, in der die N100 aufgesucht und analysiert wurde. Wie in Abschnitt 2.6.4 beschrieben sind die Latenzen der N100 unter ICF und SICI um das respektive ISI (13ms bei ICF, 3ms bei SICI) künstlich verlängert. Dieser Umstand ist bei Betrachtung und Interpretation der Kurvenverläufe zu berücksichtigen.

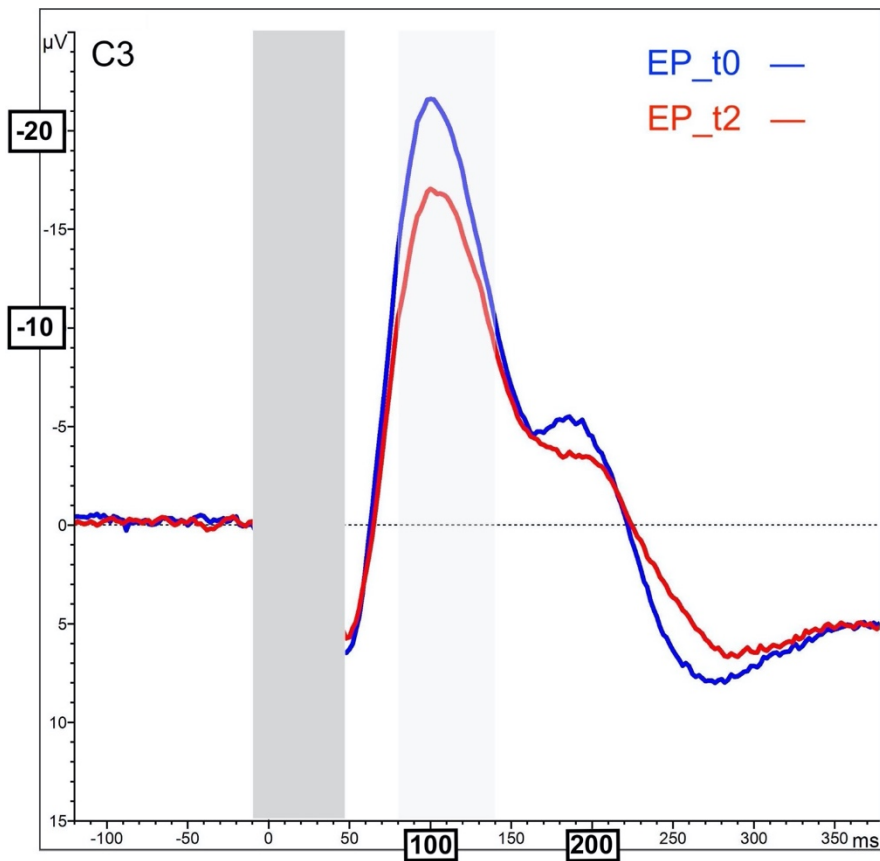


Abbildung 5.1:
Kurvenverläufe unter EP
zu t0 und t2.

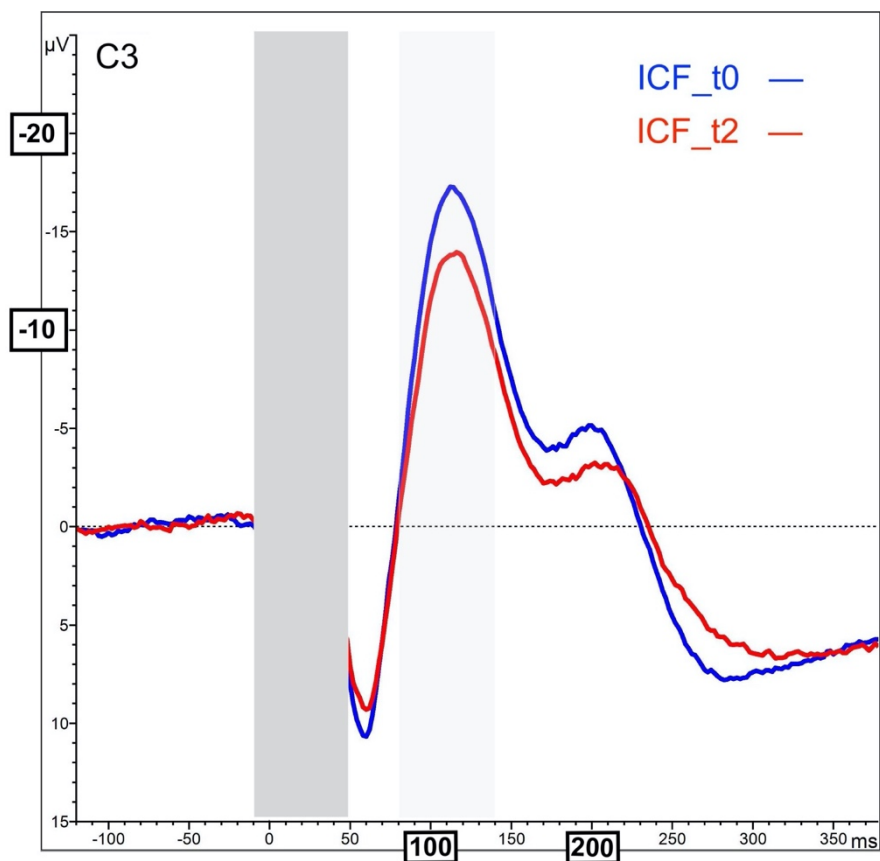


Abbildung 5.2:
Kurvenverläufe unter ICF
zu t0 und t2. Die Latenzen
beinhalten auch das ISI
von 13ms und erscheinen
somit optisch verlängert.

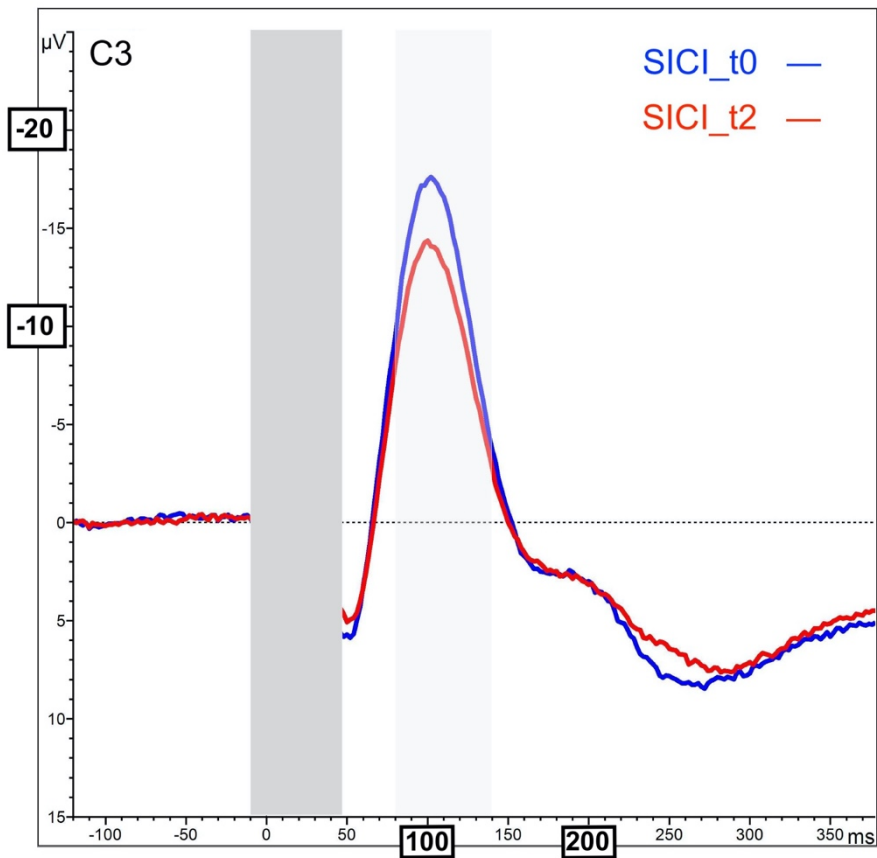


Abbildung 5.3:
 Kurvenverläufe unter SICI zu t0 und t2. Die Latenzen beinhalten auch das ISI von 3ms und erscheinen somit optisch verlängert.

