

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie
(Prof. Dr. med. W. Paulus)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Der Effekt der Pulsweite auf die kortikale Erregbarkeit hervorgerufen durch 5-Hz-cTMS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Katharina Reichert

aus

Paderborn

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. W. Paulus

Ko-Betreuerin: Prof. Dr. med. M. Wilke

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. W. Paulus

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. M. Wilke

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 28.07.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Der Effekt der Pulsweite auf die kortikale Erregbarkeit hervorgerufen durch 5-Hz-cTMS" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 22.07.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Formen transkranieller Stimulation	1
1.2 TMS.....	1
1.3 Technische Grundlagen und neurobiologische Wirkungsweise	2
1.4 cTMS.....	6
1.5 Fragestellung.....	6
2 Material und Methoden	8
2.1 Probanden	8
2.2 Aufbau	8
2.3 Studiendesign.....	10
2.4 Ablauf	13
2.5 Datenanalyse.....	15
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Effekte der cTMS mit einer Stimulationsintensität von 80 % der RMT (Experiment 1).....	17
3.1.1 <i>Datenanalyse in Bezug auf eine zweite baseline (Experiment 1)</i>	21
3.2 Effekte der cTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT (Experiment 2).....	26
3.2.1 <i>T-Test, Signifikanz einzelner Zeitpunkte</i>	29
3.2.2 <i>Datenanalyse in Bezug auf eine zweite baseline (Experiment 2)</i>	30
3.3 Ruhemotorschwellen	33
4 Diskussion	37

4.1	5-Hz-cTMS mit einer Stimulationsintensität von 80 % der RMT	38
4.1.1	<i>Haupteffekt „Richtung“</i>	38
4.1.2	<i>Haupteffekt „Pulsweite“</i>	38
4.1.3	<i>Haupteffekt „Zeit“</i>	38
4.1.4	<i>Interaktion der Effekte „Pulsweite“ und „Zeit“</i>	38
4.1.5	<i>Interaktion der Effekte „Richtung“ und „Zeit“</i>	38
4.1.6	<i>Interaktion der Effekte „Pulsweite“ und „Richtung“</i>	39
4.1.7	<i>Bedeutung der Ergebnisse für die Fragestellung</i>	39
4.2	5-Hz-cTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT	40
4.2.1	<i>Haupteffekt „Zeit“</i>	40
4.2.2	<i>Haupteffekt „Pulsweite“</i>	40
4.3	Limitationen	40
4.4	Bedeutung des Faktors „Intensität“	41
4.5	Interpretation der Ruhemotorschwellen	42
4.6	Bedeutung des Parameters „Pulsweite“ für die 5-Hz-cTMS	42
4.7	Ausblick und klinische Bedeutung der 5-Hz-cTMS	43
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A: Elektrisches Feld der Stimulationspulse: Negative Polarität..	11
B: Elektrisches Feld der Stimulationspulse: Positive Polarität.....	11
Abbildung 2: Schema zum Ablauf des ersten Experiments	13
Abbildung 3: Schema zum Ablauf des zweiten Experiments.....	15
Abbildung 4: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsrichtung..	18
Abbildung 5: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite	19
Abbildung 6: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Richtung und Pulsweite
Abbildung 7: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Richtung und Zeit	20
Abbildung 8: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit.....	21
Abbildung 9: Experiment 1 (zweite baseline), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsrichtung.....	23
Abbildung 10: Experiment 1 (zweite baseline), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite.....	24
Abbildung 11: Experiment 1 (zweite baseline), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit.....	25
Abbildung 12: Experiment 1 (zweite baseline), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Richtung und Zeit.	26
Abbildung 13: Experiment 2, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite. ...	28
Abbildung 14: Experiment 2, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit.....	29
Abbildung 15: Experiment 2 (zweite baseline), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite.	32
Abbildung 16: Experiment 2 (zweite baseline), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Experiment 1, Konditionen	12
Tabelle 2: Experiment 2, Konditionen	13
Tabelle 3: ANOVA, Experiment 1	17
Tabelle 4: ANOVA, Experiment 1 (zweite baseline).....	22
Tabelle 5: ANOVA, Experiment 2	27
Tabelle 6: Experiment 2, Analyse der Signifikanz einzelner Zeitpunkte.....	30
Tabelle 7: Experiment 2 (zweite baseline), ANOVA.....	31
Tabelle 8: Ruhemotorschwellen bei einer Stimulation mit PA-Stromflussrichtung.....	34
Tabelle 9: Ruhemotorschwellen bei einer Stimulation mit AP-Stromflussrichtung.....	35

Abkürzungsverzeichnis

AD	analog-digital
AP	anterior-posterior
cTBS	<i>continuous theta burst stimulation</i>
cTMS	<i>controlled pulse transcranial magnetic stimulation</i>
DF	<i>degrees of freedom</i>
d1	erste Zwischenmessung
d2	zweite Zwischenmessung
d3	dritte Zwischenmessung
d4	vierte Zwischenmessung
d5	fünfte Zwischenmessung
EMG	Elektromyographie
FDI	<i>first dorsal interosseus muscle</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
M	Mittelwert
M1	erstes Motorkortexareal entspricht Brodmann Area 4
MEP	motorisch evoziertes Potential
M Ratio	M-Verhältnis
MSO	<i>Maximum Stimulator Output</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
p0	Nachmessung zum Zeitpunkt 0 min
p5	Nachmessung zum Zeitpunkt 5 min
p10	Nachmessung zum Zeitpunkt 10 min
p15	Nachmessung zum Zeitpunkt 15 min
p20	Nachmessung zum Zeitpunkt 20 min
p25	Nachmessung zum Zeitpunkt 25 min
p30	Nachmessung zum Zeitpunkt 30 min
PA	posterior-anterior
pre	Vormessung

pre25	Vormessung mit 25 Pulsen (zweite <i>baseline</i>)
pre30	Vormessung mit 30 Pulsen vor der <i>baseline</i> Messung
PW	Pulsweite
RMT	<i>resting motor threshold</i>
rTMS	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
USA	<i>United States of America</i>
w80	Pulsweite 60/80 μ s
w100	Pulsweite 60/100 μ s
w120	Pulsweite 60/120 μ s

1 Einleitung

1.1 Formen transkranieller Stimulation

Verschiedene kortikale Stimulationstechniken finden heutzutage im Bereich der Klinischen Neurophysiologie Anwendung. Unterschieden werden invasive und nichtinvasive (transkranielle) Verfahren. Bei der transkraniellen Hirnstimulation muss der knöcherne Schädel nicht geöffnet werden, weil man auf das Einbringen von Elektroden in das Gehirn verzichten kann. Neben der Stimulation mit Wechsel- oder Gleichstrom durch Oberflächen-elektroden auf der Kopfhaut gehört die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) zu den nichtinvasiven Stimulationstechniken. Im Gegensatz zur elektrischen Stromstimulation stellt die TMS ein schmerzloses Verfahren dar, bei dem kein Strom an der Schädelkalotte angelegt werden muss, um Neurone zu reizen (Ridding und Rothwell 2007, S. 559). Seit Barker und seine Kollegen im Jahre 1985 herausfanden, dass ein einzelner TMS-Puls, der über dem primären Motorkortex appliziert wird, eine Antwort im neuronal angesteuerten Muskel auslöst (Barker et al. 1985, S. 1106), hat sich die TMS in der Klinischen Neurophysiologie etabliert.

