

Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie

(Prof. Dr. med. W. Paulus)

im Zentrum Neurologische Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Auswirkungen der Stimulation des menschlichen Motorkortex mit  
randomisiertem Strom auf die kortikospinale Erregbarkeit**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Susanne Tewes**

aus

**Castrop-Rauxel**

Göttingen 2010

**Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatterin: PD Dr. rer. nat. A. Antal**

**II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Brockmann**

**III. Berichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Crozier**

**Tag der mündlichen Prüfung: 16. 06. 2010**

# I Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>III</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>IV</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Einführung und Vorstellung des Themas .....	1
1.2	Vorausgegangene Studien .....	8
1.3	Ziele dieser Arbeit.....	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>11</b>
2.1	Probanden.....	11
2.2	Versuchsplanung.....	11
2.3	Versuchsablauf.....	12
2.3.1	Vorbereitung.....	12
2.3.2	Transkranielle Magnetstimulation.....	12
2.3.3	Bestimmung des Teststimulus und der Schwellen.....	13
2.3.4	Stimulation mit randomisiertem Strom (tRNS).....	15
2.3.5	Messzeitpunkte .....	15
2.4	Statistische Analyse.....	16
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>18</b>
3.1	MEP.....	18
3.1.1	MEPs nach 4-Minuten-tRNS .....	18
3.1.2	MEPs nach 10-Minuten-tRNS.....	21
3.1.3	Individuelle MEP-Amplituden.....	25
3.2	CSP.....	31
3.2.1	CSP nach 4-Minuten-tRNS.....	31
3.2.2	CSP nach 10-Minuten-tRNS.....	34
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>37</b>

---

4.1	Auf welchem Mechanismus beruhen die durch tRNS induzierten Effekte? .....	37
4.1.1	Können inhibitorische Transmittersysteme beteiligt sein?.....	38
4.1.2	Können exzitatorische Transmittersysteme beteiligt sein?.....	38
4.1.3	Kann das Phänomen der stochastischen Resonanz eine Rolle spielen? 39	
4.1.4	Ist eine direkte Aktivierung von Natriumkanälen ein möglicher Wirkmechanismus? .....	40
4.1.5	Gibt es andere Studien, in denen die Nacheffekte der Stimulation mit der Zeit nach Applikation zunehmen?.....	41
4.2	Welche Parallelen der Stimulationsmethoden gibt es hinsichtlich des Einflusses auf motorisch evozierte Potenziale? .....	41
4.2.1	Der Einfluss von tRNS auf motorisch evozierte Potenziale.....	41
4.2.2	Der Einfluss von rTMS auf motorisch evozierte Potenziale.....	43
4.2.3	Der Einfluss von tDCS auf motorisch evozierte Potenziale.....	45
4.3	Welche Parallelen der Stimulationsmethoden gibt es hinsichtlich des Einflusses auf die kortikale Innervationsstille? .....	46
4.3.1	Der Einfluss von tRNS auf die kortikale Innervationsstille.....	46
4.3.2	Der Einfluss von rTMS auf die kortikale Innervationsstille.....	48
4.3.3	Der Einfluss von tDCS auf transkallosale Inhibition .....	48
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TMS Spule und der menschliche Kortex.....	4
Abbildung 2: Die kortikale Innervationsstille .....	6
Abbildung 3: Signalausgang des Stimulators bei tRNS.....	7
Abbildung 4: Versuchsanordnung .....	13
Abbildung 5: Positionierung der Elektroden für tRNS.....	15
Abbildung 6: MEPs nach 4-Minuten-tRNS.....	21
Abbildung 7: MEPs nach 10-Minuten-tRNS.....	24
Abbildung 8: Individuelle MEP-Amplituden nach Placebo-Stimulation (linke Hand) ..	25
Abbildung 9: Individuelle MEP-Amplituden nach Placebo-Stimulation (rechte Hand)	26
Abbildung 10: Individuelle MEP-Amplituden nach 4-Minuten-tRN-Stimulation (linke Hand).....	27
Abbildung 11: Individuelle MEP-Amplituden nach 4-Minuten-tRN-Stimulation (rechte Hand).....	28
Abbildung 12: Individuelle MEP-Amplituden nach 10-Minuten-tRN-Stimulation (linke Hand).....	29
Abbildung 13: Individuelle MEP-Amplituden nach 10-Minuten-tRN-Stimulation (rechte Hand).....	30
Abbildung 14: CSP nach 4-Minuten-tRNS.....	33
Abbildung 15: CSP nach 10-Minuten-tRNS.....	36
Abbildung 16: Stochastische Resonanz .....	40
Abbildung 17: Effekt von tDCS auf transkallosale Inhibition.....	49

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MEPs nach 4-Minuten-tRNS.....	19
Tabelle 2: Gepaarter t-Test für MEPs nach 4-Minuten-tRNS .....	20
Tabelle 3: MEPs nach 10-Minuten-tRNS.....	22
Tabelle 4: Gepaarter t-Test für MEPs nach 10-Minuten-tRNS .....	23
Tabelle 5: CSP nach 4-Minuten-tRNS.....	31
Tabelle 6: Gepaarter t-Test für CSP nach 4-Minuten-tRNS.....	32
Tabelle 7: CSP nach 10-Minuten-tRNS.....	34
Tabelle 8: Gepaarter t-Test für CSP nach 10-Minuten-tRNS.....	35
Tabelle 9: MEPs nach Stimulation: Vergleich der Stimulationsarten .....	43
Tabelle 10: CSP nach Stimulation: Vergleich der Stimulationsarten. ....	47

## IV Abkürzungsverzeichnis

Ag – AgCl	Silber - Silberchlorid
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
AMT	aktive motorische Schwelle (engl. active motor threshold)
ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
BOLD	Blutsauerstoff abhängig (engl. blood oxygen level dependent)
CaMKII	Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase II
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CREB	cAMP-responsives Bindeprotein (engl. cAMP responsive element-binding Protein)
CSP	kortikale Innervationsstille (engl. cortical silent period)
d	Tag (lat. dies)
EMG	Elektromyographie
engl.	englisch
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
et al.	und andere (lat. et alii)
FDI	dorsaler Interosseusmuskel I (engl. first dorsal interosseous)
fMRT	funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure (engl. $\gamma$ -amino-butyric-acid)
GVS	Stimulation des Vestibularis-Nerv mit galvanischem Rauschen (engl. noisy galvanic vestibular stimulation)
Hz	Hertz
ICF	intrakortikale Fazilitation (engl. intracortical facilitation)
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial

---

K <sup>+</sup>	Kalium-Ion
lat.	lateinisch
L-DOPA	L-3, 4-Dihydroxyphenylalanin
LICI	intrakortikale Inhibition bei langem Interstimulus-Intervall (engl. long interval cortical inhibition)
LTP	Langzeitpotenzierung (long term potentiation)
M1	primär motorischer Kortex
mA	Milliampère
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
min	Minuten
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
µA	Mikroampère
µg	Mikrogramm
µV	Mikrovolt
N.	Nerv (lat. Nervus)
Na <sup>+</sup>	Natrium-Ion
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
RMT	motorische Ruheschwelle (engl. resting motor threshold)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation (engl. repetitive transcranial magnetic Stimulation)
s	Sekunde
SICI	intrakortikale Inhibition bei kurzem Interstimulus-Intervall (engl. Short interval cortical inhibition)
sTMS	transkranielle Einzelpuls-Magnetstimulation (engl. Single-pulse transcranial magnetic Stimulation)



---

tACS	transkranielle Wechselstromstimulation (engl. transcranial alternating current stimulation)
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation)
TI	transkallosale Inhibition (engl. transcallosal inhibition)
TES	transkranielle Elektrostimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
tRNS	transkranielle Stimulation mit randomisiertem Strom (engl. transcranial random noise stimulation)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung und Vorstellung des Themas

In den vergangenen Jahren wurde an Methoden geforscht, auf nicht-invasive Art synaptische Plastizität zu erzeugen. Dazu gehören unter anderem Techniken wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). In unserer Studie wird mit der transkraniellen Applikation randomisierten Stroms (tRNS) ein neues Stimulationsverfahren angewendet. Hierbei wird ein randomisiertes elektrisches Oszillationsspektrum auf den primären motorischen Kortex appliziert. Bisher sind nur zwei Studien bekannt, die sich mit der Anwendung von tRNS befassen. Die Entwicklung unterschiedlicher Stimulationstechniken kann als grundlegend betrachtet werden, um mehr Verständnis für die inhibitorischen und exzitatorischen Schaltkreise im menschlichen Gehirn zu erlangen. Eine gute Kenntnis über die Architektur und Funktion der Schaltkreise und die Möglichkeit, diese durch die Induktion von Neuroplastizität zu verändern, generieren Chancen für neue Diagnose- und Therapieoptionen der klinischen Neurologie. Diese Optionen sind insbesondere im Hinblick auf die Vorteile nicht-invasiver Verfahren von zentraler Bedeutung.

**Neuronale Plastizität.** Die neuronale Plastizität ist definiert als die Eigenschaft von neuronalen Netzwerken, sich aktivitätsabhängig in ihren Beschaffenheiten und Funktionen zu verändern. Abhängig von den Anforderungen können sich Synapsen und damit einhergehend Nervenzellen und Hirnareale in ihren Eigenschaften anpassen. Es ist das Charakteristikum des menschlichen und insbesondere des motorischen Kortex, sich neuen Gegebenheiten anzupassen und zu lernen (Sanes und Donoghue 2000). Die Funktion und Plastizität des primären motorischen Kortex beruht auf präziser Abstimmung von exzitatorischen und inhibitorischen Verschaltungen. Der häufigste inhibitorische Neurotransmitter im menschlichen Gehirn ist die  $\gamma$ -Aminobuttersäure (Keller 1993). Bei pharmakologischer Blockade von GABA-Rezeptoren konnte eine Reorganisation der Verschaltungen im Kortex beobachtet werden (Jacobs und Donoghue 1991), was die Beteiligung GABAerger Neurone an der Gestaltung des Kortex vermuten lässt.

Der häufigste exzitatorische Neurotransmitter ist Glutamat. Die korrespondierenden Rezeptoren, der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) -Rezeptor und der AMPA/Kainat-

Rezeptor ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-propionate/Kainat-Rezeptor, auch A/K-Rezeptor), sind an fazilitatorischen Effekten beteiligt (Clark et al. 1994, Nakamura et al. 1997). Diese beiden Rezeptoren sind wichtig beim Mechanismus der Langzeitpotenzierung. Der metabotrope NMDA-Rezeptor ist auf der postsynaptischen Membran lokalisiert (Collingridge et al. 1983). Hier bindet er die Glutamat-Moleküle, die nach Ankunft des präsynaptischen Aktionspotenzials in den synaptischen Spalt entlassen werden. Solange das postsynaptische Membranpotenzial aber nahe dem Ruhepotenzial ist, wird der zugehörige Kationenkanal trotz gebundenem Rezeptormolekül nicht durchlässig, da er von Magnesiumionen blockiert wird (Nowak et al. 1984).

Der zweite Glutamatrezeptor ist der ionotrope A/K-Rezeptor. Dieser kontrolliert ebenfalls einen Kationenkanal (durchlässig vor allem für  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ ), der aber schon durch geringe Menge an Neurotransmitter geöffnet wird. Dadurch entsteht eine Depolarisation, die das Magnesiumion weichen lässt, sodass Calcium einströmen kann. Calcium-abhängige Mechanismen führen unter anderem zu einer Zunahme der A/K-Rezeptoraktivität und –anzahl auf der postsynaptischen Membran, sowie zu einer über retrograde Botenstoffe (z.B. NO, Arachidonsäure) vermittelte Änderung der präsynaptischen Aktivität (z.B. vermehrte Transmitterfreisetzung) (Malenka und Nicoll 1999). Genauere Mechanismen werden in Teil 4 dieser Arbeit dargestellt.

Um beim Menschen synaptische Plastizität zu untersuchen, bedarf es nicht-invasiver Verfahren.

**Transkranielle Gleichstromstimulation.** In diesem Zusammenhang ist besonders auf die Ergebnisse der Versuche mit transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS, engl. transcranial direct current stimulation) hinzuweisen. Diese effektive Technik der Neuromodulation findet bereits Anwendung im experimentellen und therapeutischen Bereich (Lolas 1977, Priori 2003). Studien haben gezeigt, dass bei Säugetieren, deren Kortexoberfläche mit schwachem Strom behandelt wurde, eine lang anhaltenden Änderung von evozierten Potenzialen und der Aktivität der kortikalen Neurone bewirkt werden kann (Bindman et al. 1962, Creutzfeldt et al. 1962, Hern et al. 1962, Purpura und McMurty 1965). Bei Experimenten mit menschlichen Probanden wird die Amplitude des motorisch evozierten Potenzials (MEP, engl. motor evoked potential) als Parameter für kortikospinale Erregbarkeit benutzt (Rothwell 1993). Die Art der Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit ist

abhängig von der Polarität: Es ist eine Fazilitation nach anodaler und eine Inhibition nach kathodaler Stimulation erkennbar (Nitsche und Paulus 2000). Erfolgt die Stimulation mit tDCS für mehrere Minuten (9 bis 13 Minuten), kann dieser Effekt bis zu einer Stunde anhalten (Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2003). In pharmakologischen Studien konnte nach Gabe des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dextromethorphan die Veränderung der Erregbarkeit durch tDCS unterdrückt werden (Liebetanz et al. 2002). Diese Ergebnisse legen eine Beteiligung der NMDA-Rezeptoren an der Entstehung der durch tDCS induzierten Neuroplastizität nahe.

**Transkranielle Magnetstimulation.** Ein weiteres Verfahren zur Untersuchung der synaptischen Plastizität stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar. Dieses 1985 von Barker et al. entwickelte Verfahren ermöglicht als nicht-invasive Methode die Beurteilung der funktionellen Integrität des pyramidalen motorischen Systems (Barker et al. 1985). Dabei wird eine flache Spule auf den Kopf aufgelegt und durch Magnetimpulse werden gezielt Kortexareale erregt. Um motorisch evozierte Potenziale ableiten zu können, werden Nervenzellverbände des primären Motorkortex (M1) mittels Einzelpuls-TMS (sTMS, engl. single-pulse TMS) erregt. Diese Nervenzellen leiten deszendierende Erregungswellen über den kortikospinalen Trakt zum Vorderhorn des Rückenmarks, wo eine monosynaptische Verbindung zum  $\alpha$ -Motoneuron besteht. Haben sich hier genug exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSPs) aufsummiert, werden Aktionspotenziale über einen peripheren Nerv zu den neuromuskulären Synapsen des Zielmuskels geleitet. Hier dient die Spitze-zu-Spitze-Amplitude des MEP als Parameter für kortikospinale Erregbarkeit. Im Vergleich zum vorher angewandten Verfahren der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) (Merton und Morton 1980) ist die TMS bei gleicher Sensitivität und ebenso einfacher Anwendung absolut schmerzfrei. Um mit TMS eine Neuromodulation zu erlangen, wird die repetitive TMS (rTMS) angewendet. Dazu werden definitionsgemäß mehr als zwei Einzelreize mit konstanter Wiederholungsrate appliziert. Zu unterscheiden ist hierbei die niederfrequente rTMS mit einer Wiederholungsrate der Einzelreize von  $<1$  Hz von einer hochfrequenten rTMS mit einer Wiederholungsrate von 5 bis 50 Hz. Es kann abhängig von der Frequenz sowohl kortikale Inhibition als auch kortikale Exzitation induziert werden (Chen und Seitz 2001). Näheres dazu ist nachzulesen in Kapitel 4. In pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl der GABA-Rezeptor-Antagonist Lorazepam als auch der NMDA-Rezeptor-Antagonist

Dextromethorphan die Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit durch rTMS unterdrücken kann (Fitzgerald et al. 2005). Diese Ergebnisse legen eine Beteiligung der beiden Rezeptortypen an der durch rTMS herbeigeführten Neuromodulation nahe.

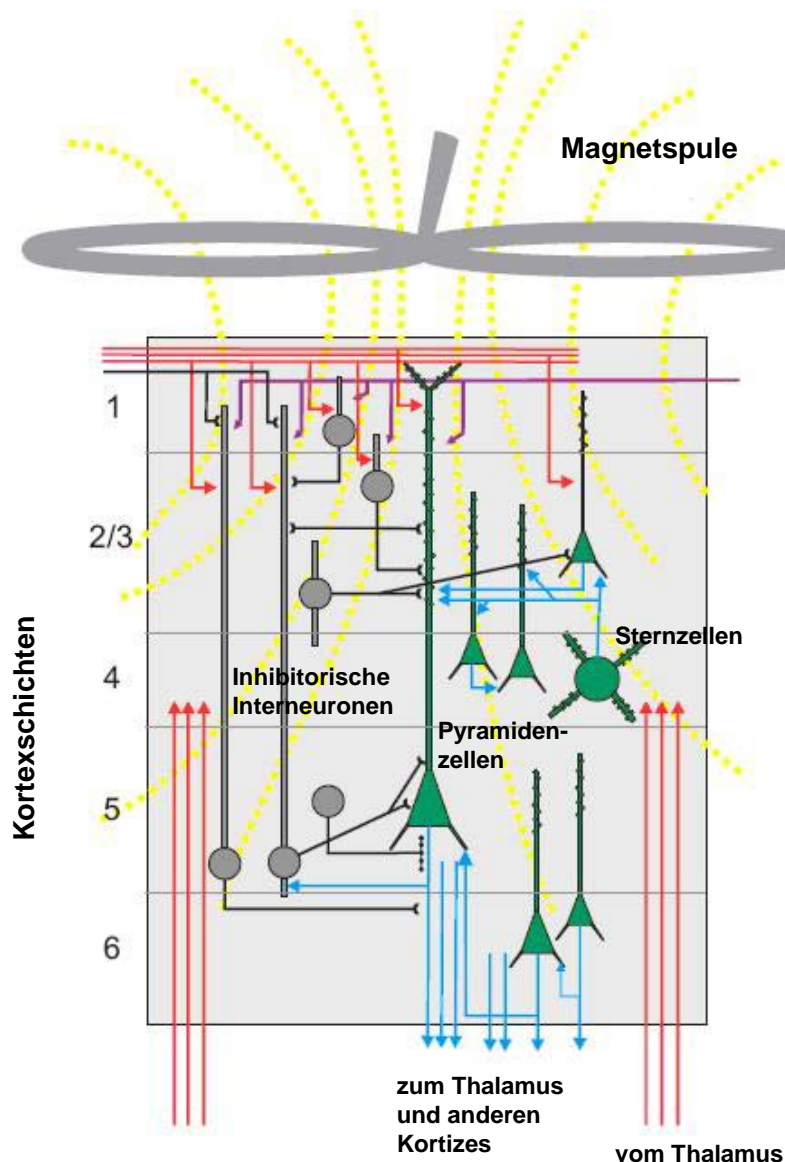


Abbildung 1: TMS Spule und der menschliche Kortex

Schematische Darstellung des menschlichen Kortex: Die Magnetspule induziert ein magnetisches Feld, welches zu elektrischen Strömen in allen sechs Schichten des Kortex führt. Die Nervenzellen werden auf Höhe der Axone, an denen die Ionenkanaldichte am höchsten ist, erregt. Als Ergebnis resultiert eine synaptische Übertragung, die über weitere Verschaltungen bis zum Zielmuskel führt, wobei auf dem Weg auch inhibitorische und exzitatorische Schaltkreise erregt werden. Abbildung modifiziert nach Huerta und Volpe 2009, Seite 3/10.