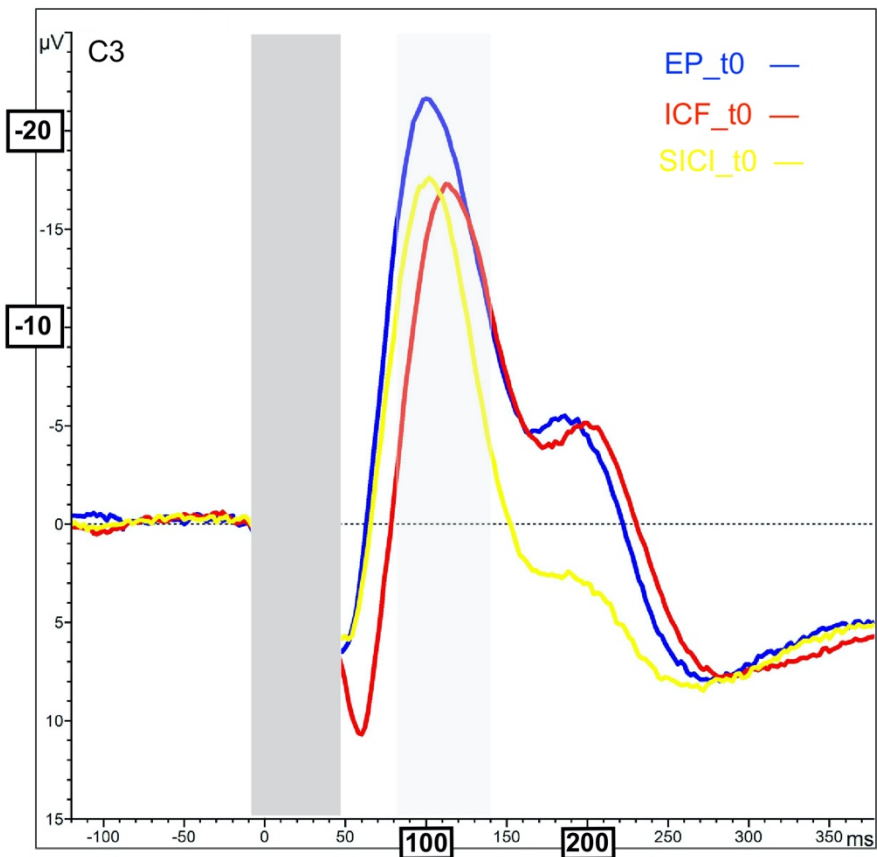


Abbildung 6.1:
 Kurvenverläufe aller Bedingungen zu t0. EP in blau, ICF in rot, SICI in gelb.

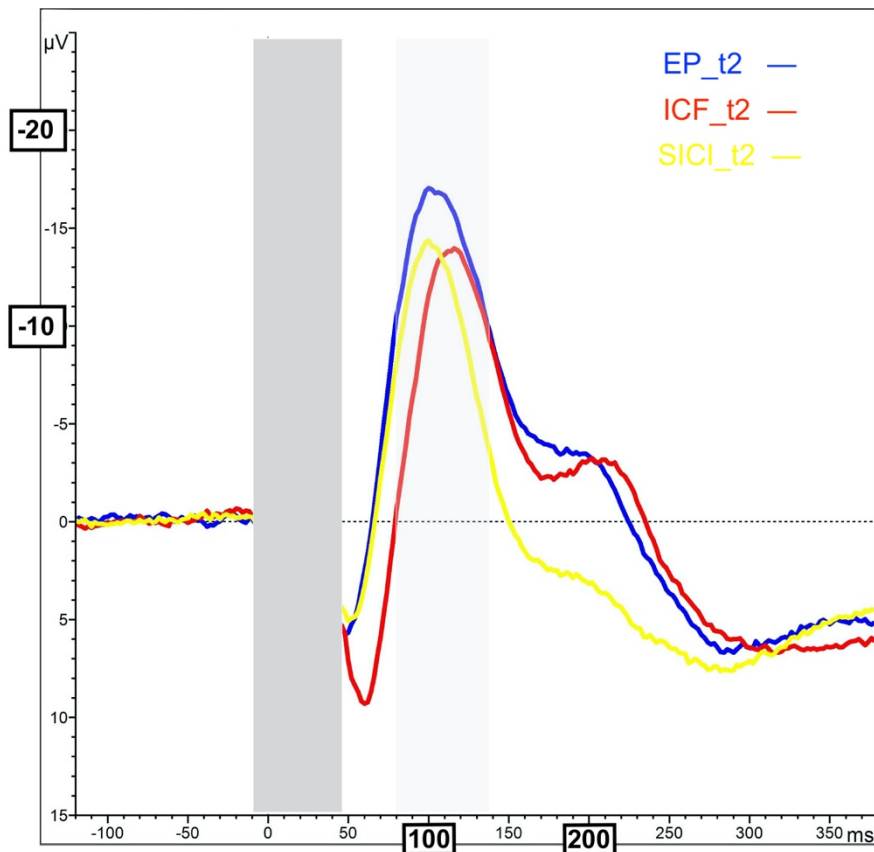


Abbildung 6.2:

Kurvenverläufe aller Bedingungen zu t2. EP in blau, ICF in rot, SICI in gelb.

3.4. N100-Latenzen

Deskriptiv zeigte sich, dass N100-Latenzen an t0 und t2 am längsten waren in der Bedingung Einzelpuls, gefolgt von ICF und SICI (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: N100-Latenzen – deskriptive Statistik nach Bedingung und Messzeitpunkt

Bedingung	t0		t2	
	M	SD	M	SD
EP	100.06	12.08	101.09	14.89
ICF	98.45	12.74	98.52	14.82
SICI	97.79	10.82	96.76	11.78

Anmerkung: Latenzen in [ms]

Sphärizität der Daten war gemäß dem Mauchly-Test für beide Innersubjektfaktoren BEDINGUNG und ZEIT gegeben ($p > .05$). Die rmANOVA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Innersubjektfaktor ZEIT, $F(1,32) < .001$, $p = .992$, dafür aber für den Innersubjektfaktor BEDINGUNG $F(2,64) = 3.98$, $p = .023$, partielles $\eta^2 = .111$.

Der t -Test für verbundene Stichproben liefert nun die Differenzierung nach Bedingung und Messzeitpunkt in Tabelle 8.

