

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Vergleichende Untersuchungen der physiologischen Wirksamkeit verschiedener
transkranieller Stimulationsverfahren (tDCS und tRNS) in Abhängigkeit der
Stimulationsdauer**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Lasser
aus
Lindau (Bodensee)
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Alkomiet Hasan
Mitberichterstatter	PD Dr. Jan H. Mehrkens Prof. Dr. Andreas Straube
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Jan Häckert
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	22.04.2021

Eidesstattliche Versicherung

Lasser, Christoph

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Vergleichende Untersuchungen der physiologischen Wirksamkeit verschiedener transkranieller Stimulationsverfahren (tDCS und tRNS) in Abhängigkeit der Stimulationsdauer

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.05.2021

Ort, Datum

Christoph Lasser

Unterschrift Doktorand

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der Abkürzungen	7
1. Einleitung	10
1.1 Induktion von kortikaler Plastizität durch nichtinvasive Gehirnstimulation ...	12
1.1.1 Transkranielle Elektrostimulation (TES)	12
1.1.1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	13
1.1.1.2 Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS).....	14
1.1.1.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)	14
1.1.1.4 Transkranielle Pulsstromstimulation (tPCS).....	15
1.1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	16
1.1.2.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	16
1.1.2.2 Theta-Burst-Stimulation (TBS).....	17
1.1.2.3 Paired associative Stimulation (PAS).....	17
1.2 Mechanismen von tDCS und tRNS	18
1.2.1 Einfluss von tDCS auf den motorischen Kortex.....	18
1.2.2 Einfluss von tRNS auf den motorischen Kortex.....	19
1.3 Transkranielle Magnetstimulation zur Evaluation der motorkortikalen Erregbarkeit	20
1.3.1 Methodik der Transkraniellen Magnetstimulation	20
1.3.2 Motorische Reizschwellen	22
1.3.3 Amplituden der motorisch evozierte Potenziale (MEP).....	23
1.3.4 Input-Output-Kurve (I/O-Kurve).....	24
1.3.5 Doppelpulsmessungen	25
1.4 Messen der TES-Effekte	25
1.5 Sicherheit des Verfahrens	26
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	27
2. Material und Methoden	29
2.1 Studienteilnehmer	29
2.1.1 Aufklärung der Probanden.....	29
2.1.2 Ausschlusskriterien	30
2.2 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung.....	31
2.2.1 Versuchsablauf und Zeitpunkt der Versuche	31

2.2.2	Versuchsvorbereitung	31
2.2.3	Oberflächen-Elektromyographie.....	32
2.2.4	Transkranielle Magnetstimulation	33
2.2.5	Platzierung der Stimulationsspule über dem motorischen Kortex	33
2.2.6	Messparameter und Versuchsdurchführung	34
2.2.7	Bestimmung der Pulsintensität	34
2.2.7.1	Bestimmung der 1 mV-Intensität (S1mV)	34
2.2.7.2	Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT).....	35
2.2.8	Verwendete Stimations-Modi.....	35
2.2.9	Verwendete TMS-Protokolle.....	35
2.2.9.1	Verwendete Einzelpulsmessungen	35
2.2.9.2	Messung I/O-Kurve	36
2.2.9.3	Messung von SICI/ICF	36
2.2.10	Verwendete Transkranielle Elektrostimulation	37
2.2.10.1	Anodale transkranielle Gleichstromstimulation	37
2.2.10.2	Hochfrequente transkranielle Rauschstromstimulation.....	37
2.2.11	Zusammenfassung der Versuchsprotokolle	39
2.3	Power-Planung für die MEP Messungen im Verlauf	40
2.4	Statistik und Auswertung	40
3.	Ergebnisse	42
3.1	Baseline Eigenschaften	42
3.2	tDCS -7-Minuten	42
3.3	tDCS - 13 Minuten.....	44
3.4	tDCS - 20 Minuten.....	46
3.5	tRNS - 7 Minuten.....	48
3.6	tRNS - 13 Minuten.....	50
3.7	tRNS - 20 Minuten.....	52
4.	Diskussion	55
4.1	Ergebnisdiskussion	55
4.1.1	Ergebnisdiskussion der Einzelpulsmessungen	55
4.1.1.1	Ergebnisdiskussion von tDCS.....	55
4.1.1.2	Ergebnisdiskussion von tRNS 7 min	56

4.1.1.3	Ergebnisdiskussion von tRNS 13 min	57
4.1.1.4	Ergebnisdiskussion von tRNS 20 min	57
4.1.1.5	Vergleich von tDCS und tRNS	58
4.1.2	Ergebnisdiskussion der I/O-Messung	59
4.1.3	Ergebnisdiskussion der Doppelpulsmessung	60
4.2	Physiologischer Vergleich von tDCS und tRNS	61
4.3	Nebenwirkungen.....	65
4.4	Interindividueller Unterschied	65
4.5	Methodendiskussion.....	66
4.5.1	Stimulationsparameter	67
4.5.2	Elektrodengröße und Position	67
4.5.3	Zeitpunkt der Stimulation	68
4.5.4	Anzahl der Probanden.....	69
4.6	Limitationen	69
4.7	Fazit.....	70
5.	Zusammenfassung	72
6.	Literaturverzeichnis	74
7.	Abbildungsverzeichnis	89
8.	Tabellenverzeichnis.....	91
9.	Danksagung.....	92

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AMT	aktive motorische Ruheschwelle (active motor threshold)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
atDCS	anodale transkranielle Gleichstromstimulation (anodal transcranial direct current stimulation)
CBZ	Carbamazepin
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
cTBS	kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (continuous theta burst stimulation)
d	Tag
DMO	Dextromethorphan
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyographie
FDI	Musculus interosseous dorsalis I (first dorsal interosseous)
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
hf	Hochfrequenz (high frequency)
Hz	Hertz
I/O	Input/Output
ICF	intrakortikale Fazilitation (intracortical facilitation)
IEG	Unmittelbare frühe Gene (immediate early genes)
IPI	Zwischenpulsintervall (inter-pulse interval)
ISI	Interstimulusintervall
iTBS	intermittierende Theta-Burst-Stimulation
KS	Konditionierungsimpuls
LSD Test	Test auf kleinsten signifikanten Unterschied (least significant difference test)
LTD	Langzeitdepression (long-term depression)
LTP	Langzeitpotenzierung (long-term potentiation)

MEP	motorisch evoziertes Potenzial
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MT	motorische Ruheschwelle (motor threshold)
mV	Millivolt
NaCl	Natriumchlorid
NIBS	nicht-invasive Hirnstimulation (non-invasive brain stimulation)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	neuronenspezifische Enolase
p	Signifikanzniveau
PAS	gepaarte assoziative Stimulation (paired associative Stimulation)
PD	Pulsdauer (puls duration)
QPS	Quadripuls Stimulation
r	Korrelationskoeffizient
R-R	Rossini-Rothwell
RM-ANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measure ANOVA)
RMT	Ruhemotorschwelle (resting motor threshold)
rPPS	repetitive gepaarte Pulsstimulation (repetitive paired pulse stimulation)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1mV	1 Millivolt-Intensität
SD	Standardabweichung (standard deviation)
Sek	Sekunden
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean)
SICI	intrakortikale Inhibition bei kurzem Interstimulus-Intervall (short-interval intracortical inhibition)
tACS	transkranielle Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation)
TBS	Theta-Burst-Stimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TES	transkranielle Elektrostimulation

TMS	transkranielle Magnetstimulation
tPCS	transkranielle Pulsstromstimulation (transcranial pulsed current stimulation)
tRNS	transkranielle Rauschstromstimulation (transcranial random noise stimulation)
TS	Testimpuls
μV	Mikrovolt

1. EINLEITUNG

Die Geschichte der transkraniellen Hirnstimulation geht zurück bis in das Jahre 1800. Durch die Erfindung der Volta'schen Säule konnte das erste Mal ein konstanter Fluss an Gleichstrom erzeugt werden. Kurz darauf wurden die ersten Experimente mit Gleichstrom an Patienten durchgeführt. Ursprünglich ging es darum, bloße Bewegungen der Extremitäten zu erzeugen und Veränderungen der Wahrnehmung oder eine etwaige Milderung von bestimmten klinischen Symptomen zu beobachten (Hellwag 1802). Bei den in dieser Arbeit besprochenen Stimulationstechniken handelt es sich um Weiterentwicklungen dieser ursprünglichen Versuche, die heutzutage mit modernen wissenschaftlichen Methoden untersucht und evaluiert werden. Inzwischen haben sich eine Vielzahl an unterschiedlichen Techniken, Stimulationsverfahren und Protokollen entwickelt, die unter dem Begriff der nichtinvasiven Gehirnstimulation (non-invasive brain stimulation, NIBS) zusammengefasst werden (He et al. 2018). Allerdings sollte eher von einer Neuromodulation als von einer Stimulation gesprochen werden, da die NIBS vor allem auf die Modulation der spontanen kortikalen Aktivität und der Erregbarkeit abzielen (Miniussi 2012: p. 92-93). Insbesondere in Bezug auf die neuronale Plastizität des Gehirns sind die NIBS ein wichtiger Gegenstand der aktuellen Forschung. Unter neuronaler Plastizität versteht man die Fähigkeit des Gehirns sich an externe Stimuli wie Umweltbelastung und Erfahrungen sowie an physiologische Veränderungen anzupassen (Pascual-Leone et al. 2005; Ridding and Ziemann 2010). Bei diesen Anpassungsvorgängen handelt es sich um ein komplexes Geschehen, das sowohl auf neuronaler als auch auf molekularer Ebene stattfindet (Yuste and Bonhoeffer 2001; Pelletier and Cicchetti 2014). Neuronale Plastizität ist daher sowohl ursächlich für Entwicklung und Lernen als auch die Ursache der Entstehung von Pathologien (Pascual-Leone et al. 2005). Daher ist es von großer Bedeutung die zugrundeliegenden Mechanismen dieser plastischen Vorgänge besser zu verstehen und sich auch beeinflussen zu können. Durch Anwendung von NIBS kann experimentell kortikale Plastizität induziert werden (Ziemann et al. 2008). Hierdurch können Verhalten, Lernvorgänge und die neuronale Reorganisation beeinflusst werden (Hasan et al. 2013; Shin, Foerster, and Nitsche 2015; Woods et al. 2016).

Die NIBS kann in zwei große Gruppen unterteilt werden. Zum einen ist dies die transkranielle Elektrostimulation (TES) und zum anderen die transkraniale magnetische Stimulation (TMS). Bei der TES wird zwischen transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS), transkranieller

Rauschstromstimulation (tRNS), transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) oder transkranieller Pulsstrom Stimulation (tPCS) unterschieden (Dissanayaka et al. 2017)(Abb. 1). Die TMS kann unterteilt werden in repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), theta burst stimulation (TBS), repetitive paired-pulse Stimulation (rPPS), die quadripulse Stimulation (QPS) und die pair-associative Stimulation (PAS) (Ziemann et al. 2008; Huang et al. 2009; He et al. 2018). Mithilfe dieser Methoden kann durch die Applikation von elektrischem Strom oder magnetischen Impulsen ein langanhaltender Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit erzeugt werden, der über die Dauer der Stimulation hinweg anhält. TES und TMS unterscheiden sich prinzipiell dadurch, dass bei den TMS Verfahren Aktionspotential induziert werden, während TES indirekt (z.B. Veränderung des Membranpotentials) zu einer Erhöhung oder Verminderung der neuronalen Entladungsrate führt (Übersichten bei: Huang et al. 2017, Bikson et al. 2019)

Derzeit ist der klinische Nutzen von NIBS jedoch aufgrund der hohen Variabilität im Ansprechverhalten begrenzt. Die Gründe für diese hohe interindividuelle Ansprechrate sind multifaktoriell bedingt und zum Teil noch unbekannt (Hordacre et al. 2017). Es spielen sowohl das Alter, das Geschlecht, der circadiane Rhythmus und die Tagesverfassung sowie anatomische Unterschiede der Patienten eine Rolle. Liegt bereits eine neuropsychiatrische Erkrankung vor, kommen zusätzlich Veränderungen der physiologischen Faktoren, der Genetik und pharmakologische Einflüsse zum Tragen (Ridding and Ziemann 2010). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass NIBS derzeit zur Behandlung von neuropsychiatrischen Störungen wie Depression und Schizophrenie oder bei Schlaganfallpatienten eingesetzt wird, ist es von großem Interesse die zugrundeliegenden Mechanismen der Reaktionsvariabilität besser zu verstehen (Strube et al. 2015). Nur so können wirkungsvolle und einheitliche Stimulationsprotokolle entwickelt werden, um den bestmöglichen Nutzen zu erzielen. Hierzu fehlen insbesondere Studien, die die Wirksamkeit verschiedener NIBS-Techniken direkt vergleichen.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, das Antwortverhalten von transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) und transkranieller Rauschstromstimulation (tRNS) in unterschiedlichen Stimulationsdauern an gesunden Probanden zu untersuchen. Im experimentellen Teil der Arbeit wird in 6 Sitzungen pro Proband der Motorkortex M1 mit tDCS und tRNS bei je einer Stimulationsdauer von 7, 13 und 20 Minuten stimuliert. Die Wirksamkeit

der Stimulation wird durch die Evaluation der motorkortikalen Erregbarkeit vor und nach der Stimulation mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) erfasst.

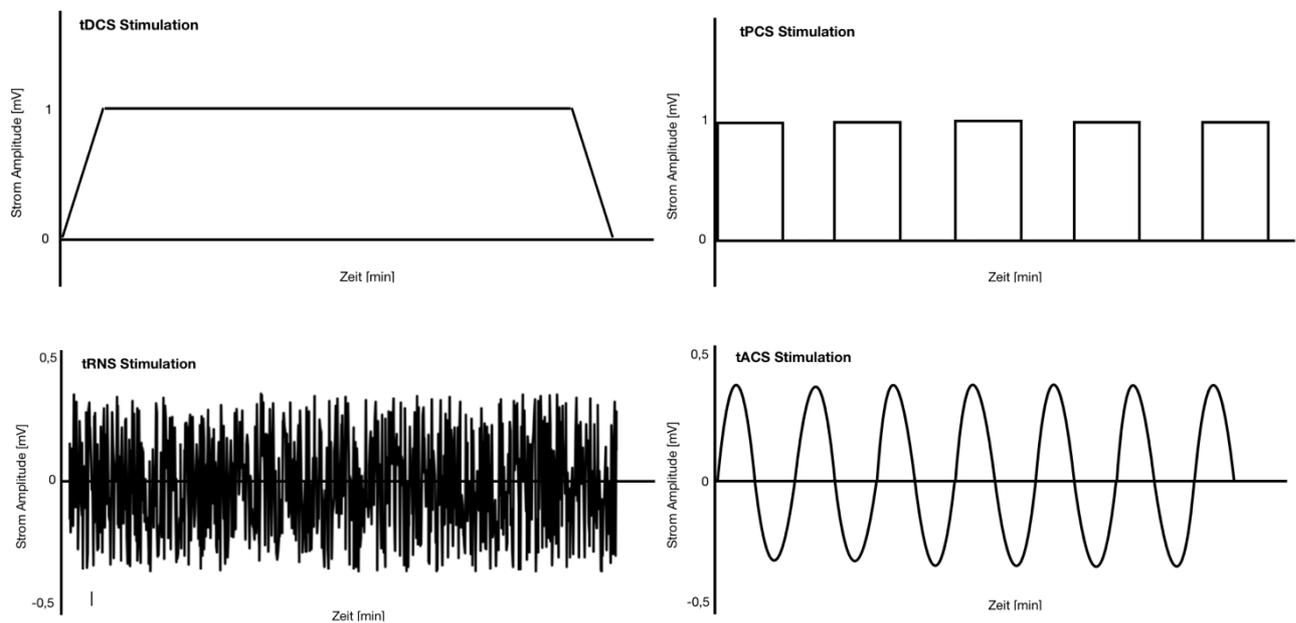


Abbildung 1: schematische Darstellung von Beispielen für den Verlauf von Stromwellen bei tDCS (anodal), tRNS, tACS und tPCS

1.1 Induktion von kortikaler Plastizität durch nichtinvasive Gehirnsimulation

Die NIBS wird von Klinikern und Neurowissenschaftlern zunehmend genutzt, um den Erregbarkeitszustand des menschlichen Gehirns gezielt zu verändern. So kann am Ort der Stimulation durch Induktion von kortikaler Plastizität Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit und die synaptische Plastizität genommen werden. Dieser Effekt hält über den Zeitraum der Stimulation hinaus an (Ziemann et al. 2008). Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden nur tDCS und tRNS verwendet. Zum besseren Verständnis werden die wichtigsten NIBS Verfahren im Folgenden genauer erläutert.

1.1.1 Transkranielle Elektrostimulation (TES)

Durch am Kopf applizierte Elektroden wird das Gehirn zwischen zwei Elektroden mit Strom stimuliert. Dadurch wird das Membranpotential und Entladungsverhalten der Neuronen verändert. TES alleine ist jedoch nicht ausreichend, um ruhende Neurone oder Axone zu

entladen. Im Lauf der Jahre haben sich verschiedene Untergruppen der TES entwickelt: tDCS, tRNS, tACS und tPCS (Paulus 2011; Dissanayaka et al. 2017).

1.1.1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) handelt es sich um die älteste und wohl am besten erforschte Methode unter den TES Verfahren. Die tDCS ist eine Form der Neurostimulation, die einen konstanten, niedrigen Gleichstrom verwendet, der über Elektroden am Kopf abgegeben wird (Nitsche and Paulus 2000). Zwischen den Elektroden wird ein konstantes, extrazelluläres elektrisches Feld erzeugt, das für den plastischen Effekt im neuronalen Gewebe verantwortlich ist (Abb. 1) (Bikson et al. 2004). Sie ist damit die einzige Methode, die ein direktes elektrisches Feld benutzt (Pelletier and Cicchetti 2014). Das elektrische Feld führt durch die Manipulation von Ionenkanälen zu einer Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials und beeinflusst somit die kortikale Erregbarkeit (Bolognini, Pascual-Leone, and Fregni 2009). Abhängig von der Polarität, Stärke und der Dauer der Stimulation hält der Effekt für wenige Minuten bis Stunden über den Zeitraum der Stimulation hinaus an (Nitsche and Paulus 2000; Nitsche et al. 2008). Ursprünglich wurde angenommen, dass durch eine längere Stimulationsdauer auch der Effekt nach der Stimulation proportional länger anhält (Nitsche and Paulus 2001). Inzwischen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass dies nicht der Fall ist und es nicht-lineare Beziehungen zwischen Stimulationsdauer und Stimulationsnacheffekten gibt (Monte-Silva et al. 2010; Monte-Silva et al. 2011; Paulus 2011).

Bei der tDCS kann zusätzlich zwischen anodaler tDCS (atDCS) und kathodaler tDCS (ktDCS) unterscheiden werden. Durch tDCS mit der anodalen Stimulationselektrode über dem primären motorischen Kortex (M1) wird das Ruhemembranpotential in der Regel in Richtung Depolarisation verschoben, wohingegen bei kathodaler Stimulation eine Hyperpolarisation erfolgt (Creutzfeldt, Fromm, and Kapp 1962; Purpura and McMurtry 1965; Nitsche and Paulus 2000, 2001; Nitsche et al. 2005; Nitsche et al. 2008; Nitsche and Paulus 2011). In meiner Arbeit verwende ich die atDCS.

1.1.1.2 Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS)

Die transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS) ist ein relativ neues Verfahren unter den NIBS. Erstmals wurde 2008 von Terney et al. eine Steigerung der Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex (M1) durch tRNS nachgewiesen. In dieser Studie konnte ein mit tDCS vergleichbarer Effekt auf M1 festgestellt werden (Terney et al. 2008). Im Gegensatz zu tDCS findet bei der tRNS aber kein gerichteter Stromfluss statt, sondern der Strom oszilliert beliebig zwischen zwei Elektroden (Abb. 1). Dabei sind die Amplitude und die Frequenz mit welchen der Strom oszilliert, innerhalb eines bestimmten Spektrums randomisiert. Die Frequenz liegt dabei zwischen 0,1 und 640 Hz. Statistisch gesehen findet beim Betrachten der tRNS-Welle kein Netto-Stromfluss statt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung entspricht dabei einer Normalverteilung mit einem Mittelwert von Null und einer Varianz, so dass 99% der erzeugten Stromstärken innerhalb der vorgegebenen Stimulationsintensität liegen. Ausgehend davon, dass die Stimulation kein direktes elektrisches Feld erzeugt, also unabhängig der Polarität ist, wird angenommen, dass tRNS nicht direkt auf das Ruhemembranpotential wirkt (Terney et al. 2008). Im Sinne einer stochastischen Fazilitation wird durch die anhaltende neuronale Oszillation die kortikale Aktivität beeinflusst und so die neuronale Entladungsrate erhöht (Wang 2010; McDonnell and Ward 2011; Ho, Taylor, and Loo 2015). Auch bei tRNS kann nach der Stimulation eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit festgestellt werden, die über längere Zeit anhalten kann (Chaieb, Paulus, and Antal 2011; Terney et al. 2008). Wird tRNS mit einer niedrigeren Intensität von 0,4 mA appliziert, tritt ein inhibitorischer Effekt auf, der dem kathodalen tDCS Effekt mit 1 mA ähnlich ist (Moliadze et al. 2012).

Bei tRNS kann zusätzlich zwischen einem Voll- (0,1 – 640 Hz) Nieder- (1 - 100 Hz) und Hochfrequenzspektrum (101 - 640 Hz) unterschieden werden (Huang et al. 2017). In meiner Arbeit wurde mit einer Hochfrequenzspektrum tRNS (hf-tRNS) gearbeitet.

1.1.1.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)

Ein weiteres NIBS Protokoll ist die tACS, bei der die Stimulation mit Wechselstrom erfolgt. Das bedeutet, dass der oszillierende Stromfluss rhythmisch seine Flussrichtung zwischen den Elektroden ändert. Dabei wird der Wechselstrom mit einer festgelegten Frequenz appliziert,

sodass hierbei sinusförmige Wellen entstehen (Abb. 1) (Antal et al. 2008; Paulus 2011). In der Regel ist der Effekt von tACS abhängig von der gewählten Frequenz. Die tACS-Frequenz interferiert dabei mit der bestehenden Oszillation im Gehirn, die dadurch Membranpotenziale, abhängig von der gewählten Frequenz, depolarisieren und hyperpolarisieren kann (Paulus 2011; He et al. 2018). Durch Nachahmung der natürlichen Rhythmen des Gehirns in einem Bereich der θ (5 Hz) - β (20 Hz) Wellen kommt es zu einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit (Schutter and Hortensius 2011). Wird tACS über dem visuellen Cortex appliziert, kann je nach Frequenz entweder ein inhibierender oder fazilitierender Effekt festgestellt werden (Kanai, Paulus, and Walsh 2010). Auch bei höheren Frequenzen über dem Motorkortex, wie z.B. 140 Hz, konnte eine Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit nachgewiesen werden (Moliadze, Antal, and Paulus 2010a). Zusätzlich besteht die Möglichkeit, mehrere Frequenzen miteinander zu kombinieren. Je mehr Frequenzen gleichzeitig verwendet werden, umso ähnlicher wird die tACS der tRNS (Paulus 2011).

1.1.1.4 Transkranielle Pulsstrom Stimulation (tPCS)

Bei der tPCS handelt es sich um eine relativ neue, modifizierte Version der tDCS, welche pulsatil appliziert wird. Das Protokoll der tPCS ist daher um die zwei Parameter Zwischenpulsintervall (inter-pulse interval, IPI) und Pulsdauer (pulse duration, PD) erweitert. Die Stimulation erfolgt im Prinzip ähnlich der tDCS. Sie erfolgt ebenfalls mit Gleichstrom, aber dieser wird nicht kontinuierlich, sondern mittels einzelner Impulse mit fixer PD abgegeben, die durch ein vorgegebenes IPI getrennt sind. Abhängig von der Dauer und Amplitude der Impulse und der IPI erzeugt die tPCS unterschiedliche Grade der Netto-Gleichstromkomponente (Jaberzadeh, Bastani, and Zoghi 2014). Abhängig von den gewählten Parametern kann durch die Applikation von tPCS eine Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit induziert werden, die derjenigen einer Stimulation mit tDCS sehr ähnlich ist (Jaberzadeh et al. 2015).

1.1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) handelt es sich um eine andere nicht-invasive Form der Hirnstimulation, bei der ein extern ausgelöstes Magnetfeld an der Schädeloberfläche zu einer Induktion von elektrischem Strom im Gehirn führt. Der Impuls wird durch einen elektrischen Generator erzeugt, der mit einer Magnetspule verbunden ist, die in direkter Nähe zu dem zu stimulierenden Ort platziert wird. Der erste dezidierte magnetische Impulsgenerator zur Stimulation des menschlichen Gehirns wurde 1985 von Barker et al vorgestellt (Barker, Jalinous, and Freeston 1985). In der Zwischenzeit haben sich zahlreiche unterschiedliche Stimulationsprotokolle entwickelt (Chen et al. 2008). Um langanhaltende Effekte über die Stimulation hinaus zu erhalten, ist eine repetitive Stimulation notwendig. Die nicht-repetitive TMS wird vor allem zur Evaluation der kortikalen Erregbarkeit (v.a. Motorkortex) und zu diagnostischen Zwecken (z.B. zentralmotorische Leitungszeit) verwendet. In meiner Arbeit wurde die TMS zur Evaluation der Veränderung der Erregbarkeit des linken primär motorischen Kortex im Kontext der angewandten TES (atDCS, hf-tRNS) verwendet. Hierzu kamen verschiedene Parameter der TMS-Einzel und Doppelpulsstimulation zur Anwendung, die im weiteren Verlauf des Textes ausführlich beschrieben werden.