**Motorisch evoziertes Potenzial (MEP).** Ein MEP ist die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels, ausgelöst durch TMS des primären motorischen Kortex (Rothwell et al. 1999). Es resultiert aus der räumlich-zeitlichen Summation der durch die TMS ausgelösten absteigenden Erregungssalven, die sich entlang der kortikospinalen Bahnen ausbreiten. Es wird im Interneuronen-Netzwerk des Kortex durch unterschiedliche Synapsen moduliert: In pharmakologischen Studien konnte eine Inhibition der MEP-Amplitude durch Barbiturate (GABA<sub>A</sub>-Synergisten), Cabergolin (Dopamin-Agonist) und Guanfacin (Noradrenalin-Antagonist) herbeigeführt werden, eine Vergrößerung der Amplitude konnte nach Gabe von Haloperidol (Dopamin-Antagonist), Methylphenidat (Noradrenalin-Agonist), Sertalin (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und Scopolamin (Muscarin-Rezeptor-Antagonist) beobachtet werden (Ziemann 2004a). Des Weiteren ist durch jede Hintergrundaktivität des Zielmuskels die Amplitude beeinflussbar. Die MEP-Größe wird also durch viele Variablen gestört, und aus diesem Grund innerhalb eines Experiments nicht lückenlos kontrollierbar. Die mittlere Amplitude mehrerer MEPs gilt deshalb als elektrophysiologischer Kennwert für die kortikospinale Erregbarkeit.

**Kortikale Innervationsstille (CSP, engl. cortical silent period).** Die CSP basiert auf der Unterbrechung der Muskelkontraktion im Elektromyogramm (EMG) nach transkranieller Stimulation des kontralateralen Kortex. Dabei wird ein überschwelliger TMS-Impuls auf den Repräsentationsort eines willkürlich voraktivierten Muskels auf dem primären motorischen Kortex appliziert. Die Unterdrückung eines EMG-Signals nach Kortexstimulation dauert 100 bis 300 ms an. Dabei können zwei Phasen unterschieden werden: Die erste Phase hat eine Dauer von 30 – 50 ms und basiert auf spinalen Mechanismen (Merton 1951), die zweite Phase ist bis zu 300 ms lang (Cantello et al. 1992, Kimiskidis et al. 2005, 2006); ihr Ursprung liegt wahrscheinlich kortikal (Fuhr et al. 1991, Inghilleri et al. 1993, Ziemann et al. 1993, Chen et al. 1999). Die Tatsache, dass bei Hyperventilation die Dauer der CSP verkürzt ist (Priori et al. 1995), lässt einen kortikalen Ursprung der CSP vermuten. Um näheres über die kortikalen Anteile der Innervationsstille zu erfahren, wurden Medikamentenstudien durchgeführt. GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonisten (Lorazepam) können die CSP bei hohen Stimulusintensitäten verkürzen und bei niedrigen Intensitäten verlängern (Kimiskidis et al. 2006). Bei einer sehr hohen Dosis (1000 µg/d) von intrathekal appliziertem GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonisten konnte eine Verlängerung der Innervationsstille beobachtet werden (Siebner et al. 1998). Es gibt also gute Hinweise darauf, dass bei

der Generierung der CSP GABA-Rezeptoren eine entscheidende Rolle spielen. Weitere Medikamente, die die CSP beeinflussen, sind L-DOPA (Priori et al. 1994) und Dopamin-Agonisten (Ziemann et al. 1996a) sowie Ethanol (Ziemann et al. 1995). Der Interhemisphärische Unterschied der kortikalen Innervationsstille ist sehr gering ( $<10\text{ms}$ ) und deshalb in diesem Experiment, in dem die beiden Seiten miteinander verglichen werden sollen, gut geeignet. Der intraindividuelle Unterschied der CSP-Dauer ist an unterschiedlichen Versuchstagen ebenfalls gering ( $<10\%$ ) (Kukowski und Haug 1992, Orth und Rothwell 2004). Deshalb ist sie geeignet für Versuchsreihen, bei denen die Versuche an mehreren Tagen stattfinden, wie auch für Vergleiche von Messungen vor und nach einer Manipulation. Die Dauer der Innervationsstille ist nicht abhängig von der Stärke der Muskelkontraktion, es ist eher ein linearer Zusammenhang zwischen der Größe des TMS-Pulses und der Dauer der Innervationsstille zu erkennen (Orth und Rothwell 2004), was die Kontrolle der Versuchsbedingungen ein wenig erleichtert.

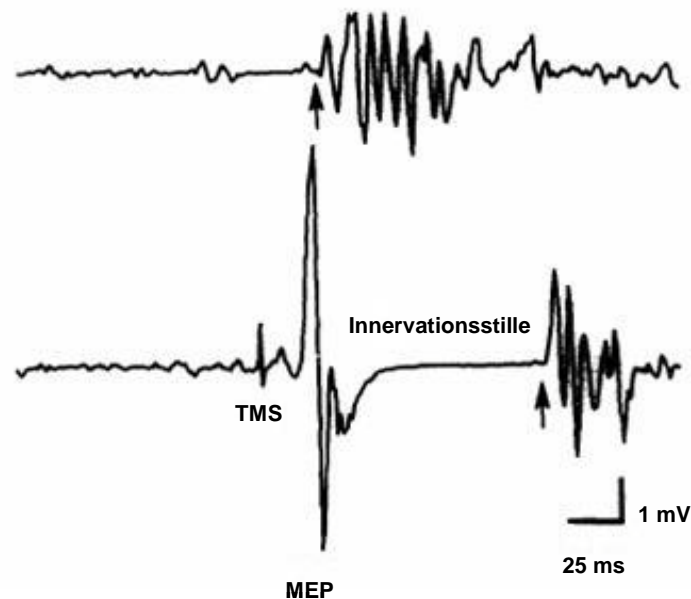
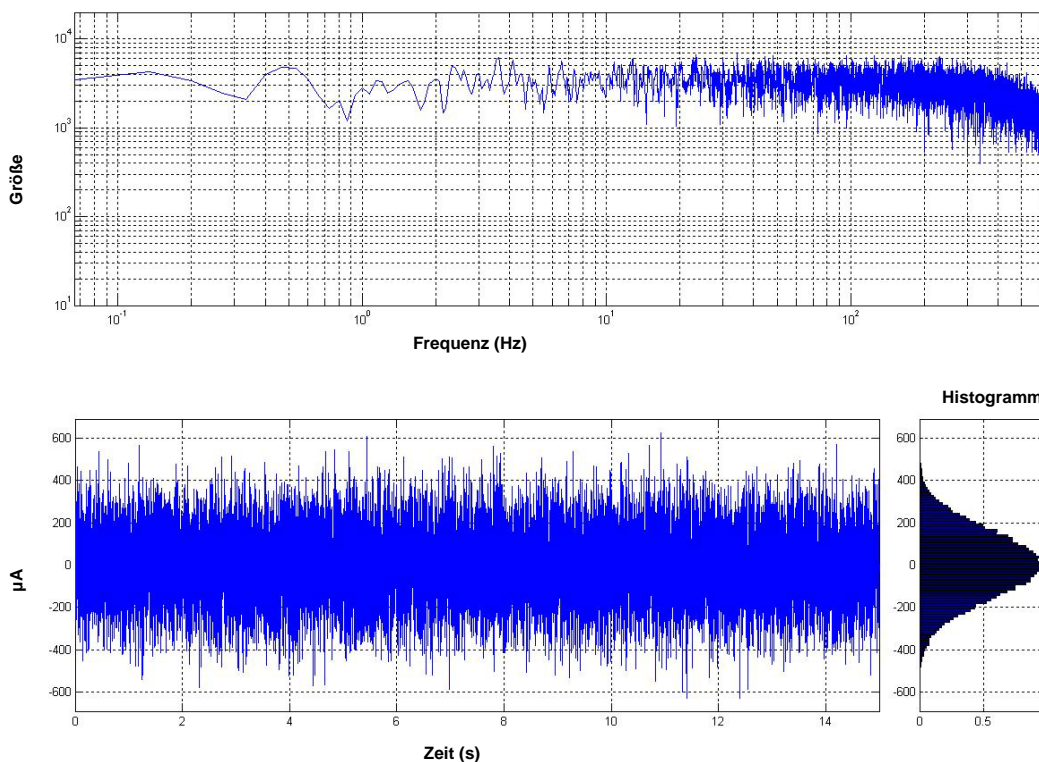


Abbildung 2: Die kortikale Innervationsstille

Die kortikale Innervationsstille (unten) mit Kontrollaufnahme (oben). Unten wurde der TMS-Impuls während einer Bewegungsinitiation gegeben. Die Bewegungsinitiation beginnt bei beiden Aufnahmen zur gleichen Zeit, der Pfeil zeigt den Anfang der EMG-Aktivität. Abbildung modifiziert nach Wilson et al. 1993, Seite 220.

**Transkranielle Stimulation mit randomisiertem Strom** (tRNS, engl. transcranial random noise stimulation). Der randomisierte Strom stellt eine Art von Rauschen dar (noise = Rauschen). Der Strom ist dabei bipolar und mittelwertfrei. Die Rauschwerte sind voneinander unabhängig und folgen bei einer Betrachtung über ein längeres Zeitintervall einer Gauß'schen Glockenkurve, es liegt also eine Normalverteilung vor. Als Rauschen stellt man sich randomisierte, unvorhersehbare Fluktuationen und Störungen vor, die nicht Teil eines Signals sind, oder auch jede Störung, die mit dem Transfer von Information interferiert. Rauschen kann jede Ebene der Informationsverarbeitung im Gehirn beeinflussen (Shannon 1997). So hat man die Vorteile des Rauschens im Rahmen der Informationsverarbeitung entdeckt.



**Abbildung 3: Signalausgang des Stimulators bei tRNS**

Die Abbildung zeigt den Signalausgang des DC-Stimulators PLUS als Frequenzverteilung, als Zeitstrahl und als Histogramm. Stellt man im Stimulator den Modus „noise“ ein, gibt es ein randomisiertes Stromflusslevel. Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion ist eine glockenförmige Kurve. Die Amplitude der Kurve (1 mA) zeigt, dass 99% aller Amplituden zwischen +500  $\mu\text{A}$  und -500  $\mu\text{A}$  betragen. Abbildung modifiziert nach Terney et al. 2008, Seite 14148.



Als stochastische Resonanz bezeichnet man den Vorgang, bei dem durch Rauschaktivität die Verstärkung schwacher Signale erreicht wird. Dies gilt vor allem für Schwellen-Systeme (Shu et al. 2003). Bei niedrigem Rauschpegel wird die Schwelle meist nicht überschritten, wobei bei sehr hohem Rauschpegel das Rauschen die Reizantwort dominiert. Ein mittlerer Rauschpegel kann dazu führen, dass die Schwelle überschritten wird, die Antwort aber nicht vom Rauschen verzerrt wird. Damit die stochastische Resonanz als gut betrachtet werden kann, muss ein System vorliegen, in dem eine Antwort auf einen unterschwelligem Reiz wünschenswert ist und das Ausbleiben einer Antwort auf einen überschwelligen Reiz in Kauf genommen werden kann. Der randomisierte Strom (tRNS) kann vermutlich mit vorhandenen Oszillationen und neuronalen Aktivitäten des Gehirns interferieren und die kortikale Erregbarkeit steigern. Da tRNS in ihrer Wirkung ähnlich der anodalen tDCS ist, aber den Vorteil besitzt, vom Probanden völlig unbemerkt und schmerzfrei empfangen zu werden, ist es wertvoll, die Wirkung auf den menschlichen Kortex zu untersuchen.

## 1.2 Vorausgegangene Studien

In einer vorausgegangenen Studie wurde der Einfluss von Rauschen auf neurodegenerative Erkrankungen erforscht. **Yamamoto et al. (2005)** verwendeten dafür galvanisches Rauschen (GVS, engl: noisy galvanic vestibular stimulation) und applizierten Strom transkutan auf den N. vestibularis. Sie benutzten dafür GVS in sehr geringer Frequenz (<2 Hz) und applizierten diese über einen Zeitraum von 24 Stunden. Dabei konnte eine Verbesserung der Parkinsonsymptomatik festgestellt werden. Durch die Stimulation kann über afferente Bahnen, nämlich über den cerebellaren Vermis (Barmack 2003, Newlands und Perachio 2003), Information an die Basalganglien und an das limbische System weitergeleitet werden (Albert et al. 1985, Anderson et al. 2002). Der Grundgedanke in der Verwendung von Rauschsignalen ist hier die Sensibilisierung neuronaler Netzwerke durch, wie oben beschrieben, die stochastische Resonanz. Bei einem Krankheitsbild, bei dem also die Reizschwelle der Neurone erhöht ist, kann der Effekt der stochastischen Resonanz die Schwelle erniedrigen und sie somit näher an physiologische Werte heranführen. So würden also auch die geschädigten zentralen Gebiete von der Modulation der Aktivität der Afferenzen des N. vestibularis profitieren. Das Ergebnis der Studie war, dass nach Applikation des Rauschens ein anti-akinetischer Effekt zu

erkennen war. Das galt sowohl für Multisystematrophie-Patienten, als auch für Patienten mit L-DOPA-responsivem Parkinsonismus, sowie für solche, die nicht von L-DOPA profitierten.

**Terney et al. (2008)** führten Experimente mit tRNS durch. An dieser Studie nahmen 80 Probanden teil. Es konnte gezeigt werden, dass eine schwache Stimulation mit tRN bei gesunden Probanden für einen Zeitraum von zehn Minuten die kortikospinale Erregbarkeit steigern kann. Dieser Zustand von gesteigerter Erregbarkeit hielt bis zu 60 Minuten an. In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die höheren Frequenzen (100 - 640 Hz) wohl für den erregungssteigernden Effekt am M1 verantwortlich sind. Es war zu erkennen, dass nach Applikation von tRNS eine gesteigerte ICF vorlag. SICI, LICI und CSP hingegen waren unverändert. Da angenommen wird, dass ICF von glutamatergen Synapsen abhängig ist (Ziemann et al. 1998), könnte man aus den Ergebnissen schließen, dass mit tRNS das glutamaterge System aktiviert wird (Terney et al. 2008).

**Chaieb et al. (2009)** führten ebenfalls Untersuchungen mit tRNS durch. An dieser Studie nahmen 9 gesunde Probanden an zwei unterschiedlichen Versuchstagen teil, wobei an einem Tag eine tRN-Stimulation von vierminütiger Dauer und an einem anderen Tag eine Placebo-Stimulation erfolgte. Um die Änderung der kortikalen Erregbarkeit zu erfassen, wurde die Blutsauerstoff-abhängige (BOLD, engl: blood oxygen level dependent) funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) verwendet. Als Ergebnis dieser Studie konnte eine Verringerung der Kortexaktivität nach der Applikation von tRNS festgestellt werden.

### 1.3 Ziele dieser Arbeit

Da über tRNS als neue Methode wenig bekannt ist, sollen in dieser Arbeit neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise und den Einfluss auf die kortikospinale Erregbarkeit gewonnen werden. Es wird angenommen, dass tRNS in seinen Eigenschaften hinsichtlich der Kortexstimulation anderen nicht-invasiven Stimulationsverfahren stark ähnelt. Die Kenntnis über die Wirkweise von tRNS ist zudem wichtig, um Vor- und Nachteile bezüglich der anderen Verfahren zu erkennen. Fernziel ist es, mögliche Schlüsse auf denkbare weitere Untersuchungsmethoden mit tRNS zu erhalten und womöglich therapeutische Ansätze zu gewinnen.

Die Fragestellungen sind im Einzelnen:

1. Welchen Effekt haben die vierminütige und die zehnminütige tRNS auf die ipsilateralen und kontralateralen motorisch evozierten Potenziale, also die kortikospinale Erregbarkeit?
2. Welchen Effekt haben die vierminütige und die zehnminütige tRNS auf die ipsilaterale und kontralaterale kortikale Innervationsstille, und damit auf inhibitorische Komponenten des ZNS?
3. Auf welchen Mechanismen beruhen diese Veränderungen?
4. Gibt es Parallelen zu den Ergebnissen von bereits etablierten Methoden der nicht-invasiven Kortexstimulation?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Die Versuche wurden an zwölf gesunden Freiwilligen im Alter von 22 bis 32 Jahren durchgeführt. Unter den Probanden befanden sich sieben weibliche und fünf männliche Personen. Nach dem Händigkeitstest des „Edinburgh Handedness Inventar“ (Oldfield 1971) waren alle Teilnehmer rechtshändig. Zum Zeitpunkt der Untersuchung litt keiner der Probanden nach eigenen Angaben unter neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie oder Migräne. Keiner der Probanden nahm dauerhaft Medikamente ein.

Alle Teilnehmer der Studie wurden vor Beginn über den Versuchsablauf informiert und über alle möglichen Nebenwirkungen (Kopfschmerz) und Kontraindikationen (Herzschrittmacher, intrakranielle Metallimplantate) sowie über die Ziele der Versuche aufgeklärt. Im Anschluss daran willigten sie schriftlich zur Teilnahme an der Studie ein. Zusätzlich wurden die Probanden einige Tage vorher instruiert, am Tag vor dem Versuch keinen Alkohol zu konsumieren (Ziemann et al. 1995), in der Nacht vorher mindestens sieben Stunden zu schlafen und in den letzten vier Stunden vor dem Versuch kein Koffein zu sich zu nehmen, damit die Versuchsbedingungen weitgehend konstant und die Probanden so entspannt wie möglich sind.

Unsere Studie steht in keinerlei Konflikt mit den ethischen Vereinbarungen des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) und ist von der Ethikkommission der Georg-August-Universität zu Göttingen begutachtet und genehmigt worden (Antragsnummer: 8/7/06).

### 2.2 Versuchsplanung

Alle Probanden haben drei Mal an drei unterschiedlichen Tagen am Versuch teilgenommen. Zwischen diesen Terminen lagen mindestens vier Tage. Die Versuche unterschieden sich in der Dauer des applizierten Stroms (10 Minuten, 4 Minuten, Placebo). Die kortikospinale Erregbarkeit wurde mittels TMS gemessen. Es gab drei Messzeitpunkte, den ersten vor Applikation des Stroms, den zweiten direkt nach Stimulation (0 Minuten) und der dritte Messzeitpunkt lag 40 Minuten nach Stimulationsende.

## 2.3 Versuchsablauf

### 2.3.1 Vorbereitung

Die Probanden saßen während der Messung auf einem komfortablen Stuhl mit Kopflehne, um die besten Voraussetzungen für eine optimale Entspannung der Versuchsteilnehmer zu gewährleisten. Für die Oberflächenelektromyographie wurde der rechte und linke erste dorsale Interosseusmuskel (FDI, engl. first dorsal interosseous) untersucht, da dieser aufgrund von großer kortikaler Repräsentation und oberflächennaher Lage für die Magnetstimulation gut geeignet ist. Für die EMG-Ableitung benutzten wir Ag-AgCl-Elektroden. Diese wurden nach Auftragen von Elektrodengel mit Heftpflaster befestigt, wobei die differente Elektrode auf der Haut über dem Muskelbauch und die indifferente Elektrode als Referenz über der Sehne angebracht wurde (engl. belly-tendon montage). Eine großflächige Erdungselektrode wurde am Unterarm platziert. Während des Versuchs wurde die Muskelspannung anhand der Ableitung überprüft und der Proband wurde gegebenenfalls instruiert, den Muskel zu entspannen, um die Bedingungen möglichst konstant zu halten.