1.2 TMS

Die TMS wird heutzutage als wichtiges Werkzeug nicht nur in der Forschung, sondern auch in der medizinischen Diagnostik und Therapie verwendet. Diagnostisch macht man sich die elektrischen Eigenschaften kortikaler Neurone und deren Synapsen zu Nutze, um ihre Aktivität zu beurteilen und eine Aussage über mögliche neuronale Krankheiten zu treffen. Eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit bei Multipler Sklerose kann beispielsweise mit Hilfe von TMS diagnostiziert werden. Klinisch bedient man sich dabei der „Quantifizierung von zentralmotorischen Laufzeiten der Pyramidenbahn“ (Paulus 2017, S. 204). Therapeutisch versucht man mit der Anwendung von TMS die Aktivität kortikaler Neurone zu steuern. Dieser Ansatz bewährt sich besonders bei Erkrankungen welche definierbare Hirn-areale betreffen (Paulus 2015, S. 38). Pharmakoresistente Depressionen können durch Stimulation niedrig aktiver Areale des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex behandelt werden.

„Viele Forscher haben bei Betroffenen eine Funktionsschwäche im linken Stirnhirn festgestellt, und diese lässt sich vergleichsweise einfach durch Aktivierung per tDCS oder TMS normalisieren. Genauso können wir Patienten mit chronischen Schmerzen helfen, indem wir die Aktivität des motorischen Kortex erhöhen, was wiederum die Schmerzwahrnehmung unterdrückt.“ (Paulus 2015, S. 44)

Eine inhibierende Stimulation findet bei Migräne Anwendung (Paulus 2017, S. 210). Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit von TMS bei neurologischen sowie neuropsychiatrischen Erkrankungen (Rossi et al. 2009, S. 2010).

1.3 Technische Grundlagen und neurobiologische Wirkungsweise

Ein TMS-Gerät setzt sich zusammen aus einem Kondensator, welcher die benötigte Energie bereitstellt, und einer Spule, an welcher die Energie in Form eines Magnetfeldes und in Form von Wärme frei wird. Der Kondensator ist an einer Stromquelle angeschlossen und entlädt sich an der Spule. Die Entstehung des Magnetfelds wird durch die Änderungsrate des Stromflusses in der Spule bewirkt (Peterchev et al. 2011, S. 3). Abgesehen von der Wärmeenergie kehrt die Restenergie nach der Entladung über einen Widerstand zurück zum Kondensator (Peterchev et al. 2011, S. 2–3). Nach jeder Entladung muss sich der Kondensator wieder aufladen. Neben monophasischen Pulsen können biphasische Pulse erzeugt werden, welche nahezu sinusförmig geformt sind (Goetz et al. 2013, S. 2).

Durch die Spule des Stimulators fließt ein kurzer mono- oder biphasischer Stromimpuls (Paulus 2015, S. 38). Bei der Entladung des Kondensators wird das magnetische Feld perpendicular zum Stromfluss in der eingesetzten Spule generiert. Das Magnetfeld besitzt eine Stärke von 1,5 bis 2 Tesla (Rossi et al. 2009, S. 2012). Es resultiert als elektrischer Stromfluss im Kortex, da es Ladungsträger in Bewegung setzt (Paulus 2015, S. 42). Magnetstimuli aktivieren somit Neurone in dem Kortexareal unterhalb der Spule, indem sie deren Membranpotential durch die Bewegung von Ladungsträgern über die Membran verändern. Die unveränderte Ausrichtung der Spule während der Datenerhebung ist von hoher Relevanz, um die Reproduzierbarkeit der Daten zu optimieren. Die Wahrscheinlichkeit Axone zu depolarisieren ist am höchsten, wenn das elektrische Feld in Längsrichtung verläuft und dann im Bereich von Abknickungen (Maccabee et al. 1993, S. 201). Die stimulierenden elektrischen Pulse entstehen oberflächlich im Kortex, d.h. die TMS besitzt eine exponentielle abnehmende Stimulationsstärke (Zangen et al. 2005, S. 775–779). Bei der

TMS handelt es sich um ein schmerzfreies Verfahren, da es nur zu einer geringen sensorischen Reizung der innervierten Schädelhaut kommt (Ridding und Rothwell 2007, S. 559). Die ausschlaggebende Erregung von Axonen kortikaler Neurone benötigt aufgrund niedriger Schwellenwerte wenig Energie, verglichen mit den Erregungsschwellen der Somata (Ridding und Rothwell 2007, S. 559). Die Kommunikation zwischen kortikalen Nervenzellen funktioniert über chemische Botenstoffe (Transmitter), welche in den interneuronalen Raum (synaptischer Spalt) freigesetzt werden. Das chemische Signal wird hinter der Synapse proportional zur freigesetzten Transmittermenge in ein elektrisches Signal umgewandelt, da sich die Spannung, welche über der Zellmembran herrscht, verändert (Paulus 2015, S. 38). Die neurale Aktivierung breitet sich auf diese Weise in verschalteten kortikalen und subkortikalen Arealen aus (Groppa et al. 2012, S. 860).