1.1.2.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist eine Unterform der TMS, bei der nicht nur einzelne, sondern mehrere Impulse mit einer fest vorgegebenen Frequenz abgegeben werden. Diese werden als Reizserien oder Salven bezeichnet. Man kann die rTMS in eine low-frequenz (≤ 1 Hz) und high-frequenz (≥ 5 Hz) Stimulation unterteilen. Verallgemeinert kann gesagt werden, dass eine Stimulation mit niedriger Frequenz inhibitorisch und eine Stimulation mit hoher Frequenz exzitatorisch wirkt (Siebner and Rothwell 2003). Zusätzlich spielt auch die Dauer der Reizserie, der Abstand zwischen den einzelnen Serien und die Anzahl der aufeinanderfolgenden Serien eine Rolle (Wassermann 1998). Ähnlich wie auch bei der TES können mit rTMS lang anhaltende Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit induziert werden, die über den Zeitraum der Stimulation hinweg anhalten (Chen et al. 1997; Maeda et al. 2000; Touge et al. 2001; Gangitano et al. 2002).

1.1.2.2 Theta-Burst-Stimulation (TBS)

Die Theta-Burst-Stimulation (TBS) ist eine neuere Form der TMS. Bei der TBS werden die magnetischen Impulse in einem bestimmten Muster, sogenannten Salven, erzeugt. Diese Salven bestehen aus drei Impulsen zu 50 Hz die mit einer Frequenz von 5 Hz ausgelöst werden und zu einer konsistenten und langanhaltenden Verschiebung der kortikalen Erregbarkeit im motorischen Kortex führen können. Je nachdem, ob die Salven kontinuierlich oder intermittierend abgegeben werden, erhält man gegensätzliche Effekte auf die kortikale Erregbarkeit (Huang et al. 2005; Ridding and Ziemann 2010). Bei der kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation (cTBS) wird für 20 oder 40 Sek ununterbrochen mit den TBS Salven stimuliert. Hierbei erhält man einen inhibitorischen Effekt. Bei der intermittierenden Theta-Burst-Stimulation (iTBS) wird im Wechsel für 2 Sekunden stimuliert und dann für einige Sekunden pausiert. Normalerweise werden 20 dieser Zyklen durchgeführt und man erhält einen exzitatorischen Effekt (Huang et al. 2007; Huang et al. 2005; Huang et al. 2009). Der Vorteil der TBS gegenüber der klassischen rTMS ist die kürzere Stimulationsdauer und die niedrigere Stimulationsintensität (Ziemann et al. 2008; Huang et al. 2009).

1.1.2.3 Paired associative Stimulation (PAS)

Bei der gepaarten assoziativen Stimulation (paired associative Stimulation, PAS) wird ein peripherer Nerv elektrisch stimuliert und nahezu gleichzeitig erfolgt die Stimulation des zugehörigen kontralateralen Kortex mit TMS (Huang et al. 2009). Je nach dem mit welchem Zeitabstand der gepaarte TMS-Impuls abgegeben wird kann die kortikale Erregbarkeit des Motorkortex gehemmt oder gesteigert werden. Durch die Verkürzung des Intervalls von anfänglich 25ms („PAS25“) auf 10ms („PAS10“) schlägt der anfänglich noch fazilitierende Effekt der kortikospinale Erregbarkeit in eine Inhibition um. Intervalle die länger als 25ms betragen führen zu keiner anhaltenden Veränderung der Erregbarkeit (Stefan et al. 2000; Wolters et al. 2003; Ziemann et al. 2008). Ähnlich zu den bereits aufgeführten Stimulationsarten kann auch durch PAS in Abhängigkeit vom gewählten Stimulationsprotokoll ein über die Stimulation hinaus anhaltender inhibitorischer oder fazilitierender Effekt erzeugt werden (Ziemann et al. 2008).

1.2 Mechanismen von tDCS und tRNS

Bei der TES wird klassischerweise Strom über zwei angebrachten Elektroden appliziert. Bereits ein schwacher extrakraniell angebrachter Stromfluss reicht aus, um einen intrazerebralen Strom zu erzeugen, der dazu in der Lage ist, die neuronale Aktivität zu beeinflussen. In Tierstudien konnte dabei gezeigt werden, dass etwa 50% des extrakraniell applizierten Stromes durch den knöchernen Schädel in das Gehirn gelangt, wobei spätere Studien davon ausgehen, dass nur 10% des Stroms im Kortex ankommt (Rush and Driscoll 1968; Miranda, Lomarev, and Hallett 2006; Nitsche et al. 2008). Ein wichtiger Parameter bei der TES ist die Größe und die Position der Elektroden. Durch die Größe der Elektroden ändert sich die Stromdichte - je kleiner die Elektrode ist, desto mehr nimmt die Stromdichte zu. Eine große Stromdichte bei tDCS geht mit stärkeren Effekten einher (Iyer et al. 2005; Nitsche et al. 2005; Nitsche et al. 2008). Bei tDCS wird durch die Position der Elektroden zusätzlich die Richtung des elektrischen Feldes festgelegt, mit der die unter der Elektrode liegenden Neuronen stimuliert werden sollen. Die Anode ist die positiv geladene und die Kathode die negativ geladene Elektrode. Je nachdem, ob mit positiver oder negativer Polarität stimuliert werden soll, wird die entsprechende Elektrode über dem gewünschten Kortexareal appliziert, während die zweite Elektrode als Referenzelektrode dient. Dabei ist zu beachten, dass auch die Referenzelektrode biologisch aktiv ist und das Areal unter der Elektrode stimuliert wird (Priori et al. 1998; Nitsche et al. 2005). Im Gegensatz zu tDCS besitzt das Stimulationsspektrum von tRNS keine gerichtete Stromkomponente und der Tausch von Anode und Kathode hat keinen Einfluss auf das Resultat der Stimulation (Terney et al. 2008).

1.2.1 Einfluss von tDCS auf den motorischen Kortex

In der überwiegenden Mehrheit der bisher veröffentlichten Studien wurde als Stimulationsort der primäre motorische Kortex (M1) gewählt. Auch in meiner Studie ist das der Fall. Klassischerweise wird die Stimulationselektrode hierbei über M1 und die Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita platziert. Da in meiner Arbeit ausschließlich mit atDCS gearbeitet wurde, beziehen sich die folgenden Aspekte darauf.

Während der Stimulation mit tDCS werden die unter der Elektrode liegenden Neuronen stimuliert und es kommt zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials in Richtung

Depolarisation, ohne direkt ein Aktionspotenzial auszulösen. Die Verschiebung des Ruhemembranpotentials führt somit zu einer Modulation der Erregbarkeit der kortikalen Neurone und beeinflusst deren Spontanaktivität. Wird mit tDCS lange genug stimuliert, hält diese Verschiebung des Membranpotentials auch über die Dauer der Stimulation hinaus an. Ist ein nur kurz anhaltender Effekt gewünscht, scheint eine tDCS von wenigen Sekunden geeignet zu sein, wohingegen langanhaltende Effekte ab einer Stimulationsdauer von mehreren Minuten auftreten (Nitsche and Paulus 2000, 2001; Nitsche, Fricke, et al. 2003). Durch pharmakologische Studien konnte der zugrundeliegende Mechanismus von tDCS genauer untersucht und beschrieben werden. Durch die Blockade von spannungsabhängigen Ionenkanälen ist es möglich die Verschiebung des Membranpotentials während der Stimulation in Richtung Depolarisation zu blockieren. Der Langzeiteffekt über die Dauer der Stimulation hinaus kann durch eine medikamentöse Blockade der NMDA-Rezeptoren unterdrückt werden. Das lässt darauf schließen, dass der Effekt von tDCS von der Öffnung spannungsabhängiger Ionenkanäle und der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren abhängig ist. Die genannten pharmakologischen Untersuchungen werden im Diskussionsteil dieser Arbeit genauer besprochen. Zusätzlich wirkt tDCS nicht nur auf die kortikale Erregbarkeit, sondern ferner sowohl auf tiefer liegende Areale, die sich direkt unter dem stimulierten Kortexareal befinden, sowie auch auf weiter entfernte kortikale und subkortikale Hirnregionen. Es ist jedoch bisher ungeklärt, ob dies durch die direkte Stimulation durch tDCS selbst oder indirekt durch kortikosubkortikale neuronale Verbindungen passiert (Lang et al. 2005).

1.2.2 Einfluss von tRNS auf den motorischen Kortex

Während der Stimulation mit tRNS wird ein schwacher Wechselstrom appliziert, bei dem die Intensität und die Frequenz des Stroms randomisiert variieren, wobei die Stimulation biphasisch erfolgt. Wird tRNS über dem primären motorischen Kortex angewandt, hat sie einen ähnlichen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit wie für atDCS beschrieben. Eine Stimulation von mehreren Minuten kann langanhaltende Effekte erzeugen, die poststimulatorisch über eine Stunde anhalten können (Chaieb, Paulus, and Antal 2011; Terney et al. 2008; Moliadze et al. 2012; Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014). Der physiologische Mechanismus von tRNS ist Gegenstand aktueller Forschung und noch nicht ganz entschlüsselt, es bestehen jedoch mehrere Hypothesen. Eine davon ist, dass tRNS die Neuronen in einem

geringen Maße polarisiert (Deans, Powell, and Jefferys 2007). Durch die Stimulation von vielen synaptisch miteinander verbundenen Neuronen kann dies kumulativ betrachtet zu einem exzitatorischen Effekt führen (Frohlich and McCormick 2010; Reato et al. 2010). Ein weiterer möglicher Mechanismus von tRNS ist die repetitive Öffnung von spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen (Schoen and Fromherz 2008). In pharmakologischen Studien konnte durch Blockade der Na⁺-Kanälen eine fazilitierende Wirkung von tRNS unterdrückt werden, wohingegen die Blockierung von NMDA-Rezeptoren, die bei tDCS eine Rolle spielen, keinen Einfluss auf das Resultat zeigte (Chaieb, Antal, and Paulus 2015). In der Diskussion wird hierauf genauer eingegangen. Ein zusätzlicher Faktor, der der tRNS zugrunde liegt ist die stochastische Resonanz (Stacey and Durand 2000). Stochastische Resonanz bezieht sich auf das Phänomen, dass ein Signal, das zu schwach ist, um einen Schwellenwert zu überschreiten, durch ein Rauschen verstärkt wird. So kann ein unterschwelliger Reiz durch das Rauschen zu einem Reiz werden, der den Schwellenwert überschreitet und ein Aktionspotential auslöst (Moss, Ward, and Sannita 2004; Antal and Herrmann 2016).

1.3 Transkranielle Magnetstimulation zur Evaluation der motorkortikalen Erregbarkeit

Bei der TMS handelt es sich prinzipiell um ein diagnostisches Verfahren, bei dem mittels eines Magnetfeldes die Erregbarkeit der Hirnrinde vor und nach der durchgeführten tDCS- bzw. tRNS-Stimulation gemessen werden kann.

1.3.1 Methodik der Transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nichtinvasive Methode zur Stimulation des Gehirns (Barker, Jalinous, and Freeston 1985). Die Grundlagen der TMS beruhen auf dem Faradayschen Induktionsgesetz (Pascual-Leone et al. 2011). Über einen Hochstrom-Pulsgenerator wird ein Entladungsstrom in Höhe von mehreren tausend Ampère erzeugt, der durch eine Stimulationsspule fließt und dort einen kurzen magnetischen Impuls generiert, der bis zu mehreren Tesla stark sein kann (Hallett 2007; Rossi et al. 2009). Wird die Spule dabei über den Kopf gehalten kann das Magnetfeld ohne größere Abweichung das extrazerebrale Gewebe durchdringen und im Gehirn ein elektrisches Feld erzeugen. Dieses elektrische Feld ist stark genug um oberflächliche Axone zu depolarisieren und neuronale Netzwerke im Kortex

zu aktivieren (Barker and Shields 2017). Bei der TMS werden bevorzugt die Axone der parallel zur Oberfläche des Kortex liegenden Interneurone der Pyramidenbahnzellen stimuliert (Di Lazzaro and Rothwell 2014; Ziemann et al. 2015). Die Stärke und Auswirkung des elektrischen Feldes sind abhängig von der Art und Ausrichtung der verwendeten Spule, der Distanz zwischen Spule und Schädel, der Form der magnetischen Pulswelle, der Intensität, der Frequenz und dem verwendeten Stimulationsprotokoll (Lefaucheur et al. 2014). Man kann zwischen sogenannten Rundspulen und Doppelspulen unterscheiden. Rundspulen haben einen weiten Wirkradius und sind daher weniger für eine fokale Stimulation geeignet. Sie werden bevorzugt im klinischen Setting zur Diagnostik angewandt. Dagegen eignen sich Doppelspulen, welche aus zwei Rundspulen bestehen, besser für eine fokale Stimulation, da hier das stimulierte Areal meist nur wenige Quadratzentimeter umfasst (Thielscher and Kammer 2004). Die zwei Ringe der Doppelspule sind in einer Achterform so angeordnet, dass sich die zwei erzeugten Magnetfelder überlappen und in diesem Bereich circa doppelt so stark sind. Die Doppelspulen werden hauptsächlich zu Forschungszwecken verwendet (Roth et al. 2007; Deng, Peterchev, and Lisanby 2008; Salvador et al. 2009; Lefaucheur et al. 2014). Auch in dieser Studie wurde eine Doppelspule verwendet. In der stimulierten Region entsteht parallel zur Spulenebene ein Stromfluss, der genau entgegengesetzt zur Flussrichtung des Spulenflusses verläuft (Cincotta et al. 2005). Bei der Stimulation mit TMS entsteht keine Nettoladung im Gehirn, da der elektrische Strom, der in eine Richtung fließt, genau in entgegengesetzter Richtung wieder zurückfließt (Di Lazzaro and Rothwell 2014).

Es existieren verschiedene Messprotokolle, die bei der TMS angewandt werden können. Je nach Anzahl an ausgelösten Impulsen mit derselben Spule kann zwischen Einzelpulsmessungen und Doppelpulsmessungen unterschieden werden. Bei den Einzelpulsmessungen wird ein einzelner Stimulationspuls abgegeben, bei den Doppelpulsmessungen sind es zwei Impulse (Ziemann et al. 2015). Es kann sowohl der zeitliche Abstand, das sogenannte Zwischenpulsintervall (interstimulus interval, ISI) als auch die Intensität zwischen den zwei Pulsen variiert werden. Durch diese Messungen wird es möglich, Rückschlüsse auf die intrakortikale Bahnung oder Hemmung zu ziehen (Ziemann, Rothwell, and Ridding 1996; Ziemann et al. 2015). Im folgenden Teil der Abhandlung werden die in dieser Arbeit verwendeten Messprotokolle zur Bestimmung der kortikospinalen Erregbarkeit vorgestellt.

1.3.2 Motorische Reizschwellen

In der klinischen Praxis und in wissenschaftlichen Studien wird die Intensität der TMS-Impulse an die individuelle motorische Reizschwelle (motor threshold; MT) angepasst. Die MT ist definiert als die minimale TMS-Intensität, die nötig ist, um ein Schwellen-MEP im Zielmuskel auszulösen (Ziemann et al. 2015). Es kann zwischen zwei Arten von MTs unterschieden werden. Zum einen die motorische Ruheschwelle (resting motor threshold; RMT), bei der der Zielmuskel völlig entspannt ist, und zum anderen die aktive motorische Reizschwelle (active motor threshold; AMT), die während einer geringen willkürlichen Muskelanspannung des Zielmuskels erfasst wird. Die RMT wird in der Regel durch die von Rossini und Rothwell vorgeschlagenen Methode festgelegt, bei der die minimale Intensität ermittelt wird, in der 5 von 10 aufeinanderfolgenden MEPs eine Amplitude von $\geq 50 \mu\text{V}$ haben. In ähnlicher Weise wird auch die AMT bestimmt, bei der 5 von 10 aufeinander folgende MEPs eine Amplitude von $\geq 200 \mu\text{V}$ haben sollten, wobei der Muskel isometrisch mit 10 bis 20 % der vollen Muskelkraft angespannt wird (Rothwell et al. 1999; Rossini et al. 2015). Die motorische Reizschwelle hängt also von der Erregbarkeit der neuronalen Strukturen ab, höchst wahrscheinlich durch direkte Aktivierung von kortikospinalen Axonen selbst, die durch TMS aktiviert werden und so zu einem Aktionspotenzial führen (Di Lazzaro et al. 2008). Ruhende Motoneuronen benötigen einen stärkeren Stimulus als bereits aktive. Der Schwellenwert ist während der Kontraktion niedriger, da in einem kontrahierenden Muskel die spinalen Motoneurone bereits zufällig feuern und sodann durch einen Schwellenreiz aus dem Kortikospinaltrakt synchronisiert werden (Day et al. 1989). Um genaue Ergebnisse zu bekommen muss vor der Bestimmung der MT die optimale Position und Ausrichtung der Spule zur Stimulation des Zielmuskels ermittelt werden. Der niedrigste Schwellenwert für den Handbereich kann in der Regel bestimmt werden, indem die Spule im 45° Winkel zur kontralateralen Stirn ausgerichtet wird, um einen in etwa senkrecht Stromfluss zum zentralen Sulkus zu gewährleisten (Rossini et al. 2015).

Die durch die TMS erzeugten Muskelkontraktionen werden mittels Elektromyographie (EMG) in Form von motorisch evozierten Potentialen (MEP) aufgezeichnet. Dazu wird das EMG am ausgewählten peripheren Zielmuskel angebracht. Aufgrund von intrinsischen Schwankungen der neuronalen Erregbarkeit auf kortikaler und spinaler Ebene kann es zu einer erheblichen Variabilität zwischen den MEP-Amplituden kommen (Kiers et al. 1993). Daher ist es wichtig,

mehrere aufeinanderfolgende MEPs aufzuzeichnen, um eine zuverlässige Aussage für die MEP-Größe treffen zu können (Rossini et al. 2015). Diese physiologischen Störgeräusche erschweren die Ermittlung der MT (Adrian and Moruzzi 1939). Um jedoch äußere Störfaktoren zu vermeiden, sollten die Position und Orientierung der Spule konstant und der Proband im gleichen Wachheitszustand gehalten werden (Rossini et al. 2015).

1.3.3 Amplituden der motorisch evozierte Potenziale (MEP)

Die MEPs werden üblicherweise über Oberflächen Elektroden eines EMG über dem Zielmuskel aufgenommen. Eine peripher evozierte oder durch TMS ausgelöste motorische Reaktion hat unterschiedliche neurophysiologische Eigenschaften, die bei der Auswertung der MEP-Amplitude als Maß für die kortikospinale Erregbarkeit berücksichtigt werden müssen (Rossini et al. 2015). TMS löst eine Muskelzuckung aus, die stärker ist, als bei einer peripheren Nervenstimulation, da die spinalen Motoneuronen sich mehr als einmal entladen können. So entstehen MEPs die weniger synchronisiert sind, länger andauern und eine kleinere Amplitude aufweisen, als bei peripherer Stimulation (Magistris et al. 1998; Rossini et al. 1995).

Die Größe eines MEP wird normalerweise, so auch in dieser Studie, als Spitze-zu-Spitze-Amplitude (peak-to-peak), oder gegebenenfalls als Fläche unter der Kurve (area under the curve) gemessen und weist dabei einen sigmoidalen Anstieg in Abhängigkeit zur Stimulationsintensität auf (Moller et al. 2009; Devanne, Lavoie, and Capaday 1997; Ziemann et al. 2015). Eine Steigerung der neuronalen Erregbarkeit erleichtert die Aktivierung des motorischen Kortex und führt zu einer größeren MEP-Amplitude, ohne dass die Intensität des Stimulus geändert wird. Das bedeutet, dass der sigmoidale Anstieg der MEPs das Verhältnis zwischen Reizintensität und MEP-Amplitude widerspiegelt und somit den aktuellen physiologischen Zustand des Motorsystems darstellt (Rossini et al. 2015). Die Größen der MEP sind daher ein etablierter Parameter für die Quantifizierung der kortikalen Erregbarkeit vor und nach TES (Priori et al. 1998; Nitsche and Paulus 2000; Di Lazzaro et al. 2006). Da die MEP-Amplituden von Messung zu Messung, wie bereits erwähnt, intrinsischen Schwankungen unterliegen, wird der Mittelwert von mehreren nacheinander durchgeführten Messungen als aussagekräftiger Parameter für die motorkortikale Aktivität verwendet (Wassermann 2002).

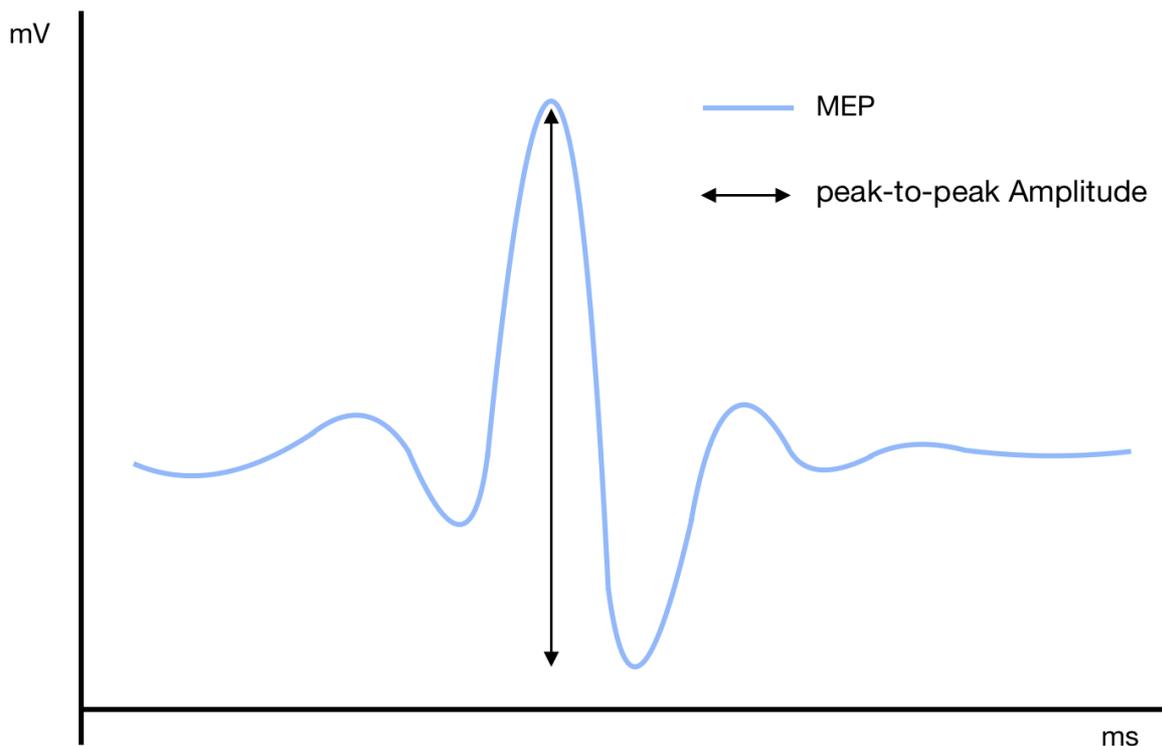


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines MEP mit peak-to-peak Amplitude

1.3.4 Input-Output-Kurve (I/O-Kurve)

Bei der Input-Output-Kurve (I/O-Kurve), auch genannt Rekrutierungskurve, handelt es sich um ein Messprotokoll, das häufig dazu verwendet wird, die kortikospinale Erregbarkeit durch TMS zu beurteilen. Gemessen wird die I/O-Kurve, indem die Amplituden der einzelnen MEPs gegen eine Reihe von verschiedenen Reizintensitäten aufgetragen wird. Die Rekrutierungskurve beschreibt dadurch die Input-Output-Eigenschaften des kortikospinalen Systems und ist eine sensible Messung zur Erfassung der Veränderung der Erregbarkeit des neuronalen Systems (Moller et al. 2009). Die Steigung der Rekrutierungskurve hängt nach aktuellen Erkenntnissen wahrscheinlich mit der Stärke der kortikospinalen Projektionen zusammen (Chen et al. 1997). Die Zunahme an Höhe und die Geschwindigkeit des Anstiegs der MEP-Amplituden bei Applikation von TMS-Impulsen mit kontinuierlich ansteigender Intensität, lassen Rückschlüsse auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex, aber auch auf die Anzahl der kortikal erregbaren Zellen zu. Der Anstieg der MEPs kommt unter anderem durch die vermehrte Rekrutierung von kortikalen Neuronen durch den TMS-Stimulus, eine größere Anzahl von aktivierten Motoneuronen und die Synchronisation derer Entladungen (Magistris et al. 1998). In der Rekrutierungskurve zeigt sich bei niedriger TMS-Intensität ein flacher Verlauf, der dann in

einen steilen Anstieg übergeht. Bei höheren TMS-Intensitäten kommt es zur Sättigung der Kurve und es entsteht ein Plateau und man spricht daher von einem sigmoidalen Verlauf der Kurve (Devanne, Lavoie, and Capaday 1997).

1.3.5 Doppelpulsmessungen

Bei diesen Messprotokollen werden über die Spule zwei Impulse von unterschiedlicher Intensität abgegeben. Der erste Impuls ist der sogenannte Konditionierungsimpuls (KS). Dieser ist unterschwellig und ruft kein MEP hervor. Der dem KS folgende Impuls, der sogenannte Testimpuls (TS), ist überschwellig und löst ein MEP aus. Die Zeit zwischen dem KS und TS wird auch als Interstimulusintervall (ISI) bezeichnet und je nachdem, wie viel Zeit zwischen dem KS und TS liegt, kommt es zu unterschiedlichen Auswirkungen. Liegt zwischen den beiden Pulsen ein ISI von 1 bis 6 ms, so kommt es zu einer Inhibition mit Abnahme der MEP-Amplitude, bekannt als Kurzintervall intrakortikale Inhibition (short interval intracortical inhibition; SICI). Bei einem größeren ISI von 7 bis 30 ms zwischen den Impulsen entsteht eine facilitierende Wirkung und die Amplitude der MEPs nimmt zu, bekannt als intrakortikale Fazilitation (intracortical facilitation; ICF) (Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996a; Ziemann et al., 1996b; Wagle-Shukla 2009). SICI und ICF liegen unterschiedliche Mechanismen mit Beteiligung von neuronalen Netzwerken des primären motorischen Kortex zugrunde, wobei ICF wahrscheinlich das Nettoergebnis einer überwiegenden Bahnung bei gleichzeitig schwacher Inhibition ist (Kujirai et al. 1993; Ziemann, Rothwell, and Ridding 1996; Hanajima et al. 1998). Je nach verwendetem Untersuchungsprotokoll wird für den KS eine Intensität von 60 bis 80 % der RMT gewählt. Für den TS wird üblicherweise die Intensität so gewählt, dass ein MEP mit einer Amplitude von circa 1 mV induziert wird (Kujirai et al. 1993; Di Lazzaro et al. 1998; Ziemann, Rothwell, and Ridding 1996). Aufgrund der intrinsischen MEP-Variabilität sollte jedes ISI mindestens 8 mal, wenn möglich in randomisierter Reihenfolge, abgeleitet werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten (Siebner 2007: 172).