### 2.3.2 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS wurde mit einer achtförmigen Magnetspule durchgeführt. Der Durchmesser der Windungen dieser Spule betrug 70mm, sodass eine fokale, relativ selektive Erregung des kortikalen Repräsentationsfeldes des FDI möglich war. Sie war mit einem monophasischen Magnetstimulator (Magstim 200 Stimulator) verbunden (Magstim Company, Dyfed, UK). Die Lokalisation der Spule wurde individuell bestimmt, zunächst für den linken, danach für den rechten M1. Die Spule wurde tangential zur Schädelkalotte angesetzt, wobei der Griff nach posterolateral, ungefähr im 45° Winkel zur Sagittalebene zeigte (Mills et al. 1992). Als erstes wurde mit der TMS-Spule das Areal auf dem linken M1 gesucht, auf dem am besten MEPs im rechten FDI generiert werden können. Dazu wurden Magnetimpulse appliziert, die gerade stark genug waren, ein MEP auszulösen. Die motorisch evozierten Potenziale des FDI wurden registriert und verglichen. Die Stelle, an der die höchsten MEP-Amplituden mit gleich bleibender Größe generiert werden konnten, wurde als so genannter „Hot-Spot“ deklariert und mit einem Stift auf der Kopfhaut markiert, damit die Spule während des gesamten Experiments richtig positioniert wurde.

Während der Messung stand der Versuchsdurchführende hinter dem Probanden und hielt die Spule ohne Hilfsmittel an der geeigneten Stelle.

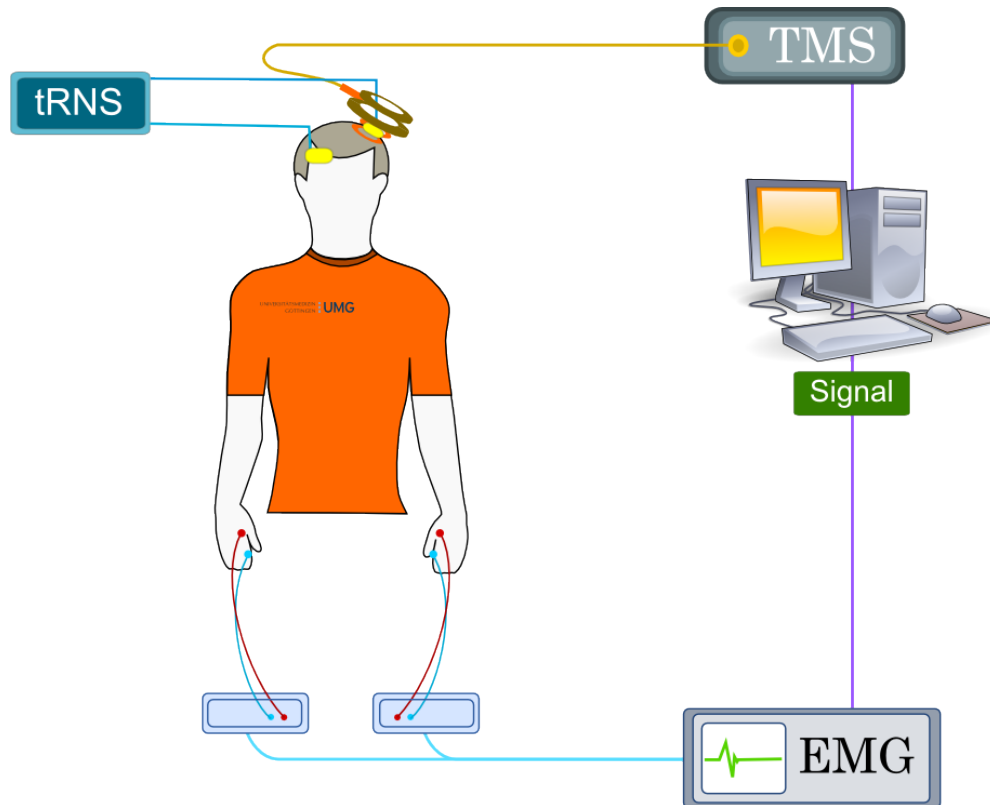


Abbildung 4: Versuchsanordnung

Im Bild ist die Versuchsanordnung und die EMG-Aufzeichnung zu sehen: Mittels TMS werden nacheinander vom rechten und linken Kortex Potenziale evoziert, um die kortikale Erregbarkeit zu beurteilen. Links oben zu sehen: Anordnung der Elektroden für die tRN-Stimulation. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von G. Ambrus, Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität Göttingen.

Nach der Bestimmung des Teststimulus und der Schwellenintensität wurde Gleiches für die Gegenseite, also den rechten M1, durchgeführt. Die Schwellenbestimmung und der Teststimulus werden im Folgenden beschrieben.

### 2.3.3 Bestimmung des Teststimulus und der Schwellen

Für diese Messungen wurde die Spule an oben beschriebenen optimalen Stimulationspunkt und in bestmöglicher Spulenorientierung gehalten.

Als erstes wurde die Stimulusintensität für den **Teststimulus** individuell bestimmt. Hierfür wird die Stimulatorintensität ermittelt, die benötigt wird, um ein im Mittel 1 mV großes MEP zu evozieren. Dabei wird ein Mittelwert aus 30 MEPs gebildet.

Die **Ruhemotorschwelle** (RMT, engl. resting motor threshold) wird im entspannten Muskel bestimmt. Die Ruhemotorschwelle ist die Stimulusintensität, bei der bei mindestens der Hälfte aller MEPs eine Amplitude von 50  $\mu$ V auslösbar ist. Um diese Intensität zu bestimmen, wurde in 1%-Schritten die Stimulatorleistung ausgehend von einem gering überschwelligen Reiz verringert. Da bei dieser Messung die kleinste Anspannung der Probanden die Bestimmung der Schwelle extrem schwierig macht, ist hier eine absolute Entspannung des Probanden notwendig. Dazu wurde die EMG-Ableitung möglichst genau beobachtet und erst mit der Messung begonnen, wenn visuell eine Entspannung auszumachen war.

Als Nächstes wurde die **aktive Motorschwelle** (AMT, engl. active motor threshold) bestimmt. Dabei musste der Proband den Zielmuskel unter Kontraktion halten. Dies geschah, indem zwischen Daumen und Zeigefinger eine Pflasterrolle gehalten wurde. Gleichzeitig wurde die Stimulatorintensität bestimmt, bei der sich das Mittel der MEPs nicht mehr von der Hintergrundaktivität unterscheiden ließ. Durch die willkürliche Voraktivierung des Muskels entsteht eine Zunahme der Erregbarkeit der kortikospinalen Bahnen. Deshalb ist die AMT niedriger als die RMT (Hess et al. 1987). Das notwendige Maß an Kontraktion für diese Messung beträgt circa 10% der maximal möglichen Kontraktionsintensität. Mittels EMG Aufzeichnung konnte die Kontraktionsintensität ermittelt und gegebenenfalls korrigiert werden.

Zuletzt wurde die **CSP** evoziert und aufgezeichnet. Dazu wurde unter halbmaximaler Kontraktion des Zielmuskels ein Stimulatorreiz appliziert, dessen Intensität 150% der RMT betrug. Dazu hielt der Proband wieder eine Pflasterrolle zwischen Daumen und Zeigefinger und drückte mit halbmaximaler Kraft zu. Die Kontraktionsintensität wurde visuell in der EMG Ableitung überprüft und bei Bedarf verändert.

Nachdem für beide Kortizes der „Hot-Spot“, die Teststimulusintensität und die Schwellen bestimmt waren, wurden 30 MEPs mit einer 1-mV-Amplitude und 15 CSPs aufgezeichnet und gespeichert. Die Muskelelektroden zur EMG Ableitung wurden bis zum Versuchende belassen, damit die Versuchsbedingungen konstant blieben. Als nächstes wurde der randomisierte Strom appliziert.

### 2.3.4 Stimulation mit randomisiertem Strom (tRNS)

Der randomisierte Strom wurde mit einem batteriebetriebenen NeuroConn-Stimulator (Ilmenau, Deutschland) appliziert. Die tRN-Stimulation wurde nur am linken M1 durchgeführt. Für die Stimulation wurden Elektroden aus leitfähigem Gummi, gebettet in mit Natriumchlorid getränkten Schwämmen, benutzt. Ein Schwamm mit der Größe 4x4cm wurde über der Stelle platziert, an der die motorische Repräsentation des ersten dorsalen Interosseusmuskels der rechten Hand vermutet ist. Diese Stelle, der so genannte „Hot-Spot“, wurde vorher mittels TMS ausfindig gemacht. Der andere Schwamm mit der Größe 6x14 cm wird supraorbital über der kontralateralen Stirn fixiert. Beide Schwämme wurden mit Gummibändern am Kopf befestigt. Die Stimulationsdauer betrug je nach Versuchstag 4 Minuten oder 10 Minuten bei einer Frequenz von 100 bis 640 Hz. Bei der Placebo-Stimulation wurden die Elektroden wie beschrieben angebracht und eine Stimulationszeit von 5 Sekunden eingestellt.

Während der Stimulation wird die Stromstärke durch ein eingebautes Ampèremeter überwacht.



Abbildung 5: Positionierung der Elektroden für tRNS

Wie oben beschrieben, wurden die Elektroden zur tRN-Stimulation über dem linken primär motorischen Kortex und auf der kontralateralen Seite supraorbital platziert. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von G. Ambrus, Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität Göttingen.

### 2.3.5 Messzeitpunkte

Vor der Stimulation, direkt danach (0 Minuten) und 40 Minuten später wurden die MEPs und die CSPs noch einmal gemessen. Für die MEPs wurde die Stimulusintensität eingestellt, die für den Teststimulus nötig war. Die CSPs wurden mit 150% der RMT-Intensität evoziert. In der Wartezeit zwischen der 0-Minuten- und



der 40-Minuten-Messung wurde der Proband dazu angehalten, sich so gut wie möglich zu entspannen und auch dem Genuss von Koffein fernzubleiben, um das Entspannungsniveau konstant zu halten.

## 2.4 Statistische Analyse

### MEP

Die MEP-Amplitude (Spitze-zu-Spitze) wurde automatisch vom NuCursor Programm errechnet (IoN, UCL, London, UK) und der Mittelwert jedes Messblocks wurde bestimmt, nachdem die Graphen einzeln angesehen und Werte von EMG-Aufzeichnungen mit Artefakten entfernt wurden. Die Mittelwerte der drei Experimente wurden in das Programm Excel (Microsoft Corp., Redmont, USA) übertragen.

Die gemittelten MEP-Amplituden wurden in eine mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung eingegeben, mit MESSZEITPUNKT (zwei Ebenen: 0 Minuten nach Stimulation, 40 Minuten nach Stimulation), STIMULATIONSART (zwei Ebenen: 4-Minuten-tRNS und 10-Minuten-tRNS versus Placebo) und SEITE (zwei Ebenen: rechte Hand, linke Hand) und zwar jeweils als unabhängige Faktoren, um die Varianz zu überprüfen.

Um den Haupteffekt und die Interaktionen der ersten ANOVAs zu analysieren, wurden anschließend gepaarte t-Tests durchgeführt.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant für alle statistischen Untersuchungen gewertet.

### CSP

Die CSP-Messungen wurden rektifiziert. Von jeder einzelnen Messung wurde die Länge der CSP gemessen, wobei das Intervall vom Ende des MEPs bis zur Rückkehr der kontinuierlichen EMG-Aktivität bestimmt wurde. Die CSP-Dauer wurde jeweils im Messblock gemittelt. Diese gemittelten Werte der CSP-Dauer wurden ebenfalls in eine Exceltabelle übertragen. Hier wurden sie standardisiert, indem jeweils die Mittelwerte der CSPs nach 0 Minuten und nach 40 Minuten durch den Mittelwert der CSPs vor Stimulation dividiert wurden. Damit fiel dieser Wert vor Stimulation in anschließender Auswertung weg und es war eine Analyse der relativen Änderungen der CSP-Dauer nach Stimulation möglich. Diese relative CSP-Dauer

wird anschließend nur noch als prozentualer Anteil des Wertes vor Stimulation angegeben.

Die Werte der gemittelten und standardisierten CSP-Dauer wurden in eine mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung eingegeben, mit MESSZEITPUNKT (zwei Ebenen: 0 Minuten nach Stimulation, 40 Minuten nach Stimulation), STIMULATIONART (zwei Ebenen: 4-Minuten-tRNS und 10-Minuten-tRNS versus Placebo) und SEITE (zwei Ebenen: rechte Hand, linke Hand), um die Varianz zu überprüfen.

Auch für die kortikale Innervationsstille wurden anschließend gepaarte t-Tests durchgeführt.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant für alle statistischen Untersuchungen gewertet.

## 3 Ergebnisse

Mit der Stimulationsmethode, die wir benutzt haben (tRNS), berichtete keiner der Probanden über Schmerzen oder Unwohlsein. Drei der zwölf Probanden bemerkten lediglich ein Kribbeln auf der Kopfhaut bei Beginn der Stimulation, die anderen neun Probanden bemerkten nichts, weder während noch nach der Stimulation.

Alle Messungen wurden an unterschiedlichen Tagen vorgenommen und zwischen den Versuchen lagen mindestens vier Tage, um zu vermeiden, dass durch die Stimulation herbeigeführte und noch anhaltende Effekte die Messergebnisse des nächsten Versuchs beeinflussen.

### 3.1 MEP

#### 3.1.1 MEPs nach 4-Minuten-tRNS

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung (engl. repeated measures of ANOVA) demonstriert, dass sich nach der Applikation von tRNS für vier Minuten für die motorisch evozierten Potenziale (MEP), gemessen direkt nach der Stimulation (0 Minuten) und 40 Minuten danach, ein signifikanter Haupteffekt für den Aspekt ZEIT (also den Messzeitpunkt) ( $F(1,10)= 4,39$ ,  $p= 0,03$ ) ergibt. Außerdem sind die Interaktionen zwischen STIMULATION und ZEIT ( $F(1,10)= 7,46$ ,  $p= 0,003$ ) sowie zwischen STIMULATION, SEITE und ZEIT ( $F(1,10)= 3,67$ ,  $p= 0,04$ ) signifikant. Der p-Wert für den Aspekt STIMULATION kann als fast signifikant betrachtet werden ( $F(1,10)=3,4$ ,  $p= 0,09$ ). Man kann von einer Tendenz sprechen. Keiner der anderen Aspekte zeigt eine Signifikanz.

<b>MEP</b>		
<b>4-Min-tRNS</b>		
	F	p
STIM	3,400	0,092278
SEITE	3,029	0,109660
ZEIT	4,392	<b>0,024830</b>
STIMxSEITE	1,937	0,191518
STIMxZEIT	7,463	<b>0,003358</b>
SEITExZEIT	0,719	0,498432
STIMxSEITExZEIT	3,660	<b>0,042453</b>

Tabelle 1: MEPs nach 4-Minuten-tRNS

Im 4-Minuten-Experiment ist ein signifikanter Haupteffekt für den Aspekt ZEIT ( $F(1,10)=4,39$ ,  $p=0,03$ ), die Interaktion zwischen STIMULATION und ZEIT ( $F(1,10)=7,46$ ,  $p=0,003$ ) und die Interaktion zwischen STIMULATION, SEITE und ZEIT ( $F(1,10)=3,7$ ,  $p=0,04$ ) zu erkennen.

Für die vom rechten primären motorischen Kortex abgehenden MEPs zeigt der gepaarte t-Test nach 4-Minuten-tRNS einen signifikanten Effekt für den Vergleich 4-Minuten-tRNS versus Placebo ( $p=0,001$ ) zum Messzeitpunkt 0 Minuten. Alle anderen p-Werte zeigen keine Signifikanz ( $p>0,05$ ).

<b>MEP</b>		
<b>4-Min-tRNS</b>		
	T	p
linke Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	3,7266	<b>0,0011</b>
linke Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	0,8842	0,3861
rechte Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	1,0953	0,2852
rechte Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	-0,8453	0,4070

**Tabelle 2: Gepaarter t-Test für MEPs nach 4-Minuten-tRNS**

**Im Student'schen t-Test konnte der Vergleich 4-Minuten-tRNS versus Placebo für die linke Hand zum Messzeitpunkt 0 Minuten als signifikant gewertet werden.**

In Abbildung 6 ist zu erkennen, dass im Placebo-Experiment die mittlere MEP-Amplitude zu allen Zeitpunkten ungefähr 1 mV beträgt. Nach Applikation von tRNS für 4 Minuten ist zum Messzeitpunkt 0 Minuten für die linke Hand, also für die vom nicht stimulierten Kortex evozierten MEPs, eine deutliche Fazilitation zu erkennen. Die mittlere MEP-Amplitude beträgt 1,5 mV. Nach 40 Minuten hat der fazilitatorische Effekt ein wenig nachgelassen und die mittlere Amplitude liegt bei 1,2 mV. Zur Zeit des zweiten Messzeitpunktes ist also im Vergleich zum Placebo-Versuch immer noch eine Exzitation zu erkennen.

Für die rechte Hand ist der durch vierminütige tRNS herbeigeführte Effekt nicht genauso deutlich. Zum Messzeitpunkt 0 Minuten ist hier eine leichte Exzitation um circa 10% zu erkennen (Amplitude nach Placebo-Stimulation: 1,05 mV, Amplitude nach 4-Min-tRNS: 1,15 mV). Nach 40 Minuten ist eine Inhibition um etwa den

gleichen Anteil (10%) auszumachen. Die Stimulation hatte also keinen eindeutigen Effekt auf die MEP-Amplitude des FDI der rechten Hand.

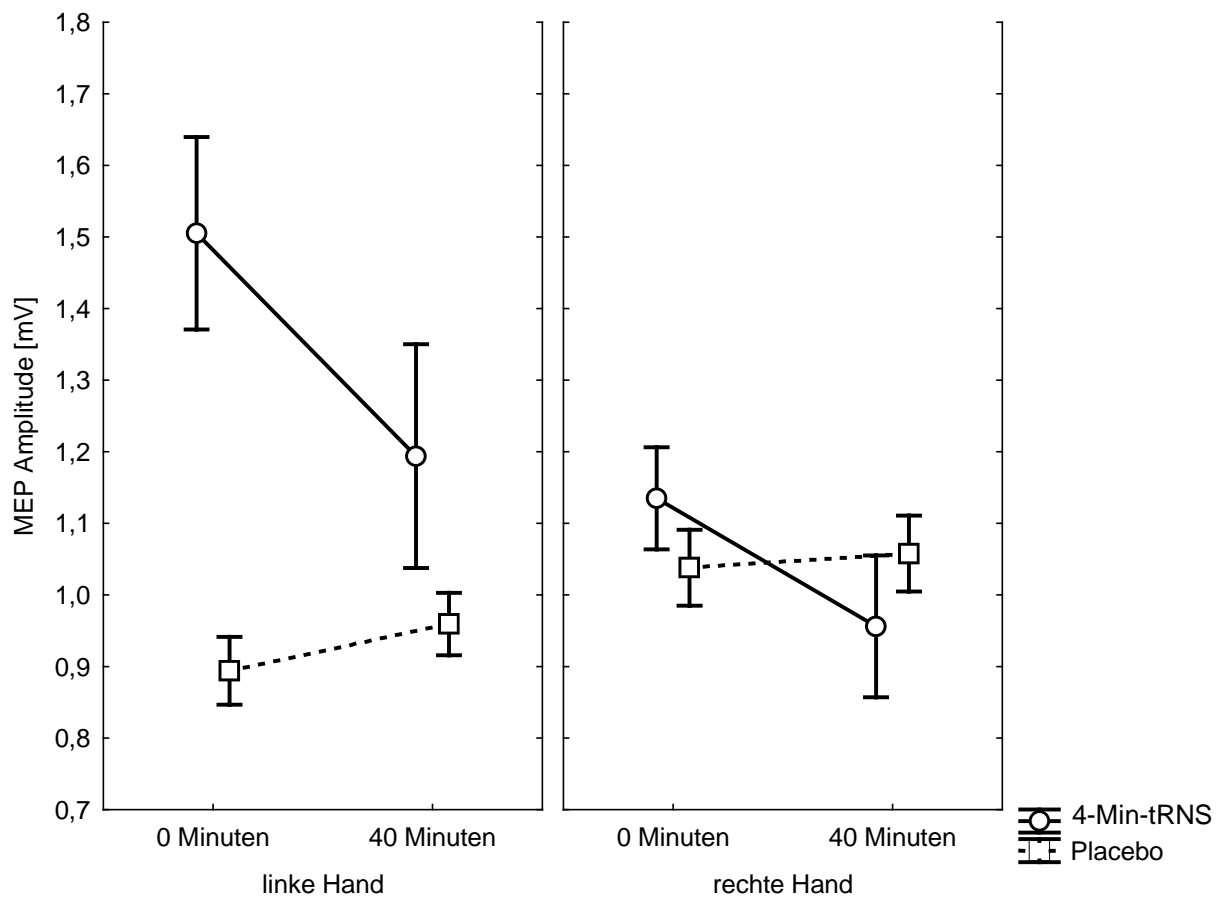


Abbildung 6: MEPs nach 4-Minuten-tRNS

Nach vierminütiger Applikation von tRNS auf die linke Hemisphäre zeigt sich für die MEP-Amplitude der linken Hand eine Exzitation, wohingegen sich für den FDI der rechten Hand kein Effekt erkennen lässt.