Ein Neuron kann auf Reizung in Form von Aktionspotentialen antworten. In einem Neuron entstehen erst dann Aktionspotentiale, wenn der Stromfluss im Gewebe ausreichend hoch ist, um das Ruhemembranpotential des Neurons zu depolarisieren (Groppa et al. 2012, S. 860). Jedes Neuron besitzt ein Schwellenpotential. Durch eine überschwellige Stimulation kommt es nach einer Depolarisation der Nervenzellen zur Entstehung von Aktionspotentialen am Axonhügel der Neurone. Die Änderung des Membranpotentials wird entlang des Axons fortgeleitet. Ein Axon oder mehrere Axone enden wiederum an einer Synapse oder einer motorischen Endplatte. Dort können sich die Signale summieren und eine Muskelzuckung bewirken, wenn es sich um eine motorische Endplatte handelt. Die Summation kann räumlich und zeitlich stattfinden. Eine zeitliche Summation bedeutet, dass es durch zeitlich nahe beieinander liegende Änderungen des Membranpotentials (Depolarisationen) am Axonhügel zum Erreichen des Schwellenwerts und Auslösung eines Aktionspotentials kommt. Eine räumliche Summation liegt vor, wenn mehrere Axone am Soma einer Nervenzelle eine Synapse bilden und ihre eingehenden Signale sich am Axonhügel summieren. Die muskuläre Antwort auf den kortikalen Reiz kann mittels Elektromyografie (EMG) gemessen werden. Die räumliche Organisation des motorischen Kortex wird als Homunkulus bezeichnet. Dies ermöglicht es, durch TMS gezielt bestimmte Muskeln zu stimulieren, um ein höheres oder niedrigeres Erregbarkeitsniveau des Gehirns und eine damit verbundene stärkere oder geringere Muskelaktivierung mittels EMG zu monitorieren. Durch die TMS wird das erste Motoneuron im Kortex stimuliert, dessen Signal spinal durch die bereits beschriebenen synaptischen Prozesse auf ein zweites Motoneuron übertragen

wird. Das zweite Motoneuron steht über eine chemische Synapse mit dem Zielmuskel in Kontakt (motorische Endplatte), welcher sich durch die Transmitterausschüttung und sich anschließende zelluläre Prozesse verkürzt. In den meisten Studien, welche die Erforschung von TMS behandeln, wird das EMG am ersten dorsalen interossären Handmuskel (FDI) angebracht, um eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu ermöglichen. Dieser Muskel kann durch Palpation lokalisiert werden (Groppa et al. 2012, S. 874). Ein weiterer Vorteil der Nutzung dieses Muskels ist die oberflächliche Lage seines Homunkulus, welche eine Stimulation hinsichtlich der geringen Eindringtiefe des generierten Magnetfelds vereinfacht. Zudem ist eine Stimulation mit vergleichbar niedrigen Intensitäten aufgrund der oberflächlichen Lage und Größe des motorischen Areals möglich (Groppa et al. 2012, S. 861). Bei der EMG werden motorisch evozierte Potentiale (MEPs) abgeleitet. Eine erhöhte kortikale Erregbarkeit ist somit durch höhere Amplituden der MEPs messbar. Ob es im Kortex in der Summe zum Überwiegen von Erregung oder Hemmung der Neurone kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zu diesen Faktoren zählen maßgeblich die Pulsconfiguration und die Stromflussrichtung (Stephani et al. 2016, S. 5; Sommer et al. 2006, S. 843). Weitere variable Faktoren sind die Form der Spule, die Pulsfrequenz, die Intensität und die Anzahl der Pulse des Stimulationssets (Lazzaro et al. 2003, S. 488–495). Viele der denkbaren Variationen sind für die TMS noch nicht erprobt. Eine überschwellige Einzelstimulation bewirkt eine Entladung kortikaler Neurone; eine repetitive Stimulation mit mehreren aneinander gereihten Pulsen (repetitive TMS) führt zu länger anhaltenden Änderungen des Erregbarkeitsniveaus, welche über die Stimulationsdauer hinaus persistieren (Paulus 2015, S. 38). Eine Stimulation mit Frequenzen unterhalb 1 Hz führt zu inhibierenden Nacheffekten, eine hochfrequente Stimulation mit mehr als 5 Hz ruft erregende Effekte hervor (Paulus 2017, S. 204). Weiterhin ist erforscht, dass Pausen während einer 5-Hz-rTMS erregende Effekte bewirken (Rothkegel et al. 2010, S. 426). Somit ist nicht nur die Reizfrequenz, sondern ebenso das Reizmuster ausschlaggebend für die Richtung der Erregbarkeitsänderung (Paulus 2017, S. 205).

Auch *feedback* Mechanismen, d.h. sensorische Reafferenzen, die von Muskelzuckungen durch überschwellige rTMS ausgelöst werden, beeinflussen die kortikale Erregbarkeit kurzzeitig (Ridding und Rothwell 2007, S. 561).

Therapeutisch interessant ist die repetitive TMS, da sie die kortikale Plastizität beeinflussen kann (Paulus 2017, S. 204). Dafür sind Prozesse verantwortlich, die das kortikale

Erregbarkeitslevel auch nach Ende der Stimulation verändern. Hierzu zählen unter anderem synaptische Prozesse wie die Langzeitdepression (LTD) und die Langzeitpotenzierung (LTP). Bei diesen Prozessen spielen wahrscheinlich glutamaterge NMDA (*N*-Methyl-D-Aspartat) Rezeptoren der postsynaptischen Membran, sowie spannungsgesteuerte Kalziumkanäle und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) Kanäle des Typs A eine wichtige Rolle (Ridding und Rothwell 2007, S. 562). Langzeitpotenzierung bedeutet, dass sich die synaptische Übertragung durch nahe aufeinanderfolgende Aktionspotentiale in einer präsynaptischen Faser für einen Zeitraum von Tagen verstärkt. Dies ist sowohl auf prä- als auch auf postsynaptische Prozesse zurückzuführen (Malenka und Bear 2004, S. 5–15). Eine hochfrequente unterschwellige Reizung kann in diesem Zusammenhang zur Bildung neuer Synapsen führen. Im Detail werden durch das präsynaptisch freigesetzte Glutamat nicht nur Ligandengesteuerte Natriumkanäle aktiviert, die zur postsynaptischen Depolarisation führen, sondern auch NMDA-Kanäle. Deren Blockierung durch ein Magnesium-Ion wird außerdem durch die postsynaptische Depolarisierung aufgehoben, sodass Kalzium in die postsynaptische Zelle einströmen kann. Kalzium aktiviert Enzyme. Zu diesen Enzymen zählen Proteinkinasen, welche über weitere Signalkaskaden membranständige Kanäle modulieren. Die aktivierten Proteinkinasen führen zu einer gesteigerten synaptischen Effizienz, indem sie die Qualität und die Quantität postsynaptischer Rezeptoren erhöhen. Dauert die LTP über einen längeren Zeitraum an, kann sie Gene aktivieren, die zur Bildung neuer synaptischer Verknüpfungen führen (Malenka und Bear 2004, S. 5–15). Die Langzeitdepression hingegen bedeutet eine herabgesetzte Funktion der Synapse. Dies kann vorkommen, wenn die eingehenden Signale an der Präsynapse nicht stark genug sind, um an die Postsynapse weitergeleitet zu werden (Schäfers 2020).