1.4 Messen der TES-Nacheffekte

Die Nacheffekte von TES können auf verschiedene Arten quantifiziert werden. Die häufigste hierzu verwendete Methode ist die Darstellung mittels EMG aufgezeichneter MEPs. Über TMS

wird der primäre Motorkortex stimuliert und über die spinalen Motoneuronen wird die Erregung weiter in die peripheren motorischen Axone zur motorischen Endplatte geleitet, woraufhin im Zielmuskel eine Kontraktion ausgelöst wird. Mit Hilfe von über dem Muskel angebrachten Oberflächenelektroden kann dann ein MEP abgeleitet werden (Barker, Jalinous, and Freeston 1985; Rossini et al. 1994). So kann die motorische Antwort des korrespondierenden Zielmuskels des über TMS stimulierten Gehirnareals aufgezeichnet und digitalisiert werden. Die Amplituden der resultierenden MEPs stellen die Erregbarkeit des Motorsystems dar. Um die Veränderungen, die durch die TES erzeugt werden, zu erfassen, werden vor der Stimulation MEPs aufgezeichnet, welche als sogenannte Baseline bezeichnet werden. Die Baseline wird dann mit den poststimulatorisch aufgezeichneten MEPs verglichen (Nitsche and Paulus 2000). Auch in dieser Studie wurde mittels TMS die Auswirkung der TES quantifiziert.

Die in den Verhaltenswissenschaften am häufigsten verwendete Methode ist eine Messung über Verhaltensstudien, bei denen der Einfluss von TES auf ein bestimmtes Verhalten (z.B. kognitive Leistungsfähigkeit) hin untersucht und mit einer Scheinstimulation verglichen wird. Es können jedoch auch Methoden angewandt werden, um den Effekt von TES auf das Gehirn direkter nachzuweisen, was v.a. die Domäne der systemischen Neurowissenschaften ist. TES kann dazu in Verbindung mit TMS, funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) und Elektroenzephalografie (EEG) verwendet werden, um die kortikale Erregbarkeit vor und nach der Stimulation zu erfassen (Thair et al. 2017). Das fMRI kann genutzt werden, um die aktiven Hirnareale von spezifischen Verhaltensaufgaben darzustellen. TES kann dann genutzt werden, um diese Areale zu stimulieren und mittels fMRI können gegebenenfalls die Effekte der Stimulation dargestellt werden (Meinzer et al. 2014). Zudem kann TES mit einem EEG kombiniert werden, welches eine höhere zeitliche Auflösung als die fMRI hat. Im Vergleich zu TMS besitzt das EEG eine höhere räumliche Auflösung (Schestatsky, Morales-Quezada, and Fregni 2013).

1.5 Sicherheit des Verfahrens

Bei der TES und TMS handelt es sich um sichere Verfahren, die bereits seit Jahren im Einsatz sind. Die unterschiedlichen Protokolle wurden an über 3000 Probanden in unterschiedlichen Laboren weltweit getestet und es konnten keine gravierenden Nebenwirkungen festgestellt

werden (Nitsche, Liebetanz, et al. 2003). Es können jedoch leichte, vorübergehende Nebenwirkungen auftreten. Hierzu zählt unter anderem eine Reizung der Kopfhaut während der Stimulation, die zu einem Gefühl von Kribbeln oder Ziehen sowie anschließender flüchtiger Rötung der Haut unter der Elektrode führen kann. Werden die Schwammelektroden vor der Stimulation in Kochsalzlösung getränkt, können diese Effekte minimiert werden (Palm et al. 2014). Weitere mögliche Nebenwirkungen sind leichte Kopfschmerzen, geringe Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, akute Stimmungsschwankungen und Übelkeit (Poreisz et al. 2007; Brunoni et al. 2011; Thair et al. 2017). Eine sichere Anwendung konventioneller TES ist gewährleistet, wenn die Stromstärke unter 4 mA liegt und nicht länger als 60 Minuten pro Tag stimuliert wird (Antal et al. 2017). Es wurden bereits mehrere Studien zur Evaluation der Sicherheit der tDCS durchgeführt aber da es sich bei tRNS um ein relativ neues Verfahren handelt, existieren bisher keine größeren Studien zur Sicherheit von tRNS (Nitsche, Liebetanz, et al. 2003; Iyer et al. 2005; Bikson et al. 2016; Antal et al. 2017). Da tRNS jedoch mit den gleichen Sicherheitsvorschriften wie tDCS angewandt wird, welche von Nitsche et al. etabliert wurden, kann auch hier von einem sicheren Verfahren ausgegangen werden (Terney et al. 2008; Nitsche, Liebetanz, et al. 2003). Ein Vorteil der tRNS ist, dass die Anwendung zu weniger Hautsensationen und Irritationen führt, als die tDCS (Fertonani, Ferrari, and Miniussi 2015). Auch bei der TMS handelt es sich um ein vielfach erprobtes und sicheres Verfahren, wobei aber auch hier vorübergehende Nebenwirkungen wie Kopf- und Nackenschmerzen auftreten können (Rossi et al. 2009). Es wird jedoch angenommen, dass diese Nebenwirkungen weitgehend auf Muskelverspannungen zurückzuführen sind, welche entweder durch die Stimulation selbst oder durch die bei längeren Protokollen eingenommene Körperhaltung verursacht werden (Machii et al. 2006).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Psychische Erkrankungen führen trotz moderner Behandlungsmethoden oft zu einer erheblichen Verminderung der Lebensqualität. Eine mögliche Mitursache und maßgebend für die Ausprägung von psychiatrischen Erkrankungen ist die mangelnde Erregbarkeit bzw. Unterfunktion bestimmter Kortexareale. Innerhalb der letzten Jahre wurden daher mannigfaltige Behandlungsmethoden entwickelt, die zu einer Verbesserung dieser Fehlfunktion des Kortex führen sollen. Bei diesen Verfahren handelt es sich um eine

schmerzlose, transkranielle und nicht-invasive Stimulation des Gehirns. Allerdings sind bisher viele Fragen zur Effektivität der Stimulation in Abhängigkeit zum verwendeten Protokoll, der Stimulationsintensität und der Stimulationsdauer nicht ausreichend beantwortet. Diese Lücke soll mit dieser Studie zumindest ein Stück weit geschlossen werden, um die gewonnenen Erkenntnisse langfristig für die Verbesserung der therapeutischen Stimulationen einsetzen zu können.

In bereits veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, dass tRNS einen vergleichbaren Langzeiteffekt auf die kortikospinale Erregbarkeit induzieren kann, wie die tDCS (Nitsche et al. 2008; Moliadze, Antal, and Paulus 2010a; Chaieb, Paulus, and Antal 2011; Moliadze et al. 2012; Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014; Ho, Taylor, and Loo 2015). Es fehlen jedoch weitere Arbeiten, die unterschiedliche Stimulationsprotokolle direkt miteinander vergleichen, um die Effizienz der verschiedenen Methoden besser beurteilen zu können. Ziel der Studie ist es zu untersuchen, welche methodischen Faktoren spezifisch die Anwendung der tDCS und tRNS begünstigen oder erschweren und wie diese Faktoren zusammenhängen. Hierzu sollen die Auswirkungen der beiden unterschiedlichen Stimulationsarten in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer untersucht werden. Dadurch soll ein Beitrag dazu geleistet werden, besser zu verstehen, welche Verfahren für die Behandlung von Patienten am effektivsten und verträglichsten sind, um auf dieser Basis wirkungsvolle Stimulationsprotokolle entwickeln zu können.

Es werden folgenden Hypothesen formuliert:

- 1) Beide Verfahren werden die motorkortikale Erregbarkeit im Sinne einer Erhöhung der MEP Amplitude nach Stimulation verändern.
- 2) tRNS ist effektiver als tDCS, da bei der tRNS im stimulierten motorischen Kortex weniger Gegenregulationsmaßnahmen durch die Stimulation mittels Strom zu erwarten sind.
- 3) Die Stimulationsdauer wird die Nacheffekte der tDCS und tRNS beeinflussen, wobei, basierend auf Vorarbeiten, angenommen wird, dass 13min tDCS und 7min tRNS am effektivsten ist.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienteilnehmer

Insgesamt nahmen 15 gesunde Probanden, davon 10 Frauen, in der Studie an insgesamt 90 experimentellen Sitzungen teil. Das Durchschnittsalter betrug 23 Jahre ($\pm 2,96$). Vor der ersten Sitzung wurde jeder Proband mündlich und schriftlich über das Verfahren, die transkranielle Magnetstimulation mit Ableitung des motorischen Summenantwortpotentials des ersten M. interosseus dorsalis der rechten Hand, sowie die beiden Stimulationsverfahren der transkraniellen Gleichstrom- und Rauschstrombehandlung aufgeklärt. Es erfolgte sowohl ein Ausschluss möglicher Kontraindikationen, als auch eine Aufklärung über eventuell auftretende unerwünschte Wirkungen (siehe unten). Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden biographische und soziodemographische Daten, vorbestehende oder akute Erkrankungen und weitere mögliche Ausschlusskriterien abgefragt. Die Händigkeit wurde über das Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) erfasst. Bei Probanden mit positiver Raucheranamnese wurde der Fagerström-Test zur Nikotinabhängigkeit durchgeführt (Heatherton et al. 1991).

2.1.1 Aufklärung der Probanden

Jeder Proband wurde aufgeklärt über:

- Hintergrund des Forschungsvorhabens und Ziele der Studie
- Die verwendeten Untersuchungsmethoden
- Ablauf der Untersuchung
- Mögliche unerwünschte Wirkungen und gesundheitliche Auswirkung der Untersuchung
- Versicherungsschutz
- Schweigepflicht und Datenschutz
- Einwilligungserklärung

Die Einwilligungserklärung wurde nach erfolgter Aufklärung mit ausreichender Bedenkzeit vor Beginn der Untersuchungen sowohl vom Studienteilnehmer als auch einem Studienarzt

unterschrieben. Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer darauf hingewiesen, dass die Messungen nicht durchgeführt werden können falls ein akuter Infekt, Schlafmangel oder vorheriger Alkohol- oder Drogenabusus/abhängigkeit bestehen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Durch oben genannten Fragebogen wurden Probanden, die nicht für die Studie geeignet waren, ermittelt und ausgeschlossen. Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss an der Teilnahme:

- Alter jünger als 18 oder älter als 65 Jahre
- Schwangerschaft
- Einwilligungsfähigkeit nicht gegeben
- Linkshändigkeit
- Bestehende psychische Erkrankungen
- Missbrauch von Drogen, Medikamenten und/oder Alkohol zum Zeitpunkt der Studie
- Schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese
- Hinweise auf strukturelle Schädigung der Basalganglien oder des Hirnstammes
- Elektronische oder metallische Implantate jeglicher Art
- Maligne Erkrankungen, auch in der Vorgeschichte
- Schwere aktive Infektionskrankheiten
- Chronische und systemische Hauterkrankungen
- Schwere internistische Erkrankungen
- Schwere neurologische Erkrankungen

Die Probanden wurden dazu aufgefordert das Auftreten von Nebenwirkung während oder nach der Messung sofort dem Studienarzt zu melden.

Im Rahmen des erforderlichen Datenschutzes wurden die gemessenen Daten bereits verschlüsselt (pseudonymisiert) gespeichert und anschließend, weiterhin pseudonymisiert, ausgewertet. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München hat die Studie geprüft und genehmigt (Laufende Nummer 54-14).

Bei 10 der gemessenen Probanden wurden alle Untersuchungen vom Verfasser selbst durchgeführt, die Messungen der restlichen 5 Probanden wurden von einem geschulten Arzt

erhoben. Die einzelnen Probanden wurden jeweils von nur einer Person gemessen. Die Auswertung aller erhobenen Daten der 15 Studienteilnehmer erfolgte durch den Verfasser.

2.2 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

2.2.1 Versuchsablauf und Zeitpunkt der Versuche

Jeder Proband nahm an 6 randomisierten Sitzungen teil. Der Ablauf der Versuchsprotokolle war hierbei bis auf die Stimulationsart und die Stimulationsdauer identisch. Es fanden pro Proband 3 Sitzungen mit tDCS sowie 3 Sitzungen mit tRNS statt. Dabei erfolgte jeweils eine Stimulation mit 7, 13 und 20 Minuten Stimulationsdauer. Insgesamt wurden somit an 15 Probanden insgesamt 90 Versuche durchgeführt. Jeder Versuch hatte einen zeitlichen Umfang von circa 120 bis 150 Minuten.

Eine Randomisierungsliste wurde vor Beginn der Studie mittels Random.org (Randomness and Integrity Services Ltd) erstellt.

Da die Ergebnisse neuroplastischer Untersuchungen des Gehirns unter anderem vom zirkadianen Rhythmus beeinflusst werden, erfolgten alle 6 Messungen eines Probanden circa zur gleichen Uhrzeit, um diesen Einfluss geringstmöglich zu halten (Sale, Ridding, and Nordstrom 2007). Zwischen zwei aufeinander folgenden Versuchen eines Probanden wurde ein Zeitabstand von mindestens einem Tag eingehalten.

2.2.2 Versuchsvorbereitung

Während der Versuche saßen die Probanden, frontal auf ein Fenster blickend, mit entspannter Körperhaltung auf einem Sessel mit leicht zurückgelehnter Rücken- und Kopflehne. Der linke Arm wurde auf der Armlehne des Sessels abgelegt, der rechte Arm wurde, zusätzlich mit einem Kissen gepolstert, auf der Armlehne platziert. Die Probanden wurden darum gebeten während den Messungen nicht zu sprechen und so weit möglich Bewegungen zu vermeiden. Die Augen sollten nicht über einen längeren Zeitraum geschlossen werden, um den Wachheitsgrad nicht zu verändern und generell sollte die Muskulatur weitest möglich entspannt werden. Metallene Gegenstände wie Schmuck, Gürtel oder Uhren wurden vom Probanden entfernt. Um eventuelle Störsignale der Messgeräte zu vermeiden, wurden

zusätzlich alle nicht benötigten elektronischen Geräte, wie beispielsweise Handys, abgeschaltet und in weiter Entfernung abgelegt.

2.2.3 Oberflächen-Elektromyographie

Die Methode der Oberflächen-Elektromyographie (EMG) wurde verwendet, um das motorische Summenaktionspotential in einem Muskel zu messen. Mittels Oberflächen-EMG wurden die transkraniell hervorgerufenen Muskelbewegungen über auf der Hautoberfläche angebrachte Elektroden, als motorisch evozierte Potenziale (MEP) aufgezeichnet.

Hierbei wurde das motorische Summenaktionspotential über dem Muskulus interosseus dorsalis (FDI) zwischen Daumen und Zeigefinger der rechten Hand abgeleitet. Dazu wurde jeweils eine Elektrode direkt über der prominentesten Stelle des Muskelbauches und eine Elektrode peripher an der Phalanx proximal des rechten Zeigefingers angebracht. Als Erdung diente eine angefeuchtete Manschettenelektrode am ipsilateralen Unterarm.

Vor dem Anbringen der Elektroden wurde die Haut mittels Peeling und Desinfektionsmittel gereinigt. Die Elektroden wurden mit medizinischem Klebeband fixiert. Um den Widerstand zwischen Elektrode und Haut so gering wie möglich zu halten wurde über eine Spritze Elektro-Gel appliziert.

Zur Vermeidung von Artefakten und Störsignalen wurden die Probanden angewiesen, die Hand und den Arm so locker und entspannt wie möglich zu platzieren und nicht zu bewegen. Überwacht wurde dies während der Messungen über das Monitoring, das in Echtzeit sowohl das stimulierte motorische Summenaktionspotential, als auch in Phasen zwischen den Stimulationen die Ruheaktivität der Muskulatur anzeigte. Bei Auftreten von Anspannung ließ sich dabei spontane Muskelaktivität nachweisen und die Probanden wurden erneut dazu angehalten, die Muskulatur zu entspannen.

Die Rohsignale wurden über einen Digitimer D360 (Digitimer Ltd, UK) verstärkt, im 2 Hz bis 3 kHz-Intervall bandpassgefiltert und dann über einen CED 1401 Analog-Digital-Wandler (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge UK) mit einer 5 kHz Digitalisierungsrate digitalisiert. Die Aufzeichnung der Signale erfolgte mit dem Programm Signal Software (Version 5.08, Cambridge Electronic Design, Cambridge UK).

2.2.4 Transkranielle Magnetstimulation

Zur Quantifizierung der motorkortikalen Erregbarkeit des linken primären motorischen Kortex (M1) wurde mit der Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) vor und nach der transkraniellen Elektrostimulation (TES (hier tDCS oder tRNS)) motorisch evozierte Potentiale (MEPs) aufgezeichnet. Die Magnetspule wurde vom Versuchsleiter bei allen Messungen tangential zum Schädel, oberhalb des linken motorischen Kortexes (M1) gehalten. Der Griff der Spule, von der mittleren Sagittalebene aus gesehen, zeigte im 45-Grad-Winkel nach dorsolateral, was zu einem posterior-anterior gerichteten Stromfluss führte. Dabei stand der Versuchsleiter hinter dem sitzenden Probanden. Hilfsmittel zur Fixierung der Spule wurden nicht verwendet. Bei den eingesetzten Instrumenten handelte es sich um eine fokale Magnetspule, eine achtförmige Doppelspule (70 mm The Magstim Company Ltd, UK) und einen Magstim Bistim² (The Magstim Company Ltd, UK).

2.2.5 Platzierung der Stimulationsspule über dem motorischen Kortex

Vor Beginn der ersten Messungen musste zunächst der optimale Stimulationspunkt oberhalb von M1 gefunden werden. Bei den vorliegenden Messungen wurde das kortikale Handareal stimuliert und der optimale Stimulationspunkt gesucht, um den FDI fokal zu stimulieren, wobei das Stimulationsareal ungefähr 1 cm anterior und 4-5 cm lateral vom Vertex des knöchernen Schädels liegen sollte. Die Schädeloberfläche wurde so lange durch langsames und vorsichtiges Verschieben der Stimulationsspule abgesucht, bis ein überschwelliger transkranieller Stimulus im FDI ein stabiles MEP auslöste. Da auch die Ausrichtung der Spule einen Einfluss auf die Wirkung des transkraniellen Stimulus hat, wurde diese durch Drehen und Feinjustieren so lange angepasst bis eine stabile Aufzeichnung von ausreichend großen MEPs möglich war. Die Position der Spule wurde mit einem wasserfesten Stift auf der Kopfhaut markiert, damit für alle folgenden Messungen eines Versuches die Spule identisch positioniert werden konnte. Der optimale Stimulationspunkt wurde bei jeder Sitzung neu und individuell bestimmt.



Abbildung 3: a) Position der EMG Elektroden b) Position der Stimulationsspule (Beispiele zur Visualisierung)

2.2.6 Messparameter und Versuchsdurchführung

In den durchgeführten TMS Messungen kamen sowohl Einzelpuls- als auch Doppelpulsmessungen zum Einsatz. Die TMS-Pulse wurden in jeder Einzelmessung im Abstand von 5 Sekunden (0,2 Hz) ausgelöst. Das Versuchsprotokoll war bei allen Studienteilnehmern identisch und wird im Folgenden genauer beschrieben.

2.2.7 Bestimmung der Pulsintensität

2.2.7.1 Bestimmung der 1 mV-Intensität (S1mV)

Bei der 1mV-Intensität (S1mV) handelt es sich um die Reizstärke des Stimulators, die benötigt wird, um MEPs mit einer Amplitude von 1mV ($\pm 0,3$ mV) zu erzeugen. Die Reizstärke wird in Prozent angegeben, wobei 100 % der maximalen Entladungsspannung des verwendeten Gerätes entspricht. Da die S1mV zu einem gewissen Umfang interindividuell variiert, wurde die S1mV bei allen Probanden vor jeder Sitzung neu bestimmt. Zur Bestimmung der S1mV wurde zunächst mit einer niedrigen Reizstärke begonnen, die dann in kleinen Schritten gesteigert wurde, bis stabile Potentiale im Bereich von 1 mV aufgezeichnet werden konnten.

2.2.7.2 Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT)

Die motorische Ruheschwelle (RMT) stellt die Erregbarkeitsschwelle dar, wobei bei mindestens 5 von 10 aufeinanderfolgenden Impulsen eine Amplitude von $\geq 50 \mu\text{V}$ erzeugt werden kann (Rothwell et al. 1999). Zur Bestimmung der RMT wurde, ausgehend von einem überschwelligem Stimulationsreiz, die Reizstärke in 1 % Schritten gesenkt, bis die minimale Reizstärke zur Auslösung der motorischen Ruheschwelle gefunden werden konnte. Wie bei der S1mV wurde die RMT bei allen Probanden vor jeder Sitzung neu bestimmt.

Da für die Einzelpuls- und Doppelpulsmessungen verschiedene Stimulations-Modi verwendet wurden, musste die S1mV und die RMT für jeden der beiden Modi einzeln bestimmt werden.

2.2.8 Verwendete Stimulations-Modi

Der Magstim BiStim² gab über zwei synchronisierte Stimulatoren einen dualen Stimulusimpuls ab. Der erste Impuls wurde zum Zeitpunkt des Triggers abgegeben und der zweite Impuls folgte in einem voreingestellten zeitlichen Abstand. Im Einzelpulsmodus wird der Master-Stimulator alleine getriggert und es geht keine Energie über das BiStim Modul verloren, so dass hier die RMT und S1mV niedriger sind als im Doppelpulsmodus, in dem „Master“ und „Slave“-Stimulator beide getriggert werden und Energie über das BiStim Modul verloren geht.

2.2.9 Verwendete TMS-Messprotokolle

Nachdem die S1mV und die RMT für oben genannte Modi ermittelt wurden, wurden folgende TMS-Messprotokolle durchgeführt.

2.2.9.1 Verwendete Einzelpulsmessungen

Als Baseline wurden 40 aufeinander folgende Einzelimpulse mit dem standardisierten Protokoll im Einzelpulsmodus mit der Stimulationsintensität der S1mV vor der TES aufgezeichnet. Die mit der Signal Software aufgezeichneten Impulse wurden dem Probanden und der Stimulationsart- und Dauer zugeordnet als „BASELINE_MEP40“ gespeichert.

Nach der TES wurden insgesamt 8 MEP Messungen, zu den Zeitpunkten 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min und zuletzt bei 60 min nach TES durchgeführt. Es wurden jeweils 20 Impulse im Einzelpulsmodus mit der Stimulationsintensität der vor der TES bestimmen S1mV, auch hier mit standardisiertem Protokoll, gemessen. Der genaue Zeitpunkt der einzelnen Messungen wird im Versuchsprotokoll aufgezeigt (siehe Abschnitt 2.2.11 „Zusammenfassung der Versuchsprotokolle“).

2.2.9.2 Messung der I/O-Kurve

Die I/O-Kurve besteht aus einem Messprotokoll mit stufenweisem Anstieg der Stimulationsstärke. Ausgehend von der RMT wurden zuerst 7 MEPs mit 90 % RMT-Intensität aufgezeichnet, nach 10 s Pause ohne Stimulationsabgabe erfolgte eine Steigerung der Stimulationsintensität auf 110 % der RMT-Intensität, womit sodann erneut 7 MEPs stimuliert wurden. Anschließend erfolgte nach erneuten 10 s Pause ohne Stimulationsabgabe eine erneute Steigerung der Stimulationsintensität auf 130 % der RMT-Intensität, womit wiederum 7 MEPs induziert wurden. Insgesamt wurden somit 21 MEPs aufgezeichnet. Die I/O-Kurve wurde vor der TES als Baseline-Messung und 25 min nach der TES jeweils im Einzelpulsmodus aufgezeichnet.

2.2.9.3 Messung von SICI/ICF

Beim Verfahren der SICI/ICF-Messung wurde vor dem überschwelligen Teststimulus ein unterschwelliger konditionierender Stimulus ausgelöst. Je nach zeitlichem Abstand sollte somit ein inhibitorischer oder ein fazilitatorischer Effekt erzielt werden. Der konditionierende Stimulus wurde mit einer Intensität von 80 % der RMT-Intensität festgelegt und der Teststimulus erfolgte mit der S1mV-Intensität. Insgesamt wurden 65 randomisierte Impulse gemessen. Davon waren 15 Impulse nur der Testimpuls ohne konditionierenden Stimulus. Die restlichen 50 Impulse wurden jeweils mit 10 Impulsen für SICI-Messungen mit Impulsintervallen von 2ms und 3ms und ICF-Messungen mit Impulsintervallen von 7 ms, 9 ms und 12 ms verwendet. Die SICI/ICF Messung wurde als Baseline-Messung vor der TES sowie erneut 15 min nach der TES aufgezeichnet.

2.2.10 Verwendete Transkranielle Elektrostimulation

Bei der transkraniellen Elektrostimulation handelt es sich um ein etabliertes, schmerzfreies und nichtinvasives Verfahren zur Elektrostimulation des Gehirns. Über auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden wird ein Stromfluss erzeugt, der die kortikale Erregbarkeit und neuronale Aktivität verändert. Je nach Art und Dauer der Stimulation kann auch über die Stimulationszeit hinaus ein anhaltender Effekt bis zu mehreren Stunden festgestellt werden. Zur Applikation von TES wurden zwei Schwammelektroden (35 cm², 7 x 5 cm), zur Senkung des Hautwiderstandes und zur Prävention von Hautläsionen, in 0,9 %-NaCl Lösung getränkt und mit Gummibändern rutschfest an der Hautoberfläche angebracht (Palm et al. 2014). Eine der beiden Elektroden wurde über dem linken M1 über dem repräsentierenden Areal des rechten FDI befestigt, auf dem zuvor auch die TMS-Spule platziert wurde. Dabei wurde eine Strecke von 2,5 cm im 45 ° Winkel nach dorso-lateral gemessen und die Elektrode mittig über dieser Position angebracht, da dort der Mittelpunkt der TMS-Spule liegt. Die zweite Elektrode wurde über der kontralateralen Orbita angebracht. Zur Applikation der TES wurde ein DC-Stimulator Plus (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Germany) verwendet. Die Stimulationsstärke betrug bei allen Versuchen 1 mA und wurde jeweils über 7, 13 und 20 min appliziert, wobei die Fade-in und Fade-out Zeit bis zum Erreichen der vollen Stromapplikation 15 Sekunden betrug. Bei den vorliegenden Messungen wurden die folgenden zwei Arten von TES verwendet.