### 3.1.2 MEPs nach 10-Minuten-tRNS

Die ANOVA Ergebnisse für die MEP-Messung nach tRN-Stimulation für 10 Minuten zeigen einen signifikanten Haupteffekt für die Aspekte STIMULATION ( $F(1,10)= 9,38$ ,  $p=0,01$ ) und ZEIT ( $F(1,10)= 4,71$ ,  $p=0,02$ ). Außerdem ist die Interaktion zwischen STIMULATION und ZEIT ( $F(1,10)=9,72$ ,  $p=0,001$ ) signifikant. Keiner der anderen Faktoren ist signifikant.

<b>MEP</b>		
<b>10-Min-tRNS</b>		
	F	p
STIM	9,3760	<b>0,010813</b>
SEITE	2,5797	0,136544
ZEIT	4,7099	<b>0,019834</b>
STIMxSEITE	2,6651	0,130844
STIMxZEIT	9,7238	<b>0,000942</b>
SEITExZEIT	1,8758	0,176936
STIMxSEITExZEIT	0,8868	0,426188

**Tabelle 3: MEPs nach 10-Minuten-tRNS**

Im 10-Minuten-Experiment gibt es einen signifikanten Haupteffekt für die Aspekte STIMULATION ( $F(1,10)=9,38$ ,  $p=0,01$ ), ZEIT ( $F(1,10)=4,71$ ,  $p=0,02$ ) und für die Interaktion STIMULATION x ZEIT ( $F(1,10)=9,72$ ,  $p=0,001$ ).

Der gepaarte t-Test war für die rechte Hand zu beiden Messzeitpunkten im Vergleich zum Placebo-Experiment signifikant: Zeitpunkt 0 Minuten ( $p=0,02$ ) und Zeitpunkt 40 Minuten nach Stimulation ( $p=0,006$ ). Für die linke Hand zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

<b>MEP</b>		
<b>10-Min-tRNS</b>		
	t	p
linke Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	0,6354	0,5317
linke Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	-0,2265	0,8228
rechte Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	2,3568	<b>0,0277</b>
rechte Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	3,0162	<b>0,0063</b>

**Tabelle 4: Gepaarter t-Test für MEPs nach 10-Minuten-tRNS**

**Nach zehnminütiger Stimulation mit tRN zeigen sich für die MEPs des FDI der rechten Hand Signifikanzen zu beiden Messzeitpunkten.**

In Abbildung 7 ist für die linke Hand, im Vergleich zur Placebo-Stimulation, nach Stimulation mit tRNS eine leichte Exzitation zu erkennen. Zum Messzeitpunkt 0 Minuten liegt die MEP-Amplitude bei 1,15 mV, also 0,25 mV höher als im Placebo-Experiment. Nach 40 Minuten nähern sich die Werte für die mittlere Amplitude wieder an. Laut statistischer Analyse gibt es hier - wie oben beschrieben - keine signifikanten Effekte.

Für die rechte Hand ist ebenfalls eine Exzitation zu verzeichnen, wobei der Unterschied der MEP-Amplituden zum Zeitpunkt 0 Minuten zunächst etwa 0,35 mV beträgt. Nach 40 Minuten hat sich die MEP-Amplitude im Placebo-Experiment nicht verändert, wohingegen die Amplitude nach tRNS größer geworden ist: Bei 0 Minuten war sie bei 1,35 mV und bei 40 Minuten bei 1,55 mV. Der fazilitatorische Effekt hat also mit der Zeit nach Stimulation zugenommen, was sowohl mit den Ergebnissen der ANOVA als auch mit denen des gepaarten t-Tests übereinstimmt.



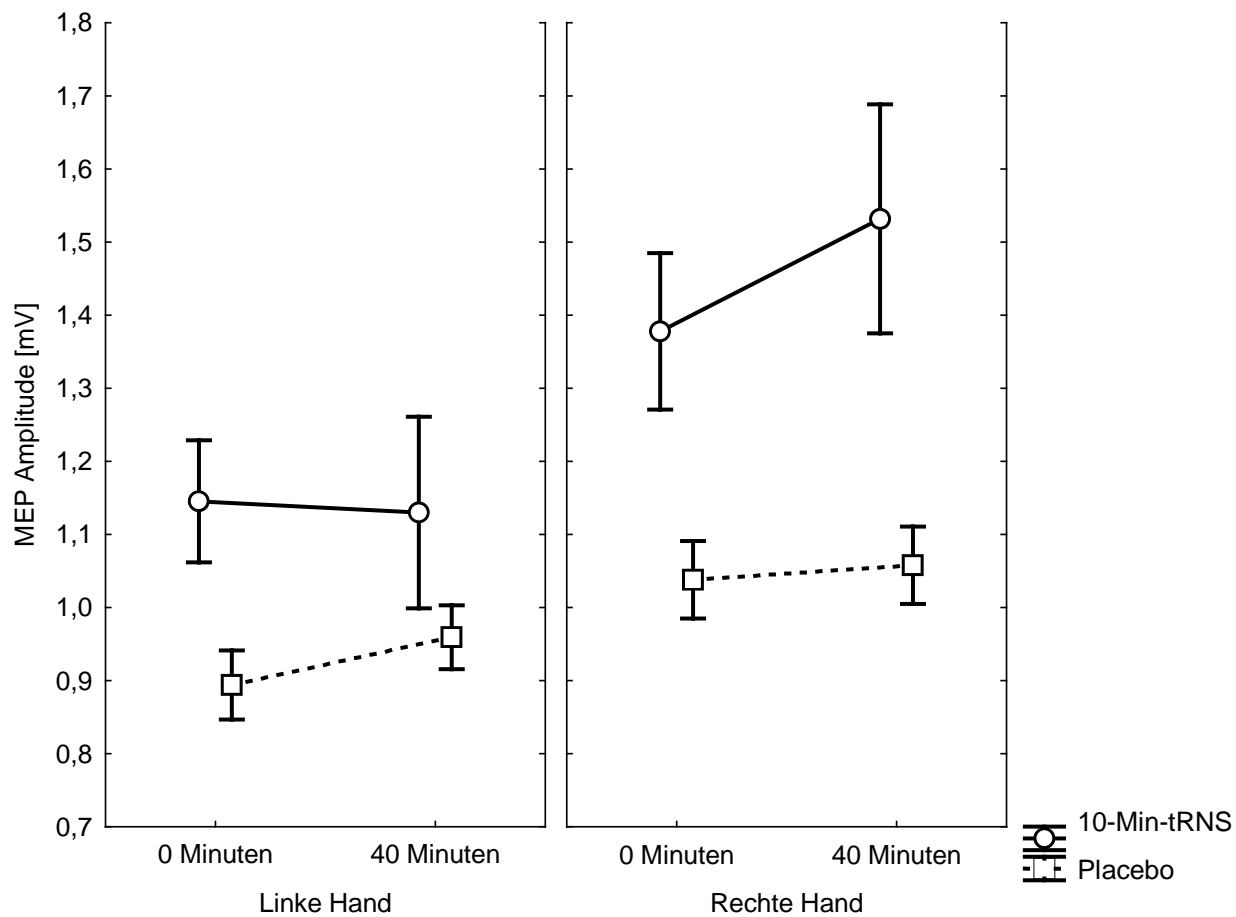


Abbildung 7: MEPs nach 10-Minuten-tRNS

Im Experiment mit zehnmütiger Applikation von tRNS zeigte sich insbesondere für die rechte Hand im Vergleich zum Placebo-Experiment eine Fazilitation.

## 3.1.3 Individuelle MEP-Amplituden

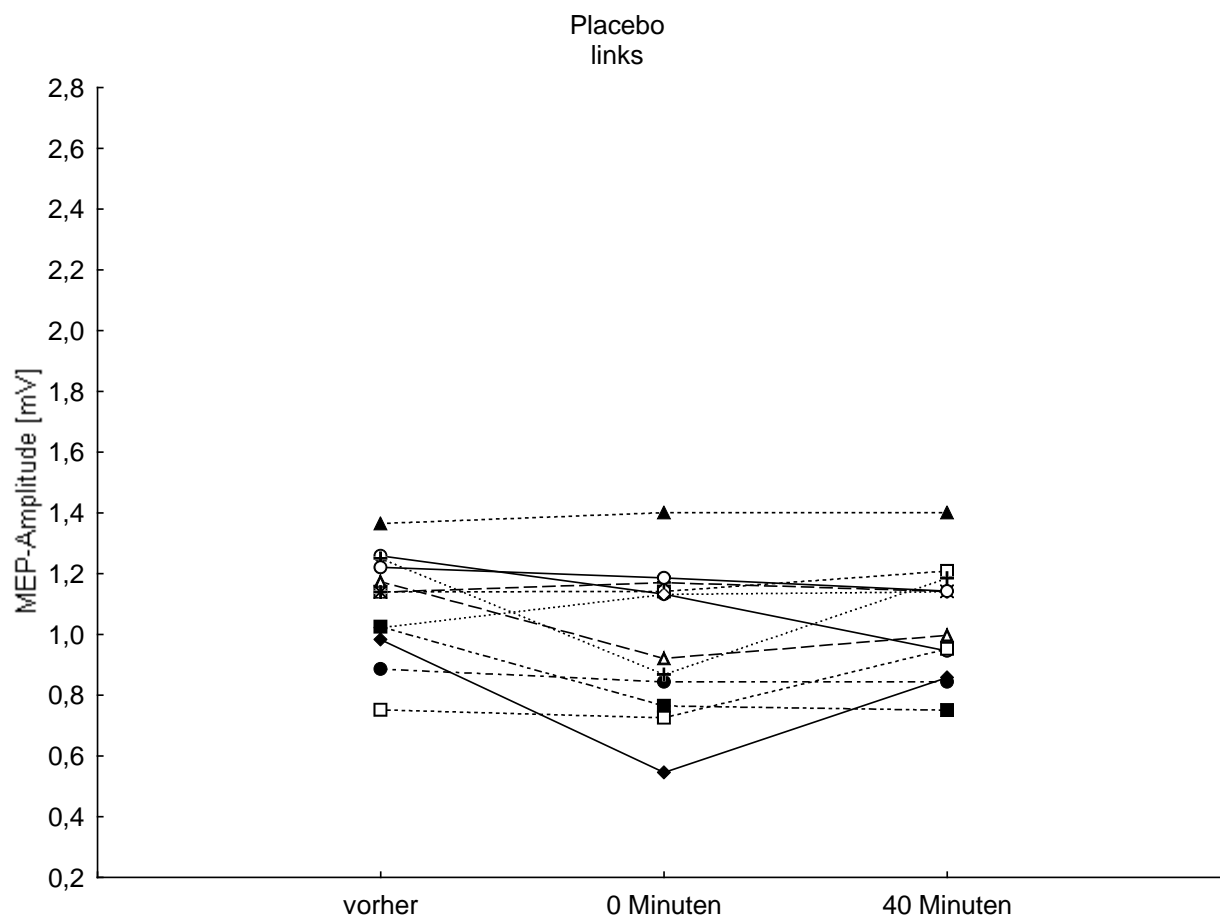


Abbildung 8: Individuelle MEP-Amplituden nach Placebo-Stimulation (linke Hand)

In Abbildung 8 sind die individuellen MEP-Amplituden der einzelnen Probanden zu sehen. Dargestellt sind die Amplituden in mV und für die linke Hand. Die Amplitudengröße beträgt zwischen 0,6 und 1,4 mV.

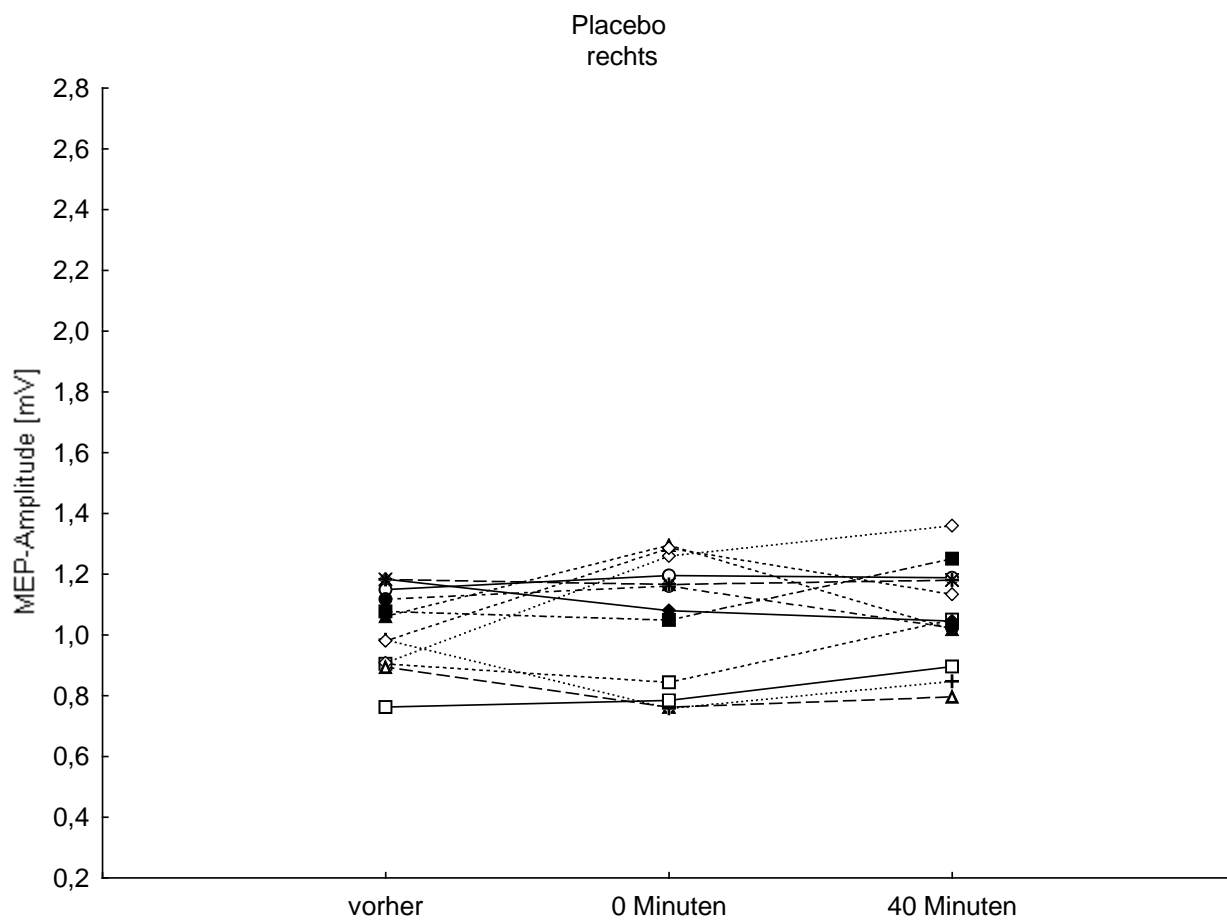


Abbildung 9: Individuelle MEP-Amplituden nach Placebo-Stimulation (rechte Hand)

In Abbildung 9 sind die individuellen MEP-Amplituden in mV für die rechte Hand dargestellt. Die Amplitudengröße beträgt zwischen 0,8 und 1,4 mV.

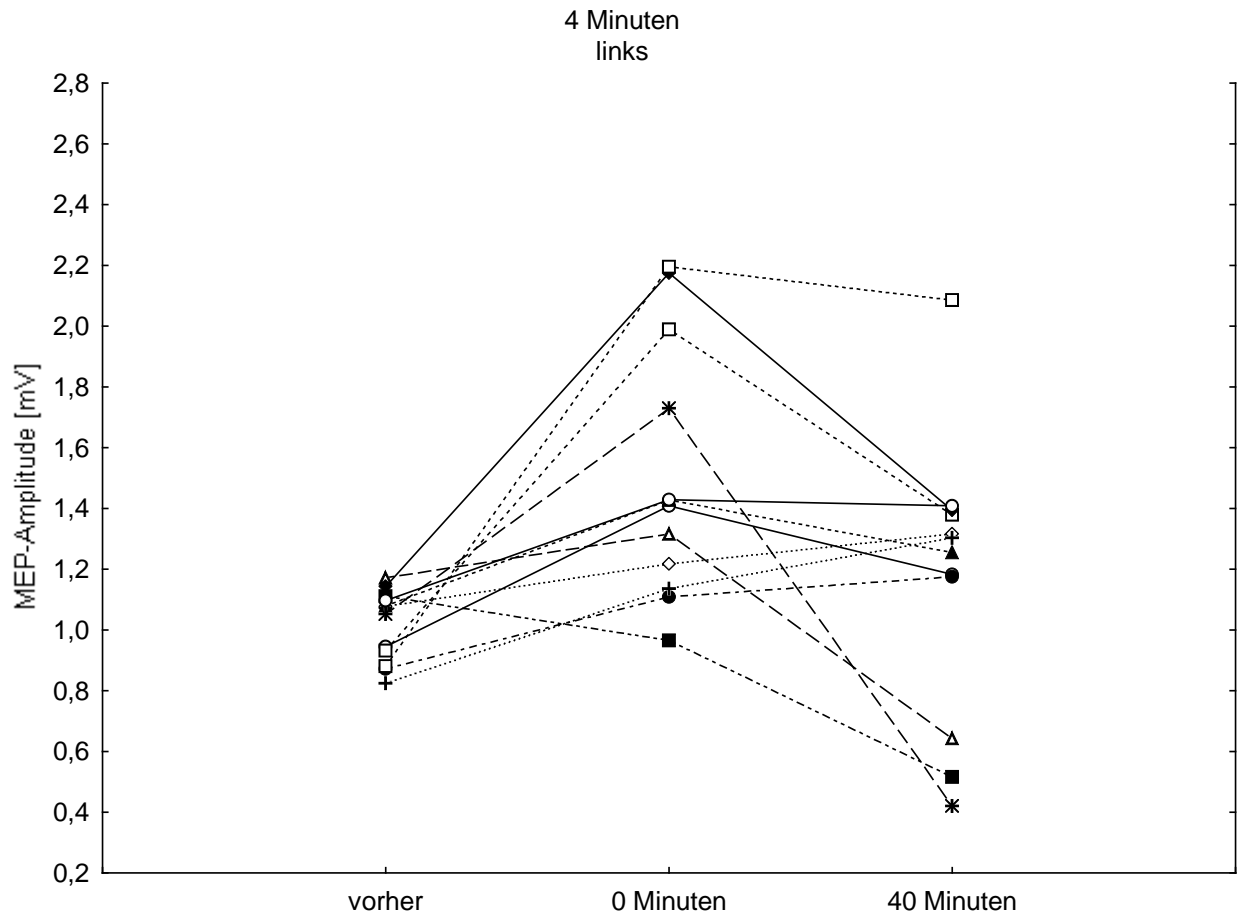


Abbildung 10: Individuelle MEP-Amplituden nach 4-Minuten-tRN-Stimulation (linke Hand)

In Abbildung 10 sind die individuellen MEP-Amplituden nach vierminütiger tRN-Stimulation dargestellt. Die mittleren MEP-Amplituden betragen vor Stimulation zwischen 0,8 und 1,2 mV. Direkt nach Stimulation sind MEP-Größen von 0,9 bis 2,2 mV zu sehen. Nur bei einem Probanden ist zu diesem Zeitpunkt eine niedrigere Amplitude als vor Stimulation zu erkennen, bei allen anderen scheint eine Fazilitation erfolgt zu sein. Im Vergleich zum Placebo-Experiment ist dieser Effekt laut gepaartem t-Test als signifikant zu werten. Zum Messzeitpunkt 40 Minuten sieht man bei acht der zwölf Probanden, dass sich die MEP-Amplitude dem Ausgangswert (vor Stimulation) nähert, sie beträgt zwischen 1,1 und 1,4 mV. Bei diesen acht Probanden zeigt sich auch im Zeitpunkt 0 Minuten nach Stimulation eine Exzitation. Bei drei der zwölf Probanden zeigt sich zum Messzeitpunkt 40 Minuten eine starke Inhibition (Amplituden zwischen 0,4 und 0,6 mV) und bei nur einem Probanden scheint ein fazilitatorischer Effekt über 40 Minuten anzuhalten.