Für die Wirkung neuraler Stimulationsverfahren ist die neuronale Plastizität essenziell. Dies bedeutet, dass sich Synapsen durch Training stärken oder schwächen lassen (Musso et al. 1999). Eine Neuentstehung von Synapsen (Synaptogenese) ist bei stress-assoziierten Krankheitsbildern, wie der Depression, vermindert (Schäfers 2020). Die TMS lässt sich wie ein künstliches Training der Synapsen vorstellen, weil durch die Stimulation wiederholt Neurone gereizt werden. Eine weitere Vorstellung ist, dass die TMS Neurotransmission stärkt, indem sie die Herunterregulierung hemmender GABAerger Interneurone bewirkt (Lenz und Vlachos 2016, S. 1). Therapeutisch könnten sich auf diesem Wege verlorene Hirnfunktionen wiederherstellen lassen.

1.4 cTMS

Im Kontrast zur konventionellen TMS ermöglicht die kontrollierte TMS (*controlled TMS*) seit wenigen Jahren verschiedene Eigenschaften der Pulse zu bestimmen. Dazu gehört die Pulsweite, die relative Amplitude der Pulsphasen (*M Ratio*), die Frequenz, die Intensität und die Richtung des Stromflusses. Die Pulsweite kann beeinflusst werden, indem kontrolliert wird, wie lange der Kondensator mit der Spule verbunden ist. Die Variation der *M Ratio* erlaubt eine Kontrolle über die Richtung des Pulses. Zudem ermöglicht dieser Parameter die Amplituden der Pulsphasen auszubalancieren, sodass eine repetitive TMS möglich ist, da die Spannung des Kondensators am Anfang und am Ende jedes Pulses nahezu gleich ist. Die Generierung von bidirektionalen Pulsen sowie eine repetitive Stimulation ist zudem möglich, weil das cTMS Gerät zwei Kondensatoren besitzt, welche abwechselnd Energie freisetzen. Dadurch wird die Wiederaufladungsphase eines Kondensators durch einen Puls von dem zweiten Kondensator überbrückt und das Zeitintervall zwischen den generierten Pulsen verkürzt (Peterchev et al. 2008; 2011, S. 3; 2014, S. 2-9). Bei jeder Entladung wird ein Teil der Energie als Wärme an der Spule frei, ein weiterer Teil gelangt jedoch wieder zurück zum Kondensator und wird dort für die nächsten Pulse wiederverwendet (Peterchev et al. 2008; 2011, S. 3; 2014, S. 2-9). Dadurch ist der Gebrauch eines cTMS-Geräts im Vergleich zur herkömmlichen TMS effizienter (Peterchev et al. 2011, S. 3; 2014, S. 2-9; Goetz et al. 2016, S. 9). Ferner zeigen die biphasischen Pulse der neuesten Stimulatoren eine höhere Effizienz, weil sie nicht sinusförmig, sondern beinahe dreieckig geformt sind (Goetz et al. 2013, S. 2).

1.5 Fragestellung

Die Kombination verschiedener Variablen der TMS werden in der Regel zunächst bei gesunden Probanden als Grundlage erforscht (Paulus 2017, S. 208). Mittels dieser Daten wird der Effekt der Pulsweite auf die kortikale Erregbarkeit gesunder Probanden bei Applikation von cTMS mit einer Frequenz von 5 Hz betrachtet.

Die Fragestellung zu Beginn der Studie war, ob eine größere Pulsweite bei einer Stimulation des Motorkortex länger anhaltende gesteigerte kortikale Erregbarkeitslevel hervorruft als kürzere Pulse.

Die Forschungsergebnisse von Rothkegel und Kollegen (2010) bezüglich der repetitiven 5-Hz-Stimulation zeigen bereits einen Effekt auf die kortikale Erregbarkeit und liegen dieser

Studie insbesondere in Hinblick auf das Studiendesign (Anzahl der Pulse, Intervalle) zugrunde.

In neueren Studien wird der Fokus insbesondere auf den Parameter Pulsweite gelegt, dessen Bezug zur Effektivität eines Stimulus als *strength-duration relationship* bezeichnet wird (Shirota et al. 2016, S. 755). Das Ziel dieser Studie ist eine Optimierung der Effizienz der TMS durch Untersuchung variabler Pulseinstellungen.

„Seit wenigen Jahren ist in den USA die rTMS eine Krankenkassenleistung und zur Behandlung von Depression zugelassen. Vorangetrieben wurde die Forschung insbesondere bei dieser Erkrankung, weil hier die Aussicht bestand, die viel einschneidendere Elektrokrampftherapie durch dieses Verfahren abzulösen.“ (Paulus 2017, S. 208)

Dies ist zudem ein Ansatz, diese Therapieform für depressive Patienten zu optimieren und in Zukunft Fehler in der klinischen Anwendung von TMS zu reduzieren, da die optimalen Stimulationsparameter noch unbekannt sind (Ridding und Rothwell 2007, S. 564).

Konkret ergeben sich daraus folgende Fragen für diese Dissertation.

1. Ist eine 5-Hz-Stimulation mit Unterbrechungen und weiteren Pulsweiten effektiver als die Verwendung von kürzeren Pulsen?
2. Gibt es in diesem Zusammenhang eine effektivere Richtung des erzeugten Stromflusses?
3. Zeigt die Stimulation mit Pulsen einer Pulsweite von 60/80 μ s, 60/100 μ s oder 60/120 μ s länger anhaltende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit?
4. Zeigen die untersuchten Pulsweiten dieselbe Richtung der Erregbarkeitsänderung?
5. Kann die 5-Hz-cTMS einen therapeutischen Effekt für Patienten mit einer depressiven Störung haben?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Für den Hauptteil der Studie wurden 14 gesunde Probanden rekrutiert. Unter diesen befanden sich zehn Frauen und vier Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 23,6 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 1,3$ Jahren. Die Altersspanne reicht von 21 bis 30 Jahre.

15 gesunde Probanden wurden außerdem für den erweiternden Teil der Studie untersucht. Zehn dieser Probanden nahmen bereits am Hauptteil der Studie teil. Insgesamt befanden sich im zweiten Teil der Studie elf Frauen und vier Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 24,1 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 1,5$ Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 30 Jahren.

Bei den Probanden handelte es sich um Rechtshänder. Des Weiteren bestanden keine Kontraindikationen für die Anwendung von Transkranieller Magnetstimulation (TMS) und eine Einwilligungserklärung wurde vor der Teilnahme unterzeichnet.