2.2.10.1 Anodale transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der anodalen tDCS liegt die Anode über dem primär motorischen Kortex (M1) und es besteht ein konstanter Gleichstrom zwischen Anode und Kathode.

2.2.10.2 Hochfrequente transkranielle Rauschstromstimulation

In diesem Stimulationsmodus wird 1280-mal in der Sekunde (Abtastrate 1280 Samples/s) randomisiert ein neuer Strompegel erzeugt. Die Zufallszahlen unterliegen einer Normalverteilung. Das Rauschsignal enthält alle Frequenzen bis zur Hälfte der Abtastrate, d.h. maximal 640 Hz. Da vorliegend die Einstellung „high frequency (hf)“ verwendet wurde, ergab

2.2.11 Zusammenfassung der Versuchsprotokolle

Insgesamt betrug die Dauer der Messungen pro Sitzung 120 bis 150 Minuten. Da in der ersten Sitzung die Aufklärung und das Ausfüllen der Fragebögen stattfanden wurden für die erste Sitzung ungefähr 30 Minuten mehr Zeit beansprucht.

Nur in der ersten Sitzung erfolgten:

- Aufklärung des Probanden
- Ausschluss von Kontraindikationen
- Unterzeichnen der Einwilligungserklärung sowohl durch den Probanden als auch durch den Studienarzt
- Beantworten der Fragebögen
- Händigkeitstestung durch das Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)
- Datenerhebung zur Nikotinabhängigkeit nur bei Rauchern durch den Fagerström-Test (Fagerstrom and Schneider 1989)

In allen 6 Sitzungen erfolgten:

- Reinigung und Entfettung des rechten Handrücken durch Peeling und Desinfektion
- Anbringen der Elektroden für die Elektromyographie des rechten FDI
- Suche des besten TMS Stimulationspunktes am linken motorischen Kortex
- Ermittlung der 1mV-Intensität (S1mV)
- Ermittlung der RMT
- 40 Baseline MEPs prä TES
- 65 SICI/ICF MEPs prä TES
- 21 MEPs I/O prä TES
- Anbringen der Elektroden für die TES
 - o Stimulation mit anodaler tDCS für jeweils 7, 13 oder 20 Minutenoder
 - o Stimulation mit tRNS für jeweils 7, 13 oder 20 Minuten
- Entfernen der TES Elektroden
- 20 MEPs 0 Minuten post TES
- 20 MEPs 5 Minuten post TES
- 20 MEPs 10 Minuten post TES
- 65 SICI/ICF MEPs post TES

- 20 MEPs 20 Minuten post TES
- 21 MEPs I/O post TES
- 20 MEPs 30 Minuten post TES
- 20 MEPs 40 Minuten post TES
- 20 MEPs 50 Minuten post TES
- 20 MEPs 60 Minuten post TES

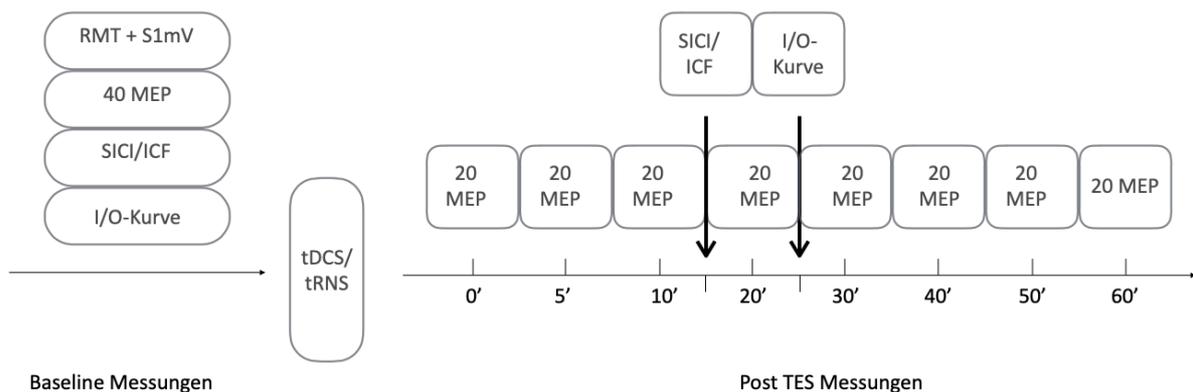


Abbildung 5: Graphische Übersicht des verwendeten Stimulationsprotokolles

2.3 Power-Planung für die MEP Messungen im Verlauf

Mittels G*Power 3.1.9.2 (Faul et al. 2007) ergibt sich für ein RM-ANOVA Ansatz mit einer Gruppe und 9 Messzeitpunkten für die MEP Analysen unter Annahme einer moderaten Effektstärke $f = 0,25$, einer $\alpha = 0,05$ und einer Power von $1-\beta = 0,80$ bei einer Korrelation zwischen den wiederholten Messungen von 0,5, so dass eine Stichprobengröße von 15 für Innersubjektvergleiche erforderlich ist, sofern jede Messung einzeln betrachtet wird.

2.4 Statistik und Auswertung

Die mittels SIGNAL aufgezeichneten Daten wurden nach der Sitzung manuell im offline-Modus mit dem Programm NewCursor (Institute of Neurology, London, UK) ausgewertet. Um die Amplitudengröße der MEPs zu bestimmen, wurde der Bereich vom größten bis zum kleinsten Umschlagspunkt (Peak-to-Peak Messung) von Einzel- und Doppelpulsmessungen ermittelt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS Version 25 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA), wobei das Signifikanzniveau für alle statistischen Analysen als $\alpha = 0,05$ festgelegt wurde.

Die RMT, S1mV und MEP Amplituden der Baseline wurden mittels Varianzanalyse bei wiederholten Messungen (RM-ANOVA) verglichen, wobei ein 6-Stufen-Innersubjektfaktor „EXPERIMENT“ verwendet wurde, um auf Unterschiede zwischen den einzelnen Sitzungen zu testen.

Basierend auf der unter 2.3. dargestellten Powerplanung wurden für jedes Experiment separate RM-ANOVAs mit dem innerindividuellen Faktor "ZEITVERLAUF" (Baseline, 1 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min und 60 min) durchgeführt. Ferner wurden die Nachstimulationsperioden in jeweils einen "frühen" (1 min, 5 min, 10 min, 20 min und 30 min) und "späten" (40 min, 50 min und 60 min) Zeitraum unterteilt (es wurden für die beiden Perioden die Mittelwerte der genannten Einzelmesspunkte berechnet) und die RM-ANOVAs (Baseline, früher Zeitraum, später Zeitraum) wiederholt. Schließlich erfolgten noch RM-ANOVAs Baseline vs. den Mittelwerten aller Post-TES Stimulationspunkte (Baseline, Mean-Post). Im Fall eines signifikanten Haupteffekts wurde ein post-hoc LSD Tests (geschätzte Randmittel) ohne Anpassung des Konfidenzintervalls durchgeführt, um die verschiedenen Zeitabstände im Vergleich zur Baseline zu vergleichen.

Für die Input-Output-Kurve wurden RM-ANOVAs mit den innerindividuellen Faktoren "ZEIT" (vor und nach Intervention) und "INTENSITÄT" (90 %, 110 %, 130 %) durchgeführt.

Für die Doppelpulsmessungen (SICI/ICF) wurden RM-ANOVAs mit den innerindividuellen Faktoren "ZEIT" (vor und nach Intervention) und "ISI" (Baseline, 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12ms) durchgeführt.

Der Mauchly-Test auf Sphärizität wurde verwendet, um die Annahme der Sphärizität zu prüfen und es wurde bei Verletzung der Sphärizität (Mauchly Test $p < 0,05$) die Greenhouse-Geisser Korrektur angewandt. In den Tabellen sind die Daten \pm Standardabweichung (SD) angegeben und in den Abbildungen zeigen die Fehlerbalken den Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

3. ERGEBNISSE

3.1 Baseline Eigenschaften

An der vorliegenden Studie nahmen 15 gesunde Probanden (10 weiblich, alle rechtshändig, Altersdurchschnitt: $23,93 \pm 2,96$) an insgesamt 90 experimentellen Sitzungen teil. Die RMT ($F_{(5, 70)} = 0,586$, $p = 0,710$), S1mV ($F_{(5, 70)} = 0,501$, $p = 0,775$) und Baseline MEP-Amplituden ($F_{(2,84; 39,69)} = 1,052$, $p = 0,378$) unterschieden sich nicht in allen sechs Experimenten.

<u>Variable</u>	<u>Werte</u>
Geschlecht (männlich : weiblich)	5 : 10
Raucher (ja : nein)	4 : 11
Händigkeit (nicht rechts : rechts)	0 : 15
Alter	$23,93 \pm 2,96$
Schuljahre	$11,8 \pm 1,21$
Schul- und Ausbildungsjahre	$16,33 \pm 1,94$
Fagerström Punkte bei Rauchern	$0,75 \pm 1,50$

Tabelle 2: Übersicht der Soziodemografischen Variablen. Die Mittelwerte sind \pm Standardabweichung angegeben.

	<u>Baseline MEP [mV]</u>	<u>RMT [%]</u>	<u>S1mV [%]</u>
7 tDCS	$0,997 \pm 0,255$	$31,47 \pm 7,09$	$39,93 \pm 7,986$
13 tDCS	$1,132 \pm 0,332$	$32,00 \pm 7,051$	$39,00 \pm 7,964$
20 tDCS	$0,978 \pm 0,197$	$31,07 \pm 5,298$	$38,87 \pm 7,17$
7 tRNS	$0,999 \pm 0,328$	$30,80 \pm 6,281$	$39,20 \pm 7,599$
13 tRNS	$1,125 \pm 0,345$	$30,73 \pm 5,873$	$39,13 \pm 7,07$
20 tRNS	$1,179 \pm 0,537$	$32,07 \pm 5,418$	$38,53 \pm 7,06$
p-Wert	0,378	0,710	0,775

Tabelle 3: Übersicht der Mittelwerte der Baseline-MEP in mV, RMT in Prozent sowie der S1mV in Prozent. Die Statistik ergibt sich aus einer Messwiederholungs-ANOVA (siehe Text). Die Mittelwerte sind \pm Standardabweichung angegeben.

3.2 tDCS – 7 Minuten

Die RM-ANOVA für alle Zeitpunkte zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(3,08; 43,18)} = 1,430$, $p = 0,247$). Die RM-ANOVA unterteilt in die frühe und späte Nachstimulationsphase zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(2; 28)} =$

0,170, $p = 0,844$). Die RM-ANOVA mit der Baseline und den Mean Post Werten zeigte auch keinen Effekt über die ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,238$, $p = 0,633$)

Die RM-ANOVA für die Input-Output Kurve ergab einen signifikanten Effekt der INTENSITÄT ($F_{(1,19; 16,69)} = 42,049$, $p < 0,001$) aber keinen Effekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} < 0,001$, $p = 0,999$) und keine signifikante INTENSITÄT x ZEIT Interaktion ($F_{(2; 28)} = 0,590$, $p = 0,561$).

Die RM-ANOVA für SICI/ICF (da für diese Messung bei 2 Probanden aufgrund von Problemen bei der Aufzeichnung Daten fehlen, wurde sie nur bei 13 Probanden durchgeführt) zeigte einen Haupteffekt des Interstimulusintervalls (ISI) ($F_{(5; 60)} = 21,317$, $p < 0,001$) aber keinen Haupteffekt der ZEIT ($F_{(1; 12)} = 0,930$, $p = 0,354$) und keine ISI x ZEIT Interaktion ($F_{(2,51; 30,10)} = 1,186$, $p = 0,327$).

tDCS 7 min	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Baseline	15	0,539	1,291	0,997	0,255
0 min	15	0,355	2,788	1,170	0,604
5 min	15	0,314	2,588	0,946	0,578
10 min	15	0,275	1,383	0,844	0,343
20 min	15	0,073	2,715	1,048	0,700
30 min	15	0,128	2,563	1,156	0,638
40 min	15	0,156	1,618	0,856	0,477
50 min	15	0,359	2,074	1,122	0,624
60 min	15	0,255	3,183	1,158	0,762
Mean Post 0 - 30	15	0,320	1,736	1,033	0,408
Mean Post 40 - 60	15	0,309	2,259	1,045	0,547
Mean Post all	15	0,325	1,932	1,037	0,447

Tabelle 4: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 7 min tDCS.

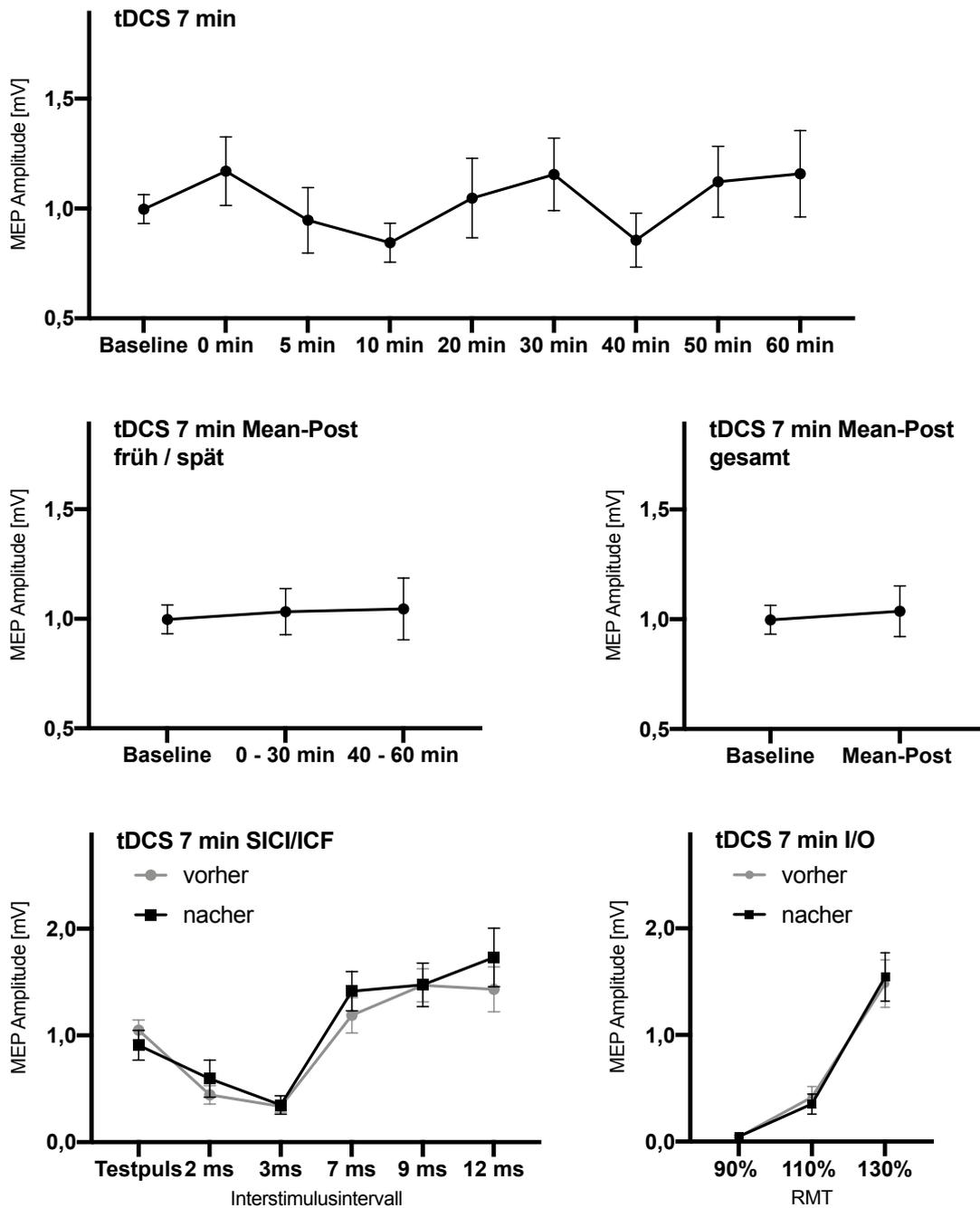


Abbildung 6: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 7 min tDCS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

3.3 tDCS – 13 Minuten

Die RM-ANOVA für alle Zeitpunkte zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(3,51; 49,15)} = 0,952, p = 0,434$). Die RM-ANOVA unterteilt in die frühe und späte Nachstimulationsphase zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(2; 28)} =$

1,879, $p = 0,172$). Die RM-ANOVA mit der Baseline und den Mean Post Werte werten zeigte auch keinen Effekt über die ZEIT ($F_{(1; 14)} = 1,774$, $p = 0,204$).

Die RM-ANOVA für die Input-Output Kurve ergab einen signifikanten Effekt der INTENSITÄT ($F_{(1,19; 16,71)} = 54,952$, $p < 0,001$) aber keinen Effekt der Zeit ($F_{(1; 14)} = 0,859$, $p = 0,370$) und der INTENSITÄT x ZEIT Interaktion ($F_{(1,15; 16,14)} = 3,062$, $p = 0,095$).

Die RM-ANOVA für SICI/ICF (da für diese Messung bei einem Probanden aufgrund von Problemen bei der Aufzeichnung Daten fehlen, wurde sie nur bei 14 Probanden durchgeführt) zeigte einen Haupteffekt des ISI ($F_{(5; 65)} = 28,494$, $p < 0,001$) aber keinen Haupteffekt der ZEIT ($F_{(1; 13)} = 2,740$, $p = 0,122$) und keine ISI x ZEIT Interaktion ($F_{(2,54; 33,03)} = 0,985$, $p = 0,401$).

tDCS 13 min	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Baseline	15	0,709	2,147	1,132	0,332
0 min	15	0,258	1,973	1,265	0,499
5 min	15	0,299	2,336	1,107	0,508
10 min	15	0,526	2,271	1,213	0,428
20 min	15	0,717	2,134	1,327	0,503
30 min	15	0,524	3,223	1,325	0,820
40 min	15	0,312	3,002	1,408	0,818
50 min	15	0,441	2,180	1,341	0,583
60 min	15	0,728	2,209	1,245	0,388
Mean Post 0 -30	15	0,628	2,038	1,248	0,437
Mean Post 40 -60	15	0,538	2,179	1,331	0,538
Mean Post all	15	0,614	2,084	1,279	0,459

Tabelle 5: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 13 min tDCS.

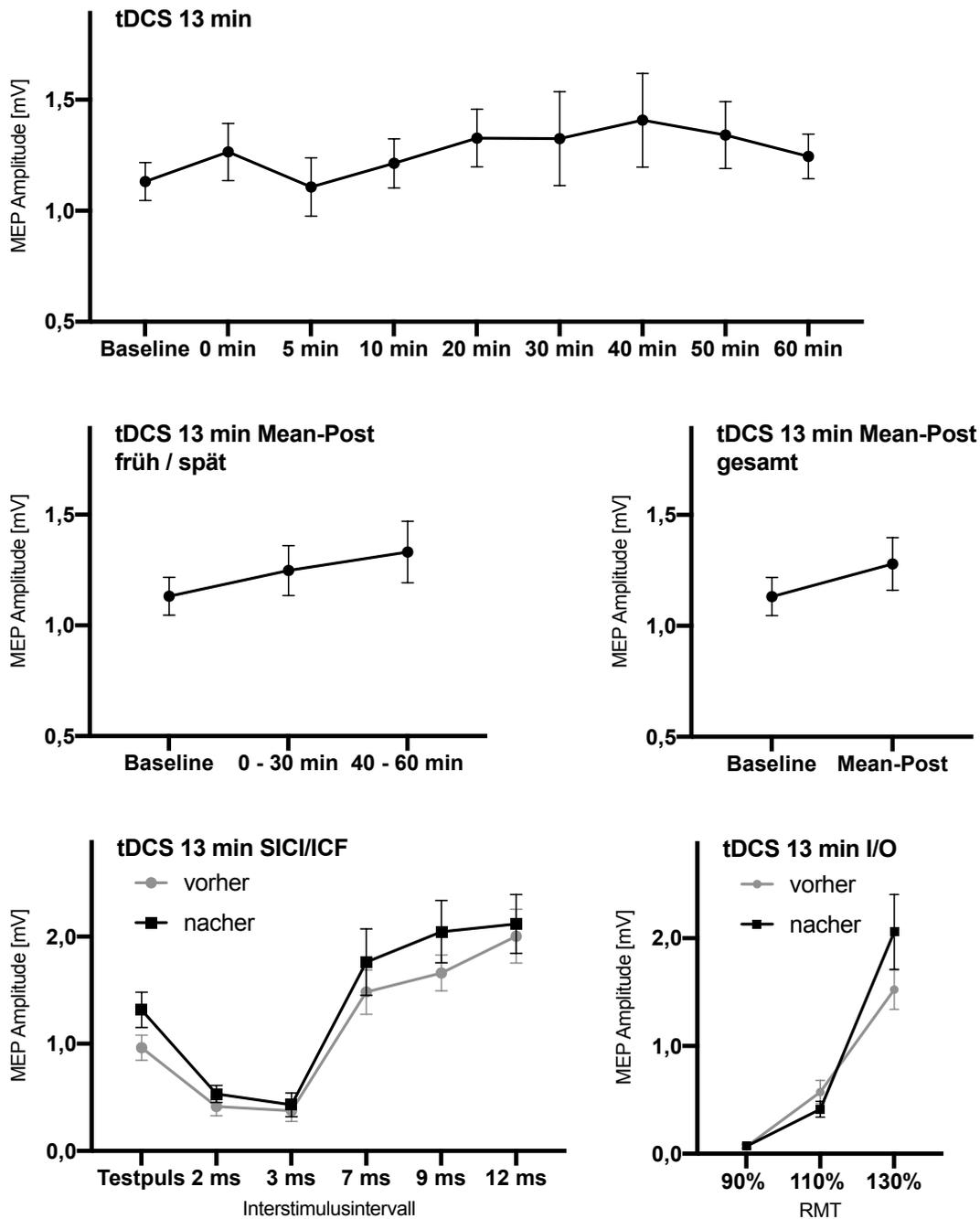


Abbildung 7: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 13 min tDCS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

3.4 tDCS – 20 Minuten

Die RM-ANOVA für alle Zeitpunkte zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(2,68; 37,48)} = 0,780, p = 0,499$). Die RM-ANOVA unterteilt in die frühe und späte Nachstimulationsphase zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(2; 28)} =$

0,626, $p = 0,542$). Die RM-ANOVA mit der Baseline und den Mean Post Werte werten zeigte ebenfalls keinen Effekt über die ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,916$, $p = 0,355$).

Die RM-ANOVA für die Input-Output Kurve ergab einen signifikanten Effekt der INTENSITÄT ($F_{(1,07; 15,04)} = 27,044$, $p < 0,001$) aber keinen Effekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,866$, $p = 0,368$) und der INTENSITÄT x ZEIT Interaktion ($F_{(1,13; 15,75)} = 0,450$, $p = 0,535$).

Die RM-ANOVA für SICI/ICF (da für diese Messung bei einem Probanden Daten fehlen, wurde sie nur bei 14 Probanden durchgeführt) zeigte einen Haupteffekt des ISI ($F_{(2,74; 35,56)} = 35,002$, $p < 0,001$) aber keinen Haupteffekt der ZEIT ($F_{(1; 13)} = 2,694$, $p = 0,125$) und von der ISI x ZEIT Interaktion ($F_{(2,88; 37,44)} = 1,023$, $p = 0,391$).

tDCS 20 min	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Baseline	15	0,634	1,322	0,978	0,197
0 min	15	0,571	3,546	1,295	0,772
5 min	15	0,377	2,727	1,022	0,646
10 min	15	0,380	4,665	1,178	1,015
20 min	15	0,279	2,664	1,029	0,632
30 min	15	0,532	4,644	1,234	0,998
40 min	15	0,404	2,526	1,015	0,513
50 min	15	0,502	2,996	1,149	0,698
60 min	15	0,523	2,873	1,062	0,554
Mean Post 0 -30	15	0,463	3,649	1,151	0,760
Mean Post 40 -60	15	0,580	2,249	1,075	0,453
Mean Post all	15	0,594	3,124	1,123	0,603

Tabelle 6: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 20 min tDCS.