Tabelle 8: N100-Latenzen – t -Test für verbundene Stichproben

Gepaarte Differenz	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i> ^a	<i>Cohen's d</i>
EP_t0 – EP_t2	-1.03	15.14	-0.39	32	.698	-0.07
ICF_t0 – ICF_t2	-0.06	15.23	-0.02	32	.982	-0.00
SICI_t0 – SICI_t2	1.03	11.14	0.53	32	.599	0.09
EP_t0 – ICF_t0	1.61	6.35	1.45	32	.156	0.25
EP_t0 – SICI_t0	2.27	8.48	1.54	32	.134	0.27
ICF_t0 – SICI_t0	0.67	11.03	0.35	32	.731	0.06
EP_t2 – ICF_t2	2.58	9.78	1.51	32	.140	0.26
EP_t2 – SICI_t2	4.33	10.16	2.45	32	.020	0.43
ICF_t2 – SICI_t2	1.76	7.77	1.30	32	.203	0.23

^a zweiseitige Signifikanz; Signifikanzniveau Bonferroni-korrigiert auf $\alpha < 0.0056$ bei $k = 9$ Testungen

Zur Untersuchung der Korrelation wurde das Signifikanzniveau bei $k = 3$ Testungen auf $\alpha < 0.0167$ Bonferroni-korrigiert. Es fand sich eine moderate Korrelation zwischen der Depressivität und den N100-Latenzen unter der Bedingung ICF, $\rho = .3$, zweiseitiges $p = .09$. Dahingegen fand sich lediglich eine schwache bzw. keine Korrelation unter der Bedingung EP ($\rho = .18$, zweiseitiges $p = .33$) bzw. SICI ($\rho = .04$, $p = .82$). Keine der berechneten Korrelationen wurde signifikant.

4. Diskussion

So zeigte sich, dass es keine statistisch signifikante Abnahme der N100-Amplituden einer selben Bedingung zwischen t0 und t2 gab, sondern lediglich eine deskriptive Abnahme (Verkleinerung der Amplituden).

Zudem zeigten sich im Vergleich der Bedingungen untereinander zu t0 signifikant höhere Amplituden unter der Bedingung EP als unter ICF und SICl. Zu t2 waren die Amplituden unter EP signifikant höher als unter ICF sowie deskriptiv höher als unter SICl.

Es zeigte sich außerdem, dass es keine statistisch signifikante Veränderung der N100-Latenzen einer selben Bedingung zwischen t0 und t2 gab. Auch im Vergleich der Bedingungen untereinander gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zu t0 oder zu t2.

4.1. N100-Amplituden und Depression

In einer weiteren Zwischenauswertung von „Balancing Vibrations“ konnte eine signifikante Veränderung der N100-Amplituden über dem DLPFC zwischen den Messzeitpunkten t0 und t2, welche mit einer signifikanten Verminderung der Depressivität einhergeht, bereits nachgewiesen werden.⁴¹ Hierbei wurden die DLPFC-Daten der nahezu identischen ProbandInnen dieser Zwischenauswertung analysiert. Dieses Phänomen im DLPFC wird damit erklärt, dass erniedrigte GABA-Spiegel bei Depression^{57,58} vermutlich zu einer überschießenden Kompensation durch inhibitorische GABAerge Interneurone führen.⁵⁹ Dies sei der Grund für erhöhte N100-Amplituden zu t0, und erklärt die niedrigeren Amplituden zu t2, da es mit Rückgang der Depressionssymptomatik zu einer Normalisierung der GABA-Spiegel mit konsekutiver Normalisierung der Amplituden kommt.

In Anbetracht dieser Ergebnisse erscheint es kongruent, dass auch die N100-Amplituden über dem Motorkortex longitudinal deskriptiv kleiner wurden. Dass dies über M1 nicht ebenfalls signifikant wurde, obwohl es sich um die nahezu identische Stichprobe handelt, weist auf unterschiedliche Auswirkungen von Depression und/oder Eigenschaften der N100 über verschiedenen Kortizes hin. Zu diskutieren ist zunächst, inwiefern die Hinweise eines Inhibitionsdefizit im DLPFC bei Depression auch auf M1 zu übertragen sind.

Bajbouj et al. und Levinson et al. zeigten in ihren respektiven Studien konsistente motokortikale GABA_A- und GABA_B-Defizite bei depressiven Erwachsenen.^{60,61} Croarkin et al. lieferten durch analoge TMS-EEG-Studien an depressiven Kindern und Jugendlichen für die aktuelle Fragestellung interessante Ergebnisse. So untersuchten sie 2013 erstmals depressive Kinder und Jugendliche auf ICF, SICl und CSP, wobei eine glutamaterge Hyperexzitabilität für dieses Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte. Interessanterweise blieb hier jedoch der signifikante Nachweis eines GABAergen Inhibitionsdefizits, anders als bei den o.g. Studien an Erwachsenen, aus.⁶² Als mögliche Erklärung hierfür wird eine entwicklungsbedingte Anfälligkeit für eine exzitotoxische Schädigung genannt. Hierbei komme es durch exzessive glutamaterge Exzitation in der Kindheit zu einem allmählichen toxischen Untergang GABAerger Interneurone, welches sich erst später im Erwachsenenalter als inhibitorisches

Defizit bemerkbar mache. Auch wird angeführt, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen generell eine geringere kortikale Inhibition in Form von SICl aufweisen.⁶³ So könnte die ausbleibende Signifikanz der Ergebnisse über M1 u.a. damit erklärt werden, dass sich das Depressions-bedingte Inhibitionsdefizit in M1 erst mit der Zeit entwickelt.

Dass ein GABA-Defizit grundsätzlich jedoch auch bei depressiven Kindern und Jugendlichen bestehen schon kann, sollte nicht ausgeschlossen werden. So zeigte 2012 eine Studie mittels Protonen-Magnetresonanzspektroskopie Hinweise auf ein GABA-Defizit im anterioren cingulären Kortex bei depressiven Jugendlichen im Vergleich zu gesunden, sowie eine negative Korrelation zwischen GABA-Konzentrationen und der Messung des Symptoms Anhedonie.⁶⁴

Croarkin et al. verglichen 2014 in einer weiteren Studie depressive Kinder und Jugendliche mit und ohne Therapieansprechen auf Fluoxetin. Hier fanden sich bei Stimulation über M1 erneut keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich SICl und ICF (GABA_A- und NMDA-Transmission), jedoch hinsichtlich der GABA_B-vermittelten LICl – die Behandlungsresistenz wurde signifikant mit LICl-Defiziten assoziiert.⁶⁵ Umgekehrt zeigte die Arbeitsgruppe Lewis et al. eine Abnahme von Suizidgedanken⁶⁶ und suizidalem Verhalten⁶⁷ bei Zunahme der GABA_B-vermittelten motokortikalen Inhibition und ist damit konsistent mit den Vorgängerstudien.

Legt man nun die Erkenntnisse zur molekularen Vermittlung von ICF, SICl und LICl aus pharmakologischen Studien und die gesamten Ergebnisse der Arbeitsgruppen Croarkin et al. und Lewis et al. zu Grunde, könnte man spekulieren, dass ein inhibitorische Defizit auch bei depressiven Kindern und Jugendlichen bereits bestehen kann und sich in diesem Patientenkollektiv zunächst in der GABA_B-Transmission und erst später in der GABA_A-Transmission zeigt. Dies wäre konsistent mit Ergebnissen aus Erwachsenenstudien, welche ein GABA_B-Inhibitionsdefizit bei depressiven Zuständen²² sowie ein zusätzliches GABA_A-Inhibitionsdefizit bei besonders schwerer Symptomatik und Behandlungsresistenz zeigten.⁶¹

Die Abnahme der Depressionssymptomatik in unserer Studie wäre damit, analog zu den Ergebnissen von Biermann et al., ebenfalls mit einer allmählichen Normalisierung des GABA_B-Defizits und einem Rückgang der Überkompensation mit konsekutiv verminderten N100-Amplituden zu erklären. In der DLPFC-Publikation von Biermann et al. im Rahmen von „Balancing Vibrations“ blieben die errechneten Korrelationen nach Korrektur zwar nicht mehr signifikant, es wird jedoch hypothetisiert, dass sich dies mit wachsender Stichprobe ändern wird. Auch die Signifikanz der hier demonstrierten Abnahme der N100-Amplituden über M1 in Assoziation mit Verminderung der Depressivität wird mit wachsender Stichprobe vermutlich signifikant werden. Dies bleibt in der Endauswertung von „Balancing Vibrations“ darzustellen.