Probanden mit einer neurologischen Erkrankung, eines Alters unter 18 Jahren oder über 70 Jahren, Schwangere oder Stillende, Probanden mit einem Metallimplantat, sowie Probanden mit einer Substanzabhängigkeit oder Aphasie durften nicht an der Studie teilnehmen. Weiterhin wurden Probanden von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, deren Schwellenwert für die TMS als relativ zu hoch befunden wurde, um starkes Erhitzen des Stimulators zu vermeiden.

Die Probanden wurden außerdem dazu angehalten, 24 Stunden vor den Sitzungen kein Koffein, Nikotin oder Alkohol zu sich zu nehmen. Insbesondere wurde vor und während den Sitzungen der Wachheitszustand der Probanden kontrolliert.

Das angewendete Protokoll entspricht der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen unter dem Prüfcode 17/2/15 akzeptiert.

2.2 Aufbau

Mittels Elektromyographie (EMG) wurden motorisch evozierte Potenziale (MEPs) vom ersten dorsalen interossären Handmuskel der rechten Hand abgeleitet. Die Erdungsklemme wurde am rechten Unterarm des jeweiligen Probanden befestigt. Bei den

Oberflächenelektroden handelte es sich um runde Silber-Silberchlorid Elektroden mit einem Durchmesser von 5 mm. Die Ableitelektrode wurde auf dem Bauch des ersten dorsalen interossären Handmuskels, möglichst über der Endplattenregion, platziert und mittels Klebebandes fixiert (Conrad et al. 1998, S.31). Die Referenzelektrode wurde am mittleren Fingergelenk des rechten Zeigefingers fixiert, an der Stelle, an welcher die Sehne des ersten dorsalen interossären Handmuskels verläuft (Belly-Tendon-Montage)(Conrad et al. 1998, S.31). Um die Übergangswiderstände (Impedanz) zwischen Elektroden und Haut zu vermindern, wurde ein EMG Gel (signa gel, Parker) auf die Elektroden gegeben (Berlit et al. 1999, S.89). In Verbindung mit der EMG fand außerdem ein Differenzverstärkersystem (Digitimer Ltd, Model D360) und ein CED 1401 AD Konverter (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) Verwendung, um die evozierten Potenziale zu digitalisieren und in Form von biphasischen Amplituden auf dem Bildschirm des Computers darzustellen. Die registrierten Potentiale entsprechen somit der Differenz der elektrischen Aktivität zwischen den beiden Elektroden (Conrad et al. 1998, S.31). Die Abtastrate betrug hierbei 5 kHz und die Geräteeinstellung für die Filterung wurde auf 2 Hz bis 2 kHz festgelegt. Die Signale wurden in Form von *peak-to-peak* Amplituden registriert und gespeichert. Die EMG wird unter möglichst angenehmen Bedingungen für den Teilnehmenden durchgeführt. Dazu zählt die entspannte Position des Probanden in einer Liege, die Bettung des untersuchten Armes auf mehrere Kissen, eine angenehme Raumtemperatur und das Vermeiden von störenden Faktoren der Umgebung (z. B. Lärm oder Gespräche)(Conrad et al. 1998, S. 3). Die EMG wird in Kombination mit dem AD Konverter verwendet, um die durch die TMS ausgelöste Reizleitung und daraus resultierende Aktivität des Zielmuskels zu digitalisieren. Die MEPs treten mit einer Latenzzeit von etwa 20 Millisekunden auf. Die mittlere Nervenleitgeschwindigkeit beträgt 65,7 m/s (Berlit et al. 1999, S. 102). Die Größe der Amplituden (*peak-to-peak*) wurde als Maß für die Erregbarkeit des Motorkortex der Teilnehmer angenommen. Während der Sitzungen relaxierten die Probanden insbesondere ihre Handmuskeln und den Unterarm und wurden angehalten, die Augen geöffnet zu halten. Die mittels EMG dargestellten Amplituden können durch verschiedene Einflussfaktoren deformiert werden. So kann eine submaximale Reizung zu niedrigeren Amplituden, geringeren Nervenleitgeschwindigkeiten oder zu erhöhten Latenzzeiten führen (Berlit et al. 1999, S.104). Präaktivierungen des Zielmuskels durch tonische Kontraktion können zu fälschlicherweise hohen Amplituden in der EMG führen, weil die Anzahl der rekrutierten sich entladenden Motoneurone durch

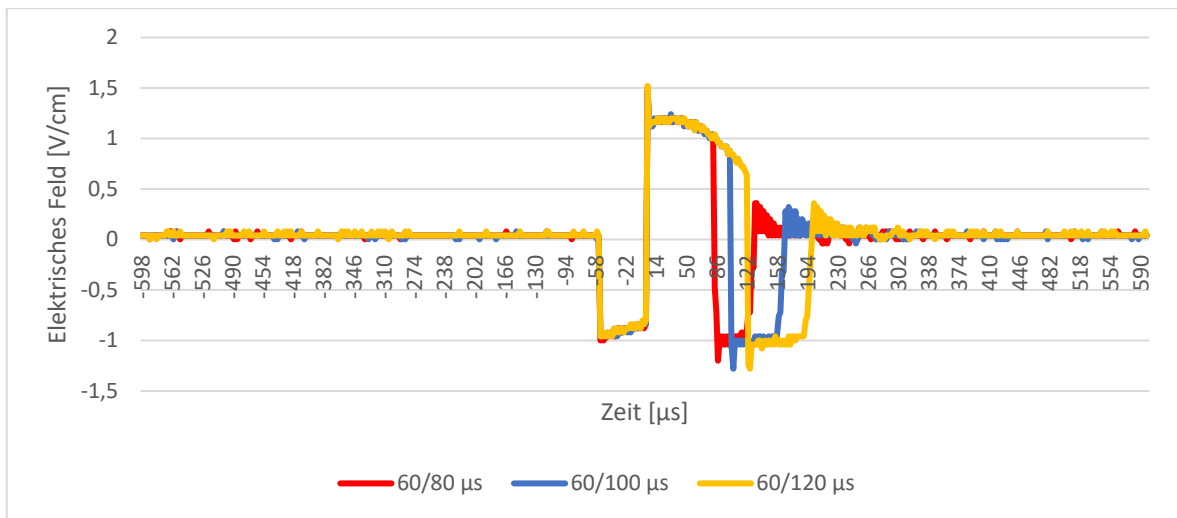
die Kontraktion steigt (Groppa et al. 2012, S. 862). Es kommt dabei zur Überlagerung der Aktionspotentiale und zur tetanischen Reizung. Durch das Offenhalten der Augen lassen sich das Einschlafen und damit einhergehende Alpha Wellen vermeiden (Rossini et al. 1991, S. 111). Wenn es zu störenden EMG Aktivierungen ($> 0,05$ mV) während des Versuches kam, wurden die veränderten Amplituden der MEPs in dieser Phase nicht in die Auswertung einbezogen.