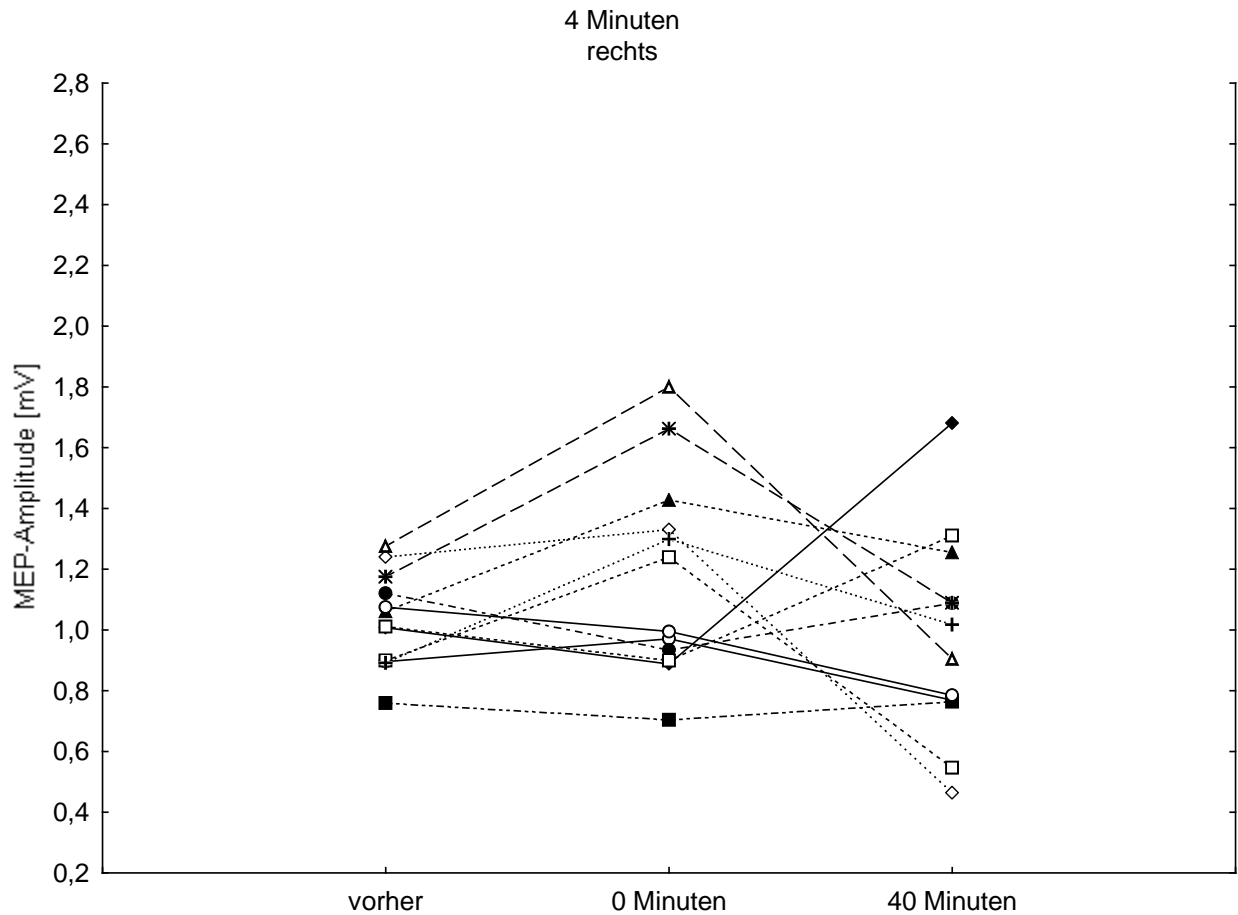


Abbildung 11: Individuelle MEP-Amplituden nach 4-Minuten-tRN-Stimulation (rechte Hand)

In Abbildung 11 sind die individuellen MEP-Amplituden nach vierminütiger tRN-Stimulation dargestellt. Die MEP-Amplituden betragen vor Stimulation zwischen 0,7 und 1,3 mV. Direkt nach Stimulation erkennt man Amplituden zwischen 0,7 und 1,8 mV, wobei bei fünf Probanden eine leichte Inhibition und bei sieben Probanden eine leichte Exzitation zu sehen ist. Nach 40 Minuten beträgt die Amplituden-Größe zwischen 0,4 und 1,7 mV. Gemäß statistischer Analyse gibt es hier keine signifikanten Effekte.

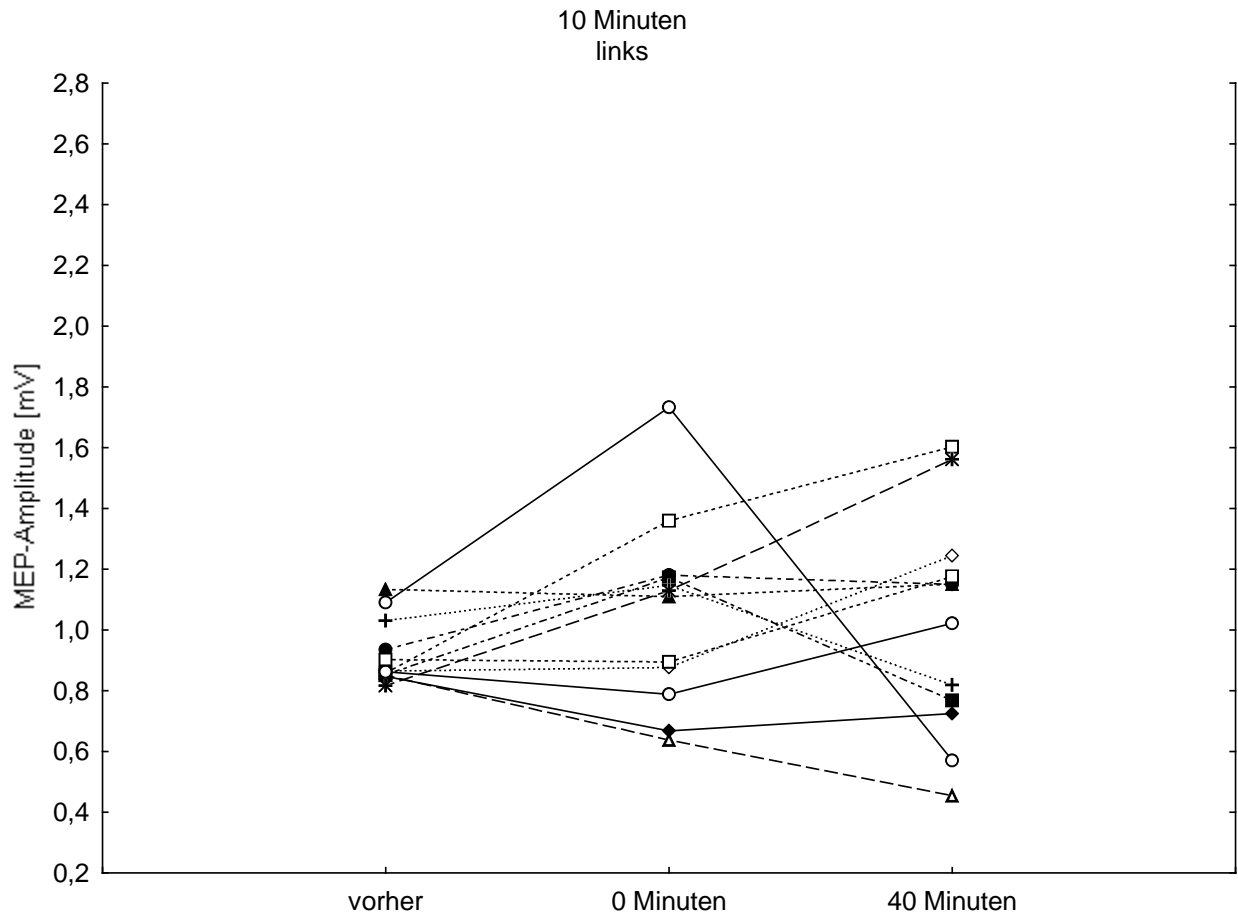


Abbildung 12: Individuelle MEP-Amplituden nach 10-Minuten-tRN-Stimulation (linke Hand)

In Abbildung 12 sind die individuellen MEP-Amplituden der linken Hand nach zehnminütiger Kortexstimulation mit tRN dargestellt. Die Amplitudengröße beträgt vor der Stimulation zwischen 0,8 und 1,2 mV. Direkt nach der Stimulation beträgt die Amplitudengröße zwischen 0,6 und 1,7 mV. Es ist kein einheitlicher Effekt zu erkennen. Nach 40 Minuten sind die Messergebnisse ähnlich inhomogen: Die Amplitude beträgt zwischen 0,4 und 1,7 mV. Der statistischen Analyse entsprechend, ist hier kein signifikantes Resultat aufzuweisen.

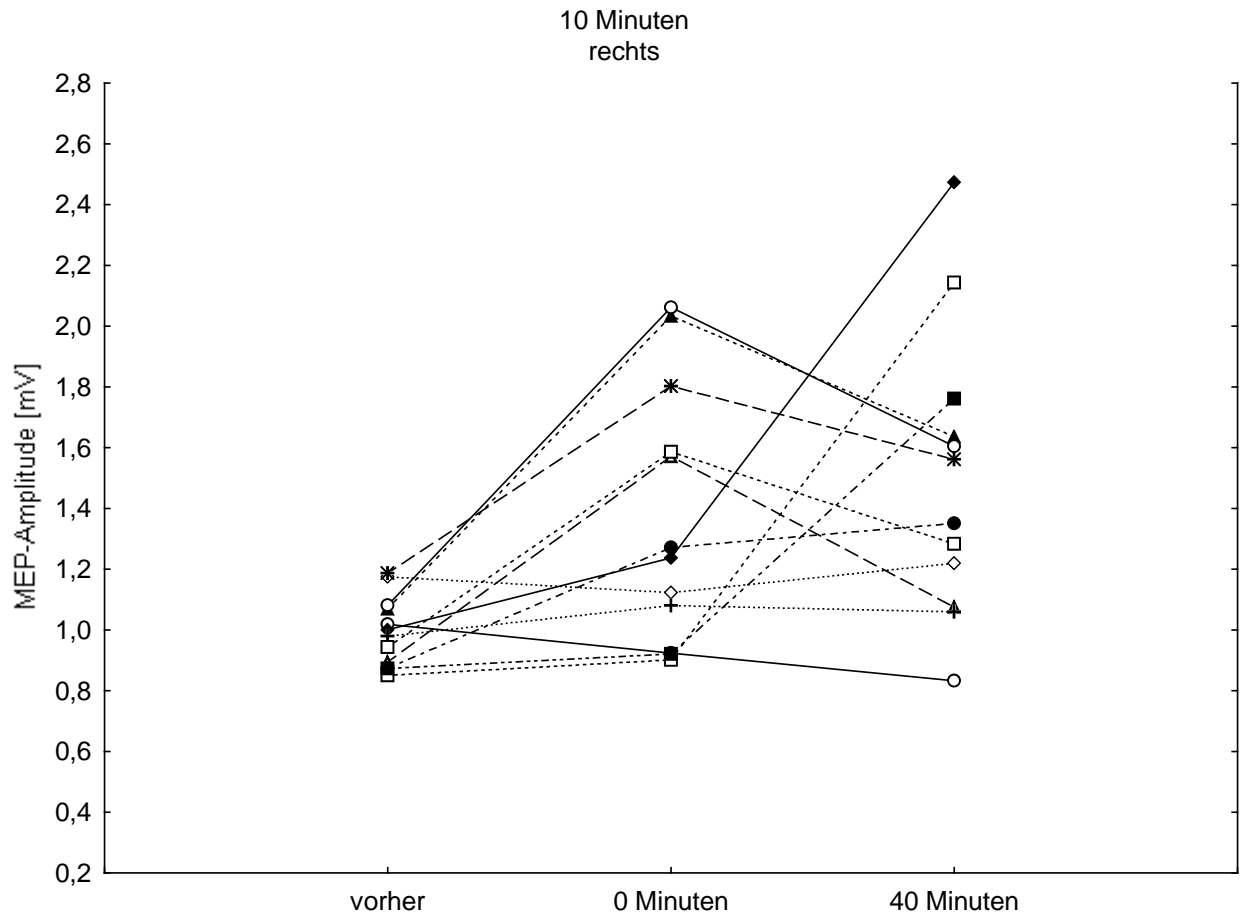


Abbildung 13: Individuelle MEP-Amplituden nach 10-Minuten-tRN-Stimulation (rechte Hand)

In Abbildung 13 sind die individuellen, gemittelten MEP-Amplituden der einzelnen Probanden nach zehnmütiger tRN-Stimulation dargestellt. Die Amplitudengröße vor Stimulation beträgt zwischen 0,8 und 1,2 mV. Direkt nach Stimulation ist bei zehn der zwölf Probanden eine vergrößerte Amplitude (im Vergleich zu vorher) zu sehen. Bei zwei der zwölf Probanden erkennt man eine leichte Inhibition. Dem gepaarten t-Test zufolge ist dieses Ergebnis (die Exzitation), im Vergleich zum Ergebnis des Placebo-Experiments, als signifikant zu werten ( $p=0,0277$ ). Nach 40 Minuten beträgt die MEP-Amplitude zwischen 0,8 und 2,5 mV. Auch hier zeigt sich im gepaarten t-Test ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,0063$ ).

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass sich nach Applikation von tRNS auf die linke Hemisphäre für vier Minuten für die vom rechten Kortex evozierten motorischen Potenziale ein exzitatorischer Effekt ergibt. Die MEP-Amplitude des stimulierten Kortex wird nicht signifikant verändert.

Im Experiment mit zehnminütiger Applikation von tRNS auf den linken Kortex scheint sich für die ipsilaterale, also die stimulierte Seite eine Exzitation zu ergeben, wobei sich dieser Effekt nach 40 Minuten noch verstärkt zu haben scheint. Bei den vom rechten Kortex evozierten Potenzialen sind keine signifikanten Änderungen zu sehen.

## 3.2 CSP

### 3.2.1 CSP nach 4-Minuten-tRNS

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures of ANOVA) zeigt einen signifikanten Haupteffekt für den Aspekt ZEIT im Versuch mit vierminütiger Kortexstimulation mit randomisiertem Strom ( $F(1,10)=16,26$ ,  $p=0,002$ ). Keiner der anderen Parameter (SEITE, STIMULATION) kann als signifikant betrachtet werden.

<b><u>CSP</u></b>		
<b>4-Min-tRNS</b>		
	F	p
STIM	0,83	0,381765
SEITE	0,324	0,580878
ZEIT	16,262	<b>0,001973</b>
STIMxSEITE	0,45	0,516155
STIMxZEIT	0,181	0,678401
SEITExZEIT	3,949	0,07236
STIMxSEITExZEIT	0,21	0,655852

Tabelle 5: CSP nach 4-Minuten-tRNS

Für die 4-Minuten-tRNS zeigt sich nur für den Messzeitpunkt ein signifikanter Haupteffekt (4-Minuten-tRNS:  $F(1,10)=16,26$ ,  $p=0,001$ ).



Der gepaarte t-Test legt weiterhin dar, dass die kortikale Innervationsstille zu den beiden Messzeitpunkten nach Stimulation weder für den linken noch für den rechten primären motorischen Kortex (M1), verglichen zum Messergebnis vor Stimulation, einen signifikanten Effekt zeigt.

<b>CSP</b>		
<b>4-Min-tRNS</b>		
	T	p
linke Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	1,2239	0,2465
linke Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	1,5976	0,1384
rechte Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	-0,4948	0,6304
rechte Hand 4 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	0,3090	0,7630

**Tabelle 6: Gepaarter t-Test für CSP nach 4-Minuten-tRNS**

**Im t-Test ist keiner der Werte als signifikant zu betrachten.**

In Abbildung 14 ist zu erkennen, dass sich im 4-Minuten-Experiment für die CSP-Dauer der linken Hand zum Messzeitpunkt 0 Minuten eine Inhibition im Vergleich zum Placebo-Experiment zeigt. Die CSP-Dauer ist im Vergleich zum Ausgangswert um 2% verlängert. Nach 40 Minuten hat sich die CSP-Dauer verringert, die Inhibition hat nachgelassen. Auch im Placebo-Experiment zeigt sich nach 40 Minuten eine Verkürzung der CSP. Es scheint hier also ein Placebo-Effekt vorzuliegen. Eine Veränderung der Erregbarkeit durch tRNS scheint hier nicht erfolgt zu sein.

Für die rechte Hand, also bei der vom stimulierten Kortex evozierten CSP, zeigt sich ebenfalls eine starke Placebo-Wirkung. Sowohl im Placebo- als auch im 4-Minuten-Experiment ist eine Inhibition zu erkennen. Die CSP-Dauer liegt bei beiden bei 104%. Zum Messzeitpunkt 40 Minuten liegt die CSP-Dauer für das Placebo-Experiment bei 99% und für das tRNS-Experiment bei 101%. Es konnte also kein Effekt der tRNS Stimulation erkannt werden.