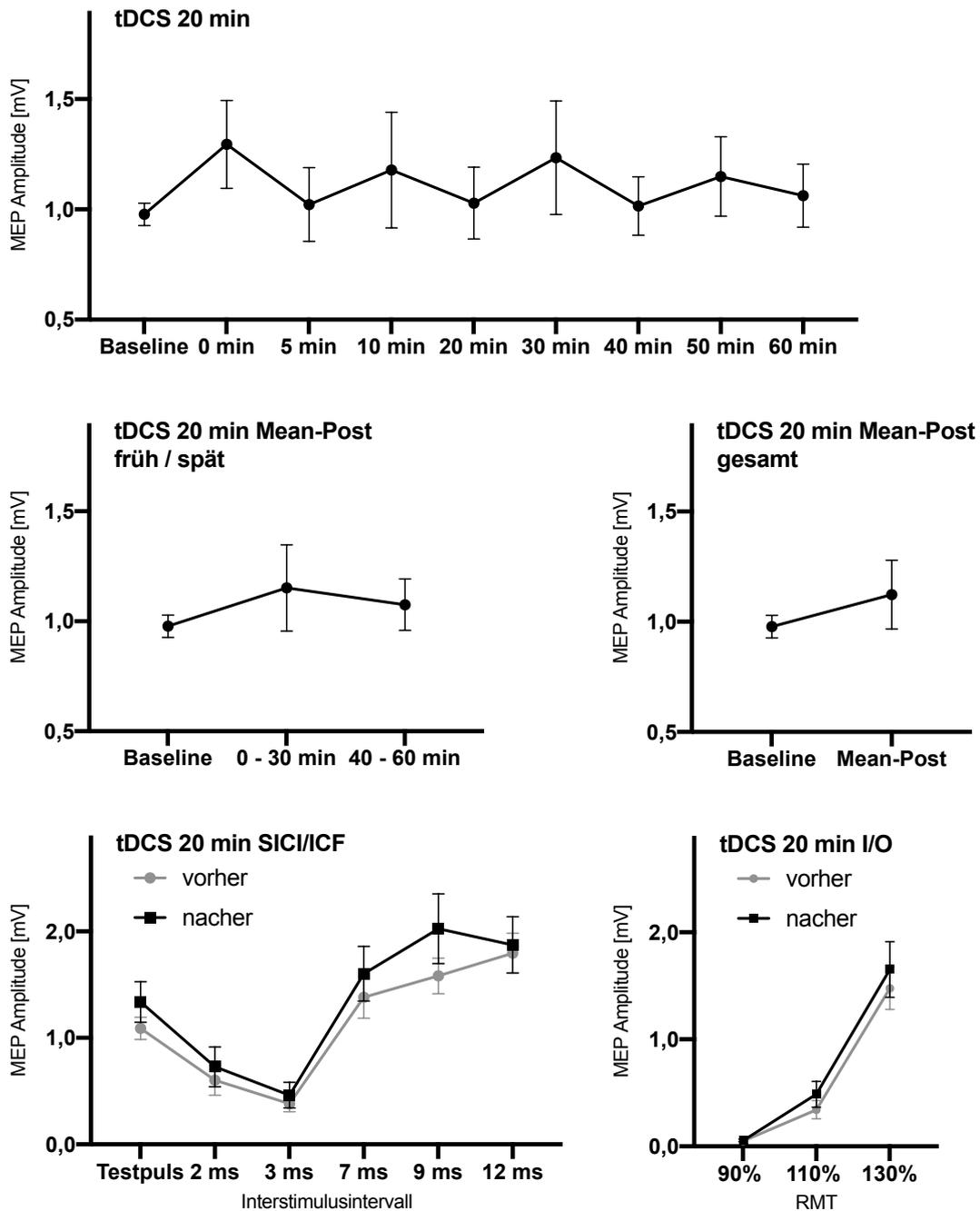


Abbildung 8: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 20 min tDCS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

3.5 tRNS – 7 Minuten

Die RM-ANOVA für alle Zeitpunkte zeigte einen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(8; 112)} = 2,925$, $p = 0,005$). Die post-hoc LSD Tests zeigten signifikant höhere MEP-Amplituden verglichen mit der Baseline zu den Zeitpunkten 20 min ($p = 0,029$), 30 min ($p = 0,025$), 40 min

($p = 0,023$), 50 min ($p = 0,046$) und 60 min ($p = 0,008$) nach der Stimulation (alle anderen Zeitpunkte $p > 0,565$).

Auch die RM-ANOVA unterteilt in einen frühen und späten Zeitraum ergaben einen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(2; 28)} = 6,465$, $p = 0,005$). Die post-hoc LSD Tests zeigten signifikant höhere MEP-Amplituden für den späten Zeitraum ($p = 0,003$), aber nicht für den frühen Zeitraum ($p = 0,162$). Der Vergleich zwischen dem frühen und späten Zeitraum zeigte somit höhere MEP Amplituden für den späten Zeitraum im Vergleich zum frühen Zeitraum ($p = 0,042$). Die RM-ANOVA mit der Baseline und den Mean Post Werten zeigten einen signifikanten Effekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 5,709$, $p = 0,032$) mit höheren Werten für die gemittelten MEPs nach Stimulation.

Die RM-ANOVA für die Input-Output Kurve ergab einen signifikanten Effekt der INTENSITÄT ($F_{(1,22; 17,08)} = 69,422$, $p < 0,001$) aber keinen Effekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,822$, $p = 0,380$) und der INTENSITÄT x ZEIT Interaktion ($F_{(1,25; 17,51)} = 0,542$, $p = 0,510$).

Die RM-ANOVA für SICI/ICF zeigte einen Haupteffekt des ISI ($F_{(2,55; 35,71)} = 44,485$, $p < 0,001$) aber keinen Haupteffekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 1,036$, $p = 0,326$) und von der ISI x ZEIT Interaktion ($F_{(3,13; 43,86)} = 0,650$, $p = 0,594$).

tRNS 7 min	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Baseline	15	0,393	1,611	0,999	0,328
0 min	15	0,342	2,461	1,084	0,723
5 min	15	0,198	1,968	0,971	0,601
10 min	15	0,304	2,414	1,027	0,588
20 min	15	0,559	2,506	1,258	0,533
30 min	15	0,523	3,215	1,410	0,706
40 min	15	0,503	2,461	1,257	0,527
50 min	15	0,570	3,128	1,376	0,688
60 min	15	0,450	2,073	1,329	0,524
Mean Post 0 -30	15	0,540	2,163	1,150	0,549
Mean Post 40 -60	15	0,647	2,049	1,320	0,449
Mean Post all	15	0,600	2,057	1,214	0,493

Tabelle 7: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 7 min tRNS.

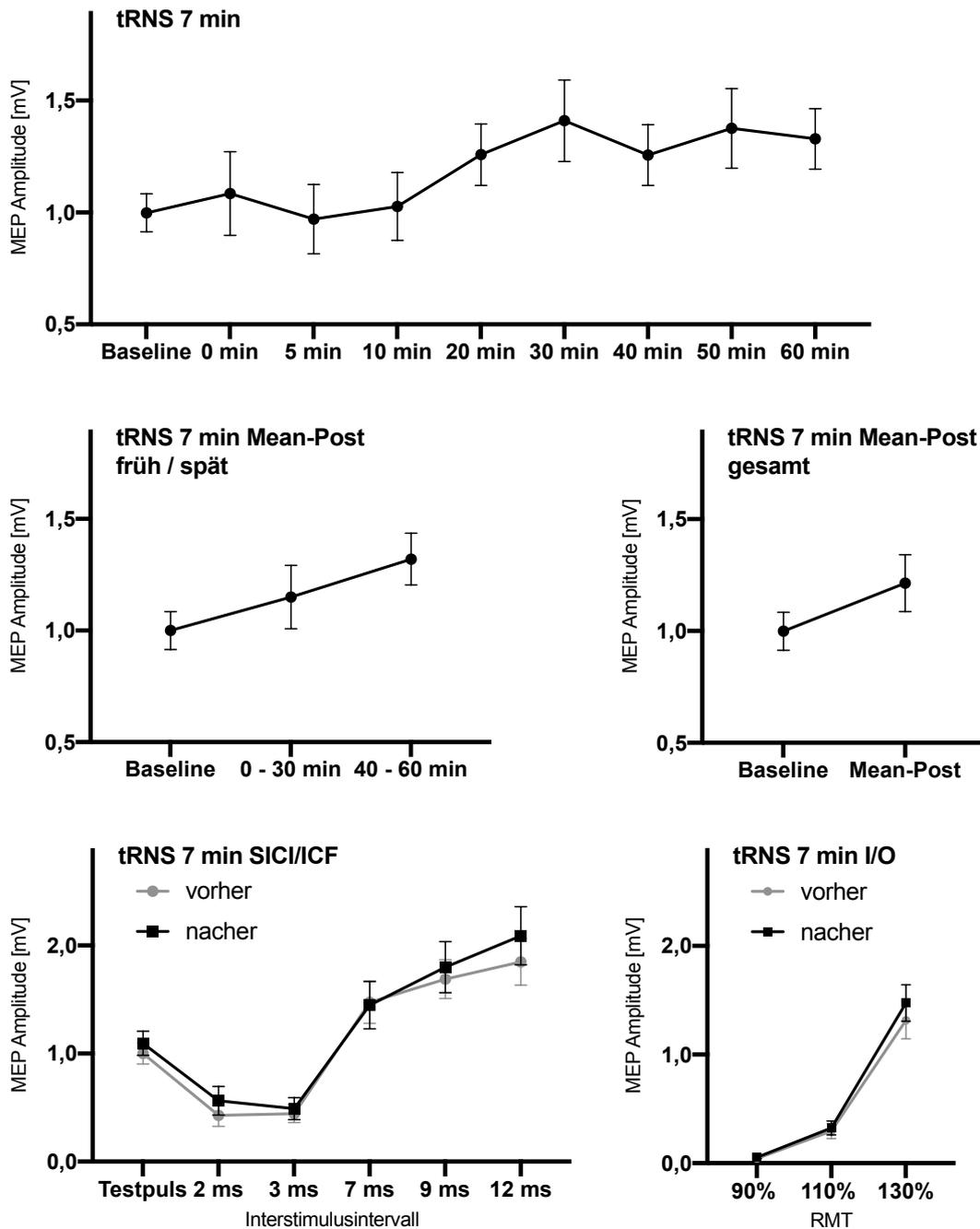


Abbildung 9: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 7 min tRNS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

3.6 tRNS – 13 Minuten

Die RM-ANOVA für alle Zeitpunkte zeigte keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(3,37; 47,19)} = 1,091, p = 0,367$). Die RM-ANOVA unterteilt in die frühe und späte Nachstimulationsphase zeigte keine signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(1,19; 16,72)} =$

0,558, $p = 0,496$). Die RM-ANOVA mit der Baseline und den Mean Post Werte werten zeigte ebenfalls keinen Effekt über die ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,607$, $p = 0,449$).

Die RM-ANOVA für die Input-Output Kurve ergab einen signifikanten Effekt der INTENSITÄT ($F_{(1,32; 18,49)} = 43,669$, $p < 0,001$) aber keinen Effekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 1,484$, $p = 0,243$) und der INTENSITÄT x ZEIT Interaktion ($F_{(1,27; 17,76)} = 0,514$, $p = 0,525$).

Die RM-ANOVA für SICI/ICF zeigte einen Haupteffekt des ISI ($F_{(5; 70)} = 29,660$, $p < 0,001$) aber keinen Haupteffekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 1,202$, $p = 0,291$) und der ISI x ZEIT Interkation ($F_{(2,68; 37,48)} = 1,543$, $p = 0,222$).

tRNS 13 min	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Baseline	15	0,618	1,922	1,125	0,345
0 min	15	0,347	3,357	1,378	0,858
5 min	15	0,384	2,513	1,134	0,612
10 min	15	0,344	2,874	1,319	0,765
20 min	15	0,344	3,222	1,284	0,742
30 min	15	0,365	2,951	1,228	0,681
40 min	15	0,260	2,216	1,085	0,503
50 min	15	0,386	3,737	1,388	0,840
60 min	15	0,172	3,807	1,186	0,880
Mean Post 0 -30	15	0,414	2,957	1,269	0,630
Mean Post 40 -60	15	0,313	3,254	1,220	0,711
Mean Post all	15	0,377	3,068	1,250	0,652

Tabelle 8: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 13 min tRNS.

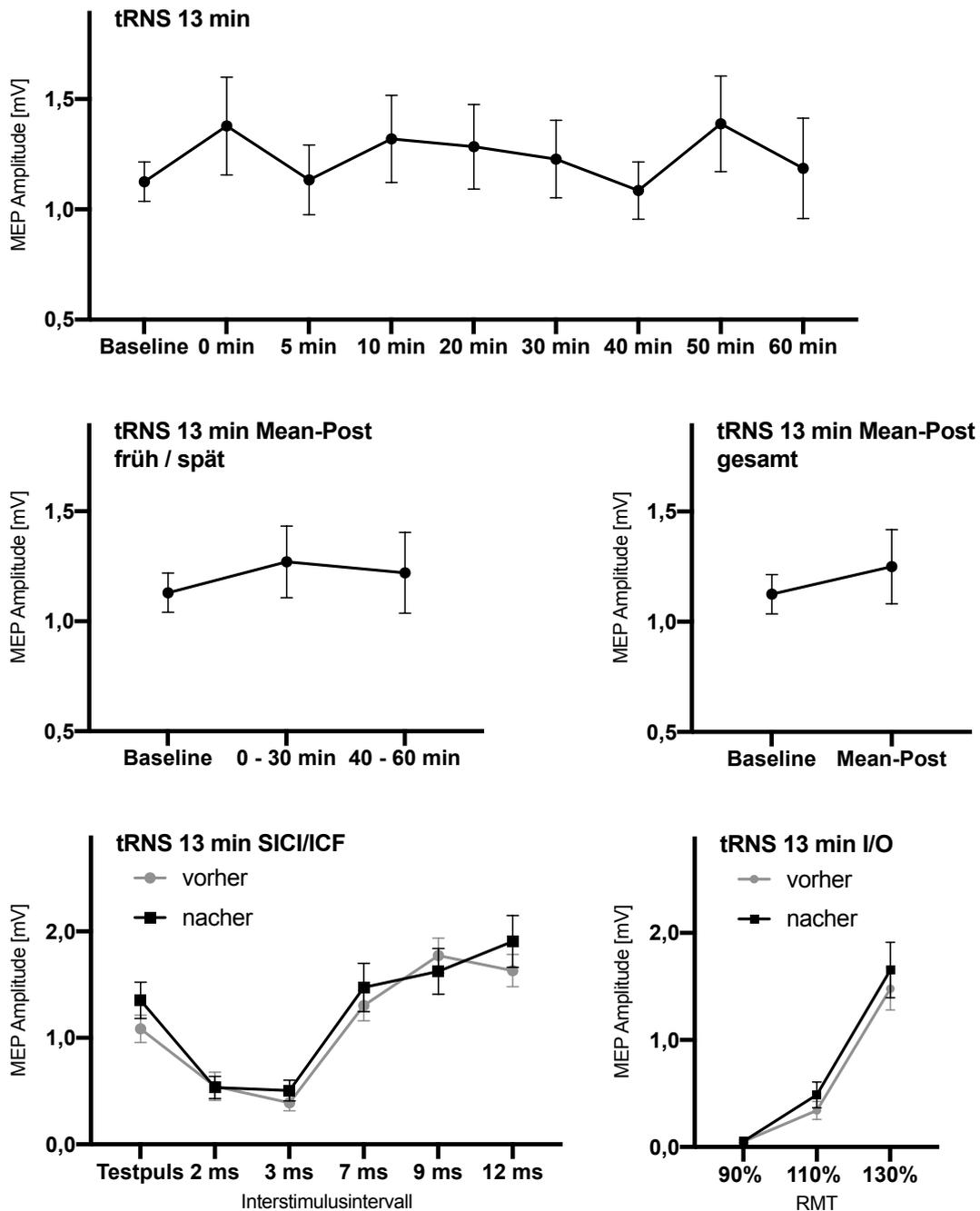


Abbildung 10: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 13 min tRNS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

3.7 tRNS – 20 Minuten

Bei einem Probanden waren die Daten zum Zeitpunkt 30 Minuten nach der Stimulation aus technischen Gründen nicht verfügbar. Hier wurde der Mittelwert aus den Messungen bei 20 min und 40 min nach Stimulation eingefügt, um den fehlenden Wert im Sinne einer Imputation

zu ersetzen. Die RM-ANOVA für alle Zeitpunkte zeigte einen Haupteffekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(8; 112)} = 2,562, p = 0,013$). Die post-hoc LSD Tests zeigten signifikant höhere MEP-Amplituden verglichen mit der Baseline zum Zeitpunkt 50 min ($p = 0,025$) nach der Stimulation, aber nicht zu allen anderen Zeitpunkten (alle $p > 0,210$).

Die RM-ANOVA unterteilt in eine frühe und späte Nachstimulationsphase ergab keinen signifikanten Effekt über den ZEITVERLAUF ($F_{(1,19; 16,60)} = 0,887, p = 0,378$). Die RM-ANOVA mit der Baseline und den Mean Post Werte werten zeigte ebenfalls keinen Effekt über die ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,541, p = 0,474$).

Die RM-ANOVA für die Input-Output Kurve ergab einen signifikanten Effekt der INTENSITÄT ($F_{(1,10; 15,45)} = 28,983, p < 0,001$) aber keinen Effekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 1.500, p = 0,241$) und der INTENSITÄT x ZEIT Interaktion ($F_{(1,11; 15,50)} = 0,979, p = 0,347$).

Die RM-ANOVA für SICI/ICF zeigte einen Haupteffekt des ISI ($F_{(1,89; 26,40)} = 17,806, p < 0,001$) aber keinen Haupteffekt der ZEIT ($F_{(1; 14)} = 0,108, p = 0,747$) und der ISI x ZEIT Interaktion ($F_{(2,86; 40,06)} = 0,614, p = 0,602$).

tRNS 20 min	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Baseline	15	0,673	2,928	1,179	0,537
0 min	15	0,145	2,382	1,099	0,546
5 min	15	0,458	3,054	1,189	0,654
10 min	15	0,445	3,164	1,195	0,707
20 min	15	0,437	3,551	1,345	0,763
30 min	15	0,574	2,427	1,301	0,554
40 min	15	0,511	2,340	1,157	0,553
50 min	15	0,502	3,381	1,561	0,746
60 min	15	0,492	2,549	1,203	0,581
Mean Post 0 -30	15	0,416	2,915	1,226	0,591
Mean Post 40 -60	15	0,543	2,532	1,307	0,548
Mean Post all	15	0,463	2,772	1,256	0,566

Tabelle 9: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 20 min tRNS.

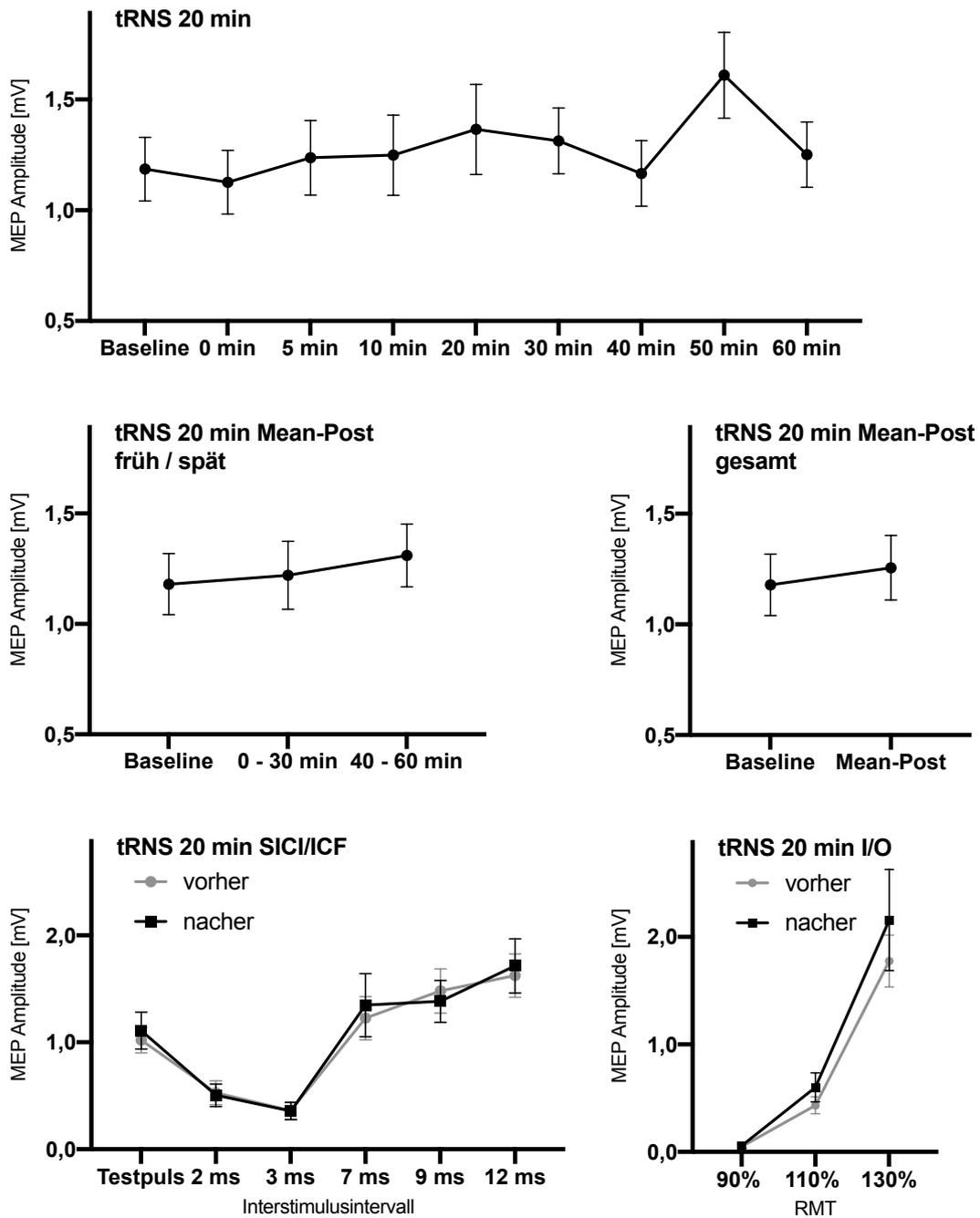


Abbildung 11: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 20 min tRNS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

4. DISKUSSION

4.1 Ergebnisdiskussion

Das Ziel der Studie war es, die Effekte von tDCS und tRNS in Abhängigkeit von unterschiedlichen Stimulationsdauern miteinander zu vergleichen. Insbesondere sollte untersucht werden, ob der Faktor der Stimulationszeit die Anwendung der Stimulation begünstigt oder erschwert und ob sich eine der beiden Stimulationsarten als vorzugswürdig erweist. Nach aktuellem Stand der Forschung ist dies die erste Studie, die direkt den Effekt von tDCS und tRNS mit einer Stimulationsintensität von 1 mA auf den menschlichen Motorkortex in den hier gewählten Stimulationsdauern von 7, 13 und 20 Minuten untersucht.

4.1.1 Ergebnisdiskussion der Einzelpulsmessungen

4.1.1.1 Ergebnisdiskussion von tDCS

Bei der Stimulation mit tDCS hat sich bei keiner der 3 untersuchten Kondition von 7, 13 und 20-minütiger Stimulationsdauer ein signifikanter Effekt in Bezug auf die MEP-Baseline feststellen lassen. Anders als in der ursprünglichen Hypothese angenommen, kam es zu keiner signifikanten Erhöhung der MEP-Amplituden durch tDCS und die Dauer der Stimulation zeigte keinen Einfluss auf den Stimulationseffekt. Die Ergebnisse in der vergleichenden Literatur sind nicht einheitlich und unterscheiden sich zum Teil deutlich (Dissanayaka et al. 2017). Dissanayaka et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse relevante Studien, die zwischen 1990 und 2017 veröffentlicht wurden. Hierbei konnten sie darstellen, dass eine atDCS-Anwendung die kortikospinale Erregbarkeit signifikant erhöhen kann und dass die Wirksamkeit von der Stromdichte und der Anwendungsdauer abhängig ist. So konnte eine Applikation von geringerer Stromintensitäten $< 1 \text{ mA}$ über einen Zeitraum $> 10 \text{ Min}$ stärkere Nachstimulationseffekte hervorrufen, als eine Applikation höherer Stromintensitäten $> 1 \text{ mA}$ über entweder $< 10 \text{ Min}$ oder $> 10 \text{ min}$ (Dissanayaka et al. 2017). Lopez-Alonso et al. konnten bei einer Testgruppe von 56 Personen bei anodaler tDCS (13 min, 1 mA) keinen signifikanten Unterschied nach der Stimulation im Vergleich zur Baseline feststellen (Lopez-Alonso et al. 2014). Kurz darauf führten Lopez-Alonso et. al erneut eine tDCS-Studie mit denselben

Stimulationsparametern (13 min, 1 mA) an 45 gesunden Probanden durch. Diesmal konnte eine signifikant erhöhte kortikospinale Erregbarkeit bis zu 30 min nach der Stimulation mit dem größten Effekt bei 15 Minuten nachgewiesen werden (Lopez-Alonso et al. 2015). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten anderer Veröffentlichungen, die nach tDCS ebenfalls eine signifikante Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit feststellen konnten, welche bis zu 90 Minuten nach der Stimulation anhielt (Nitsche and Paulus 2001, 2011; Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014; Strube et al. 2016). Ein Grund für die unterschiedlichen Beobachtungen in den fraglichen Studien kann die hohe interindividuelle Effektivvariabilität sein, auf die später in der Arbeit genauer eingegangen wird. In Bezug auf die Dauer der Stimulation konnte in frühen Studien mit kleiner Stichprobengröße bei einer Stimulationsdauer von 1 bis 7 Minuten tDCS (anodal, 1 mA) signifikante MEP-Anstiege nachgewiesen werden, welche allerdings innerhalb von 5 Minuten verschwanden (Nitsche and Paulus 2000, 2001). Somit kann der fehlende Effekt der tDCS auf die motor-kortikale Erregbarkeit in meiner Studie im Kontext der beschriebenen Variabilität des Ansprechverhaltens verstanden werden (Wiethoff, Hamada, and Rothwell 2014; Strube et al. 2016).