Für die Vor- und Nachmessungen wurde das TMS-Gerät Magstim 200² (Magstim Co. Ltd Whitland, UK) in Kombination mit der schmetterlingsförmigen Doppelspule des Typs P/N3190-00 (S/N0635) verwendet. Die Intervention wurde mit dem cTMS prototype 3 (cTMS3, Rogue Research Inc., Montreal, Canada) mit der dafür vorgesehenen Doppelspule (COIL901004-00013) durchgeführt. Die Spulen wurden in dieser Versuchsreihe an den Punkt des Schädels der Teilnehmenden gehalten, an welchem sich das Motorkortexareal 1 befindet. Dort befindet sich der Homunkulus für den ersten interossären Handmuskel. Die Spulen wurden mit einem Winkel von 45° zur Sagittalnaht an den Schädel gehalten, wobei der Griff nach seitlich-hinten zeigte. An der Spule wurde das Magnetfeld, perpendicular zum Sulcus centralis, generiert. Der Stromfluss ist im Zentrum der Spule am höchsten, weil sich dort die im Inneren verborgenen beiden Metallspulen überlappen. Somit kann eine möglichst präzise Erregung in einem Areal von $1-2$ cm² erfolgen (Ridding und Rothwell 2007, S. 560).

2.3 Studiendesign

Der Hauptteil der Studie bestand aus insgesamt sechs Sitzungen, an welchen die Probanden teilgenommen haben. Die Sitzungen fanden im Abstand von mindestens einer Woche statt, um zu verhindern, dass die vorhergehende Stimulation die Ergebnisse der nächsten Sitzung beeinflusst. In jeder Sitzung wurde während der Intervention randomisiert eine unterschiedliche Pulsbreite in Kombination mit einer Stromflussrichtung verwendet. Die untersuchten Pulswellen (s. Abb. 1) sind bidirektional.

A



B

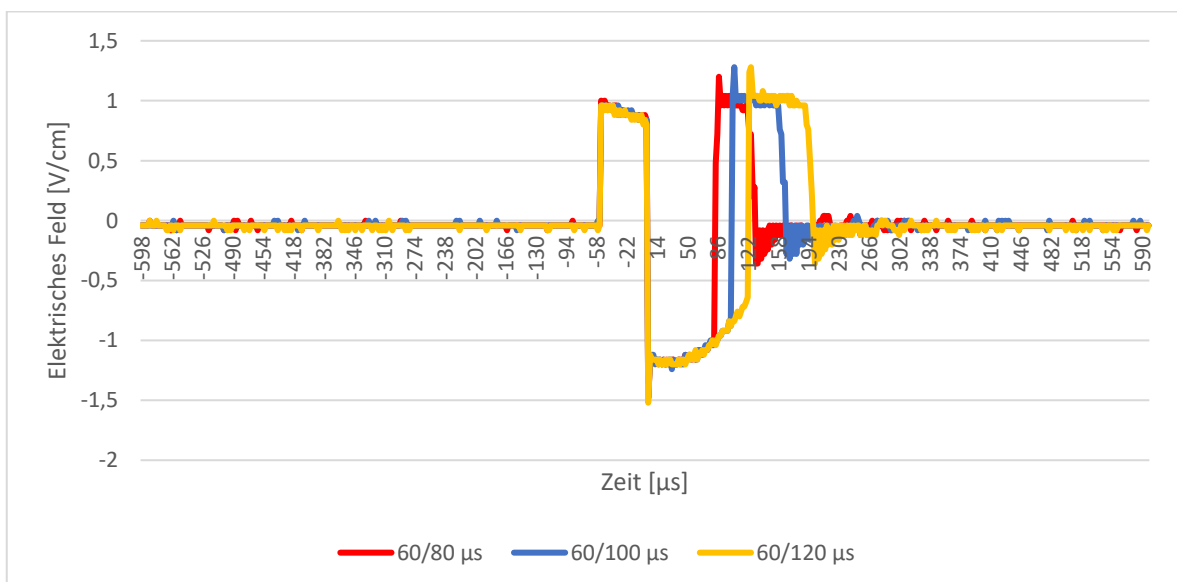


Abbildung 1: Elektrisches Feld der Stimulationspulse: Der Pulstyp ist biphasisch. Auf der Abszisse ist die Zeit in Mikrosekunden aufgetragen. Das Elektrische Feld ([V/cm]) ist auf der Ordinate aufgetragen. Die M Ratio beträgt 1. Die Graphen wurden mit einem MSO von 20 % aufgezeichnet. (A) Das induzierte elektrische Feld besteht aus einer negativen, einer positiven und einer zweiten negativen Phase. Die Dauer der ersten negativen Phase ist auf 60 µs festgelegt. Die Dauer der positiven Phase beträgt 80 µs (rot), 100 µs (blau) oder 120 µs (gelb). Die positive Phase des elektrischen Felds entspricht einem durch die Stimulation induzierten PA gerichteten Stromfluss im Gehirn. (B) Das induzierte elektrische Feld besteht aus einer positiven, einer negativen und einer zweiten positiven Phase. Die Dauer der ersten positiven Phase ist auf 60 µs festgelegt. Die Dauer der negativen Phase beträgt 80 µs (rot), 100 µs (blau) oder 120 µs (gelb). Die negative Phase des elektrischen Felds entspricht einem durch die Stimulation induzierten AP gerichteten Stromfluss im Gehirn.

Die Bidirektionalität ergibt sich aus dem Verhältnis (M-ratio) der Amplitude der negativen zur Amplitude der positiven Phase der Pulse, welche 1 beträgt. Der gerichtete Stromfluss in eine Richtung wird durch einen gleich großen Fluss in die andere Richtung ausbalanciert

(Groppa et al. 2012, S. 861). Groppa und Kollegen (2012, S. 861) erklären, dass auch ein sog. monophasischer Puls aus mehreren (z.T. niedrig-amplitudigen kompensatorischen) Phasen bestehe, aber nur die größte Phase einen ausreichenden Stromfluss im Hirngewebe produziere, um Aktionspotentiale zu erzeugen. Bei klassischen (nicht cTBS) biphasischen Pulskonfigurationen charakterisiere die zweite Pulsphase den Puls, weil diese von längerer Dauer sei und die höchste Amplitude aufweise, wodurch sie am meisten zur Stimulation beitrage. Die erste Phase der Pulse besitzt eine Weite von 60 μs , während die Weite der zweiten Phase variiert wurde. Diese beträgt 80 μs , 100 μs oder 120 μs . Zusätzlich wurde für jede untersuchte Pulskonfiguration die Richtung des Stromflusses variiert. Der Stromfluss im Gehirn ist für die Hauptkomponente entweder von posterior nach anterior oder von anterior nach posterior gerichtet. Somit ergaben sich für den Hauptteil der Studie sechs Konditionen (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Experiment 1, Konditionen