4.1.1. N100-Amplituden – Eigenschaften und Veränderbarkeit

Obwohl die TMS-evozierte N100 noch nicht gänzlich verstanden ist, gibt es dennoch einige Eigenschaften der N100, die sich in diversen Studien replizieren ließen und dadurch als etabliert angenommen werden dürfen. So gilt die N100, wie in der Einleitung beschrieben, als eine die verschiedenen Kortizes übergreifende²⁸ und robuste TEP-Komponente.^{26,29} Sie nimmt bei Bewegungsausführung im Vergleich zur Ruhebedingung in ihrer Amplitude ab.^{30,32} Ergänzend hierzu sind Hinweise auf eine Zunahme der N100-Amplitude während intentionaler Bewegungsinhibition.³³ Eine Zunahme wurde ebenfalls unter Baclofen-Einnahme (ein GABA_B-Agonist) nachgewiesen, während Alprazolam und Diazepam (beides GABA_A-Agonisten) einen gegenteiligen Effekt hatten.³⁴ Dies ist konsistent mit der bereits 2007 gewonnenen Erkenntnis der N100-Amplitudenabnahme unter Alkoholeinfluss⁶⁸ – mit dem Hintergrund, dass Alkohol im Gehirn eine inhibitorische Wirkung über GABA_A entfaltet.⁶⁹ GABA_A und GABA_B scheinen die N100 also gegensätzlich zu beeinflussen.

Der möglichen Annahme, dass die niedrigeren N100-Amplituden an t2 eine zufällige Beobachtung wären und daher nicht mit der Depressivität zusammenhängen, stehen die Eigenschaften der N100 gegenüber, sehr sensitiv gegenüber Veränderungen der kortikalen Exzitabilität⁷⁰ und auch über längere Zeiträume stabil replizierbar²⁸ zu sein.

Interessanterweise fanden Du et al. 2018 Anhaltspunkte dafür, dass die N100 eher die generelle Balance der kortikalen Exzitabilität, moduliert durch das GABAerge und glutamaterge System, abbildet.⁷¹ So fanden sie bei ungefähr der Hälfte ihrer ProbandInnen eine signifikante Korrelation zwischen dem Glutamat/GABA-Verhältnis und der Höhe der N100-Amplitude. Beachten muss man jedoch, dass diese Korrelationen lediglich über dem präfrontalen Kortex signifikant wurden und explizit nicht über M1 und dem Vertex, welche ebenfalls stimuliert wurden. Damit gibt das Ergebnis von Du et al. einen spannenden Denkanstoß, ist aber noch nicht suffizient, um zur Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit das bisherige Verständnis der N100 umzudefinieren.

4.2. Doppelpulsparadigmen und ihre Einflüsse auf das TEP – mit Fokus auf der N100

Ähnlich wie bei der N100 selbst sind die genauen unterliegenden Mechanismen von Doppelpulsparadigmen und ihrer Wirkung auf das TEP noch weitestgehend unklar, vor allem, da sich aktuell zum Teil widersprüchliche Aussagen gegenüberstehen. Generell scheinen Doppelpulsparadigmen das TEP nicht identisch zum MEP zu beeinflussen.

Einerseits hatte die Studie von Paus et al. nämlich gezeigt, dass SICI (ISI = 3ms) und ICF (ISI = 12ms) auf die TMS-evozierte N100 gesunder Erwachsener keine signifikante Auswirkung hatten. Es fand sich jedoch ein Effekt u.a. auf die TEP-Komponente N45, welche sich unter ICF-Stimulation in der Amplitude signifikant verringerte.⁷² Dies ist nachvollziehbar, da die N45 als GABA_A-vermittelt gilt.³⁴ Andererseits führten Ferreri et al. eine Dekade später eine ähnliche Studie durch, in der sich eine signifikante Abnahme der N100-Amplitude sowohl unter SICI (ISI = 3ms), als auch unter ICF (ISI = 11ms) zeigte.⁷³ Rogasch und Fitzgerald sahen den Grund für diese Diskrepanzen darin, dass in der ersten Studie lediglich über dem Vertex und dem Parietallappen gemessen wurde, in der zweiten jedoch über dem gesamten Kortex – deshalb mutmaßen sie, dass Doppelpulsparadigmen sich je nach Kortexregion unterschiedlich auswirken könnten.⁷⁴

In „Balancing Vibrations“ wurde mit 3ms ein zu den o.g. Studien identisches ISI für SICI gewählt, während das ISI für ICF (13ms) sich geringfügig unterschied. Es wurde, analog zu Paus et al. und Ferreri et al., über M1 stimuliert. Allerdings wurden die Effekte von SICI und ICF, gemessen an der N100-Amplitude, ebenfalls über M1 erhoben. Damit wären unsere Ergebnisse konsistent mit denen von Ferreri et al. und aufgrund des unterschiedlichen Messorts nicht im direkten Widerspruch zu Paus et al. Aktuellere Studien, in denen SICI (ISI = 2ms) und ICF (ISI = 10ms) über M1 bei gesunden Erwachsenen gemessen wurde, lieferten Cash et al. und Leodori et al. Signifikante Effekte von SICI und ICF zeigten sich auch in diesen Studien jedoch lediglich auf frühe TEP-Komponenten, nicht auf die N100.^{75,76}

SICI und ICF wurden in den Studien von Noda et al. ebenfalls über dem DLPFC untersucht. Hier fanden sich Hinweise auf altersabhängige Veränderung der Effekte von SICI (ISI = 2ms) und ICF (ISI = 10ms) auf N100-Amplituden, als ppTMS über dem DLPFC gesunder ProbandInnen appliziert wurde.⁷⁷ Dieser Studie zufolge komme es mit steigendem Alter zu einem altersbedingten Rückgang der GABA_A-Inhibition. SICI-Stimulation bewirkte im jüngeren Erwachsenenalter (18-59 Jahre) eine Inhibition der N100 (also Verkleinerung der Amplituden), die im Alter (>60 Jahre) durch die indirekt kompensatorisch erhöhte GABA_B-Inhibition in Fazilitation (Vergrößerung der Amplituden) umschlägt. Diese Ergebnisse festigen mit denen von Ferreri et al. und der molekularen GABA_A-Vermittlung von SICI weiter die Annahme, dass SICI auf die als GABA_B-vermittelt verstandene N100 grundsätzlich inhibierend wirkt. Bei erwachsenen PatientInnen mit Schizophrenie zeigte SICI eine verringerte inhibitorische Wirkung auf TEP-Komponenten über dem DLPFC verglichen mit Gesunden.⁷⁸ Signifikant wurden auch hier zwar lediglich die Veränderungen an der P60, jedoch zeigte sich eine immerhin deskriptiv inhibierte N100. Bezüglich ICF sind die Ergebnisse dieser Studien weniger deutlich ausgeprägt. Bei jüngeren gesunden Erwachsenen scheint ICF über dem DLPFC eine schwach fazilitierende Wirkung auf die N100 zu zeigen, evoziert jedoch im Alter eine

signifikante Verringerung der N100-Amplituden.⁷⁷ ICF faziitierte zudem die N100 über dem DLPFC erwachsener PatientInnen mit Schizophrenie signifikant weniger verglichen mit Gesunden.⁷⁸