4.1.1.2 Ergebnisdiskussion von tRNS 7 min

Bei den Versuchen mit tRNS zeigte sich der größte Stimulationseffekt im Sinne einer gesteigerten kortikospinalen Erregbarkeit bei einer Stimulationsdauer von 7 Minuten. Die post-hoc Tests zeigten signifikant höhere MEP-Amplituden ab 20 Minuten nach der Stimulation, die bis zu 60 Minuten anhielten. Gleichzeitig ist auch der Unterschied zwischen früher und später Nachstimulationsphase mit höheren MEP Amplituden im späten Verlauf der Messung signifikant. Es lässt sich also zusätzlich beobachten, dass die fazilitierende Wirkung der Stimulation in der Nachstimulationsphase nicht kontinuierlich abnehmen muss, sondern sogar stärker werden kann. Dieser Effekt konnte auch in einer anderen Studie mit 80 Teilnehmern bereits beobachtet werden, in der ebenfalls die Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit durch tRNS im Verlauf von 60 Minuten nach der Stimulation zunahm statt abnahm (Terney et al. 2008). In einer vorangegangenen Studie von Chaieb et al. mit hf-tRNS zeigte sich bereits ab einer Stimulationsdauer von 5 Minuten ein Anstieg der MEP-Amplitude 10 Minuten nach Stimulationsende sowie nach einer Stimulationsdauer von 6 Minuten ein

Anstieg der MEP-Amplitude von 5-10 Minuten bis 30 Minuten nach Stimulationsende. In der selben Studie konnte bei 4 min hf-tRNS keine Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit nachgewiesen werden (Chaieb, Paulus, and Antal 2011). Dies lässt darauf schließen, dass die minimale Stimulationsdauer für einen poststimulatorisch anhaltenden Effekt länger als 4 Minuten sein sollte. Terney et al. konnten nach 10 Minuten tRNS einen MEP-Anstieg von 20-50 % ab 5 Minuten nach Stimulationsende feststellen, welcher übereinstimmend mit dieser Studie bis zu 60 Minuten anhielt (Terney et al. 2008). Ebenso konnten Abe et al. anhand von 16 Probanden einen signifikanten Anstieg der MEP-Amplituden direkt nach der tRNS Anwendung (10 min, 1 mA) feststellen (Abe et al. 2019). In einer anderen Studie konnte an 15 gesunden erwachsenen Probanden mit tRNS (10 min, 2 mA) kein signifikanter Unterschied der MEP-Amplitude im Vergleich zur Baseline gefunden werden (Ho, Taylor, and Loo 2015). Wie bereits für tDCS anhand der Metaanalyse von Dissanayaka et al. oben beschrieben, gibt es also auch hier bei der Wirksamkeit von tRNS keine einheitlichen Studienergebnisse (Dissanayaka et al. 2017). Wie in der anfänglich formulierten Hypothese angenommen, zeigte sich bei einer Stimulationsdauer von 7 Minuten der größte Effekt einer tRNS, wobei die wesentlichen Nacheffekte spät nach der Stimulation nachweisbar sind.

4.1.1.3 Ergebnisdiskussion von tRNS 13 min

Die Versuche mit 13 Minuten tRNS in dieser Studie ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Dies scheint die erste Studie mit 13-minütiger tRNS Stimulation zu sein und es konnten in der Literatur keine vergleichbaren Ergebnisse mit 13-minütiger Stimulation gefunden werden.

4.1.1.4 Ergebnisdiskussion von tRNS 20 min

Es zeigt sich ein signifikanter MEP-Anstieg nach 20 Minuten tRNS. Im post-hoc Test zeigten sich signifikant höhere MEP-Amplituden bei Minute 50 nach Stimulationsende und interessanterweise trat hier der fazitätierende Effekt noch später ein, als bei 7 Minuten tRNS.

4.1.1.5 Vergleich von tDCS und tRNS

Auf Basis der oben dargestellt Ergebnissen dieser Studie lässt sich eine höhere Effektivität der Stimulation mit tRNS annehmen. Obwohl sich bei tDCS bei 13 und 20 Minuten ein numerischer Anstieg der MEPs feststellen lässt, erwiesen sich die Auswirkungen als nicht signifikant. Bei den selben Probanden ließ sich jedoch ein signifikanter Unterschied bei der Anwendung von tRNS feststellen, was vermuten lässt, dass entweder die Wirkung ausgeprägter oder die Ansprechrate der Probanden höher sein muss. Als Schlussfolgerung wurde also die Hypothese, dass beide Stimulationsverfahren zu einer signifikanten MEP-Amplitude führen, widerlegt. In diesem Zusammenhang verglichen Moliadze et al. anhand von 12 Probanden die Stimulation mit tRNS und tDCS (jeweils 1 mA, 10 min), sowie iTBS, mit einer Placebo-Stimulation, wobei tRNS zu dem signifikant stärksten und längsten MEP-Anstieg im Vergleich zur Placebo-Stimulation führte. Jedoch konnte im direkten Vergleich von tRNS und tDCS kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014). In einer anderen Studie von Inukai et al. wurde tRNS, tDCS und tACS (1 mA, 10 min) mit einer Placebo-Stimulation verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass alle 3 Methoden zu einem Anstieg der MEPs führten, tRNS jedoch die zuverlässigste Methode zur Steigerung der kortikalen Erregbarkeit im Vergleich zu den anderen Methoden war und als einzige Stimulationsart zu einem MEP-Anstieg zu allen poststimulatorischen Messzeitpunkten führte (Inukai et al. 2016). Bei Ho et al. hingegen konnte an 15 Probanden durch tDCS (1 mA, 10 min) ein prozentual größerer Anstieg der MEP-Amplituden festgestellt werden, als durch tRNS (2 mA, 10 min) (Ho, Taylor, and Loo 2015). Durch eine längerer Stimulationsdauer lässt sich keine lineare Steigerung der kortikalen Erregbarkeit feststellen, was auch bereits Monte-Silva et al. in einer Studie mit repetitiver tDCS an 12 Probanden zeigen konnte. Dabei kam es nach einer Stimulationsdauer von 26 Minuten mit einer Intensität von 2 mA zu einer Umkehr des induzierten Effektes und zu einer Abnahme der MEP-Amplituden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 120 Minuten (Monte-Silva et al. 2013). Auch bei der tRNS-Stimulation scheint eine kürzere Stimulationsdauer von 7 Minuten effektiver zu sein als eine Stimulation über diesen Zeitraum hinaus, wie sich aus den oben dargelegten Ergebnissen meiner Arbeit schließen lässt. Möglicherweise werden mit anhaltender Stimulationsdauer Kompensationsmechanismen aktiviert und es kommt zur Gegenregulation, um die Homöostase der Zellen aufrecht zu erhalten (Monte-Silva et al. 2013; Misonou et al. 2004).

Überraschenderweise konnte aber bei 20-minütiger Stimulation wiederum ein signifikanter Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit festgestellt werden. Dieser trat allerdings erst 50 Minuten nach der Stimulation auf und konnte nur zu diesem Messzeitpunkt nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Kompensationsmechanismen bei langer Stimulation versagen und es erneut zur Verschiebung des Membranpotentials in Richtung Depolarisation kommt. Im direkten Vergleich von tDCS und tRNS konnte eine ähnliche, aber etwas länger anhaltende Zunahme der Erregbarkeit von M1 bei tRNS festgestellt werden (Curado, Fritsch, and Reis 2016). Die MEP-Amplitude kehrt nach 50 min bei tDCS und nach 90 min bei tRNS zum Ausgangswert zurück (Terney et al. 2008; Curado, Fritsch, and Reis 2016).

4.1.2 Ergebnisdiskussion der I/O-Messung

Die Messungen der Input-Output Kurve ergaben bei allen 6 Stimulationsarten wie erwartet einen signifikanten Anstieg in Bezug auf die TMS-Pulsintensität, im Vergleich zur Baseline konnte aber kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die I/O-Kurve kann als Index für die allgemeine kortikospinale Erregbarkeit betrachtet werden, die die Stärke der kortikospinalen Projektion wiedergibt. Der Anstieg der I/O-Kurve ist durch die vermehrte Rekrutierung von Neuronen im Umfeld bedingt (Strube et al. 2016). In einer Studie von Nitsche et al. konnte durch tDCS die I/O-Kurve entsprechend der Polarität der Stimulation beeinflusst werden, wobei die anodale Stimulation einen fasilitierenden und die kathodale Stimulation einen inhibierenden Effekt aufwies (Nitsche et al. 2005). Allerdings konnte in einer anderen Studie wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen der I/O-Kurve nach tDCS festgestellt werden (Strube et al. 2016). Ein möglicher Grund für das unterschiedliche Ergebnis könnte die geringe Anzahl von 7 Testpulsen pro Kondition sein. Um aussagekräftige Werte für die I/O-Kurve zu erhalten sollten 40 bis 90 Testpulse aufgezeichnet werden (Carroll, Riek, and Carson 2001; Kukke et al. 2014), was jedoch aufgrund des Designs meiner Studie mit dem Schwerpunkt der MEP-Messungen nach TES nicht möglich war. Diesbezüglich spielt auch der Effekt der Hysterese bei der Messung von I/O-Kurven eine Rolle. So ist es wahrscheinlich, dass durch einen TMS-Impuls eine kurzfristige Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit erzeugt wird und so die MEP-Amplitude des darauffolgenden TMS-Impulses beeinflusst wird. Werden die TMS-Impulse, wie auch in dieser Studie, in aufsteigender Intensität appliziert, kommt es zu einer Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit und kleineren MEP-Amplituden,

wohingegen eine absteigende TMS-Intensität den umgekehrten Effekt hat (Moller et al. 2009). Zudem wurde nur einmalig 25 Minuten nach Stimulation die I/O-Kurve erfasst. Möglicherweise wären zu einem anderen Messzeitpunkt signifikante Ergebnisse aufgetreten. Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen werden weitere Studien benötigt, die anstelle der MEP-Messungen nach TES ausschließlich I/O-Messungen durchführen. Dies war jedoch nicht das Ziel meiner Studie und die I/O-Messungen hatten einen rein explorativen Charakter.

4.1.3 Ergebnisdiskussion der Doppelpulsmessung

Wie zu erwarten, kam es bei den SICI/ICF Messungen zur ISI abhängigen Steigerung oder Verminderung der MEP-Amplituden (Kujirai et al. 1993). Jedoch konnte bei keiner der Stimulationsmethoden ein signifikanter Unterschied zur Baseline im Vergleich mit der Nachstimulationsphase gefunden werden. In anderen Studien mit tDCS kam es zu einer bis zu 90 Minuten über die Stimulation hinaus anhaltenden Reduktion der Inhibition und zu einer Steigerung der Erregbarkeit bei SIC/ICF (Nitsche et al. 2005; Batsikadze et al. 2013; Kidgell et al. 2013). Bei tRNS konnte nur eine Verstärkung der ICF (ISI von 9, 12, 15, und 25 ms) festgestellt werden, jedoch keine Veränderung des SICI (ISI von 2 und 4 ms) (Terney et al. 2008). Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Studie konnten auch Ho et al. keinen Effekt von tRNS und tDCS auf die SICI/ICF Messung nachweisen (Ho, Taylor, and Loo 2015). Ein Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass die SICI/ICF nur einmalig poststimulatorisch nach 15 Minuten durchgeführt wurden und es zu anderen Zeitpunkten, entweder direkt nach der Stimulation oder im späteren Verlauf, signifikante Veränderungen hätte geben können. Analog dazu kam es auch bei der Einzelpulsmessung erst ab 20 Minuten nach der Stimulation mit 7 Minuten tRNS zu einem signifikanten MEP Anstieg. Zudem muss beachtet werden, dass es in der vergleichenden Literatur Abweichungen zu den verwendeten Methoden gibt. In dieser Studie wurde die Stimationsstärke mit 80 % von der RMT-Intensität gewählt, in anderen Studien wurde mit 70 bis 80 %iger Stärke der AMT gearbeitet oder mit einer niedrigeren RMT von 70 % (Nitsche et al. 2005; Terney et al. 2008; Ho, Taylor, and Loo 2015). Des Weiteren verschieben sich die durch SICI/ICF aktivierten intrakortikalen Schaltkreise durch die NIBS nicht immer in die gleiche Richtung wie die MEPs der Einzelpulsmessungen. So konnte zum Beispiel bei 5 Hz rTMS eine Vergrößerung der MEP-Amplituden, aber eine Verkleinerung der SICI festgestellt werden, wohingegen sich bei cTBS

die SICI und ICF parallel zur Veränderung der MEP-Amplituden bewegen (Di Lazzaro et al. 2002; Di Lazzaro et al. 2010). Bei einer Stimulation mit tACS ist der Effekt auf die SICI/ICF abhängig von der Phase und Frequenz der Oszillation, wodurch unterschiedliche kortikale Interneuronen moduliert werden (Guerra et al. 2016). Da dies bei der tRNS randomisiert verläuft, kann nicht eindeutig vorhergesagt werden, welche Interneuronen maßgeblich beeinflusst werden. Die genaue Richtung des Effekts der Messung ist deshalb nicht immer vorhersehbar (Huang et al. 2017).

4.2 Physiologischer Vergleich von tDCS und tRNS

Die durch die atDCS und tRNS induzierten Steigerungen der kortikospinale Erregbarkeit sind in vielen Studien miteinander vergleichbar beschrieben (Terney et al. 2008; Chaieb, Antal, and Paulus 2011; Moliadze et al. 2012). Jedoch basieren beiden Stimulationsarten auf unterschiedlichen physiologischen Vorgängen. Es gibt wenige Studien, die tRNS und atDCS an denselben Probanden direkt miteinander vergleichen und keine Studie, die wie diese verschiedene Stimulationsdauern in das Studiendesign mit einbezieht. Um die durch NIBS induzierten langanhaltenden Effekte zu erklären, reichen die Modelle von Langzeit-Potenzierung (long-term potentiation, LTP) und Langzeitdepression (long-term depression, LTD) alleine nicht aus. In der Neurowissenschaft versteht man unter der LTP eine anhaltende Stärkung von Synapsen auf der Grundlage von Aktivitätsmustern. Diese Aktivitätsmuster beeinflussen die synaptische Aktivität dergestalt, dass es zu einer langanhaltenden Zunahme der Signalübertragung zwischen zwei Neuronen kommt. Das Gegenteil von LTP ist die LTD, welche einen langanhaltenden Rückgang der synaptischen Übertragungsstärke bewirkt. Studien über LTP und LTD werden oft an histologischen Präparaten des Hippocampus durchgeführt, welcher eine wichtige Funktion für das Lernen und des Gedächtnis hat (Cooke and Bliss 2006). Vielmehr scheint es sich bei der Induktion von Neuroplastizität durch NIBS um ein komplexes Szenario und den Ablauf von vielen unterschiedlichen Mechanismen zu handeln. Hierzu gehört die Aktivierung und Regulation von Genen, die de-novo Expression von Proteinen, morphologische Veränderungen, Veränderungen der inhärenten Eigenschaften der Feuerrate und modifizierte Netzwerkeigenschaften, die sich aus veränderter Inhibition, homöostatischen Prozessen und Glia-Funktion zusammensetzen (Cirillo et al. 2017). Es ist also wichtig zu verstehen dass, obwohl beide Stimulationsarten die kortikospinale Erregbarkeit

beeinflussen, jeweils andere Mechanismen zu Grunde liegen. Um die Ergebnisse dieser Arbeit besser zu verstehen und mögliche Gründe für ein unterschiedliches Ansprechen auf die Stimulation zu eruieren, ist es wichtig, diese Mechanismen darzustellen.

Bei der Stimulation mit tDCS finden die ersten direkten Einflüsse auf zellulärer Ebene statt. Durch das erzeugte elektrische Feld wird das Membranpotential von Neuronen erhöht oder gesenkt. Das elektrische Feld ist dabei unterschwellig und dazu in der Lage, das Membranpotential zu beeinflussen, ohne eine Depolarisation zu verursachen (Bikson et al. 2004). Selbst geringe Veränderungen haben durch eine netzwerkbasierte Potenzierung der einzelnen Effekte einen insgesamt großen Einfluss auf die Effizienz der Synapsen (Rahman et al. 2013). Durch die Änderung des Membranpotentials werden spannungsabhängige Kalzium (Ca^{2+})-Kanäle getriggert wodurch Ca^{2+} -abhängige DNA-Regulationsmechanismen aktiviert werden. Diese sind für die frühen Nachwirkungen auf die synaptische Plastizität verantwortlich (Cirillo et al. 2017). Hierzu gehört unter anderem der nukleäre Transkriptionsfaktor cAMP responsive element binding protein (CREB), welcher einen der angenommenen Mechanismen für die Regulation der Genexpression darstellt (Podda et al. 2016). Zusätzlich spielen sogenannte unmittelbar frühe Gene (immediate early genes, IEG) eine Rolle. Dabei handelt es sich um einen Überbegriff für viele unterschiedliche Gene, welche transient und schnell als Reaktion auf eine Vielzahl von zellulären Reizen aktiviert werden, wie unter anderem durch tDCS (Sagar, Sharp, and Curran 1988; Ranieri et al. 2012). Die IEG sind wahrscheinlich dafür mitverantwortlich, dass kurzzeitige Signale in den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren in langanhaltende, funktionelle und strukturelle Änderungen der Neurone übergehen (Cole et al. 1989; Jones et al. 2001). Der über die Stimulation hinaus anhaltende Effekt scheint tatsächlich maßgeblich von ionotropen Glutamatrezeptoren, den NMDA-Rezeptoren, beeinflusst zu sein (Liebetanz et al. 2002). Befindet sich die Zelle im Ruhemembranpotential sind die NMDA-Rezeptoren durch Magnesium-Ionen blockiert. Wird die Membran ausreichend depolarisiert kommt es zur Aufhebung des Magnesium-Blocks und zur Aktivierung der NMDA-Rezeptoren durch Glutamat, worauf hin es zum Einstrom von Ca^{2+} in die Zellen kommt. Ein niedriger Einstrom von Ca^{2+} führt zu neuroplastischen Veränderungen, die denen einer LTD ähnlich sind, und ein hoher Einstrom von Ca^{2+} führt zu LTP ähnlichen Veränderungen (Stagg, Antal, and Nitsche 2018). Zudem kann es bei entweder zu langer oder zu starker Stimulation zu keinem oder sogar einem umgekehrten Effekt als erwartet kommen (Monte-Silva et al. 2013; Batsikadze et al. 2013; Jamil et al. 2017). Nach

Gabe des Ca^{2+} -Kanalblockers Flunarizin konnte bei atDCS der steigernde Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit unterdrückt werden, wohingegen bei den Nacheffekten der kathodalen tDCS nach Flunarizingabe keine Veränderungen festgestellt werden konnten (Nitsche, Fricke, et al. 2003).

Abgesehen von der Aktivierung der NMDA-Rezeptoren spielen auch intrakortiale synaptische Mechanismen und eine Regulierung der GABAergen Aktivität bei der durch Stimulation induzierten LTP eine Rolle (Nitsche et al. 2005). Nitsche et al. konnten durch die Gabe des GABA-Agonisten Lorazepam (LZP) einen zunächst verzögerten aber dann verstärkten und verlängerten Effekt durch atDCS feststellen. Die Gründe für die später auftretende Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit sind noch unklar (Nitsche et al. 2004). Zusätzlich kann Dextromethorphan (DMO) und Memantin durch die Blockierung von NMDA-Rezeptoren die LTP-ähnlichen Effekte der tDCS unterdrücken (Nitsche, Fricke, et al. 2003). Durch die Gabe von Carbamazepin (CBZ), welches Natriumkanäle der Nervenzellen blockiert und zusätzlich die Glutamatfreisetzung senkt, konnte die durch atDCS induzierte Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit unterdrückt werden. Da CBZ spannungsabhängig wirkt, kann es möglicherweise die Depolarisation, die normalerweise durch atDCS entsteht, reduzieren (Nitsche, Fricke, et al. 2003). Zusätzlich ist bekannt, dass durch eine geringe Membrandepolarisation nur wenig Ca^{2+} in die Zelle gelangt und es somit, wie bereits beschrieben, zu einem LTD-ähnlichen Effekt kommen kann (Malenka and Nicoll 1999; Lisman 2001).

Bei der tRNS handelt es sich um eine neuere Methode und die zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen sind im Vergleich zur tDCS daher noch nicht ausreichend erforscht (Reed and Cohen Kadosh 2018). Der langanhaltende Effekte über die Stimulation hinaus scheint jedoch, im Vergleich zu der zuvor beschriebenen tDCS, NMDA-Rezeptor-unabhängig zu sein (Chaieb, Antal, and Paulus 2015). In einer pharmakologischen Studie konnte durch die Gabe von DMO kein unterdrückender Effekt auf die durch tRNS induzierte Steigerung der kortikalen Erregbarkeit erzielt werden. Dafür konnte jedoch mit CBZ solch ein inhibitorischer Effekt erzielt werden, der bis zu einer Stunde anhielt und mit LZP konnte die Steigerung der kortikalen Erregbarkeit durch tRNS sogar unterdrückt werden (Chaieb, Antal, and Paulus 2015). Diese Ergebnisse legen nahe, dass spannungsabhängige Natriumkanäle bei der Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit wie auch bei der atDCS eine große Rolle spielen. Durch tRNS kommt es zur Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen und somit zu einem Einstrom von Natrium (Na^+) entlang des Konzentrationsgradienten. Auf diese

Art wird das Membranpotential in Richtung Depolarisation verschoben. Die Repolarisation hingegen erfolgt passiv und dauert wesentlich länger als der Na^+ Einstrom (Terney et al. 2008). Anhand von Tierversuchen konnte ein durch wiederholte hochfrequente Stimulation erzeugter, nach intrazellulär gerichteter Na^+ -Strom nachgewiesen werden, welcher zur schwachen Depolarisation der Zellmembran führt (Schoen and Fromherz 2008). Im Gegensatz dazu können durch einen gerichteten Gleichstrom die spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle nur einmal geöffnet werden (Terney et al. 2008). In Wirklichkeit ist die Neuronenmembran jedoch weit komplexer aufgebaut als in diesem vereinfachten Modell dargestellt. Es spielen zahlreiche andere spannungsabhängige Ionenkanäle, Neurotransmitter und das neuroendokrine System eine Rolle, die die TES beeinflussen (Nitsche and Paulus 2000; Ziemann 2003; Nitsche et al. 2009; Brunoni et al. 2013; Fresnoza et al. 2014). Ein weiterer der tRNS zugrunde liegender Mechanismus ist die stochastische Resonanz. Theoretisch führt die tRNS im Rahmen der stochastischen Resonanz ein durch die Stimulation induziertes Rauschen in ein neuronales System ein, was einen Vorteil für die Signalverarbeitung durch Veränderung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit sich bringt (Collins, Chow, and Imhoff 1995; Terney et al. 2008; Miniussi, Harris, and Ruzzoli 2013). Das bedeutet, tRNS kann schwache, unterschwellige Signale verstärken und somit die aufgabenspezifische Hirnaktivität (endogenes Rauschen) optimieren (Miniussi, Harris, and Ruzzoli 2013; Curado, Fritsch, and Reis 2016). Bei der stochastischen Resonanz handelt es sich jedoch um ein nicht-lineares Phänomen und die Leistungssteigerung ist von der optimalen Menge an Rauschen abhängig. So konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis der Stimulation mit hf-tRNS abhängig von der Stromstärke ist. Ist die Stromstärke zu gering, kann keine Veränderung der Leistung festgestellt werden und bei zu hoher Stromstärke kann es sogar zur Inhibition kommen. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass tRNS durchaus das neuronale Signal-Rausch-Verhältnis modulieren könnte und mit der Hypothese der stochastischen Resonanz kompatibel ist (Pavan et al. 2019).

Wie bereits dargestellt, wird angenommen, dass es während der Stimulation zur Gegenregulation der Zelle kommt, um die Homöostase der Zelle aufrechtzuerhalten (Monte-Silva et al. 2013; Misonou et al. 2004). Vielleicht liegt der Vorteil einer tRNS darin, dass durch die ständig alternierende Stromrichtung eine Kompensation der oben genannten Mechanismen schwieriger ist, als bei einem kontinuierlichen Stromfluss bei tDCS. Dies wäre auch eine Erklärung für die Überlegenheit der tRNS als Art der Stimulation in meiner Studie.

4.3 Nebenwirkungen

Wie bereits in der Einleitung ausführlicher besprochen, handelt es sich sowohl bei tDCS als auch bei tRNS um erprobte und sichere Verfahren, bei denen es jedoch zu leichten Nebenwirkungen kommen kann (Antal et al. 2017). Bei den häufigsten Nebenwirkungen handelt es sich um ein kribbelndes Gefühl sowie flüchtige Rötung der Haut unter der Elektrode sowie leichte Kopfschmerzen, Übelkeit oder geringe Müdigkeit (Poreisz et al. 2007; Brunoni et al. 2011; Thair et al. 2017). Insbesondere auf das Kribbeln der Haut unter der Elektrode während der Stimulation soll hier genauer eingegangen werden. Bei der Anwendung von tDCS berichteten die meisten Probanden dieser Studie von einer Hautsensation, die am ehesten als Kribbeln oder leichtes Brennen beschrieben wurde. Bei der Anwendung von tRNS blieben dies jedoch aus. Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit dem Ergebnis einer Analyse von 693 unterschiedlichen TES-Sitzungen in Bezug auf das Hautempfinden während der Stimulation von Fertonani et al.. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von tRNS oder tACS weniger Hautsensationen induzierte als tDCS, unabhängig von den verwendeten Stimulationsparametern (Fertonani, Ferrari, and Miniussi 2015). Der Grund hierfür kann unter anderem ein weniger stark ausgeprägter elektrochemischer Effekt sein. Zusätzlich wird teilweise vermutet, dass die Zellmembran der sensorischen Neuronen als Filter agiert und weniger stark auf hochfrequente Signale wie bei einer tRNS reagiert (Deans, Powell, and Jefferys 2007; Antal et al. 2017). Die Anwendung von tRNS ist daher wie in dieser Studie gezeigt nicht nur effektiver, sondern auch verträglicher. Auch sollte eine Verfälschung der Ergebnisse durch das Auftreten von Nebenwirkungen wie Hautsensationen beachtet werden. Durch das unangenehme Gefühl kann es zu einer Veränderung des Konzentrationslevels oder einer gesteigerten Ängstlichkeit der Probanden kommen. Insbesondere für zukünftige Studien kann dies von Bedeutung sein, da tRNS offenbar das bessere Potential zur Durchführung von verblindeten Kontrollstudien hat. In meiner Arbeit berichtete keiner der Probanden spontan während den Stimulationen über relevante unerwünschte Effekte der Stimulation.

4.4 Interindividueller Unterschied

Auf Basis von bisher durchgeführten Studien ist bekannt, dass im Hinblick auf die Wirksamkeit und der Ansprechrate von tDCS große interindividuelle Unterschiede bestehen. Die

Ansprechrate liegt zwischen 50 bis 75%, wohingegen bei den übrigen Probanden nur sehr schwache oder keine poststimulatorische Veränderungen zu beobachten sind (Lopez-Alonso et al. 2014; Wiethoff, Hamada, and Rothwell 2014; Strube et al. 2016; Huang et al. 2017). Ein Grund dafür könnten die individuell unterschiedlichen physiologischen, anatomischen und genetischen Verhältnisse sein. Für tRNS liegen diesbezüglich noch keine Daten aus größeren Probandenkollektiven vor. Gerade bei einer kleineren Anzahl an Probanden, wie in dieser Studie mit 15, kann dies eine Auswirkung auf das Endergebnis haben.