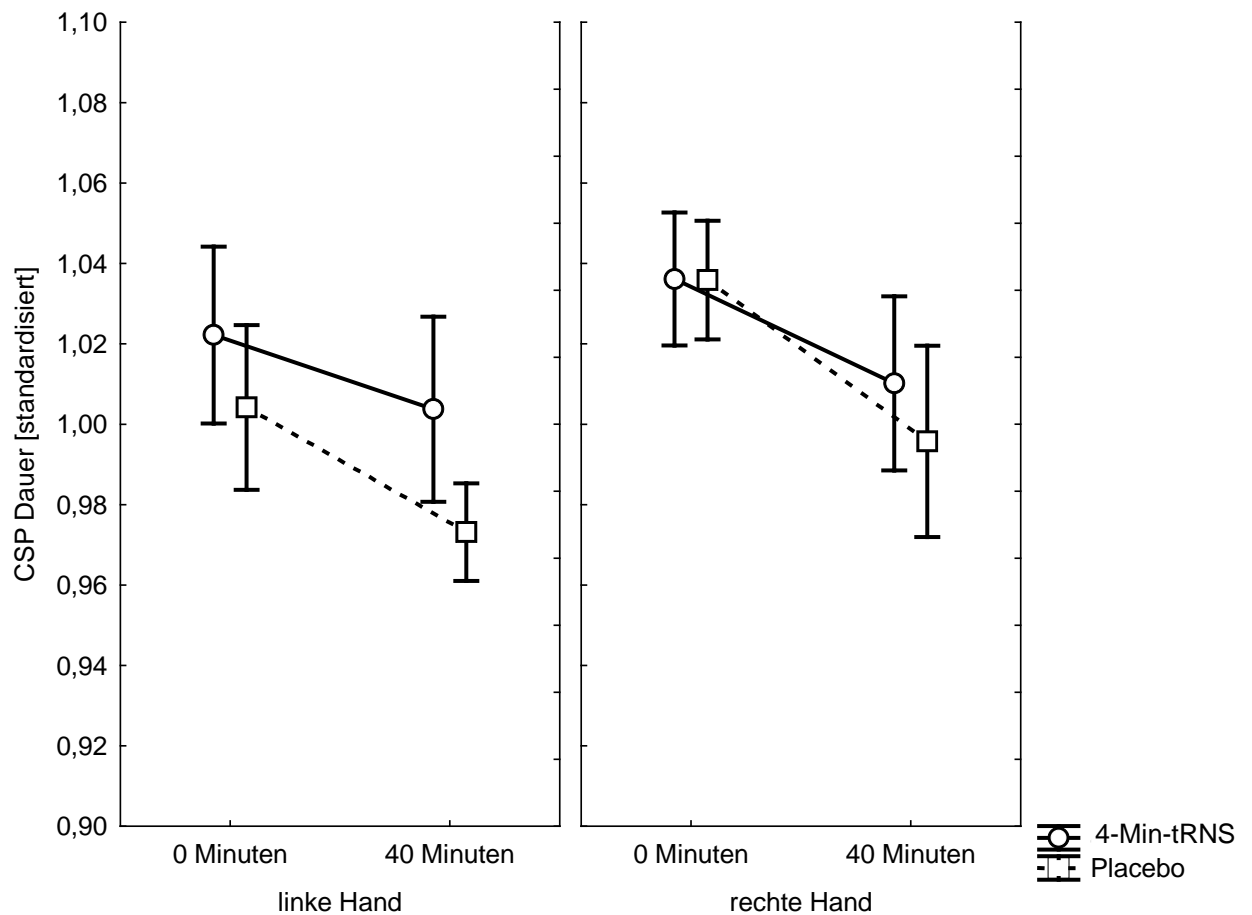


Abbildung 14: CSP nach 4-Minuten-tRNS

Im 4-Minuten-Experiment zeigt sich für die linke Hand nach 0 Minuten eine Inhibition, also eine Verlängerung der CSP-Dauer, die nach 40 Minuten nachlässt. Bei der rechten Hand lässt sich ebenfalls eine Verlängerung der CSP erkennen, die auch nach 40 Minuten nicht mehr zu detektieren ist (100%). Es gibt keinen durch tRNS ausgelösten Effekt.

### 3.2.2 CSP nach 10-Minuten-tRNS

Die ANOVA Ergebnisse zeigen einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor ZEIT in der Messung mit zehnmütiger Kortexstimulation mit randomisiertem Strom ( $F(1,10)=5,44$ ,  $p=0,04$ ). Außerdem gibt es einen signifikanten Haupteffekt für den Aspekt STIMULATION ( $F(1,10)=5,31$ ,  $p=0,04$ ).

ANOVA mit Messwiederholung zeigt weiterhin keine signifikanten Haupteffekte für einen der anderen Parameter (SEITE oder Interaktionen).

<b>CSP</b>		
<b>10-Min-tRNS</b>		
	F	p
STIM	5,31	<b>0,041748</b>
SEITE	2,16	0,169851
ZEIT	5,44	<b>0,039757</b>
STIMxSEITE	0,00	0,985322
STIMxZEIT	2,58	0,13622
SEITExZEIT	0,56	0,469644
STIMxSEITExZEIT	2,84	0,120287

Tabelle 7: CSP nach 10-Minuten-tRNS

**Es gibt einen signifikanten Haupteffekt für STIMULATION ( $F(1,10)=5,31$ ,  $p=0,04$ ) und für ZEIT ( $F(1,10)=5,44$ ,  $p=0,04$ ) im 10-Minuten-Experiment.**

Im gepaarten t-Test sind keine Signifikanzen zu verzeichnen. Es gibt aber einen Trend: Bei der linken Hand zum Messzeitpunkt 40 Minuten ist im Vergleich zehnmütige Stimulation versus Placebo ein fast signifikanter p-Wert zu sehen ( $p=0,09$ ).

<b>CSP</b>		
<b>10-Min-tRNS</b>		
	T	p
linke Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	0,8166	0,4314
linke Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	1,8134	0,0971
rechte Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 0 Minuten	-0,7964	0,4426
rechte Hand 10 Min vs Placebo Zeit: 40 Minuten	1,5299	0,1542

**Tabelle 8: Gepaarter t-Test für CSP nach 10-Minuten-tRNS**

In Abbildung 15 ist zu erkennen, dass nach zehnmütiger Stimulation bei der kortikalen Innervationsstille der linken Hand eine leichte Verkürzung der CSP zum Messzeitpunkt 0 Minuten nach Stimulation im Vergleich zum Placebo-Experiment zu erkennen ist. Die CSP-Dauer beträgt zum Messzeitpunkt 40 Minuten circa 97,5% und ist damit im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt kürzer geworden (Unterschied zum Placebo-Experiment: 5,5%). Dieser Effekt ist nicht signifikant, zeigt jedoch eine Tendenz zur Signifikanz (siehe oben: t-Test).

Für die rechte Hand zeigt sich im tRNS-Experiment zum Messzeitpunkt 0 Minuten weder eine Exzitation noch eine Inhibition. Die mittlere CSP-Dauer stimmt mit der des Placebo-Experiments überein (103%). Zum Zeitpunkt 40 Minuten nach Stimulation beträgt die CSP-Dauer der stimulierten Seite noch 99%. Es ist hier also keine Veränderung durch tRNS zu erkennen.

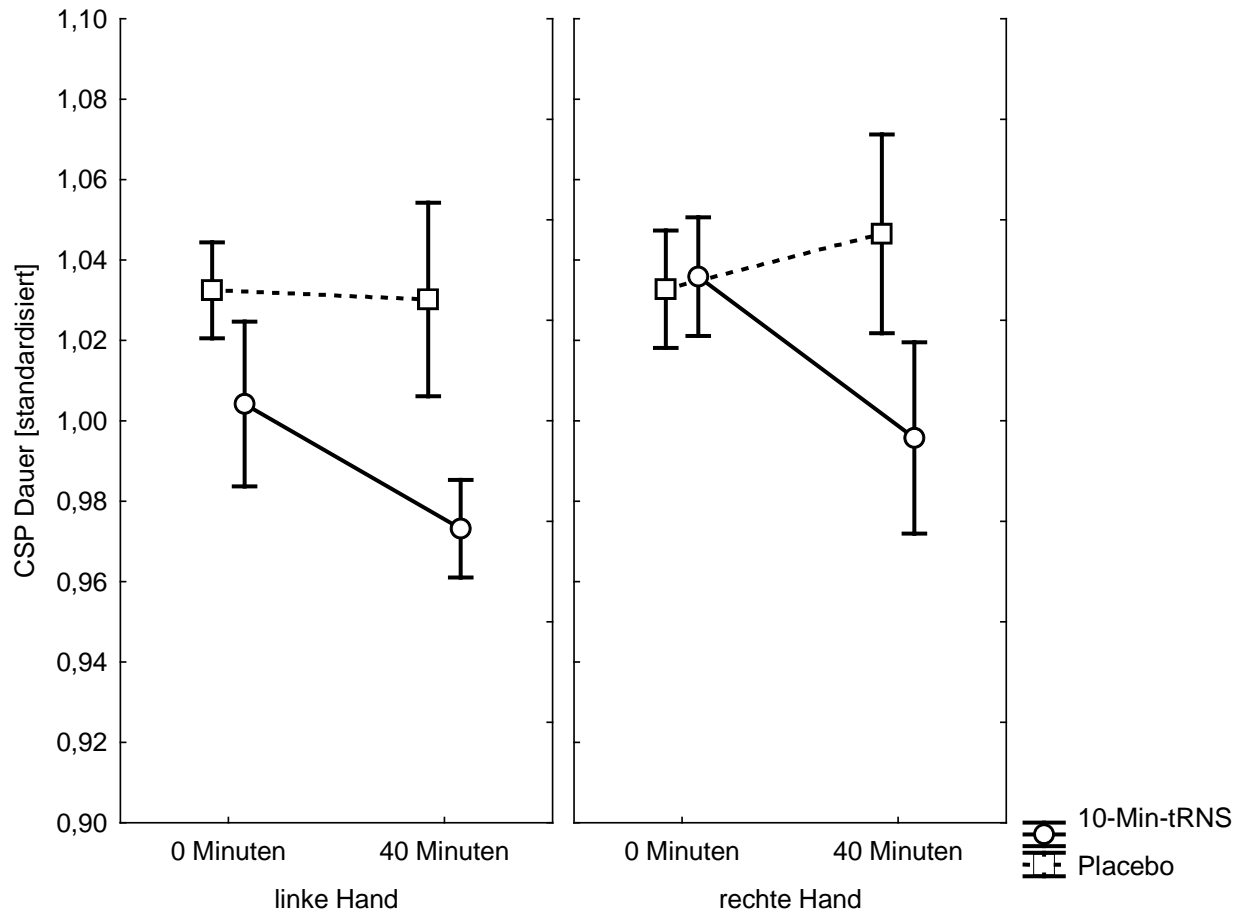


Abbildung 15: CSP nach 10-Minuten-tRNS

Im Experiment mit zehnmütiger Applikation von tRNS zeigt sich für die linke Hand eine Verkürzung der CSP, wohingegen in der rechten Hand keine durch tRNS herbeigeführten Effekte zu erkennen sind.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass nach einer vierminütigen tRN-Stimulation kein Effekt auf die CSP erkennbar ist.

Nach zehnmütiger Stimulation mit tRN ist für den stimulierten Kortex keine Veränderung sichtbar. Die CSP vom nicht stimulierten Kortex ist leicht verkürzt.

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde der Effekt von tRNS auf die Amplitude von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) und die Dauer der kortikalen Innervationsstille (CSP) getestet. Dabei wurde nur der linke motorische Kortex mit randomisiertem Strom stimuliert.

Alle Probanden waren gesund. Die Messmethode für MEPs und CSPs war TMS. Es fanden zehninütige, vierminütige und Placebo-Stimulationen statt. Die Messzeitpunkte lagen vor, unmittelbar nach (0 Minuten) und 40 Minuten nach Ende der Stimulation.

Die statistische Analyse ergab, dass nach vierminütiger tRN-Stimulation die Amplitude der vom nicht stimulierten Kortex generierten MEPs erhöht war, es fand eine Fazilitation statt. Die MEPs der rechten Hand waren nicht signifikant verändert.

Im Experiment mit Applikation von 10-Minuten-tRNS war bei den MEPs des rechten FDI eine Exzitation zu erkennen. Bei der 40-Minuten-danach-Messung war dieser Effekt verstärkt.

Nach vierminütiger tRN-Stimulation ist zu keinem der Messzeitpunkte eine Veränderung der CSP-Dauer erkennbar.

Im Experiment mit Applikation von 10-Minuten-tRNS ist die CSP des nicht stimulierten Kortex leicht verkürzt. Die inhibitorische Komponente der kortikalen Innervationstille ist also weniger geworden. Dabei ist zu beachten, dass dieser Effekt zwar als Tendenz zu beobachten, aber laut t-Test nicht als signifikant zu werten ist.

### 4.1 Auf welchem Mechanismus beruhen die durch tRNS induzierten Effekte?

Der Wirkmechanismus von tRNS auf die kortikospinale Erregbarkeit hat wahrscheinlich viele Komponenten. Zunächst sollten die beteiligten Transmittersysteme betrachtet werden. Dabei können prinzipiell sowohl inhibitorische, als auch exzitatorische Transmittersysteme beteiligt sein. Als inhibitorischer Neurotransmitter ist hier insbesondere die  $\gamma$ -Aminobuttersäure als

häufigster inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS zu diskutieren. Auf exzitatorischer Seite ist vor allem das glutamaterge System zu betrachten.

#### 4.1.1 Können inhibitorische Transmittersysteme beteiligt sein?

Im GABAergen System sind zwei unterschiedliche Rezeptoren zu unterscheiden, GABA<sub>A</sub> und GABA<sub>B</sub>. Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor ist ein ionotroper Rezeptor und ein Chloridionenkanal, der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor ist metabotrop und öffnet, G-Protein vermittelt, einen Kaliumkanal (McCormick 1992). Aufgrund von pharmakologischen Studien wird davon ausgegangen, dass die CSP unter anderem auf GABAergen Mechanismen basiert. Sowohl der GABA-Wiederaufnahmehemmer Tiagabin (Werhahn et al. 1999) als auch der GABA-Transaminase-Inhibitor Vigabatrin (Pierantozzi et al. 2004) können die CSP verlängern, es konnte also eine stärkere Inhibition herbeigeführt werden. Ebenso konnte durch Benzodiazepine, also GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonisten, die CSP-Dauer beeinflusst werden (Ziemann et al. 1996b, Inghilleri et al. 1996). Wie in Teil 1 dieser Arbeit bereits beschrieben, kann auch Baclofen, ein GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonist, die CSP verlängern (Siebner et al. 1998). Des Weiteren macht die Tatsache, dass die Dauer der CSP mit der Dauer des inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP) übereinstimmt, welches durch GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren beeinflusst ist (Connors et al. 1988), den Zusammenhang der CSP mit GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren wahrscheinlich.

Die Gegebenheiten bezüglich des Zusammenhangs der CSP und des MEPs mit dem GABAergen System und der Effekt von tRNS auf die kortikale Innervationsstille lassen die Vermutung zu, dass tRNS Einfluss auf dieses inhibitorische Transmittersystem haben könnte.

#### 4.1.2 Können exzitatorische Transmittersysteme beteiligt sein?

Zusätzlich zu den beschriebenen inhibitorischen Netzwerken kommen auch exzitatorische Transmittersysteme für die durch tRNS induzierten Effekte ursächlich in Frage. Dabei ist als häufigster exzitatorischer Neurotransmitter insbesondere das glutamaterge System zu nennen. Die MEP-Amplitude konnte in einer Studie von 2003 durch den NMDA-Antagonist Ketamin vergrößert werden (DiLazzaro et al. 2003). Diese Beobachtung lässt eine Beteiligung von Glutamaterezeptoren an der Generierung eines MEPs wahrscheinlich erscheinen.

Wie in Teil 1 dieser Arbeit erwähnt, basiert der Mechanismus der Langzeitpotenzierung auf der Funktion der unterschiedlichen Glutamatrezeptoren, dem ionotropen A/K-Rezeptor und dem metabotropen NMDA-Rezeptor. Wenn sich also genug Glutamat im synaptischen Spalt befindet und durch Bindung an den A/K-Rezeptor Ionenkanäle geöffnet werden, wird die postsynaptische Membran durch einfließende Natriumionen depolarisiert. Dadurch wird das Magnesium aus dem Kationenkanal des NMDA-Rezeptors verdrängt, woraufhin Natrium und vor allem Calcium einströmen. Das Calcium scheint für die weiteren Vorgänge der Langzeitpotenzierung verantwortlich zu sein (Lynch et al. 1983, Malenka et al. 1988). Dazu gehört die Calcium/Calmodulin-abhängige-Kinase II (CaMKII) und ein cAMP- (cyclisches Adenosinmonophosphat) abhängiger Signalweg. Sie initiieren die nächsten für die Langzeitpotenzierung wichtigen Schritte: Zum einen lokal, durch Phosphorylierung der Rezeptoren, was zu deren Öffnung führt, und zum anderen im Zellkern, in welchem die Proteinbiosynthese gefördert wird (Goelet et al. 1986, Alberini et al. 1995). Im Zellkern wird das cAMP-responsive Bindeprotein (CREB, engl. responsive element-binding protein) aktiviert. Dieses fungiert als Transkriptionsfaktor und kann durch Expression bestimmter Gene ein Langzeitgedächtnis induzieren (Alberini 2009). Obwohl eine LTP durch eine sehr kurze Stimulation (in Sekunden) ausgelöst werden kann, kann sie *in vivo* tagelang vorhalten (Malenka und Nicoll 1999). Da es, wie weiter oben beschrieben, Evidenzen gibt, dass NMDA-Antagonisten (Ketamin) die MEP-Amplitude beeinflussen können (DiLazzaro et al. 2003), könnte der Mechanismus der Langzeitpotenzierung bei den durch tRNS herbeigeführten Effekten hier möglicherweise in Frage kommen.

#### **4.1.3 Kann das Phänomen der stochastischen Resonanz eine Rolle spielen?**

Es besteht die Vermutung, dass tRNS genauso wie Wechselstrom (tACS) (Antal et al. 2008, Kanai et al. 2008) mit vorhandenen Oszillationen und neuronalen Aktivitäten des Gehirns interferieren und somit die kortikale Erregbarkeit steigern kann. Stochastische Resonanz könnte hier die Hauptrolle spielen. Unter stochastischer Resonanz versteht man die Verstärkung nicht-linearer, periodisch auftretender Signale durch Rauschen. Die Addition des Rauschens zum vorhandenen Signal führt dann zur Überschreitung der Schwelle.



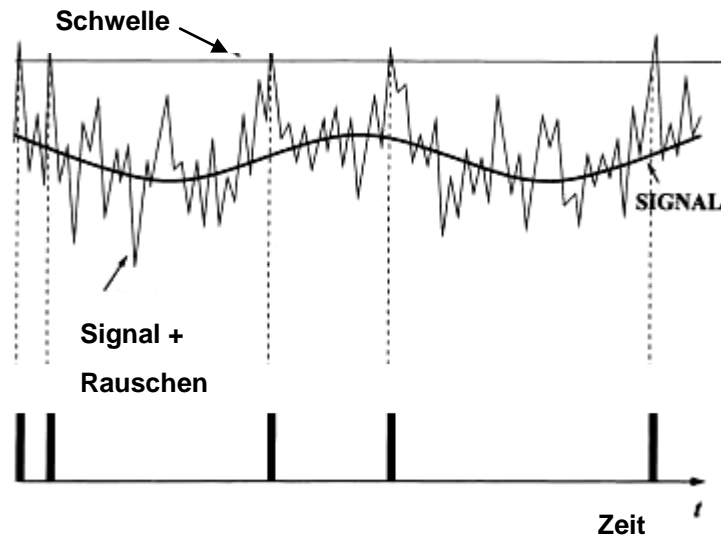


Abbildung 16: Stochastische Resonanz

In dieser Abbildung kann man erkennen, dass bei Addition von Rauschen (markiert mit **Signal + Rauschen**) auf das periodisch wiederkehrende Signal (markiert mit **Signal**) die Schwelle (markiert mit **Schwelle**) überschritten wird, die allein durch das Signal nicht erreicht worden wäre. *Abbildung modifiziert nach Hänggi 2002, Seite 286.*

Für diesen Mechanismus sind aber wahrscheinlich hohe Frequenzen verantwortlich. Oszillationen mit Frequenzen von 80 bis 200 Hz werden assoziiert mit Plastizität (Grenier et al. 2001) und Lernen (Ponomarenko et al. 2008). In einer vorausgegangenen Studie mit tRNS konnte gezeigt werden, dass die höheren Frequenzen von tRNS, zwischen 100 und 640 Hz, für die Änderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex verantwortlich sind (Terney et al. 2008). In dieser Arbeit wurde das gleiche Frequenzspektrum benutzt. Es könnte also sein, dass der Mechanismus der stochastischen Resonanz für die Ergebnisse von Relevanz ist.