Es muss bei Interpretation und Vergleich solcher Ergebnisse immer auch beachtet werden, dass Doppelpulsparadigmen wie SICI und ICF interindividuell hinsichtlich des ISI sehr unterschiedlich ausfallen können. Du et al. fanden 2014 zwar eine reliable intraindividuelle Stabilität von SICI und ICF bei Gesunden, jedoch eine derartige interindividuelle Varianz, dass die Paradigmen mit herkömmlichen ISI bei einigen ProbandInnen dieser Studie sogar paradoxe Wirkungen auf MEPs entfalteten.⁷⁹ Der Grund für diese Varianz ist nicht bekannt, vermutet werden Unterschiede auf genetischer Ebene. In der gleichen Studie wird zudem die höhere Komplexität der ICF-Generierung angerissen, da ICF, im Gegensatz zu SICI, von Agonismus am GABA_A- und NMDA-Rezeptor beeinflusst wird.^{17,80} Für zukünftige TMS-Studien mit Doppelpulsparadigmen wäre also eine vorherige Analyse der individuellen Paradigmenausprägung mit Erstellung eines persönlichen Profils von Vorteil.

Ob die N100 über dem Motorkortex nun wirklich signifikant von SICI und ICF beeinflusst wird, lässt sich abschließend nicht klar beantworten, da die bis dato existierenden Daten Hinweise für ein Für und ein Wider geben. Der Trend scheint allerdings auf eine unstrittige Beeinflussung der frühen TEP-Komponenten und eine bedingte bzw. allenfalls leichte Beeinflussung von späteren TEP-Komponenten wie der N100 hinzudeuten, wie Cash et al. es als Vermutung bereits geäußert hatten.⁷⁵ Mit Hinblick auf unsere Ergebnisse lässt sich spekulieren, dass die GABA_A-(Teil-)Modulation von SICI und ICF die Reduktion der N100-Amplituden verursacht hat, was darauf hinweist, dass SICI und ICF tatsächlich Einfluss auf die N100 nehmen könnten. Dies wäre kongruent mit der in Abschnitt 4.1.1 erwähnten Beobachtung des Effekts der verringerten N100 bei vermehrtem GABA_A-Agonismus, beispielsweise unter der medikamentösen Gabe von GABA_A-Agonisten³⁴ oder Alkoholeinfluss.⁶⁸

Im Gegensatz zu den fraglichen bzw. untergeordneten Beeinflussungen durch SICI und ICF stehen beispielsweise die nachgewiesene Modulation der N100 über M1 durch LICI, welche auf eine präsynaptische Autoinhibition⁸¹ zurückgeführt wird, sowie die Korrelation größerer N100-Amplituden mit längeren CSP über dem Motorkortex.⁸² LICI und CSP gelten, wie in der Einleitung bereits erwähnt, als GABA_B-vermittelt. bzw. -assoziiert. Die über M1 deutlich nachgewiesene, signifikante Modulation der N100 durch diese Paradigmen erscheint damit logisch.

Zusätzlich kann man mit dem Hintergrund all dieser Ergebnisse spekulieren, dass depressive PatientInnen aufgrund des ebenfalls bestehenden Inhibitionsdefizits grundsätzlich

ähnliche Tendenzen hinsichtlich der TEP-Modulation durch SICI und ICF zeigen, wie PatientInnen mit Schizophrenie. Fraglich ist, ob eine Übertragung und Extrapolation der bisherigen Ergebnisse auch auf ein pädiatrisches Patientenkollektiv möglich ist – das Alter unserer ProbandInnen und das Fehlen von gesunden Kontrollen erschweren zusätzlich die Einordnung der Messung signifikant inhibierter N100-Amplituden unter beiden Bedingungen in unserer Studie. Grundsätzlich handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen um ein spezielles Patientenkollektiv, für welches die neurophysiologische Datenlage leider weiterhin noch recht dünn ist.

4.3. Limitationen

4.3.1. Stichprobe

Es wurde in dieser Studie keine Kontrollgruppe rekrutiert, da es sich um eine Längsschnittstudie handelt und der Fokus damit auf den Veränderungen innerhalb der depressiven Stichprobe im zeitlichen Verlauf liegt, nicht auf dem Vergleich mit Gesunden. Andererseits bietet ein zusätzlicher Vergleich mit einer Kontrolle neben zusätzlichen Daten die Möglichkeit einer noch genaueren Interpretation der Ergebnisse im Gesamtkontext und wäre für zukünftige Studien daher, trotz des logistischen Mehraufwands, von Vorteil.

Zudem sollte in Zukunft der Menstruationszyklus menstruierender ProbandInnen berücksichtigt werden. Dies ist damit zu begründen, dass Hinweise auf zyklusabhängige Schwankungen der motokortikalen Exzitabilität existieren⁸³ und die hier analysierte Stichprobe einen dominanten Anteil weiblicher ProbandInnen von ca. 60.6% aufweist.

4.3.2. Neuronavigation

Die Magnetspule wurde während der gesamten Stimulation manuell über dem Schädel gehalten und die korrekte Positionierung visuell anhand der MEP-Ausschläge überprüft. Dadurch kam es vor, dass der Motorkortex von einigen Pulsen nicht bzw. nicht vollständig getroffen wurde, obgleich dies direkt verbal kommuniziert und korrigiert wurde.

Eine präzisere und konsistentere Erhaltung des Stimulationsorts wäre durch die Verwendung eines Neuronavigationssystems möglich. Hierbei wird vielfältige Bildgebung des Gehirns genutzt, um den Stimulationsort entsprechend der individuellen Gehirnanatomie präzise zu lokalisieren und durch rahmenlose Stereotaxie während des Experiments zu halten.^{84,85} Julkunen et al. zeigten 2009, dass MEPs bei navigierter TMS deutlich stabiler waren und höhere Amplituden mit kürzeren Latenzen aufwiesen im Vergleich zu traditioneller TMS. Dabei wiesen sie auf die Deviation der Spule von der korrekten Position und Rotation hin (max.

1,8mm mit Navigation vs. max. 60,2mm ohne Navigation). Besonders für Längsschnittstudien mit mehreren Nachuntersuchungen, wie dies bei „Balancing Vibrations“ der Fall ist, und für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Studien sind diese Vorteile ausschlaggebend. Genauso wurde jedoch gezeigt, dass die Verwendung eines solchen Neuronavigationssystems mit einem deutlich höheren Zeitaufwand für Personal und ProbandInnen verbunden ist.⁸⁶ Auf die ProbandInnen wurde daher besondere Rücksicht genommen, indem die Belastung durch die wiederholten neurophysiologischen Messungen möglichst gering gehalten wurde.

In unserer Kosten-Nutzen-Abwägung entschieden wir uns schlussendlich gegen die Verwendung eines Neuronavigationssystems, betonen aber gleichwohl die Notwendigkeit einer neuronavigierten Replikation unserer Ergebnisse in zukünftigen Studien.