Im Gegensatz zur individuell gewählten Stärke bei TMS, basierend auf der RMT, werden in den gängigen tDCS und tRNS Protokollen alle Probanden mit den gleichen Parametern stimuliert. Aber auch hier können die individuellen anatomischen Verhältnisse in Bezug auf das erzeugte elektrische Feld einen Einfluss haben und könnten für bessere Ergebnisse gegebenenfalls individualisiert werden (Stagg, Antal, and Nitsche 2018). Dagegen spricht jedoch, dass bereits durch niedrige Stimulationsstärken von $<1\text{mA}$ eine gesteigerte kortikospinale Erregbarkeit induziert werden kann (Nitsche and Paulus 2000; Kidgell et al. 2013). Da tRNS auf keinen gerichteten Stromfluss angewiesen ist, wird verbreitet angenommen, dass die anatomischen Verhältnisse im Vergleich zu tDCS eine untergeordnete Rolle spielen (Terney et al. 2008). Die interindividuellen Unterschiede alleine können jedoch nicht hinreichend erklären wieso im Gegensatz zu anderen Studien, in dieser Arbeit keine signifikante Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit bei der tDCS festgestellt werden konnte. Dennoch lässt sich zeigen, dass tRNS zu einer höheren Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit führt, die zusätzlich auch über einen längeren poststimulatorischen Zeitraum anhält als bei tDCS. Gegebenenfalls scheinen bei tRNS mit den oben erläuterten Wirkmechanismen die interindividuellen Unterschiede im Vergleich zur tDCS (Variabilität um Ansprechen) weniger stark ins Gewicht zu fallen.

4.5 Methodendiskussion

Die gewählten Methoden für tDCS und tRNS variieren sehr stark und sind in den unterschiedlichen Publikationen nicht einheitlich gewählt. Die variierenden Faktoren umfassen die Größe und Position der Elektroden sowie die Intensität und Dauer der Stimulation. Selbst der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Messungen variiert von mehreren Sitzungen pro Tag bis zu einigen Tagen Abstand zwischen den Sitzungen. Zum Teil

sind nicht einmal die verwendeten TES-Geräte standardisiert. Durch Variierung dieser Parameter kann eine unterschiedliche Menge an elektrischem Strom appliziert werden, wodurch die physiologische Wirkung verändert wird (Brunoni et al. 2012). Im nachfolgenden werden die in dieser Studie gewählten Parameter begründet und in die bereits vorhandene Literatur eingeordnet.

4.5.1 Stimulationsparameter

Bei Stimulation mit Gleichstrom scheint eine schwache Stromstärke von 1 bis 2 mA optimal wirksam zu sein (Giordano et al. 2017). Nitsche und Paulus untersuchten die Auswirkungen von anodaler tDCS mit unterschiedlichen Intensitäten (0,2-1,0 mA) bei unterschiedlicher Stimulationsdauer (4 Sekunden, 1 bis 5 Minuten) und kamen zu dem Ergebnis, dass mindestens 3 Minuten bei 1 mA oder 0,6 mA für 5 Minuten nötig sind um eine anhaltende Wirkung zu erzielen (Nitsche and Paulus 2000). Nitsche et al. haben in den nachfolgenden Experimenten mit der Intensität von 1 mA und einer Stimulationsdauer von 9-13 Minuten gearbeitet (Nitsche and Paulus 2000, 2001; Nitsche et al. 2005). Strube et al. arbeiteten in ihren Publikationen mit tDCS für 13 Minuten bei einer Intensität von 1 mA (Strube et al. 2015; Strube et al. 2016). In einer Kombinationsstudie von tRNS und tDCS von Moliadze et al. wurde mit 10 Minuten und 1 mA gearbeitet.

Bei tRNS kann zusätzlich zwischen einem Voll- (0,1 - 640Hz) Nieder- (1 - 100 Hz) und Hochfrequenzspektrum (101 - 640 Hz) unterschieden werden (Huang et al. 2017). Es wurde bereits gezeigt, dass die Stimulation im Hochfrequenzspektrum wirksamer ist, als die Stimulation mit niedriger Frequenz, um die kortikale Erregbarkeit zu steigern (Terney et al. 2008). Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse orientieren sich in meiner Studie die Stimulationsparameter an den oben genannten Studien und für tRNS wurde die als wirksamsten beschriebene hf-tRNS verwendet.

4.5.2 Elektrodengröße und Position

In dieser Studie wurde für beide Elektroden eine Größe von 35 cm² (7 x 5 cm) gewählt. Die erste Elektrode wurde im Bereich von M1, der den rechten FDI repräsentiert und mittels TMS aufgesucht und anschließend mit einem Stift markiert wurde, platziert. Die zweite Elektrode

wurde über der kontralateralen Orbita angebracht. Um ein Verrutschen der Elektroden zu verhindern wurde auf eine genaue Platzierung und anschließende Fixierung mit elastischen Gummibändern geachtet. Auch in vorangegangenen, vergleichbaren Studien wurde oft mit einer Elektrodengröße von 35 cm² gearbeitet (Nitsche and Paulus 2000, 2001; Nitsche et al. 2005; Strube et al. 2015; Strube et al. 2016). Diese Studie hat zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit diese Parameter übernommen. Jedoch existieren auch Studien, die mit anderen Elektrodengrößen gearbeitet haben, wobei die Referenzelektrode (6 x 14 cm) eine im Vergleich zur Stimulationselektrode (4 x 4 cm) unterschiedliche Größe hat (Terney et al. 2008; Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014). Ist die Referenzelektrode größer als die Stimulationselektrode wird dort die Stromdichte verringert und ungewollten Einflüssen auf die Erregbarkeit unter der Referenzelektrode vorgebeugt (Nitsche et al. 2007). Eine weitere Möglichkeit diesen Effekt zu vermeiden wäre der Einsatz einer extrazephal platzierten Elektrode, zum Beispiel am Schlüsselbein oder am Arm (Elbert et al. 1981; Cogiamanian et al. 2007). Aber auch die Entfernung der Elektroden voneinander hat einen großen Einfluss auf den Stimulationseffekt und muss daher beim Vergleich von Publikationen kritisch mit einbezogen werden (Moliadze, Antal, and Paulus 2010b).

Um Hautläsionen aufgrund zu hoher Impedanz vorzubeugen wurden Schwammelektroden verwendet, die zuvor in 0,9 %iger NaCl-Lösung getränkt wurden. Diese Methode wurde in den letzten Jahren in zahlenreichen Versuchen verwendet und wird generell als sicher angesehen (Palm et al. 2014).

4.5.3 Zeitpunkt der Stimulation

Der Grad der kortikalen Aktivität unterliegt einem circadianen Rhythmus (Sale, Ridding, and Nordstrom 2007; Lang et al. 2011). Daher wurden die Messungen der einzelnen Probanden möglichst immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Zudem gibt es Hinweise auf Verschleppungseffekte zwischen tDCS-Sitzungen, die bis zu mehreren Tagen anhalten können (Reis et al. 2009; Peters et al. 2013). Um einen möglichen Carryover-Effekt zu vermeiden, sollte daher zwischen den einzelnen Sitzungen ein zeitlicher Mindestabstand eingehalten werden. Der Mindestabstand in dieser Studie betrug einen Tag. In anderen Studien lag der Mindestabstand zwischen den Messungen bei 3 bis 7 Tage (Terney et al. 2008; Jamil et al. 2017). Der zeitliche Mindestabstand von einem Tag in dieser Studie wurde relativ kurz

angesetzt. Aus praktischen Gründen und mit Rücksicht auf die Probanden konnte oftmals tatsächlich nur ein Tag Pause zwischen den Messungen eingehalten werden. Es kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass es vereinzelt zu einem möglichen Carryover-Effekt gekommen sein könnte. In Bezug auf tRNS scheint dies jedoch nicht die Wirkstärke aber die Wirkdauer der Stimulation zu beeinflussen. Brevet-Aeby et al. führten an 36 Probanden 3 Sitzungen tRNS im Abstand von 30 Minuten oder alternativ nur eine Sitzung tRNS und 2 Sitzungen Placebo-Stimulation, mit Bezug auf die Reaktionszeit der Probanden durch. Im Vergleich konnte festgestellt werden, dass die Wirkung von 3 Sitzungen tRNS länger anhielt als im Falle von einer Sitzung mit zwei Placebo-Stimulationen, jedoch keine schnellere Reaktionszeit gemessen werden konnte (Brevet-Aeby et al. 2019). Daraus könnte geschlossen werden, dass mehrere Sitzungen tRNS lediglich eine länger über die Stimulation hinaus anhaltende kortikospinale Erregbarkeit induzieren, diese jedoch nicht potenzieren.

4.5.4 Anzahl der Probanden

Insgesamt nahmen 15 Probanden an der Studie teil. Im Laufe der Messungen wurden keine Teilnehmer von der Studie ausgeschlossen und bei allen 15 Probanden wurden die 6 unterschiedlichen Konditionen getestet. Die Anzahl der Probanden entspricht in etwa der Teilnehmerzahl von vergleichbaren Studien, die zwischen 8 und 59 Probanden liegt, wobei der Großteil der Studien mit einer Zahl von ca. 10 bis 15 Probanden arbeitet (Nitsche and Paulus 2000, 2001; Terney et al. 2008; Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014; Ho, Taylor, and Loo 2015; Strube et al. 2016; Dissanayaka et al. 2017). Insbesondere im Hinblick auf die hohe interindividuelle Ansprechrate wäre es jedoch wünschenswert, in Zukunft Replikationsstudien mit einer größeren Anzahl an Probanden durchzuführen. Da das Ziel dieser Arbeit jedoch der Vergleich von 6 verschiedenen Konditionen in einem sogenannten within-subject Design war, war die statistische Power, wie im Abschnitt Methodik aufgeführt, für die Fragestellung ausreichend.

4.6 Limitationen

Wie in allen Studien liegen auch in dieser Studie Limitationen vor. Zum einen wurden die verschiedenen Konditionen jeweils nur einmalig am Probanden getestet und nicht, wie in der

Klinik üblich mit wiederholten Sitzungen gearbeitet (Galvez et al. 2013). Durch mehrere Testläufe pro Kondition hätten Faktoren wie die Tagesverfassung oder der zirkadiane Rhythmus der Probanden abgeschwächt werden können. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde auch keine Scheinstimulation durchgeführt, mit der die Ergebnisse verglichen werden können (Terney et al. 2008; Chaieb, Paulus, and Antal 2011; Moliadze, Fritzsche, and Antal 2014; Ho, Taylor, and Loo 2015). Vielmehr wurde der Einfluss auf die Steigerung der kortikalen Erregbarkeit ausschließlich durch Messung der kortikalen Erregbarkeit von M1 anhand von MEPs und nicht zusätzlich durch Verhaltensstudien gemessen. Obwohl die Konditionen verblindet und randomisiert getestet wurden, konnten die allermeisten Probanden bei der Stimulation mit tDCS ein Kribbeln und Wärmeentwicklung unter der Orbitaelektrode feststellen, dies war bei tRNS nicht der Fall. Unter Umständen könnte das einen Einfluss auf die Wachheit der Probanden haben, und somit das Ergebnis beeinflussen. Bei langer Stimulationsdauer von 20 Minuten unter möglichst vollständiger Entspannung wurden die Probanden zum Teil müde, was sich negativ auf die Stimulationsergebnisse auswirken könnte. Zum größten Teil wurden die Versuche an unerfahrenen Probanden durchgeführt, die im Gegensatz zu bereits erfahrenen Probanden ängstlich und nervös waren und somit Schwierigkeiten hatten, sich während den Messungen entspannen zu können (Woods et al. 2016). Der Vorteil der Verwendung von unerfahrenen Probanden ist, dass kein Bias durch eine Selektion von Probanden erfolgt. Hier könnte in zukünftigen Experimenten eine erste Testsitzung durchgeführt werden, die nicht in die Endergebnisse mit einfließt, um die Probanden mit den Versuchen vertraut zu machen.

4.7 Fazit

In dieser Studie konnte durch den direkten Vergleich von tRNS und tDCS eine Überlegenheit von tRNS in Bezug auf die Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit bei insgesamt nur wenig Effekt der TES allgemein auf die kortikospinalen Erregbarkeit festgestellt werden. Bei der Stimulation mit tDCS kam es bei keiner der Konditionen zu einem signifikanten Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit, wohingegen bei der Stimulation mit 7- und 20-minütiger tRNS ein solcher Anstieg zu verzeichnen war. Trotz der relativ großen Unterschiede in den Ergebnissen der Vergleichsliteratur ist auch dort mit Tendenz die Stimulation mittels tRNS effektiver. Zudem ist der Anstieg der MEP-Amplituden über einen längeren

poststimulatorischen Zeitraum hinweg nachweisbar als bei der tDCS. Obwohl in den letzten Jahren viel an TES geforscht wurde, sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht gänzlich verstanden. Vor allem zu tRNS existieren bis dato viele Theorien zu den Wirkmechanismen aber wenige Studien, um diese zu bestätigen. Ein weiterer bedeutender Punkt ist das im hohen Maße interindividuelle Antwortverhalten auf die Stimulationsprotokolle. Um das therapeutische Potenzial von NIBS-Strategien zu optimieren, ist es nach wie vor notwendig, die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen, die zu neurophysiologischen und verhaltensbezogenen Effekten führen. Daher müssen auch in Zukunft weitere Studien durchgeführt werden, um diese Mechanismen genauer zu erforschen. Insbesondere auch Studien, die direkt Stimulationsprotokolle miteinander vergleichen und bewerten, können hilfreich sein, um diese besser zu verstehen und optimieren zu können. Meine Studie erlaubt eine Auswahl von Protokollen für solche zukünftigen Studien. Beispielsweise wäre es interessant die 7 min tRNS in größeren Kollektiven in Bezug auf die Variabilität zu untersuchen. Um eine hohe Ansprechrate auf die TES zu gewährleisten, sollte in Zukunft weiter daran geforscht werden, welche Faktoren diesbezüglich eine Rolle spielen und ob diese Faktoren durch individuell gewählte Stimulationsparameter und Methoden minimiert werden können. Mit einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen könnte die Anwendung von TES im klinischen Setting immer weiter an Bedeutung gewinnen und in Zukunft könnte sie eine in der Anwendung einfache und gleichzeitig gut verträgliche Schlüsseltherapie für Menschen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen darstellen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Seit vielen Jahren werden nicht invasive transkranielle Stimulationstechniken (NIBS), wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Elektrostimulation (TES) verwendet, um im menschlichen Gehirn neuroplastische Effekte zu erzeugen. In der Zwischenzeit wurden viele unterschiedliche Stimulationsprotokolle entwickelt. Die wohl gängigste und am besten erforschte Methode unter den TES ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die jedoch mit einer hohen Variabilität im Ansprechen vergesellschaftet ist. Doch inzwischen gibt es neuere, ebenfalls wirkungsvolle aber noch nicht so gut erforschte Stimulationsmethoden, wie etwa die transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS), die in der Theorie weniger anfällig für interindividuelle Unterschiede im Ansprechen sein soll. Um wirkungsvolle Stimulationsprotokolle mit dem größtmöglichen Nutzen zu entwickeln, die auch in der täglichen Praxis Anwendung finden können, müssen die Protokolle genauer untersucht werden. Insbesondere sind hierfür auch Studien nötig, die unterschiedliche TES-Protokolle direkt miteinander vergleichen. Daher wurden in dieser Studie tDCS und tRNS in Bezug auf den Einfluss der Methode und der Stimulationsdauer verglichen. Um die zwei Stimulationsarten zu vergleichen, wurden insgesamt 90 Experimente an 15 gesunden Probanden in einem randomisierten und für die Teilnehmer verblindetem Design durchgeführt. Es wurde jeder Proband randomisiert mit anodaler tDCS oder tRNS bei 1 mA für jeweils 7, 13, und 20 Minuten über dem primären motorischen Kortex (M1) stimuliert. Der Strom wurde dabei über zwei Schwammelektroden, die über dem linken M1 und oberhalb der kontralateralen Orbita angebracht wurden, appliziert. Über TMS ausgelöste motorische evozierte Potentiale (MEP) wurde das Maß der kortikospinalen Erregbarkeit vor der Stimulation als Baseline erfasst und dann poststimulatorisch in regelmäßigen Abständen bis 60 Minuten nach der Stimulation gemessen. Zusätzlich wurde noch die Rekrutierungskurve (Input-Output-Curve; I/O), die Kurzintervall-intrakortikale Inhibition (short interval intracortical inhibition; SICI) und die intrakortikale Fazilitation (intracortical facilitation; ICF) vor und nach der Stimulation gemessen. In den Ergebnissen zeigte sich, dass die Stimulation mit tRNS bei einer Stimulationsdauer von 7 und 20 Minuten zu einem signifikanten Anstieg der kortikospinalen Erregbarkeit führte. Nach 7-minütiger Stimulation kam es zu einem signifikanten Anstieg der MEP-Amplituden von 20 bis 60 Minuten nach Stimulation, wohingegen bei 20-minütiger tRNS der signifikante Anstieg erst 50 Minuten nach Stimulation

auftrat. Anders als erwartet, kam es durch die Anwendung von tDCS zu keiner signifikanten Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit. Ein Grund für das bessere Ansprechen auf tRNS könnte in der verminderten Gegenregulation im Gehirn im Vergleich zur tDCS sein. In dieser Arbeit zeigte sich demnach ein besseres Ergebnis der Stimulation durch tRNS im Vergleich zu tDCS unter gleichen Stimulationsbedingungen. Die tRNS besitzt ein vielversprechendes Potenzial zur Induktion von motor-kortikaler Plastizität im menschlichen Gehirn, bei vergleichsweise guter Verträglichkeit und könnte in Zukunft eine große Rolle für die TES sowohl in der klinischen Anwendung, als auch in der Forschung spielen.

6. Literaturverzeichnis

- Abe, T., S. Miyaguchi, N. Otsuru, and H. Onishi. 2019. 'The effect of transcranial random noise stimulation on corticospinal excitability and motor performance', *Neurosci Lett*, 705: 138-42.
- Adrian, E. D., and G. Moruzzi. 1939. 'Impulses in the pyramidal tract', *J Physiol*, 97: 153-99.
- Antal, A., I. Alekseichuk, M. Bikson, J. Brockmoller, A. R. Brunoni, R. Chen, L. G. Cohen, G. Dowthwaite, J. Ellrich, A. Floel, F. Fregni, M. S. George, R. Hamilton, J. Haueisen, C. S. Herrmann, F. C. Hummel, J. P. Lefaucheur, D. Liebetanz, C. K. Loo, C. D. McCaig, C. Miniussi, P. C. Miranda, V. Moliadze, M. A. Nitsche, R. Nowak, F. Padberg, A. Pascual-Leone, W. Poppendieck, A. Priori, S. Rossi, P. M. Rossini, J. Rothwell, M. A. Rueger, G. Ruffini, K. Schellhorn, H. R. Siebner, Y. Ugawa, A. Wexler, U. Ziemann, M. Hallett, and W. Paulus. 2017. 'Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines', *Clin Neurophysiol*, 128: 1774-809.
- Antal, A., K. Boros, C. Poreisz, L. Chaieb, D. Terney, and W. Paulus. 2008. 'Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans', *Brain Stimul*, 1: 97-105.
- Antal, A., and C. S. Herrmann. 2016. 'Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms', *Neural Plast*, 2016: 3616807.
- Barker, A. T., R. Jalinous, and I. L. Freeston. 1985. 'Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex', *Lancet*, 1: 1106-7.
- Barker, A. T., and K. Shields. 2017. 'Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine', *Headache*, 57: 517-24.
- Batsikadze, G., V. Moliadze, W. Paulus, M. F. Kuo, and M. A. Nitsche. 2013. 'Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans', *J Physiol*, 591: 1987-2000.
- Bikson, M., P. Grossman, C. Thomas, A. L. Zannou, J. Jiang, T. Adnan, A. P. Mourdoukoutas, G. Kronberg, D. Truong, P. Boggio, A. R. Brunoni, L. Charvet, F. Fregni, B. Fritsch, B. Gillick, R. H. Hamilton, B. M. Hampstead, R. Jankord, A. Kirton, H. Knotkova, D. Liebetanz, A. Liu, C. Loo, M. A. Nitsche, J. Reis, J. D. Richardson, A. Rotenberg, P. E. Turkeltaub, and A. J. Woods. 2016. 'Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016', *Brain Stimul*, 9: 641-61.

- Bikson, M., M. Inoue, H. Akiyama, J. K. Deans, J. E. Fox, H. Miyakawa, and J. G. Jefferys. 2004. 'Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro', *J Physiol*, 557: 175-90.
- Bolognini, N., A. Pascual-Leone, and F. Fregni. 2009. 'Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity', *J Neuroeng Rehabil*, 6: 8.
- Brevet-Aeby, C., M. Mondino, E. Poulet, and J. Brunelin. 2019. 'Three repeated sessions of transcranial random noise stimulation (tRNS) leads to long-term effects on reaction time in the Go/No Go task', *Neurophysiol Clin*, 49: 27-32.
- Brunoni, A. R., J. Amadera, B. Berbel, M. S. Volz, B. G. Rizzerio, and F. Fregni. 2011. 'A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation', *Int J Neuropsychopharmacol*, 14: 1133-45.
- Brunoni, A. R., M. A. Nitsche, N. Bolognini, M. Bikson, T. Wagner, L. Merabet, D. J. Edwards, A. Valero-Cabre, A. Rotenberg, A. Pascual-Leone, R. Ferrucci, A. Priori, P. S. Boggio, and F. Fregni. 2012. 'Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions', *Brain Stimul*, 5: 175-95.
- Brunoni, A. R., M. A. Vanderhasselt, P. S. Boggio, F. Fregni, E. M. Dantas, J. G. Mill, P. A. Lotufo, and I. M. Bensenor. 2013. 'Polarity- and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol', *Psychoneuroendocrinology*, 38: 58-66.
- Carroll, T. J., S. Riek, and R. G. Carson. 2001. 'Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation', *J Neurosci Methods*, 112: 193-202.
- Chaieb, L., A. Antal, and W. Paulus. 2011. 'Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability', *Restor Neurol Neurosci*, 29: 167-75.
- . 2015. 'Transcranial random noise stimulation-induced plasticity is NMDA-receptor independent but sodium-channel blocker and benzodiazepines sensitive', *Front Neurosci*, 9: 125.
- Chaieb, L., W. Paulus, and A. Antal. 2011. 'Evaluating aftereffects of short-duration transcranial random noise stimulation on cortical excitability', *Neural Plast*, 2011: 105927.

- Chen, R., J. Classen, C. Gerloff, P. Celnik, E. M. Wassermann, M. Hallett, and L. G. Cohen. 1997. 'Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation', *Neurology*, 48: 1398-403.
- Chen, R., D. Cros, A. Curra, V. Di Lazzaro, J. P. Lefaucheur, M. R. Magistris, K. Mills, K. M. Rosler, W. J. Triggs, Y. Ugawa, and U. Ziemann. 2008. 'The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee', *Clin Neurophysiol*, 119: 504-32.
- Cincotta, M., A. Borgheresi, P. Jung, F. Balestrieri, F. Giovannelli, G. Zaccara, and U. Ziemann. 2005. 'Physical interactions between induced electrical fields can have substantial effects on neuronal excitation during simultaneous TMS of two brain areas', *Clin Neurophysiol*, 116: 1733-42.
- Cirillo, G., G. Di Pino, F. Capone, F. Ranieri, L. Florio, V. Todisco, G. Tedeschi, K. Funke, and V. Di Lazzaro. 2017. 'Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation', *Brain Stimul*, 10: 1-18.
- Cogiamanian, F., S. Marceglia, G. Ardolino, S. Barbieri, and A. Priori. 2007. 'Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas', *Eur J Neurosci*, 26: 242-9.
- Cole, A. J., D. W. Saffen, J. M. Baraban, and P. F. Worley. 1989. 'Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation', *Nature*, 340: 474-6.
- Collins, J. J., C. C. Chow, and T. T. Imhoff. 1995. 'Stochastic resonance without tuning', *Nature*, 376: 236-8.
- Cooke, S. F., and T. V. Bliss. 2006. 'Plasticity in the human central nervous system', *Brain*, 129: 1659-73.
- Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm, and H. Kapp. 1962. 'Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity', *Exp Neurol*, 5: 436-52.
- Curado, M., B. Fritsch, and J. Reis. 2016. 'Non-Invasive Electrical Brain Stimulation Montages for Modulation of Human Motor Function', *J Vis Exp*: e53367.
- Day, B. L., D. Dressler, A. Maertens de Noordhout, C. D. Marsden, K. Nakashima, J. C. Rothwell, and P. D. Thompson. 1989. 'Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses', *J Physiol*, 412: 449-73.

- Deans, J. K., A. D. Powell, and J. G. Jefferys. 2007. 'Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields', *J Physiol*, 583: 555-65.
- Deng, Z. D., A. V. Peterchev, and S. H. Lisanby. 2008. 'Coil design considerations for deep-brain transcranial magnetic stimulation (dTMS)', *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008: 5675-9.
- Devanne, H., B. A. Lavoie, and C. Capaday. 1997. 'Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway', *Exp Brain Res*, 114: 329-38.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, P. Mazzone, F. Pilato, E. Saturno, M. Dileone, A. Insola, P. A. Tonali, and J. C. Rothwell. 2002. 'Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation', *Exp Brain Res*, 147: 108-13.
- Di Lazzaro, V., F. Pilato, M. Dileone, P. Profice, A. Oliviero, P. Mazzone, A. Insola, F. Ranieri, M. Meglio, P. A. Tonali, and J. C. Rothwell. 2008. 'The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex', *J Physiol*, 586: 3871-9.
- Di Lazzaro, V., F. Pilato, M. Dileone, F. Ranieri, V. Ricci, P. Profice, P. Bria, P. A. Tonali, and U. Ziemann. 2006. 'GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex', *J Physiol*, 575: 721-6.
- Di Lazzaro, V., P. Profice, F. Pilato, M. Dileone, A. Oliviero, and U. Ziemann. 2010. 'The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity', *Clin Neurophysiol*, 121: 464-73.
- Di Lazzaro, V., D. Restuccia, A. Oliviero, P. Profice, L. Ferrara, A. Insola, P. Mazzone, P. Tonali, and J. C. Rothwell. 1998. 'Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits', *Exp Brain Res*, 119: 265-8.
- Di Lazzaro, V., and J. C. Rothwell. 2014. 'Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex', *J Physiol*, 592: 4115-28.
- Dissanayaka, T., M. Zoghi, M. Farrell, G. F. Egan, and S. Jaberzadeh. 2017. 'Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis', *Eur J Neurosci*, 46: 1968-90.
- Elbert, T., W. Lutzenberger, B. Rockstroh, and N. Birbaumer. 1981. 'The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans', *Int J Neurosci*, 14: 101-14.