Stromflussrichtung		
	PA	AP
Pulsweite		
60/80 μs	60/80 μs PA	60/80 μs AP
60/100 μs	60/100 μs PA	60/100 μs AP
60/120 μs	60/120 μs PA	60/120 μs AP

Stimuliert wurde mit 80 % der Intensität der Ruhemotorschwelle (RMT) und einer Frequenz von 5 Hz. Insgesamt wurden die Probanden mit 1200 Pulsen stimuliert. Diese waren in sechs Blöcke von jeweils 200 Pulsen aufgeteilt. Nach jedem Block erfolgte eine Zwischenmessung (d1 bis d5) mit dem Magstim TMS. Hierbei wurden jeweils 15 MEPs generiert und aufgezeichnet.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Pulse mit einer Weite von 60/80 μs und 60/120 μs jeweils in Kombination mit einer M Ratio von 1, und der Stromrichtung von anterior nach posterior verwendet. Die Stimulation erfolgte hierbei mit einer Intensität von 90 % der RMT. Die Frequenz von 5 Hz und die Aufteilung von 1200 Pulsen auf sechs Blöcke mit dazwischenliegenden Messungen stimmten mit dem Hauptteil der Studie überein. Um den Puls mit der Konfiguration 60/120 μs bei 5 Hz zu generieren, muss die erste Pulsweite auf

63 μs angepasst werden. Somit ergaben sich für den zweiten Teil der Studie zwei Konditionen für jeden Probanden (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Experiment 2, Konditionen

Stromflussrichtung	AP
60/80 μs	60/80 μs AP
63/120 μs	63/120 μs AP

2.4 Ablauf

Jede Sitzung gliederte sich in drei Phasen: die Vormessung, die Intervention und die Nachmessung (s. Abb. 2).

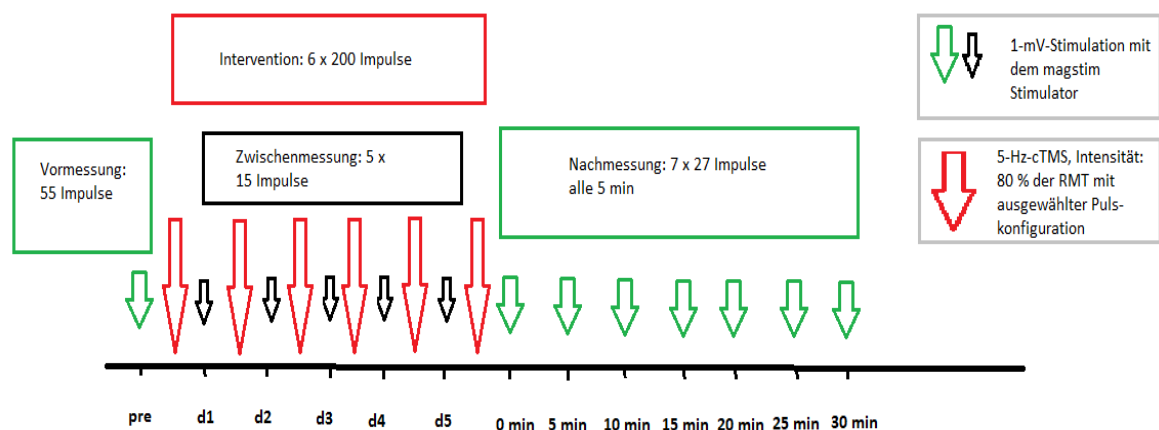


Abbildung 2: Schema zum Ablauf des ersten Experiments

Während der Vormessung wurde das Erregbarkeitsniveau der Probanden vor der Intervention aufgezeichnet, um die erhobenen Werte mit den Werten der Nachmessung zu vergleichen. Eine Erregbarkeitsänderung lässt Auswirkungen der Anwendung des Protokolls erkennen.

Zunächst wurde durch Verwendung des Magstim-Geräts der *hotspot* des Probanden bestimmt. Bei dem *hotspot* handelt es sich um den Punkt am Schädel, an welchem durch Stimulation des darunter liegenden Nervengewebes bei einer bestimmten Intensität das höchste motorisch evozierte Potential, sichtbar als höchste Amplitude im EMG, generiert wird. Dies bedeutet, dass optimalerweise die Stelle im Gehirn stimuliert wird, an welcher

der Homunkulus den ersten dorsalen interossären Handmuskel repräsentiert. Die Lage des *hotspots* ist individuell, jedoch befindet sich die standardisierte Position der Spule bei jedem Probanden links-parietal am Schädel. Um herauszufinden, ob es sich tatsächlich um den idealen Punkt für die Stimulation des Zielmuskels handelt, können MEPs mit einer *peak-to-peak* Amplitude von 1 mV am Standardpunkt generiert werden, um daraufhin die Spule für einige Impulse 1 cm in verschiedene Richtung zu verschieben. Dabei lässt sich beobachten, ob an einem dieser Punkte ein höheres Potential erreicht wird und es sich somit um einen geeigneteren Punkt für die Stimulation handelt (Groppa et al. 2012, S.868). Der *hotspot* wurde mit einem hautfreundlichen abwaschbaren Kajalstift auf der Kopfhaut des Probanden markiert, sodass er im weiteren Verlauf der Sitzung wiedergefunden werden konnte. Die Spule hielt ich während der TMS Applikation an die markierte Position und korrigierte die Haltung der Spule, falls sich diese im Laufe der Sitzung veränderte.

Daraufhin wurde die Ruhemotorschwelle (RMT) des Probanden am *hotspot* bestimmt. Dieser Wert bezeichnet die minimale Intensität mit welcher stimuliert werden muss, um im EMG mindestens fünf von zehn MEPs mit einer *peak-to-peak* Amplitude von 0,05 mV zu generieren (*relative frequency method*) (Groppa et al. 2012, S.863). Durch das stufenweise Erhöhen der Intensität bei der Reizung nähert man sich schrittweise der supramaximalen Reizintensität. Mittels dieser Methode lassen sich Stimulusausbreitungen auf Nachbarnerven durch zu hohe Ströme vermeiden (Berlit et al. 1999, S. 102). Hierbei wurde mit einzelnen Pulsen durch das Magstim Gerät stimuliert.