4.3.3. Anzahl an Trials

Aufgrund von Artefakten kam es fast immer vor, dass mehrere Trials innerhalb einer EEG-Datei entfernt werden mussten, sodass selten die vollen 50 bzw. 52 Pulse pro Bedingung tatsächlich in die Auswertung flossen. Vergangene TMS-EEG-Studien über dem DLPFC zeigten beispielsweise jedoch, dass bereits 45 bzw. 48 Trials ein suffizientes Signal-Rausch-Verhältnis bieten können.^{87,88} Eine Erhöhung der Trials könnte zwar die Reliabilität der Ergebnisse erhöhen, andererseits könnte die dadurch verlängerte Untersuchung zu einer Ermüdung der ProbandInnen und damit wieder zu mehr Artefakten führen.⁸⁹

Weitere Argumente für die Suffizienz der gewählten Anzahl an Trials sind die geringe Intertrialvariabilität der TEP-Antwort sowie die höheren N100-Amplituden bei Kindern und Jugendlichen, welche ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis weiter bestärken.³¹

4.3.4. Artefakte: Akustisch evozierte Potentiale

Obwohl die Kombination TMS-EEG einzigartige Möglichkeiten zur Messung der Exzitabilität des Gehirns darstellt, müssen beim Auswerten der Resultate im EEG immer Artefakte diversen Ursprungs bedacht werden, die trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht gänzlich vermeidbar sind.²⁶

Das laute Klicken der Spule (<130 dB⁹⁰) bei jedem TMS-Puls, welches über Luft und Knochen weitergeleitet wird, ruft einen akustischen N1-P2-Komplex mit einer Latenz zwischen 100-200ms hervor.⁹¹ Dieser überschneidet sich zwar mit der Latenz der untersuchten N100 und stellt daher einen nicht zu vernachlässigenden Störfaktor dar. Andererseits haben die generierten akustisch evozierten Potentiale (AEPs) anscheinend allenfalls geringen Einfluss

auf die Amplituden der TMS-evozierten N100.⁹² Zudem ließen sich die späteren TEP-Komponenten N100 und P200 auch bei einem Probanden nachweisen, welcher gehörlos war, und wo AEPs dadurch keine Rolle gespielt haben können.⁹³ Der Effekt von AEPs auf die TMS-evozierte N100 erscheint zudem deswegen gering, weil die Topographie von AEPs zentral mit bilateraler Ausbreitung⁵⁰ zu erwarten ist, während die authentische N100 eine lateralisierte Topographie ipsilateral zum Stimulationsort aufweist.^{31,94,95}

Maßnahmen zur Reduktion von AEPs wären beispielsweise Ohrstöpsel, eine Schaumstoffschicht zwischen Spule und Kopf, und sog. „weißes“ bzw. angepasstes Rauschen. Letzteres wird über schalldämmende In-Ohr-Kopfhörer appliziert und ist angepasst an die Frequenz des Klickens, wodurch es effektiv das Herausheben des Klickens durch das Gehirn verhindert.⁹⁶ Ein Nachteil dieses Rauschens stellt jedoch die potentielle Ablenkung und zusätzliche Belastung der jungen ProbandInnen dar.³¹

Nach Kosten-Nutzen-Abwägung wurden in „Balancing Vibrations“ keine Maßnahmen zur Reduktion bzw. Verhinderung von AEPs ergriffen, daher muss eine Kontamination der gemessenen TEPs bei der Interpretation der Ergebnisse zumindest in Betracht gezogen werden. Zukünftige Studien dieser Art sollten aus diesem Grunde die Kombination aus angepasstem Rauschen und einer Schaumstoffpolsterung nutzen, da diese die größte Reduktion von AEP-Komponenten im TEP gewährleistet.⁹⁷ Eine weitere Möglichkeit wäre die Durchführung einer zusätzlichen Sham-Stimulation, mit Hilfe derer die Subtraktion der Sham-EEG-Komponenten von den EEG-Komponenten der richtigen TMS-Messung erfolgt.⁹⁸ Dies wäre jedoch, ähnlich wie bei der Neuronavigation, mit erheblichem Mehraufwand für Personal und ProbandInnen verbunden.

4.3.5. Artefakte: Somatosensorisch evozierte Potentiale

Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) spielen bei der Interpretation der N100 eine eher untergeordnete Rolle, sollten aber der Vollständigkeit halber erwähnt werden. So gibt es hauptsächlich drei Mechanismen, über die SEPs bei der TMS entstehen können.

Zunächst reizt die Magnetspule afferente Fasern des Nervus trigeminus auf der Kopfhaut mechanisch durch Vibration oder aktiviert diese durch Depolarisation direkt.²⁶ In beiden Fällen entstehen primäre SEPs, welche topographisch kontralateral zum Stimulationsort zu erwarten wären und daher sehr wahrscheinlich nicht mit der N100 koinzidieren.⁷² Zur Sicherheit könnte man der mechanischen Reizung durch die Vibration in Zukunft ebenfalls durch eine Schaumstoffpolsterung und etwas Abstand zum Kopf entgegenwirken.⁹⁶

Zudem kann die TMS durch induktive elektrische Stimulation motorischer Nervenfasern sekundäre SEPs verursachen.⁹⁹ Orthodrom fortgeleitete Aktionspotentiale lösen dabei Zuckungen von kranialen und fazialen Muskeln aus, welche daraufhin afferente Fasern

aktivieren und somatosensorische Information ans Gehirn leiten. Bei der TMS über dem Motorkortex und der damit verbundenen Spulenposition und -rotation ist die Entstehung dieser SEPs jedoch allenfalls minimal.^{100,101}

Eine dritte nennenswerte Quelle von SEPs ist das propriozeptive Feedback, welches durch die erfolgreiche TMS am Motorkortex und die darauffolgende Handmuskelzuckung entsteht.^{30,72,102,103} Durch die längere Überleitungszeit dieser Schleife werden frühe Komponenten des TEPs (Latenz bis 40ms) nicht beeinflusst.^{72,102} Auch die N100 zeigte sich in vergangenen Studien als unbeeinflusst durch propriozeptives Feedback, da die N100 unabhängig von der MEP-Amplitude ist und auch nach unterschwelligen Pulsen auftaucht.^{30,72,104,105}

5. Schlussfolgerung

Es konnten im Hinblick auf die Neurophysiologie wichtige Hinweise darauf gewonnen werden, dass ICF und SICI bei depressiven Jugendlichen zu einer Amplitudenminderung der TMS-evozierten N100 führen. Diese Ergebnisse tragen dabei zur Klärung der fraglichen Beeinflussung der N100 durch ICF und SICI bei, indem sie die Seite der Daten stützen, die für einen möglichen signifikanten Einfluss spricht. Es bleibt in zukünftigen Studien darzustellen, ob dieser Effekt sich nur in depressiven bzw. neuropsychiatrischen Patientenkollektiven zeigt, oder sich auch in der Grundgesamtheit abbildet.

Die im Rahmen von „Balancing Vibrations“ erhobene TMS-evozierte N100 über dem Motorkortex depressiver Jugendlicher zeigt sich als Biomarker weiterhin forschungsbedürftig. Aufgrund der gefundenen deskriptiven Hinweise und den bereits bestehenden Hinweisen auf Veränderungen in Amplitude und Latenz der N100 in neuropsychiatrischen Krankheitsbildern – zuletzt explizit bei Depression über dem DLPFC – trägt die Idee einer diagnostischen Nutzung der N100 als Biomarker Potential und sollte durch künftige Forschung an größeren Stichproben weiterentwickelt werden.