- Fagerstrom, K. O., and N. G. Schneider. 1989. 'Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire', *J Behav Med*, 12: 159-82.
- Faul, F., E. Erdfelder, A. G. Lang, and A. Buchner. 2007. 'G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences', *Behav Res Methods*, 39: 175-91.
- Fertonani, A., C. Ferrari, and C. Miniussi. 2015. 'What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects', *Clin Neurophysiol*, 126: 2181-8.
- Fresnoza, S., E. Stiksrud, F. Klinker, D. Liebetanz, W. Paulus, M. F. Kuo, and M. A. Nitsche. 2014. 'Dosage-dependent effect of dopamine D2 receptor activation on motor cortex plasticity in humans', *J Neurosci*, 34: 10701-9.
- Frohlich, F., and D. A. McCormick. 2010. 'Endogenous electric fields may guide neocortical network activity', *Neuron*, 67: 129-43.
- Galvez, V., A. Alonzo, D. Martin, and C. K. Loo. 2013. 'Transcranial direct current stimulation treatment protocols: should stimulus intensity be constant or incremental over multiple sessions?', *Int J Neuropsychopharmacol*, 16: 13-21.
- Gangitano, M., A. Valero-Cabre, J. M. Tormos, F. M. Mottaghy, J. R. Romero, and A. Pascual-Leone. 2002. 'Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex', *Clin Neurophysiol*, 113: 1249-57.
- Giordano, J., M. Bikson, E. S. Kappenman, V. P. Clark, H. B. Coslett, M. R. Hamblin, R. Hamilton, R. Jankord, W. J. Kozumbo, R. A. McKinley, M. A. Nitsche, J. P. Reilly, J. Richardson, R. Wurzman, and E. Calabrese. 2017. 'Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation', *Dose Response*, 15: 1559325816685467.
- Guerra, A., A. Pogosyan, M. Nowak, H. Tan, F. Ferreri, V. Di Lazzaro, and P. Brown. 2016. 'Phase Dependency of the Human Primary Motor Cortex and Cholinergic Inhibition Cancellation During Beta tACS', *Cereb Cortex*, 26: 3977-90.
- Hallett, M. 2007. 'Transcranial magnetic stimulation: a primer', *Neuron*, 55: 187-99.
- Hanajima, R., Y. Ugawa, Y. Terao, K. Sakai, T. Furubayashi, K. Machii, and I. Kanazawa. 1998. 'Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves', *J Physiol*, 509 (Pt 2): 607-18.

- Hasan, A., T. Wobrock, T. Rajji, B. Malchow, and Z. J. Daskalakis. 2013. 'Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263: 621-31.
- He, W., P. Y. Fong, T. W. H. Leung, and Y. Z. Huang. 2018. 'Protocols of non-invasive brain stimulation for neuroplasticity induction', *Neurosci Lett*.
- Heatherton, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker, and K. O. Fagerstrom. 1991. 'The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire', *Br J Addict*, 86: 1119-27.
- Hellwag, Jacobi. 1802. 'Erfahrungen über die Heilkräfte des Galvanismus'.
- Ho, K. A., J. L. Taylor, and C. K. Loo. 2015. 'Comparison of the effects of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on motor cortical excitability', *J ECT*, 31: 67-72.
- Hordacre, B., M. R. Goldsworthy, A. M. Vallence, S. Darvishi, B. Moezzi, M. Hamada, J. C. Rothwell, and M. C. Ridding. 2017. 'Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: A brain stimulation study', *Brain Stimul*, 10: 588-95.
- Huang, Y. Z., R. S. Chen, J. C. Rothwell, and H. Y. Wen. 2007. 'The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent', *Clin Neurophysiol*, 118: 1028-32.
- Huang, Y. Z., M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia, and J. C. Rothwell. 2005. 'Theta burst stimulation of the human motor cortex', *Neuron*, 45: 201-6.
- Huang, Y. Z., M. K. Lu, A. Antal, J. Classen, M. Nitsche, U. Ziemann, M. Ridding, M. Hamada, Y. Ugawa, S. Jaberzadeh, A. Suppa, W. Paulus, and J. Rothwell. 2017. 'Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper', *Clin Neurophysiol*, 128: 2318-29.
- Huang, Y. Z., M. Sommer, G. Thickbroom, M. Hamada, A. Pascual-Leonne, W. Paulus, J. Classen, A. V. Peterchev, A. Zangen, and Y. Ugawa. 2009. 'Consensus: New methodologies for brain stimulation', *Brain Stimul*, 2: 2-13.
- Inukai, Y., K. Saito, R. Sasaki, S. Tsuiki, S. Miyaguchi, S. Kojima, M. Masaki, N. Otsuru, and H. Onishi. 2016. 'Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability', *Front Hum Neurosci*, 10: 668.
- Iyer, M. B., U. Mattu, J. Grafman, M. Lomarev, S. Sato, and E. M. Wassermann. 2005. 'Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals', *Neurology*, 64: 872-5.

- Jaberzadeh, S., A. Bastani, and M. Zoghi. 2014. 'Anodal transcranial pulsed current stimulation: A novel technique to enhance corticospinal excitability', *Clin Neurophysiol*, 125: 344-51.
- Jaberzadeh, S., A. Bastani, M. Zoghi, P. Morgan, and P. B. Fitzgerald. 2015. 'Anodal Transcranial Pulsed Current Stimulation: The Effects of Pulse Duration on Corticospinal Excitability', *PLoS One*, 10: e0131779.
- Jamil, A., G. Batsikadze, H. I. Kuo, L. Labruna, A. Hasan, W. Paulus, and M. A. Nitsche. 2017. 'Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation', *J Physiol*, 595: 1273-88.
- Jones, M. W., M. L. Errington, P. J. French, A. Fine, T. V. Bliss, S. Garel, P. Charnay, B. Bozon, S. Laroche, and S. Davis. 2001. 'A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories', *Nat Neurosci*, 4: 289-96.
- Kanai, R., W. Paulus, and V. Walsh. 2010. 'Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds', *Clin Neurophysiol*, 121: 1551-54.
- Kidgell, D. J., R. M. Daly, K. Young, J. Lum, G. Tooley, S. Jaberzadeh, M. Zoghi, and A. J. Pearce. 2013. 'Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity', *Neural Plast*, 2013: 603502.
- Kiers, L., D. Cros, K. H. Chiappa, and J. Fang. 1993. 'Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89: 415-23.
- Kujirai, T., M. D. Caramia, J. C. Rothwell, B. L. Day, P. D. Thompson, A. Ferbert, S. Wroe, P. Asselman, and C. D. Marsden. 1993. 'Corticocortical inhibition in human motor cortex', *J Physiol*, 471: 501-19.
- Kukke, S. N., R. W. Paine, C. C. Chao, A. C. de Campos, and M. Hallett. 2014. 'Efficient and reliable characterization of the corticospinal system using transcranial magnetic stimulation', *J Clin Neurophysiol*, 31: 246-52.
- Lang, N., H. Rothkegel, H. Reiber, A. Hasan, E. Sueske, F. Tergau, H. Ehrenreich, W. Wuttke, and W. Paulus. 2011. 'Circadian modulation of GABA-mediated cortical inhibition', *Cereb Cortex*, 21: 2299-306.
- Lang, N., H. R. Siebner, N. S. Ward, L. Lee, M. A. Nitsche, W. Paulus, J. C. Rothwell, R. N. Lemon, and R. S. Frackowiak. 2005. 'How does transcranial DC stimulation of the primary

- motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?', *Eur J Neurosci*, 22: 495-504.
- Lefaucheur, J. P., N. Andre-Obadia, A. Antal, S. S. Ayache, C. Baeken, D. H. Benninger, R. M. Cantello, M. Cincotta, M. de Carvalho, D. De Ridder, H. Devanne, V. Di Lazzaro, S. R. Filipovic, F. C. Hummel, S. K. Jaaskelainen, V. K. Kimiskidis, G. Koch, B. Langguth, T. Nyffeler, A. Oliviero, F. Padberg, E. Poulet, S. Rossi, P. M. Rossini, J. C. Rothwell, C. Schonfeldt-Lecuona, H. R. Siebner, C. W. Slotema, C. J. Stagg, J. Valls-Sole, U. Ziemann, W. Paulus, and L. Garcia-Larrea. 2014. 'Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)', *Clin Neurophysiol*, 125: 2150-206.
- Liebetanz, D., M. A. Nitsche, F. Tergau, and W. Paulus. 2002. 'Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability', *Brain*, 125: 2238-47.
- Lisman, J. E. 2001. 'Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land', *J Physiol*, 532: 285.
- Lopez-Alonso, V., B. Cheeran, D. Rio-Rodriguez, and M. Fernandez-Del-Olmo. 2014. 'Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms', *Brain Stimul*, 7: 372-80.
- Lopez-Alonso, V., M. Fernandez-Del-Olmo, A. Costantini, J. J. Gonzalez-Henriquez, and B. Cheeran. 2015. 'Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation', *Clin Neurophysiol*, 126: 2342-7.
- Machii, K., D. Cohen, C. Ramos-Estebanez, and A. Pascual-Leone. 2006. 'Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients', *Clin Neurophysiol*, 117: 455-71.
- Maeda, F., J. P. Keenan, J. M. Tormos, H. Topka, and A. Pascual-Leone. 2000. 'Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation', *Clin Neurophysiol*, 111: 800-5.
- Magistris, M. R., K. M. Rosler, A. Truffert, and J. P. Myers. 1998. 'Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials', *Brain*, 121 (Pt 3): 437-50.
- Malenka, R. C., and R. A. Nicoll. 1999. 'Long-term potentiation--a decade of progress?', *Science*, 285: 1870-4.

- McDonnell, M. D., and L. M. Ward. 2011. 'The benefits of noise in neural systems: bridging theory and experiment', *Nat Rev Neurosci*, 12: 415-26.
- Meinzer, M., R. Lindenberg, R. Darkow, L. Ulm, D. Copland, and A. Floel. 2014. 'Transcranial direct current stimulation and simultaneous functional magnetic resonance imaging', *J Vis Exp*.
- Miniussi, C., J. A. Harris, and M. Ruzzoli. 2013. 'Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience', *Neurosci Biobehav Rev*, 37: 1702-12.
- Miniussi, C.; Paulus, W.; Rossini P. M. 2012. *Transcranial Brain Stimulation* (CRC Press).
- Miranda, P. C., M. Lomarev, and M. Hallett. 2006. 'Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation', *Clin Neurophysiol*, 117: 1623-9.
- Misonou, H., D. P. Mohapatra, E. W. Park, V. Leung, D. Zhen, K. Misonou, A. E. Anderson, and J. S. Trimmer. 2004. 'Regulation of ion channel localization and phosphorylation by neuronal activity', *Nat Neurosci*, 7: 711-8.
- Moliadze, V., A. Antal, and W. Paulus. 2010a. 'Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range', *J Physiol*, 588: 4891-904.
- . 2010b. 'Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes', *Clin Neurophysiol*, 121: 2165-71.
- Moliadze, V., D. Atalay, A. Antal, and W. Paulus. 2012. 'Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities', *Brain Stimul*, 5: 505-11.
- Moliadze, V., G. Fritzsche, and A. Antal. 2014. 'Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials', *Neural Plast*, 2014: 837141.
- Moller, C., N. Arai, J. Lucke, and U. Ziemann. 2009. 'Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials', *Clin Neurophysiol*, 120: 1003-8.
- Monte-Silva, K., M. F. Kuo, S. Hessenthaler, S. Fresnoza, D. Liebetanz, W. Paulus, and M. A. Nitsche. 2013. 'Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation', *Brain Stimul*, 6: 424-32.
- Monte-Silva, K., M. F. Kuo, D. Liebetanz, W. Paulus, and M. A. Nitsche. 2010. 'Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS)', *J Neurophysiol*, 103: 1735-40.

- Monte-Silva, K., D. Ruge, J. T. Teo, W. Paulus, J. C. Rothwell, and M. A. Nitsche. 2011. 'D2 receptor block abolishes theta burst stimulation-induced neuroplasticity in the human motor cortex', *Neuropsychopharmacology*, 36: 2097-102.
- Moss, F., L. M. Ward, and W. G. Sannita. 2004. 'Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application', *Clin Neurophysiol*, 115: 267-81.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni, and A. Pascual-Leone. 2008. 'Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008', *Brain Stimul*, 1: 206-23.
- Nitsche, M. A., S. Doemkes, T. Karakose, A. Antal, D. Liebetanz, N. Lang, F. Tergau, and W. Paulus. 2007. 'Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex', *J Neurophysiol*, 97: 3109-17.
- Nitsche, M. A., K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau, and W. Paulus. 2003. 'Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans', *J Physiol*, 553: 293-301.
- Nitsche, M. A., M. F. Kuo, R. Karrasch, B. Wachter, D. Liebetanz, and W. Paulus. 2009. 'Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans', *Biol Psychiatry*, 66: 503-8.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau, and W. Paulus. 2003. 'Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans', *Clin Neurophysiol*, 114: 2220-2; author reply 22-3.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, A. Schlitterlau, U. Henschke, K. Fricke, K. Frommann, N. Lang, S. Henning, W. Paulus, and F. Tergau. 2004. 'GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans', *Eur J Neurosci*, 19: 2720-6.
- Nitsche, M. A., and W. Paulus. 2000. 'Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation', *J Physiol*, 527 Pt 3: 633-9.
- . 2001. 'Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans', *Neurology*, 57: 1899-901.
- . 2011. 'Transcranial direct current stimulation--update 2011', *Restor Neurol Neurosci*, 29: 463-92.
- Nitsche, M. A., A. Seeber, K. Frommann, C. C. Klein, C. Rochford, M. S. Nitsche, K. Fricke, D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, and F. Tergau. 2005. 'Modulating parameters

- of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex', *J Physiol*, 568: 291-303.
- Oldfield, R. C. 1971. 'The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory', *Neuropsychologia*, 9: 97-113.
- Palm, U., K. B. Feichtner, A. Hasan, G. Gauglitz, B. Langguth, M. A. Nitsche, D. Keeser, and F. Padberg. 2014. 'The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS)', *Brain Stimul*, 7: 762-4.
- Pascual-Leone, A., A. Amedi, F. Fregni, and L. B. Merabet. 2005. 'The plastic human brain cortex', *Annu Rev Neurosci*, 28: 377-401.
- Pascual-Leone, A., C. Freitas, L. Oberman, J. C. Horvath, M. Halko, M. Eldaief, S. Bashir, M. Vernet, M. Shafi, B. Westover, A. M. Vahabzadeh-Hagh, and A. Rotenberg. 2011. 'Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI', *Brain Topogr*, 24: 302-15.
- Paulus, W. 2011. 'Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods', *Neuropsychol Rehabil*, 21: 602-17.
- Pavan, A., F. Ghin, A. Contillo, C. Milesi, G. Campana, and G. Mather. 2019. 'Modulatory mechanisms underlying high-frequency transcranial random noise stimulation (hf-tRNS): A combined stochastic resonance and equivalent noise approach', *Brain Stimul*.
- Pelletier, S. J., and F. Cicchetti. 2014. 'Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models', *Int J Neuropsychopharmacol*, 18.
- Peters, M. A., B. Thompson, L. B. Merabet, A. D. Wu, and L. Shams. 2013. 'Anodal tDCS to V1 blocks visual perceptual learning consolidation', *Neuropsychologia*, 51: 1234-9.
- Podda, M. V., S. Cocco, A. Mastrodonato, S. Fusco, L. Leone, S. A. Barbati, C. Colussi, C. Ripoli, and C. Grassi. 2016. 'Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression', *Sci Rep*, 6: 22180.
- Poreisz, C., K. Boros, A. Antal, and W. Paulus. 2007. 'Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients', *Brain Res Bull*, 72: 208-14.
- Priori, A., A. Berardelli, S. Rona, N. Accornero, and M. Manfredi. 1998. 'Polarization of the human motor cortex through the scalp', *Neuroreport*, 9: 2257-60.

- Purpura, D. P., and J. G. McMurtry. 1965. 'Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex', *J Neurophysiol*, 28: 166-85.
- Rahman, A., D. Reato, M. Arlotti, F. Gasca, A. Datta, L. C. Parra, and M. Bikson. 2013. 'Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects', *J Physiol*, 591: 2563-78.
- Ranieri, F., M. V. Podda, E. Riccardi, G. Frisullo, M. Dileone, P. Profice, F. Pilato, V. Di Lazzaro, and C. Grassi. 2012. 'Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation', *J Neurophysiol*, 107: 1868-80.
- Reato, D., A. Rahman, M. Bikson, and L. C. Parra. 2010. 'Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing', *J Neurosci*, 30: 15067-79.
- Reed, T., and R. Cohen Kadosh. 2018. 'Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity', *J Inherit Metab Dis*.
- Reis, J., H. M. Schambra, L. G. Cohen, E. R. Buch, B. Fritsch, E. Zarahn, P. A. Celnik, and J. W. Krakauer. 2009. 'Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 1590-5.
- Ridding, M. C., and U. Ziemann. 2010. 'Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects', *J Physiol*, 588: 2291-304.
- Rossi, S., M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone, and T. M. S. Consensus Group Safety of. 2009. 'Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research', *Clin Neurophysiol*, 120: 2008-39.
- Rossini, P. M., A. T. Barker, A. Berardelli, M. D. Caramia, G. Caruso, R. Q. Cracco, M. R. Dimitrijevic, M. Hallett, Y. Katayama, C. H. Lucking, and et al. 1994. 'Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91: 79-92.
- Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, F. Ferreri, P. B. Fitzgerald, M. S. George, M. Hallett, J. P. Lefaucheur, B. Langguth, H. Matsumoto, C. Miniussi, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. Paulus, S. Rossi, J. C. Rothwell, H. R. Siebner, Y. Ugawa, V. Walsh, and U. Ziemann. 2015. 'Non-invasive electrical and

- magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee', *Clin Neurophysiol*, 126: 1071-107.
- Rossini, P. M., M. D. Caramia, C. Iani, M. T. Desiato, G. Sciarretta, and G. Bernardi. 1995. 'Magnetic transcranial stimulation in healthy humans: influence on the behavior of upper limb motor units', *Brain Res*, 676: 314-24.
- Roth, Y., A. Amir, Y. Levkovitz, and A. Zangen. 2007. 'Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils', *J Clin Neurophysiol*, 24: 31-8.
- Rothwell, J. C., M. Hallett, A. Berardelli, A. Eisen, P. Rossini, and W. Paulus. 1999. 'Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52: 97-103.
- Rush, S., and D. A. Driscoll. 1968. 'Current distribution in the brain from surface electrodes', *Anesth Analg*, 47: 717-23.
- Sagar, S. M., F. R. Sharp, and T. Curran. 1988. 'Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level', *Science*, 240: 1328-31.
- Sale, M. V., M. C. Ridding, and M. A. Nordstrom. 2007. 'Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation', *Exp Brain Res*, 181: 615-26.
- Salvador, R., P. C. Miranda, Y. Roth, and A. Zangen. 2009. 'High permeability cores to optimize the stimulation of deeply located brain regions using transcranial magnetic stimulation', *Phys Med Biol*, 54: 3113-28.
- Schestatsky, P., L. Morales-Quezada, and F. Fregni. 2013. 'Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation', *J Vis Exp*.
- Schoen, I., and P. Fromherz. 2008. 'Extracellular stimulation of mammalian neurons through repetitive activation of Na⁺ channels by weak capacitive currents on a silicon chip', *J Neurophysiol*, 100: 346-57.
- Schutter, D. J., and R. Hortensius. 2011. 'Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability', *Brain Stimul*, 4: 97-103.
- Shin, Y. I., A. Foerster, and M. A. Nitsche. 2015. 'Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology', *Neuropsychologia*, 69: 154-75.

- Siebner, H. R., and J. Rothwell. 2003. 'Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity', *Exp Brain Res*, 148: 1-16.
- Siebner, Hartwig. 2007. *Das TMS-Buch : Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (Springer Medizin: Heidelberg).
- Stacey, W. C., and D. M. Durand. 2000. 'Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons', *J Neurophysiol*, 83: 1394-402.
- Stagg, C. J., A. Antal, and M. A. Nitsche. 2018. 'Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation', *J ECT*, 34: 144-52.
- Stefan, K., E. Kunesch, L. G. Cohen, R. Benecke, and J. Classen. 2000. 'Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation', *Brain*, 123 Pt 3: 572-84.
- Strube, W., T. Bunse, B. Malchow, and A. Hasan. 2015. 'Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation', *Neural Plast*, 2015: 530423.
- Strube, W., T. Bunse, M. A. Nitsche, A. Nikolaeva, U. Palm, F. Padberg, P. Falkai, and A. Hasan. 2016. 'Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants', *Physiol Rep*, 4.
- Terney, D., L. Chaieb, V. Moliadze, A. Antal, and W. Paulus. 2008. 'Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation', *J Neurosci*, 28: 14147-55.
- Thair, H., A. L. Holloway, R. Newport, and A. D. Smith. 2017. 'Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation', *Front Neurosci*, 11: 641.
- Thielscher, A., and T. Kammer. 2004. 'Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency', *Clin Neurophysiol*, 115: 1697-708.
- Touge, T., W. Gerschlager, P. Brown, and J. C. Rothwell. 2001. 'Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses?', *Clin Neurophysiol*, 112: 2138-45.
- Wang, X. J. 2010. 'Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition', *Physiol Rev*, 90: 1195-268.
- Wassermann, E. M. 1998. 'Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of

- Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108: 1-16.
- . 2002. 'Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population', *Clin Neurophysiol*, 113: 1165-71.
- Wiethoff, S., M. Hamada, and J. C. Rothwell. 2014. 'Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex', *Brain Stimul*, 7: 468-75.
- Wolters, A., F. Sandbrink, A. Schlottmann, E. Kunesch, K. Stefan, L. G. Cohen, R. Benecke, and J. Classen. 2003. 'A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex', *J Neurophysiol*, 89: 2339-45.
- Woods, A. J., A. Antal, M. Bikson, P. S. Boggio, A. R. Brunoni, P. Celnik, L. G. Cohen, F. Fregni, C. S. Herrmann, E. S. Kappenman, H. Knotkova, D. Liebetanz, C. Miniussi, P. C. Miranda, W. Paulus, A. Priori, D. Reato, C. Stagg, N. Wenderoth, and M. A. Nitsche. 2016. 'A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools', *Clin Neurophysiol*, 127: 1031-48.
- Yuste, R., and T. Bonhoeffer. 2001. 'Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity', *Annu Rev Neurosci*, 24: 1071-89.
- Ziemann, U. 2003. 'Pharmacology of TMS', *Suppl Clin Neurophysiol*, 56: 226-31.
- Ziemann, U., W. Paulus, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. D. Byblow, A. Berardelli, H. R. Siebner, J. Classen, L. G. Cohen, and J. C. Rothwell. 2008. 'Consensus: Motor cortex plasticity protocols', *Brain Stimul*, 1: 164-82.
- Ziemann, U., J. Reis, P. Schwenkreis, M. Rosanova, A. Strafella, R. Badawy, and F. Muller-Dahlhaus. 2015. 'TMS and drugs revisited 2014', *Clin Neurophysiol*, 126: 1847-68.
- Ziemann, U., J. C. Rothwell, and M. C. Ridding. 1996. 'Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex', *J Physiol*, 496 (Pt 3): 873-81.

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: schematische Darstellung von Beispielen für den Verlauf von Stromwellen bei tDCS (anodal), tRNS, tACS und tPCS (Grafik selbst erstellt).
- Abbildung 2: Schematische Darstellung eines MEP mit peak-to-peak Amplitude
- Abbildung 3: a) Position der EMG Elektroden b) Position der Stimulationsspule (Beispiele zur Visualisierung)
- Abbildung 4: a) TES-Gerät mit Elektroden und Kabeln b) Position der Elektroden
- Abbildung 5: Graphische Übersicht des verwendeten Stimulationsprotokolles
- Abbildung 6: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 7 min tDCS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.
- Abbildung 7: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 13 min tDCS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.
- Abbildung 8: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 20 min tDCS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.
- Abbildung 9: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 7 min tRNS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.
- Abbildung 10: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 13 min tRNS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve

relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

Abbildung 11: Mittelwerte der Einzelpuls MEP-Amplituden bei 20 min tRNS mit Darstellung des Mean-Post-Verlaufes eingeteilt in eine frühe und späte Phase, sowie im Ganzen. Verlauf der SICI/ICF-Kurve mit dem jeweiligen ISI sowie der I/O-Kurve relativ zum Testpuls, vor und nach der Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dar.

8. TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1: Übersicht der erfolgten Stimulationen (diese wurden wie beschrieben randomisiert an 6 verschiedenen Messtagen appliziert).
- Tabelle 2: Übersicht der Soziodemografischen Variablen. Die Mittelwerte sind \pm Standardabweichung angegeben.
- Tabelle 3: Übersicht der Mittelwerte der Baseline-MEP in mV, RMT in Prozent sowie der S1mV in Prozent. Die Mittelwerte sind \pm Standardabweichung angegeben.
- Tabelle 4: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 7 min tDCS.
- Tabelle 5: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 13 min tDCS.
- Tabelle 6: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 20 min tDCS.
- Tabelle 7: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 7 min tRNS.
- Tabelle 8: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 13 min tRNS.
- Tabelle 9: Mittelwerte, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung (SD) der MEP-Amplituden in mV bei 20 min tRNS.

9. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mir dabei geholfen haben, diese Dissertation zu verwirklichen.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan für das entgegenbrachte Vertrauen in meine Fähigkeiten und die Überlassung des Themas, sowie die exzellente Betreuung und Hilfestellungen bedanken.

Ebenso bedanke ich mich vielmals bei meinem Betreuer Dr. med. Jan Häckert für die wundervolle Einarbeitung in die Methodik und die vielen, sehr hilfreichen Ratschläge sowie Korrekturen entlang des Weges.

Ein großes Dankeschön gilt auch meiner Familie sowie meinen Freunden, die mich während meiner gesamten Arbeit entweder direkt oder indirekt unterstützt und motiviert haben.