#### 4.1.4 Ist eine direkte Aktivierung von Natriumkanälen ein möglicher Wirkmechanismus?

Ein anderer potenziell möglicher Wirkmechanismus von tRNS könnte die Aktivierung von Natriumkanälen sein (Bromm 1968). In einer Studie mit Rattenneuronen konnte mittels Patch clamp Technik gezeigt werden, dass repetitive hochfrequente extrazelluläre Stimulationen einen Natriumeinstrom induzieren, der eine Depolarisation bewirkt. Bei wiederholter Stimulierung kann der mittlere Wert für das Membranpotenzial in Richtung Depolarisation verschoben werden (Schoen und

Fromherz 2008). Dadurch wird die Schwelle für das Aktionspotenzial leichter erreicht. Die Natriumkanäle, die dafür wichtig sind, sind spannungsgesteuert und nicht-lineare Systeme. Der Natriumeinstrom folgt dem chemischen und physikalischen Gradienten. Ist die Aktionspotenzialschwelle nicht erreicht, bleibt der Effekt der Stimulation lokal. Deshalb scheint eine wiederholte Öffnung der Natriumkanäle zur Induktion eines Aktionspotenzials - was zu neuronaler Plastizität führen könnte - nötig zu sein. Idealerweise sollte dazu das Intervall zwischen den Pulsen möglichst kurz sein. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie Frequenzen zwischen 100 und 640 Hz benutzt. Durch die ständige Öffnung der Natriumkanäle und der damit verbundenen Membrandepolarisation kann man annehmen, dass eine LTP stattfinden kann.

#### **4.1.5 Gibt es andere Studien, in denen die Nacheffekte der Stimulation mit der Zeit nach Applikation zunehmen?**

Nach Applikation von tRNS für 10 Minuten war für die rechte Hand sowohl für die MEPs als auch für die CSPs eine Verstärkung der tRNS-Wirkung nach 40 Minuten zu erkennen. Das gleiche berichten Terney et al. (2008) mit ihrer tRNS Studie. Auch Schoen und Fromherz (2008), die eine extrazelluläre repetitive Stimulation von Natriumkanälen an kultivierten Rattenneuronen durchführten, beobachteten, dass die Wirkung der Stimulation mit der Zeit nach Stimulationsende zunahm (Schoen und Fromherz 2008). In dieser Arbeit fand der Effekt allerdings in einem Zeitfenster von <1 Sekunde statt. Schoen und Fromherz führten hier als Erklärung an, dass mit der Depolarisation weitere spannungsgesteuerte Kationenkanäle rekrutiert werden, die ihrerseits zu weiterer Depolarisation verhelfen.

## **4.2 Welche Parallelen der Stimulationsmethoden gibt es hinsichtlich des Einflusses auf motorisch evozierte Potenziale?**

### **4.2.1 Der Einfluss von tRNS auf motorisch evozierte Potenziale**

In einer Studie mit Applikation von tRNS für zehn Minuten wurde unter anderem die kortikospinale Erregbarkeit getestet (Terney et al. 2008). Die Applikation von tRNS wurde mit unterschiedlichen Stimulationsspektren durchgeführt: Zum einen mit

niedrigen Frequenzen (0,1-100 Hz) und zum anderen mit hohen Frequenzen (101-640 Hz). Bei beiden war die Amplitude der MEPs bis zu 60 Minuten nach Stimulation vergrößert. Dabei war die Stimulation mit höheren Frequenzen effektiver und zeigte gegenüber der Placebo-Stimulation signifikant höhere MEP-Amplituden. In dieser Studie wurde ebenfalls die Stimulation mit höheren Frequenzen durchgeführt. Die Ergebnisse stimmen mit denen von Terney et al. überein: Die MEPs sind nach zehnminütiger Stimulation höher, es findet eine Exzitation statt. Im Vergleich zur Studie von Terney et al. wurde in dieser Studie noch der Einfluss auf den kontralateralen, also den nicht stimulierten Kortex, untersucht. Die vom kontralateralen Kortex generierten MEPs waren nach zehnminütiger Stimulation nicht signifikant verändert. Außerdem wurde in dieser Studie der Effekt von geringerer Stimulationsdauer (4 Minuten) untersucht. Chaieb et al. (2009) verwendeten in ihrer tRNS Studie ebenfalls die Stimulationsdauer von 4 Minuten. Nach Applikation von tRNS konnte eine Reduktion der BOLD-Antwort des stimulierten Kortex beobachtet werden. Dieses Ergebnis lässt eine inhibitorische Wirkung von vierminütiger tRNS Stimulation auf den Kortex vermuten. Diese Annahme konnte mit den Ergebnissen dieser Studie nicht unterstützt werden. Die MEP-Amplitude der stimulierten Seite blieb in dieser Arbeit unverändert. In Abbildung 6 ist zwar zu sehen, dass die mittlere MEP-Amplitude nach vierminütiger tRN-Stimulation kleiner ist als die nach Placebo Stimulation, diese Veränderung ist aber sehr gering und nicht als signifikant zu werten. Auf der nicht-stimulierten Seite zeigte sich hingegen deutlich eine Exzitation.

<u>MEP</u>	ipsilateral	kontralateral
1-Hz-rTMS	↓	↑↓
>2 -Hz-rTMS	↑	keine Studie vorhanden
4-min-tRNS	--	↑
10-min-tRNS	↑	--
tDCS anodal	↑↓	--
tDCS kathodal		

Tabelle 9: MEPs nach Stimulation: Vergleich der Stimulationsarten

Die MEPs sind durch alle Stimulationsmethoden beeinflussbar. Bei tRNS und rTMS sind nach Stimulation sowohl ipsilateral als auch kontralateral zum stimulierten Kortex Veränderungen in der kortikospinalen Erregbarkeit zu erkennen. Durch tDCS konnte in den Studien kein Effekt auf die kontralaterale Seite (den nicht stimulierten Kortex) gezeigt werden.

#### 4.2.2 Der Einfluss von rTMS auf motorisch evozierte Potenziale

Es gibt bereits gute Evidenzen, nach denen rTMS die kortikale Erregbarkeit, gemessen an der MEP-Amplitude, verändern kann (Ziemann 2004b). In einem Vergleich von Studien mit Applikation von 1-Hz-rTMS zeigte sich nach der Stimulation bei 13 von 19 Studien eine Reduktion der MEP Größe, fünf der 13 Studien zeigten keinen Effekt und nur eine zeigte eine Exzitation (Fitzgerald et al. 2006). Bei einer Applikation von rTMS in höheren Frequenzen (3-20 Hz) konnte als vorherrschendes Ergebnis eine Erhöhung der MEP-Amplitude gezeigt werden (Pascual-Leone et al. 1994, Peinemann et al. 2004, Quartarone et al. 2005a,b),

obwohl es auch Studien gibt, in denen von keiner Veränderung der MEP-Amplitude berichtet wurde (Di Lazzaro et al. 2002, Lang et al. 2004b).

Da die Antwort eines Neurons abhängig ist von der Summe der inhibitorischen und exzitatorischen Eingänge (Terao und Ugawa 2002), würde eine Hemmung der inhibitorischen Neurone in einer Exzitation resultieren. Die Ergebnisse können hier so gedeutet werden, dass die 1-Hz-Stimulation die Hintergrundaktivität von inhibitorischen Neuronen verstärkt und deshalb die MEP-Amplitude kleiner wird (Fitzgerald et al. 2006). In Medikamentenstudien konnte gezeigt werden, dass der inhibitorische Effekt von rTMS sowohl mit GABA- (Lorazepam), als auch mit NMDA- (Dextromethorphan) Rezeptor-Antagonisten unterdrückt werden konnte (Fitzgerald et al. 2005).

In den Arbeiten mit rTMS kann man erkennen, dass die MEP-Amplitude abhängig von der Frequenz gegensätzlich beeinflusst wird. Da man davon ausgehen muss, dass ein großes Interneuronen-Netzwerk an der Generierung der MEPs beteiligt ist, könnte man auch hier vermuten, dass durch unterschiedliche Frequenzen unterschiedliche Neuronengruppen beeinflusst werden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit unserer Studie, bei der die MEPs abhängig von der Stimulationsdauer unterschiedlich beeinflusst wurden (4 Minuten: ipsilateral: keine Änderung/kontralateral: Exzitation; 10 Minuten: ipsilateral: Exzitation/kontralateral: keine Änderung). Es könnte also möglich sein, dass unterschiedliche Stimulationsbedingungen die kortikale Erregbarkeit in ungleicher Weise beeinflussen.

Des Weiteren wurde in fünf Studien der Effekt von niedrigfrequentem rTMS auf den kontralateralen Kortex untersucht. Dabei gab es unterschiedliche Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe um Gilio sowie das Team um Schambra zeigen eine Exzitation der MEPs (Gilio et al. 2003, Schambra et al. 2003), wohingegen die Gruppe um Wassermann von inhibierten MEPs berichten (Wassermann et al. 1998). Zwei Studien zeigen gar keinen Effekt (Plewnia et al. 2003, Gorsler et al. 2003). Eine mögliche Erklärung dafür liefern Gilio et al. (2003): Die unterschiedlichen Ergebnisse basieren wahrscheinlich auf den unterschiedlichen Stimulationsintensitäten. Die MEPs der kontralateralen Seite waren in unserer Studie nach vierminütiger Stimulation signifikant vergrößert. Der Unterschied kann in den ungleichen Eigenschaften von rTMS und tRNS liegen. Nicht zuletzt kann man als Grund die

interindividuelle Variabilität anführen. An dieser Stelle sind weitere Studien bezüglich des Effekts der Stimulation auf die kontralaterale Seite nötig.

#### 4.2.3 Der Einfluss von tDCS auf motorisch evozierte Potenziale

Durch tDCS können sowohl unmittelbare als auch lang anhaltende Effekte an der kortikalen Erregbarkeit induziert werden. Es wird angenommen, dass der Grund dafür in der Veränderung des Ruhemembranpotenzials durch Gleichstrom liegt (Bindman et al. 1964, Purpura and McMurtry 1965). Weiterhin kann man einen polarität-spezifischen Unterschied erkennen: MEPs der kontralateralen Handmuskeln sind bei anodaler tDCS größer, wohingegen kathodale tDC-Stimulation die MEPs hemmt (Nitsche und Paulus 2000). Des Weiteren kann eine Stimulation von ausreichender Dauer (mehrere Minuten) eine Veränderung in der Erregbarkeit induzieren, die mehr als eine Stunde nach Stimulation noch anhält (Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2003). Der Mechanismus dieser Tatsache ist nicht vollständig geklärt, aber in pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Medikamente, die die Membranerregbarkeit oder die NMDA-Rezeptor-Effektivität verändern, Einfluss auf die von tDCS induzierte Veränderung der Exzitabilität haben (Liebetanz et al. 2002).

In einer Studie von Lang et al. wurde der Einfluss von tDCS auf die MEPs untersucht, zum einen im Hinblick auf kurz anhaltende Effekte (Messung direkt nach Stimulation) und auf lang anhaltende Effekte (Messung nach 40 Minuten) (Lang et al. 2004a). Die Ergebnisse waren wie folgt: Nach 10-Minuten-Applikation von tDCS zeigt sich für die MEPs der ipsilateralen Seite je nach Polarisation eine Fazilitation oder Inhibition, die bei kathodaler Stimulation mindestens 40 Minuten anhalten und nach anodaler Stimulation kürzer persistieren.

MEPs, generiert vom kontralateralen, nicht stimulierten Kortex, blieben nach tDC-Stimulation unverändert.

Wie oben beschrieben, wird aufgrund von pharmakologischen Studien mit Dextromethorphan vermutet, dass die tDCS Wirkung unter anderem auf der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren beruht (Liebetanz et al. 2002). Da in unserer Studie mit tRNS die MEPs der kontralateralen Seite nach Stimulation verändert waren, könnte die Vermutung geäußert werden, dass mit tRNS andere neuronale

Komponenten stimuliert werden als mit tDCS. Da nicht ganz klar ist, ob der Unterschied in den Eigenschaften der Stimulationen begründet ist oder in denen der Probanden, sind an dieser Stelle weitere Studien nötig.

### **4.3 Welche Parallelen der Stimulationsmethoden gibt es hinsichtlich des Einflusses auf die kortikale Innervationsstille?**

#### **4.3.1 Der Einfluss von tRNS auf die kortikale Innervationsstille**

Neben anderen inhibitorischen Paradigmen wie SICI und LICI haben Terney et al. auch die CSP nach Stimulation mit tRNS gemessen (Terney et al. 2008). Diese blieb zu jedem Zeitpunkt nach der Stimulation unverändert. Außer der CSP waren noch LICI und SICI unverändert, wohingegen die ICF durch tRNS verlängert war (Terney et al. 2008).

Die Ergebnisse von Terney et al. gleichen weitgehend denen dieser Arbeit. Nach der Stimulation für 4 Minuten blieb die CSP, die von der stimulierten Hemisphäre generiert wurde, unverändert. Nach zehnmütiger Stimulation konnte keine Veränderung der CSP der stimulierten Hemisphäre erkannt werden, nach 40 Minuten war aber eine dezente Verkürzung der CSP des kontralateralen Kortex zu sehen. Wie in Tabelle 5 zu sehen, gibt es auch bei den anderen dargestellten Stimulationsarten unterschiedliche Ergebnisse für die Veränderung der CSP beziehungsweise der TI. Sowohl tDCS, als auch rTMS können diese aber auf der ipsilateralen Seite verändern. Der Trend zur Exzitation auf der kontralateralen Seite ist nur in dieser Arbeit zu erkennen.

Wie bereits erwähnt, äußerten Terney et al. die Vermutung, dass die Wirkung von tRNS unter anderem auf der Aktivierung glutamaterger Synapsen basiert (Terney et al. 2008). Angenommen, diese Vermutung trifft zu und die Aktivierung der glutamatergen Synapsen ist der vorherrschende Effekt, wäre das eine Erklärung für die Unveränderbarkeit der CSP durch tRNS. Die kortikale Innervationsstille war nämlich in keiner der pharmakologischen Studien mit Glutamat-Antagonisten beeinflussbar (Ziemann et al. 1998, DiLazzaro et al. 2003). Dieser Erklärungsansatz

ist jedoch rein theoretisch, da die ausschließliche Beteiligung des glutamatergen Systems durch tRNS, wie oben näher erläutert, unwahrscheinlich ist.

Beim Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien mit tRNS ist es wichtig zu beachten, dass die Anzahl der Versuchsteilnehmer gering war. Bei kleinen Gruppen kann die interindividuelle Variabilität eine Rolle spielen. An dieser Stelle sind weitere Studien mit tRNS erforderlich.

<b><u>CSP/TI</u></b>	ipsilateral	kontralateral
1-Hz-rTMS	↑↓	keine Studie vorhanden
>2-Hz-rTMS	↑	--
4-min-tRNS	--	--
10-min-tRNS	--	(↓)
tDCS anodal	↑	--
tDCS kathodal	↓	--

Tabelle 10: CSP nach Stimulation: Vergleich der Stimulationsarten.

Die CSP (rTMS, tRNS) beziehungsweise die transkallosale Inhibition (tDCS) ist mit den meisten Stimulationsarten beeinflussbar. Ein signifikanter Effekt für die vom kontralateralen Kortex evozierten Potenziale ist nicht zu erkennen.



### 4.3.2 Der Einfluss von rTMS auf die kortikale Innervationsstille

In Experimenten mit rTMS wurde die CSP oft als Marker für kortikale Inhibition benutzt.

Bezüglich des Effekts von rTMS mit einer Frequenz von 0,1-1 Hz auf die Dauer der CSP lässt sich keine eindeutige Aussage machen, die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind gegensätzlich. Grundsätzlich kann man aber feststellen, dass die CSP durch rTMS veränderbar ist (Fitzgerald et al. 2006).

Misst man die CSP-Dauer während der Stimulation mit hochfrequenter rTMS, ist sie in den meisten Studien verlängert (Fitzgerald et al. 2006).

In weiteren Studien konnte weder ein Effekt nach Stimulation für eine Applikation von 5-Hz-rTMS gefunden werden (Siebner et al. 2000, Peinemann et al. 2004) noch eine Veränderung der CSP-Dauer der kontralateralen Hemisphäre mit niedrigfrequenter Stimulation (Gilio et al. 2003). Nur eine Studie konnte eine Verlängerung der CSP-Dauer des ipsilateralen Kortex über die Stimulation hinaus zeigen. Dieses gelang mit Applikation von rTMS bei 10 und 20 Hz (Daskalakis et al. 2006).

Es wird angenommen, dass die Verlängerung der CSP während der Stimulation die zeitliche Summation von inhibitorischen Interneuronen im stimulierten M1 widerspiegelt. Eine 10 Hz-Stimulation scheint die inhibitorischen Mechanismen zu potenzieren (Cincotta et al. 2005).

Die Ergebnisse der höherfrequenten Stimulationen bezüglich der MEPs und der CSP dissoziieren. Die MEPs sind vergrößert, es findet also eine Exzitation statt, wohingegen die CSP-Dauer (während der Stimulation) verlängert, also inhibiert, ist. Ein Grund dafür kann aber die hohe Variabilität und Beeinflussbarkeit der MEPs sein.

Es gibt nur wenig Parallelen zwischen dem Einfluss von rTMS und tRNS bezüglich der CSP. Die kortikale Innervationsstille konnte nach höherfrequenter rTMS-Stimulation nur ipsilateral verändert werden, wohingegen tRNS diesbezüglich auf den ipsilateralen Kortex keinen Einfluss zu haben scheint.

### 4.3.3 Der Einfluss von tDCS auf transkallosale Inhibition

In Studien mit tDCS wurden bisher keine Versuche mit der CSP gemacht. Als inhibitorisches Paradigma wurde allerdings von dem Team um Lang in einer Studie

von 2004 die transkallosale Inhibition (TI) benutzt (Lang et al. 2004a). Wie oben bereits erwähnt, wurde der Effekt von tDCS sowohl auf die ipsilaterale als auch auf die kontralaterale Seite untersucht. Die Dauer der transkallosalen Inhibition des stimulierten Kortex war nach anodaler tDCS verlängert und nach kathodaler tDCS verkürzt. Die transkallosale Inhibition, abgeleitet von der linken Hand, war unverändert. Die Erklärung, die Lang et al. dafür diskutieren, lautet, dass tDCS nicht direkt die glutamatergen, transkallosal verlaufenden Neurone beeinflusst, sondern direkt die inhibitorischen Interneurone, mit denen die transkallosalen Fasern Synapsen bilden, stimuliert.

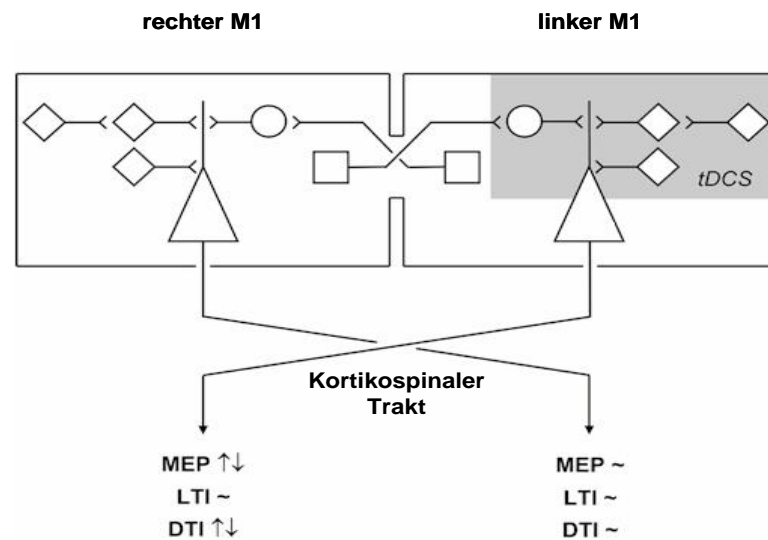


Abbildung 17: Effekt von tDCS auf transkallosale Inhibition

Der grau hinterlegte Bereich ist der von tDCS erreichte Bereich. Beeinflusst werden demnach exzitatorische Interneurone, die vom TMS Puls erreicht werden (Rauten) und dann auf Pyramidenzellen (Dreiecke) umgeschaltet werden. Außerdem erreicht tDCS die inhibitorischen Interneurone (Kreise), die mit den glutamatergen Neuronen (Quadrate) der Gegenseite Synapsen bilden. Abbildung modifiziert nach Lang et al. 2004a, Seite 443.