Grundsätzlich sollten die N100 und die Doppelpulsparadigmen (ICF, SICI, LICI, CSP) sowie ihre spezifischen Auswirkungen auf das TEP über verschiedenen Kortizes weiter erforscht werden, damit eine solidere Datenlage, ähnlich der Datenlage über die Auswirkungen auf das MEP, entsteht. Dadurch könnten auch TEPs unter ppTMS zukünftig bei neuropsychiatrischen Fragestellungen – besonders hinsichtlich Depression, da hier die Datenlage besonders dünn ist – von klinischem Nutzen werden. Zudem sollte die Kombination TMS-EEG generell vermehrt an Kinder und Jugendlichen jeden Alters und jeder

psychiatrischen Verfassung appliziert werden, um eine solidere Datenlage zu schaffen und somit das Fundament für neurophysiologische Diagnostik und Therapie zu festigen.

Abschließend bleiben die Ergebnisse der Endauswertung von „Balancing Vibrations“ spannend und abzuwarten, da zum einen eine größere Stichprobe zugrunde liegt, und zum anderen eine genauere Differenzierung der Ergebnisse hinsichtlich des Effekts der Sportintervention möglich sein wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.
2. Organization WH. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope. 2001.
3. Jane Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 2006; **47**(12): 1263-71.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 2003; **289**(23): 3095-105.
5. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet* 2018; **392**(10161): 2299-312.
6. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *The Lancet* 2012; **379**(9820): 1056-67.
7. Dolle K, Schulte-Körne G. The treatment of depressive disorders in children and adolescents. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; **110**(50): 854-60.
8. March JS, Silva S, Petrycki S, et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of general psychiatry* 2007; **64**(10): 1132-44.
9. Wunram HL, Hamacher S, Hellmich M, et al. Whole body vibration added to treatment as usual is effective in adolescents with depression: a partly randomized, three-armed clinical trial in inpatients. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2018; **27**(5): 645-62.
10. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; **460**(7252): 202-7.
11. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**(8437): 1106-7.
12. Hess CW, Ludin HP. [Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1988; **19**(4): 209-15.
13. Müller-Putz GR. Chapter 18 - Electroencephalography. In: Ramsey NF, Millán JdR, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2020: 249-62.
14. Hanajima R, Ugawa Y. Paired-pulse measures. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*: OUP Oxford, Oxford; 2008: 103-17.
15. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol* 2019; **160**: 559-80.
16. Kujirai T, Caramia M, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology* 1993; **471**(1): 501-19.
17. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; **109**(1): 127-35.
18. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2006; **173**(1): 86-93.
19. Müller-Dahlhaus JFM, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex—a pharmacological TMS study. *The Journal of physiology* 2008; **586**(2): 495-514.
20. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001; **530**(Pt 2): 307-17.
21. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992; **85**(6): 355-64.
22. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology* 2015; **126**(10): 1847-68.
23. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: A critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience* 1993; **56**(3): 539-55.

24. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *The Journal of physiology* 1998; **509**(2): 607-18.
25. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; **89**(6): 415-23.
26. Ilmoniemi RJ, Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; **22**(4): 233-48.
27. Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, Hoy KE. TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; **64**: 175-84.
28. Kerwin LJ, Keller CJ, Wu W, Narayan M, Etkin A. Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimul* 2018; **11**(3): 536-44.
29. Lioumis P, Kicić D, Savolainen P, Mäkelä JP, Kähkönen S. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Hum Brain Mapp* 2009; **30**(4): 1387-96.
30. Nikulin VV, Kicić D, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci* 2003; **18**(5): 1206-12.
31. Bender S, Basseler K, Sebastian I, et al. Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Ann Neurol* 2005; **58**(1): 58-67.
32. Kičić D, Lioumis P, Ilmoniemi RJ, Nikulin VV. Bilateral changes in excitability of sensorimotor cortices during unilateral movement: Combined electroencephalographic and transcranial magnetic stimulation study. *Neuroscience* 2008; **152**(4): 1119-29.
33. Bonnard M, Spieser L, Meziane HB, de Graaf JB, Pailhous J. Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: direct evidence from combined TMS-EEG. *Eur J Neurosci* 2009; **30**(5): 913-23.
34. Premoli I, Castellanos N, Rivolta D, et al. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *J Neurosci* 2014; **34**(16): 5603-12.
35. Sun Y, Farzan F, Mulsant BH, et al. Indicators for Remission of Suicidal Ideation Following Magnetic Seizure Therapy in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**(4): 337-45.
36. Bruckmann S, Hauk D, Roessner V, et al. Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder: new insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2012; **135**(7): 2215-30.
37. Brown KJ, Gonsalvez CJ, Harris AWF, Williams LM, Gordon E. Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 2002; **113**(11): 1754-63.
38. Ter Braack EM, Koopman AE, van Putten M. Early TMS evoked potentials in epilepsy: A pilot study. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**(9): 3025-32.
39. D'Agati E, Hoegl T, Dippel G, et al. Motor cortical inhibition in ADHD: modulation of the transcranial magnetic stimulation-evoked N100 in a response control task. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; **121**(3): 315-25.
40. Helfrich C, Pierau SS, Freitag CM, Roeper J, Ziemann U, Bender S. Monitoring cortical excitability during repetitive transcranial magnetic stimulation in children with ADHD: a single-blind, sham-controlled TMS-EEG study. *PLoS One* 2012; **7**(11): e50073.
41. Biermann L, Wunram HL, Pokorny L, et al. Changes in the TMS-evoked potential N100 in the dorsolateral prefrontal cortex as a function of depression severity in adolescents. *Journal of Neural Transmission* 2022.
42. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997; **36**(7): 980-8.
43. Stiensmeier-Pelster JSrMDK. Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche : DIKJ. Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie; 2000.
44. Poznanski EO, Mokros HB. Children's depression rating scale, revised (CDRS-R). *Psychopharmacology Bulletin* 1996; **21**: 979-89.

45. Jasper HH. The ten±twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1958; **10**: 371-5.
46. Premoli I, Bergmann TO, Fecchio M, et al. The impact of GABAergic drugs on TMS-induced brain oscillations in human motor cortex. *NeuroImage* 2017; **163**: 1-12.
47. Awiszus F BJ. TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0). 2006.
48. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2003; **16**(2): 95-9.
49. Ilmoniemi RJ, Hernandez-Pavon JC, Mäkelä NN, et al. Dealing with artifacts in TMS-evoked EEG. 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2015 25-29 Aug. 2015; 2015. p. 230-3.
50. Rogasch NC, Thomson RH, Farzan F, et al. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage* 2014; **101**: 425-39.
51. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema* 2017; **29**(4): 552-7.
52. Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is It Really Robust? *Methodology* 2010; **6**(4): 147-51.
53. Bortz J, Schuster C. Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler: Springer-Verlag; 2010.
54. Wilcox RR. Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing (Third Edition) Statistical Modeling and Decision Science. Boston: Academic Press; 2012.
55. Salkind NJ. Encyclopedia of research design: Los Angeles: Sage; 2010.
56. Pagano RR. Understanding statistics in the behavioral sciences: Cengage Learning; 2012.
57. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron* 2019; **102**(1): 75-90.
58. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry* 2007; **64**(2): 193-200.
59. Page CE, Coutellier L. Prefrontal excitatory/inhibitory balance in stress and emotional disorders: Evidence for over-inhibition. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; **105**: 39-51.
60. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. Evidence for Impaired Cortical Inhibition in Patients with Unipolar Major Depression. *Biological Psychiatry* 2006; **59**(5): 395-400.
61. Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, Blumberger DM, Daigle M, Daskalakis ZJ. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010; **67**(5): 458-64.
62. Croarkin PE, Nakonezny PA, Husain MM, et al. Evidence for increased glutamatergic cortical facilitation in children and adolescents with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**(3): 291-9.
63. Walther M, Berweck S, Schessl J, et al. Maturation of inhibitory and excitatory motor cortex pathways in children. *Brain Dev* 2009; **31**(7): 562-7.
64. Gabbay V, Mao X, Klein RG, et al. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in depressed adolescents: relationship to anhedonia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**(2): 139-49.
65. Croarkin PE, Nakonezny PA, Husain MM, et al. Evidence for pretreatment LICI deficits among depressed children and adolescents with nonresponse to fluoxetine. *Brain Stimul* 2014; **7**(2): 243-51.
66. Lewis CP, Camsari DD, Sonmez AI, et al. Preliminary evidence of an association between increased cortical inhibition and reduced suicidal ideation in adolescents treated for major depression. *J Affect Disord* 2019; **244**: 21-4.
67. Lewis CP, Nakonezny PA, Blacker CJ, et al. Cortical inhibitory markers of lifetime suicidal behavior in depressed adolescents. *Neuropsychopharmacology* 2018; **43**(9): 1822-31.
68. Kähkönen S, Wilenius J. Effects of alcohol on TMS-evoked N100 responses. *J Neurosci Methods* 2007; **166**(1): 104-8.

69. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci* 2003; **28**(4): 263-74.
70. Casarotto S, Romero Lauro LJ, Bellina V, et al. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One* 2010; **5**(4): e10281.
71. Du X, Rowland LM, Summerfelt A, et al. TMS evoked N100 reflects local GABA and glutamate balance. *Brain Stimul* 2018; **11**(5): 1071-9.
72. Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 2001; **86**(4): 1983-90.
73. Ferreri F, Pasqualetti P, Määttä S, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011; **54**(1): 90-102.
74. Rogasch NC, Fitzgerald PB. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum Brain Mapp* 2013; **34**(7): 1652-69.
75. Cash RF, Noda Y, Zomorodi R, et al. Characterization of Glutamatergic and GABA(A)-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology* 2017; **42**(2): 502-11.
76. Leodori G, Thirugnanasambandam N, Conn H, Popa T, Berardelli A, Hallett M. Intracortical Inhibition and Surround Inhibition in the Motor Cortex: A TMS-EEG Study. *Front Neurosci* 2019; **13**: 612.
77. Noda Y, Zomorodi R, Cash RF, et al. Characterization of the influence of age on GABA(A) and glutamatergic mediated functions in the dorsolateral prefrontal cortex using paired-pulse TMS-EEG. *Aging (Albany NY)* 2017; **9**(2): 556-72.
78. Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, et al. Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Sci Rep* 2017; **7**(1): 17106.
79. Du X, Summerfelt A, Chiappelli J, Holcomb HH, Hong LE. Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *J Mot Behav* 2014; **46**(1): 39-48.
80. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm (Vienna)* 1997; **104**(11-12): 1207-14.
81. Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol* 2013; **109**(1): 89-98.
82. Farzan F, Barr MS, Hoppenbrouwers SS, et al. The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *Neuroimage* 2013; **83**: 120-34.
83. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Abnormal luteal phase excitability of the motor cortex in women with premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 2003; **54**(7): 757-62.
84. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2001; **108**(2): 123-31.
85. Schönfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U. Accuracy of Stereotaxic Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topography* 2005; **17**(4): 253-9.
86. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage* 2009; **44**(3): 790-5.
87. Chung SW, Lewis BP, Rogasch NC, et al. Demonstration of short-term plasticity in the dorsolateral prefrontal cortex with theta burst stimulation: A TMS-EEG study. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**(7): 1117-26.
88. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimul* 2018; **11**(3): 566-74.
89. Moliadze V, Lyzhko E, Schmanke T, Andreas S, Freitag CM, Siniatchkin M. 1 mA cathodal tDCS shows excitatory effects in children and adolescents: Insights from TMS evoked N100 potential. *Brain Res Bull* 2018; **140**: 43-51.
90. Starck J, Rimpiläinen I, Pyykkö I, Esko T. The noise level in magnetic stimulation. *Scandinavian audiology* 1996; **25**(4): 223-6.

91. Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clinical Neurophysiology* 1999; **110**(8): 1325-8.
92. Du X, Choa FS, Summerfelt A, et al. N100 as a generic cortical electrophysiological marker based on decomposition of TMS-evoked potentials across five anatomic locations. *Exp Brain Res* 2017; **235**(1): 69-81.
93. ter Braack EM, de Jonge B, van Putten MJ. Reduction of TMS induced artifacts in EEG using principal component analysis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2013; **21**(3): 376-82.
94. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(8): 1699-707.
95. Jarczok TA, Fritsch M, Kröger A, et al. Maturation of interhemispheric signal propagation in autism spectrum disorder and typically developing controls: a TMS-EEG study. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; **123**(8): 925-35.
96. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005; **309**(5744): 2228-32.
97. ter Braack EM, de Vos CC, van Putten MJAM. Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topography* 2015; **28**(3): 520-8.
98. Daskalakis ZJ, Farzan F, Barr MS, Maller JJ, Chen R, Fitzgerald PB. Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**(12): 2860-9.
99. Conde V, Tomasevic L, Akopian I, et al. The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *NeuroImage* 2019; **185**: 300-12.
100. Kähkönen S, Kesäniemi M, Nikouline VV, et al. Ethanol Modulates Cortical Activity: Direct Evidence with Combined TMS and EEG. *NeuroImage* 2001; **14**(2): 322-8.
101. Veniero D, Maioli C, Miniussi C. Potentiation of short-latency cortical responses by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol* 2010; **104**(3): 1578-88.
102. Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, et al. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2002; **113**(2): 175-84.
103. Schürmann M, Nikouline VV, Soljanlahti S, Ollikainen M, Basar E, Ilmoniemi RJ. EEG responses to combined somatosensory and transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001; **112**(1): 19-24.
104. Komssi S, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004; **21**(3): 154-64.
105. Komssi S, Savolainen P, Heiskala J, Kähkönen S. Excitation threshold of the motor cortex estimated with transcranial magnetic stimulation electroencephalography. *Neuroreport* 2007; **18**(1): 13-6.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel
1	Zeitstrahl über die Messzeitpunkte
2	Schematische Darstellung der äquidistanten Elektroden-Montage auf der TMS-kompatiblen EEG-Kappe
3	Schematische Darstellung der Anordnung der EMG-Elektroden
4	Averages der N100-Topographien nach Bedingung und Messzeitpunkt
5.1	Kurvenverläufe unter EP zu t0 und t2
5.2	Kurvenverläufe unter ICF zu t0 und t2
5.3	Kurvenverläufe unter SICl zu t0 und t2
6.1	Kurvenverläufe aller Bedingungen zu t0
6.2	Kurvenverläufe aller Bedingungen zu t2

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel
1	Ausschlusskriterien für „Balancing Vibrations“
2	Stichprobe – Geschlechter und Alter
3	N100-Amplituden – deskriptive Statistik nach Elektrode
4	Elektrodenauswahl – <i>t</i> -Test für verbundene Stichproben
5	N100-Amplituden – deskriptive Statistik nach Bedingung und Messzeitpunkt
6	N100-Amplituden – <i>t</i> -Test für verbundene Stichproben
7	N100-Latenzen – deskriptive Statistik nach Bedingung und Messzeitpunkt
8	N100-Latenzen – <i>t</i> -Test für verbundene Stichproben