Da die Ergebnisse, die Lang et al. für ihr inhibitorisches Paradigma gefunden haben, nicht mit unseren übereinstimmen, scheint es möglich zu sein, dass ein unterschiedlicher Wirkmechanismus von tRNS und tDCS vorliegt. Von den Ergebnissen bezüglich der CSP und tRNS ausgehend, wäre es interessant und

wichtig, in weiteren Studien den Effekt von tRNS auf transkallosale Inhibition zu untersuchen, um die beiden Stimulationsarten besser vergleichen zu können.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass in Studien mit anderen Stimulationsmethoden bezüglich der MEPs der stimulierten Seite einheitliche Ergebnisse zu sehen sind: Die MEPs sind beeinflussbar. Bezüglich der kontralateralen Seite sind nur wenige Studien vorhanden. Bei niedrigfrequenter rTMS ist aber, wie bei der tRNS, die MEP-Amplitude beeinflussbar. Im Gegensatz dazu hat sich nach tDC-Stimulation auf der kontralateralen Seite nichts verändert.

Für die CSP sind die Ergebnisse inhomogen. Durch rTMS konnte die kortikale Innervationsstille der ipsilateralen Seite verändert werden, die der kontralateralen Seite nicht. Mit der Gleichstromstimulation (tDCS) konnte ebenfalls nur die TI der ipsilateralen Seite beeinflussen. In den Studien mit tRNS konnte auf die CSP-Dauer der ipsilateralen Seite kein Einfluss genommen werden.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Stimulation des menschlichen Motorkortex mit randomisiertem Strom kann nachhaltig die kortikospinale Erregbarkeit modulieren.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Effekte von tRNS auf die stimulierte und die nicht-stimulierte Hemisphäre des motorischen Kortex bei unterschiedlicher Stimulationsdauer. Es zeigte sich, dass die MEP-Amplitude der kontralateralen (nicht stimulierten) Seite durch vierminütige tRNS vergrößert werden konnte. Des Weiteren konnten wir beobachten, dass die MEP-Amplitude der stimulierten Seite durch zehnminütige tRNS eine Exzitation erfährt.

Die CSP der ipsilateralen Seite war nicht beeinflussbar, es konnte aber eine leichte, nicht-signifikante Verkürzung der CSP-Dauer auf der kontralateralen Seite beobachtet werden.

Die Entwicklung von nicht-invasiven Stimulationstechniken ist ein wichtiges Werkzeug, um exzitatorische und inhibitorische Schaltkreise zu erforschen und zu verstehen.

Letztendlich kann eine Neuromodulation als therapeutische Option dienen. In einigen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen korreliert die Schwere der Erkrankung mit der Veränderung der CSP, also mit der Veränderung der kortikalen Inhibition. Dazu gehören zum Beispiel der Zustand nach Schlaganfall, Morbus Parkinson oder Schizophrenie. Bei Morbus Huntington ist die CSP verlängert, wobei die Veränderung der CSP mit der Schwere der Chorea korreliert. Bei Morbus Parkinson ist die CSP-Dauer verringert, wobei dieses Phänomen vor allem bei der klinisch schlechteren Seite zu sehen ist. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass zumindest dieser Parameter mit tRNS veränderbar sein könnte.

Es ist nicht unbedingt davon auszugehen, dass im Rückschluss die Modulation der CSP die Krankheit proportional verbessern kann, trotzdem gibt es bereits Evidenz für die Wirksamkeit von transkranieller Stimulation in klinischer Anwendung. Zum Beispiel gab es in bisherigen Therapieversuchen von Depression mit tDCS Verbesserungen der Depressionssymptomatik für bis zu 4 Wochen (Boggio et al. 2008). Die Depressionssymptomatik wurde anhand eines Fragebogens evaluiert (Hamilton Depression Rating Scale und Beck Depression Inventory).

An dieser Stelle wäre allerdings die Benutzung von Paradigmen (zum Beispiel CSP) für Studien in der klinischen Anwendung sinnvoller, da sie objektiver sind.

Für tRNS sind gegenüber tDCS klare Vorteile zu nennen: Nicht nur, dass die Applikation für den Probanden völlig schmerzfrei und sogar unbemerkt vonstatten geht, vor allem durch die Tatsache, dass bei tRNS keine Stromflussrichtung zu beachten ist, kann die Stimulation kontrollierter ablaufen. Appliziert man mit tDCS ein elektrisches Feld auf den gyrierten Kortex, so zeigt sich auf der einen Seite des Gyrius eine Exzitation und auf der anderen Seite eine Inhibition. Entstehen also an einem Dendritenbaum sowohl EPSPs als auch IPSPs, würden sich diese Potenziale am Axonhügel gegenseitig aufheben. Wenn man die Depolarisation durch ein schnell oszillierendes Feld rektifiziert, wie es bei tRNS der Fall ist, wird die Zelle unabhängig von der Stromflussrichtung depolarisiert (Terney et al. 2008).

Es wird immer häufiger nach nicht-pharmakologischen und nicht-invasiven Therapieoptionen im klinischen Alltag gefragt. An dieser Stelle sind aber noch größere, kontrollierte Studien notwendig, um die Sicherheit und die Wirksamkeit von tRNS zu überprüfen. Vor klinischer Anwendung muss ein besseres Verständnis für den Wirkmechanismus des transkraniell applizierten Stroms vorliegen.

## 6 Anhang

Zentrum Neurologische Medizin



Abteilung Neurologie (Prof. Dr. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

Abt. Klin. Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. W. Paulus

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon: +49 551 39-6650/52

Telefax: +49 5 51 39-8126

### **Information für Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Untersuchung: Einfluss von schwachem transkortikal applizierten Wechselstroms und randomisierten Stroms auf die zerebrale Exzitabilität (II)**

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir möchten Sie bitten, an o.g. wissenschaftlicher Untersuchung teilzunehmen und möchten Ihnen den Ablauf der Studie anhand dieses Informationsbogens erläutern. Sie selbst werden nicht unmittelbar von dieser Studie profitieren, die Ergebnisse ermöglichen es uns jedoch, weiterführende Erkenntnisse über den Einfluss schwachen Wechselstroms auf die zerebrale Erregbarkeit des Gehirns zu gewinnen.

In den Sitzungen werden EEG-Elektroden auf Ihrem Kopf mit dem entsprechenden Elektrodengel befestigt. Bestimmte Potenzialmuster, die über eine Hirnstromkurve schmerzlos gemessen werden, können anschließend analysiert werden. Zu Verletzungen oder dauerhaften Schädigungen kommt es hierbei nicht.

In den Sitzungen werden zusätzlich zu den o.g. EEG-Elektroden zwei Elektroden auf Ihrer Kopfhaut angebracht. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung für 10 Minuten ein schwacher Wechselstrom. Dieser Strom ist für Sie nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar. Dieses nicht-invasive (=nicht verletzende) und schmerzfreie Verfahren wurde bereits in mehreren Untersuchungen angewendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen. Selten und lediglich nach kontinuierlicher Wechselstromapplikation über Stunden traten leichte Kopfschmerzen und Hautreizungen im Bereich der Elektroden auf, die sich relativ schnell vollständig zurückbildeten.

In einer anderen Sitzung wollen wir mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzelreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich der für die Arme zuständigen Gehirnzellen messen. Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode.

Zu einem Stimulationstermin werden Sie eine wirksame, zu einem anderen eine nicht wirksame Stimulation erhalten, eine sogenannte Placebo-Stimulation. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird Ihnen die Art der Stimulation nicht mitgeteilt.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Nachhaltige Wirkungen werden durch diese Untersuchung nicht angestrebt und sind auch nicht zu erwarten.

Eine Untersuchung umfasst voraussichtlich 10 Sitzungen, von jeweils 1 Stunde Gesamtdauer. Ein Abstand von mindestens einer Woche wird zwischen den Sitzungen eingehalten. *Die Entlohnung beträgt 7 Euro pro begonnener Stunde.* Wir streben an, dass jeder Proband/jede Probandin alle Untersuchungen durchläuft.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Nachhaltige Wirkungen werden durch diese Untersuchung nicht angestrebt und sind auch nicht zu erwarten.

**Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:**

*Herzschrittmacher*

*Metallimplantate im Kopfbereich (in den Kopfbereich eingesetztes Metall, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße), Implantation einer künstlichen Hörschnecke, eventuell auch Metallimplantate (Nägel, Platten, Schrauben) in anderen Körperabschnitten.*

*Alter < 18 oder > 55 Jahre.*

*Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems) in der Vorgeschichte.*

*Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/Blutungen) in der Vorgeschichte.*

*Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.*

*Hinweise auf Migräne*

*Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie (seelische Erkrankung mit Wahn, Trugwahrnehmungen und Störungen des Denkens) oder Manie (Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung).*

*Schwangerschaft oder Stillperiode*

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Sollten Sie als Folge der Studie Gesundheitsschädigungen erleiden, bitten wir Sie, uns dies unverzüglich mitzuteilen.



---

Prof. Dr. med. W. Paulus

Leiter der Abteilung

Klinische Neurophysiologie

---

Dr Michael Nitsche

Klinische Neurophysiologie

---

PD Dr Andrea Antal

Klinische Neurophysiologie

## Zentrum Neurologie



Abteilung Neurologie (Prof. Dr. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

Leiter: Prof. Dr. W. Paulus

Abt.Klin.Neurophysiologie

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon:+49551396650/52

**Einverständniserklärung Probanden/innen zur Teilnahme an der Untersuchung:  
Einfluss von schwachem transkortikal applizierten Wechselstroms und  
randomisierten Stroms auf die zerebrale Exzitabilität**

Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich erkläre darüber hinaus, dass ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ferner ist mir bekannt, dass ich auch mein Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

**Ich bin damit einverstanden, dass Daten, welche sich aus der Studie ergeben, ohne Erwähnung meiner Identität anonym veröffentlicht oder an zuständige Behörden**

---

**weitergeleitet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt.**

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den \_\_\_\_\_

---

Name des aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

---

Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

## 7 Literaturverzeichnis

Alberini CM (2009): Transcription Factors in Long-Term Memory and Synaptic Plasticity. *Physiol Rev* 89, 121-145

Alberini CM, Ghirardi M, Huang YY, Nguyen PV, Kandel ER (1995): A molecular switch for the consolidation of long-term memory: cAMP-inducible gene expression. *Ann NY Acad Sci* 758, 261-286

Albert TJ, Dempsey CW, Sorenson CA (1985): Anterior cerebellar vermal stimulation: effect on behaviour and basal forebrain neurochemistry in rat. *Biol Psychiatry* 20, 1267-1276

Anderson CM, Polcari A, Lowen SB, Renshaw PF, Teicher MH (2002): Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am J Psychiatry* 159, 1322-1328

Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W (2008): Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stim* 1, 97-105

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985, 1, 1106-1107

Barmack NH (2003): Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull* 60, 511-541

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW (1962): Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* 196, 584-585

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369-382

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2008): A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11, 249-254

Bromm B (1968): Sodium rectification in the supthreshold excitation as computed from the voltage clamp analysis. *Pfluger Arch* 302, 233-244

Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R (1992): Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42, 1951-1959

Chaieb L, Kovacs G, Cziraki C, Greenlee M, Paulus W, Antal A (2009): Short-duration transcranial random noise stimulation induces blood oxygenation level dependent response attenuation in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 198, 439-444

Chen R, Seitz RJ (2001): Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation. *Neurology* 57, 379-380

Chen R, Lozano AM, Ashby P (1999): Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128, 539-542

Cincotta M, Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, Zaccara G, Inghilleri M, Berardelli A (2005): Modulatory effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the ipsilateral silent period. *Exp Brain Res* 171, 490-496

- Clark KA, Randall AD, Collingridge GL (1994): A comparison of paired-pulsed facilitation of AMPA and NMDA receptor-mediated excitatory postsynaptic currents in the hippocampus. *Exp Brain Res* 101, 272–278
- Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H (1983): Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol* 334, 33-46
- Connors BW, Malenka RC, Silva LR (1988): Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABA A and GABA B receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat. *J Physiol* 406, 443-468
- Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5, 436-452
- Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R (2006): The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 174, 403-412
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2002): Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 147, 108–113
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, Dileone M, Nicoletti R, Pasqualetti P, Tonali PA (2003): Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 547, 485–496
- Fitzgerald PB, Benitez J, Oxley T, Daskalakis JZ, de Castella AR, Kulkarni J (2005): A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 16, 1525–1528

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ (2006): A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117, 2584–2596

Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991): Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81, 257-262

Gilio F, Rizzo V, Siebner H, Rothwell J (2003): Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol* 551, 563–573

Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER (1986): The long and the short of long-term memory – a molecular framework. *Nature* 322, 419-422

Gorsler A, Bäumer T, Weiller C, Münchau A, Liepert J (2003): Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 114, 1800–1807

Grenier F, Timofeev I, Steriade M (2001): Focal Synchronization of ripples (80-200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates. *J Neurophysiol* 86, 1884-1898

Hänggi P (2002): Stochastic resonance in biology. How noise can enhance detection of weak signals and help improve biological information processing. *Chemphyschem* 3, 285-290

Hern JE, Landgren S, Phillips CG, Porter R (1962): Selective excitation of corticofugal neurones by surface-anodal stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol* 161, 73-90

Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987): Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain [published erratum appears in J Physiol (Lond) 1990 Nov;430:617]. J Physiol (Lond) 388, 397–419

Huerta PT, Volpe BT (2009): Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. J Neuroeng Rehabil 6, 7

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993): Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. J Physiol 466, 521-534

Inghilleri M, Berardelli A, Machetti P, Manfredi M (1996): Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. Exp Brain Res 109, 467-472

Jacobs KM, Donoghue JP (1991): Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. Science 251, 944-947

Kanai R, Chaieb L, Antal A, Walsh V, Paulus W (2008): Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. Curr Biol 18, 1839-1843

Keller A (1993): Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. Cereb Cortex 3, 430–441

Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Sotirakoglou K, Kazis DA, Kazis A, Mills KR (2005): Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteers. Exp Brain Res 163, 21-31

Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Kazis DA, Sotirakoglou K, Vasiliadis G, Zara F, Kazis A, Mills KR (2006): Lorazepam-induced effects on silent period and corticomotor excitability. Exp Brain Res 173, 603-611



Kukowski B, Haug B (1992): Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32, 373-378

Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN (2004a): Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 156, 439-443

Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004b): Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatr* 56, 634–639

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238-2247

Lolas F (1977): Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry* 12, 37-47

Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, Schottler F (1983): Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* 305, 719-721

Malenka RC, Nicoll RA (1999): Long-term potentiation - a decade of progress? *Science* 285, 1870–1874

Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, Nicoll RA (1988): Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science* 242, 81-84

- McCormick DA (1992): Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 9, 212–223
- Merton PA (1951): The silent period in a muscle of the human hand. *J Physiol* 114, 183-198
- Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992): Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85, 17-21
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1997): Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 498, 817-823
- Newlands SD, Perachio AA (2003): Central projections of the vestibular nerve: a review and single fiber study in the Mongolian gerbil. *Brain Res Bull* 60, 475-495
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633-639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899-1901
- Nitsche Ma, Nitsche Ms, Klein C, Tergau F, Rothwell J, Paulus W (2003): Level of action of cathodal DC polarization induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600-604

Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochantz A (1984): Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307, 462-465

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

Orth M, Rothwell JC (2004): The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115, 1076-1082

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M (1994): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117, 847–858

Peinemann A, Reimer B, Löer C, Quartarone A, Münchau A, Conrad B, Siebner HR (2004): Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115, 1519–1526

Pierantozzi M, Marciani MG, Palmieri MG, Brusa L, Galati S, Caramia MD, Bernardi G, Stanzione P (2004): Effect of Vigabatrin on motor responses to transcranial magnetic stimulation: an effective tool to investigate in vivo GABAergic cortical inhibition in humans. *Brain Res* 1028, 1-8

Plewnia C, Lotze M, Gerloff C (2003): Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *Neuroreport* 14, 609–612

Ponomarenko AA, Li JS, Korotkova TM, Huston JP, Haas HL (2008): Frequency of network synchronization in the hippocampus marks learning. *Eur J Neurosci* 27, 3035-3042

Priori A (2003): Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 114, 589-595

Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M (1994): Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug induced parkinsonism. *Brain* 117, 317-323

Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Inghilleri M, Manfredi M (1995): The effect of hyperventilation on motor cortical inhibition in humans: a study of the electromyographic silent period evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97, 69-72

Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-185

Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'angelo A, Battaglia F, Messina C, Siebner HR, Girlanda P (2005a): Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 161, 114–124

Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005b): Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 128, 1943-1950

Rothwell JC (1993): Evoked potentials, magnetic stimulation studies, and event-related potentials. *Curr Opin Neurol* 6, 715-723

Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999): Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 97-103

Sanes J, Donoghue J (2000): Plasticity and primary motor cortex. *Ann Rev Neurosci* 23, 393–415

Schambra HM, Sawaki L, Cohen LG (2003): Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol* 114, 130–133

Schoen I, Fromherz P (2008): Extracellular stimulation of mammalian neurons through repetitive activation of Na<sup>+</sup> channels by weak capacitive currents on a silicon chip. *J Neurophysiol* 100, 346-357

Shannon CE (1997): The mathematical theory of communication. 1963. *MD Comput* 14, 306-317

Shu Y, Hasenstaub A, Badoual M, Bal T, McCormick DA (2003): Barrages of synaptic activity control the gain and sensitivity of cortical neurons. *J Neurosci* 23, 10388-10401

Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21, 1209-1212

Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B (2000): Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 284, 147–150

Terao Y, Ugawa Y (2002): Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19, 322–343

Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W (2008): Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci* 28, 14147-14155

Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R (1998): Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 250, 141–144

Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999): Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517, 591-597

Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993): The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 114, 216-222

Yamamoto Y, Struzik ZR, Soma R, Ohashi K, Kwak S (2005): Noisy vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 58, 175-181

Ziemann U (2004a): TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 115, 1717-1729

Ziemann U (2004b): TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 15, 253-266

Ziemann U, Netz J, Szelenyi A, Hömberg V (1993): Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 156, 167-171

Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W (1995): Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 118, 1437-1446

Ziemann U, Bruns D, Paulus W (1996a): Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 208, 187-190

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b): The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109, 127-135

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998): Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51, 1320-1324

## Danksagung

Mein Dank gilt an dieser Stelle PD Dr. A. Antal, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen und jederzeit für Fragen zur Verfügung stand. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanke ich mich herzlich.

Für die exzellente Betreuung und eine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei Leila Chaieb bedanken, die sogar am Wochenende ein verlässlicher Ansprechpartner war. Bei Geza Ambrus bedanke ich mich recht herzlich für die Beantwortung vieler Fragen und die Bereitstellung der Abbildungen in Teil 2 dieser Arbeit. Außerdem bedanke ich mich bei PD Dr. med. M. Nitsche für die konstruktive Kritik.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Ursula und Klaus-Dieter Tewes, sowie meinen Geschwistern, Sabine und Jochen Tewes, die mir ständig zur Seite standen, sei es im Sinne des Korrekturlesens, der Formatierung oder mit kreativen Denkanstößen.