Für die Vormessungen wurden 55 MEPs (pre) aufgezeichnet (s. Abb. 2). Stimuliert wurde dabei mit dem Magstim Gerät mit einer Intensität, welche eine *peak-to-peak* Amplitude von ungefähr 1 mV generiert.

Im weiteren Verlauf wurde die Ruhemotorschwelle mit dem cTMS Stimulator nach dem bereits beschriebenen Prinzip bestimmt.

Während der Intervention erfolgte die Stimulation mit dem cTMS Stimulator am Hotspot des Probanden unterschwellig (80 % der cTMS RMT im ersten Teil der Studie, bzw. 90 % der cTMS RMT im zweiten Teil der Studie) (s. Abb. 3). Im Anschluss an jede Stimulation haben die oben beschriebenen Zwischenmessungen (d1 bis d5) stattgefunden.

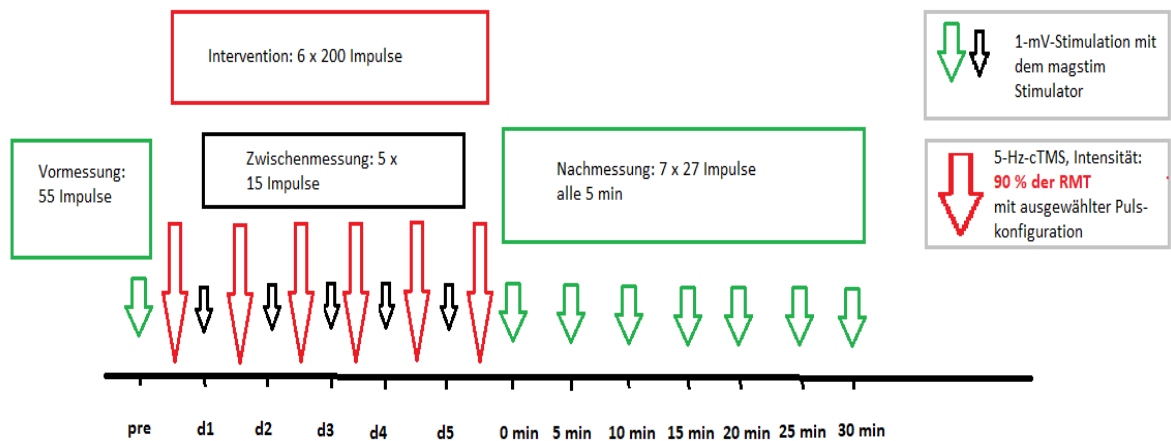


Abbildung 3: Schema zum Ablauf des zweiten Experiments

An die Intervention schloss sich die Nachmessung an, um das Level der Erregbarkeit aufzuzeichnen. Hierbei wurde das Magstim-Gerät verwendet und mit derselben Intensität der Vormessung stimuliert. Für eine halbe Stunde insgesamt wurden alle fünf Minuten 27 MEPs (p0 bis p30) generiert. Eine Hemmung durch rTMS ist dargestellt durch die postinterventionelle Reduktion der Amplitude von motorisch-evozierten Potentialen durch Einzelpuls TMS (Ridding und Rothwell 2007, S. 560). Ein erhöhtes Erregbarkeitsniveau hingegen ist durch gesteigerte Amplituden der MEPs erkennbar.

2.5 Datenanalyse

Für die Analyse der Datensätze des ersten und zweiten Experiments wurden jeweils eine ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt. Für den ersten Teil der Studie wurden die Pulsweite der zweiten Pulsphase (PW) 80 μ s, 100 μ s und 120 μ s, die Zeitpunkte (Zeit) d1, d2, d3, d4, d5, p0, p5, p10, p15, p20, p25, p30 und die Richtung anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA) als Variablen getestet (*three-way ANOVA*). Es wurde auf eine Signifikanz der Werte der einzelnen Variablen und auf eine Signifikanz der Werte der Variablen in Abhängigkeit voneinander getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die MEP Amplituden wurden zu einer *baseline* von 1 mV normalisiert. Hierbei wurde der Mittelwert der Amplitude jeder Zwischen- oder Nachmessung zu dem Mittelwert der Amplituden aus der Vormessung (pre) normalisiert. Während jeder Vormessung wurden jeweils 55 MEPs erfasst (s. Abb. 2). In einer weiteren Analyse wurden zusätzlich die Mittelwerte jeder Zwischen- und Nachmessung zu dem Mittelwert der letzten 25 MEP Amplituden der Vormessung normalisiert und als zweite *baseline* verwendet.

Für die Analyse der Werte des zweiten Studienabschnitts wurde genauso verfahren. Als Variablen wurden die Pulsweite der zweiten Pulsphase (PW) 80 μ s und 120 μ s, die Zeitpunkte (Zeit) d1, d2, d3, d4, d5, p0, p5, p10, p15, p20, p25, p30 getestet (*two-way* ANOVA). Ein zweiseitiger Einstichproben T-Test wurde nach einer festgestellten Signifikanz in der ANOVA für die betroffene Variable (Zeit) durchgeführt, um die Signifikanz einzelner Zeitpunkte zu prüfen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zusätzlich erfolgte hierbei ebenfalls die Analyse der Werte mit einer zweiten *baseline*, bestehend aus der Normalisierung der Mittelwerte der erfassten MEP Amplituden zu dem Mittelwert der letzten 25 MEP Amplituden der Vormessung.

Für die Datenanalyse wurden die Statistikprogramme StatView (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary NC 27513, USA) und SPSS (IBM SPSS Statistics 27, IBM Deutschland GmbH, IBM-Allee 1, 71139 Ehningen) verwendet.

3 Ergebnisse

Für die Analyse der Daten ist davon auszugehen, dass die Messwerte in der Normalbevölkerung entsprechend der Normalverteilung nach Gauß variieren (Wassermann 2002, S. 1167).

Nebenwirkungen durch die Interventionen sind bei keinem Teilnehmenden aufgetreten. Die Stimulation wurde von allen Probanden sowohl an der Kopfhaut als auch im Bereich des stimulierten Handmuskels der rechten Hand wahrgenommen und von 33,3 % der Probanden als unangenehm empfunden.

3.1 Effekte der cTMS mit einer Stimulationsintensität von 80 % der RMT (Experiment 1)

Die Ergebnisse des ersten Teils der Studie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: ANOVA, Experiment 1

	DF	Quadrat- summe	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	P-Wert
Subjekt	13	37,238	2,864		
Richtung	1	1,549	1,549	1,720	0,2124
Richtung * Subjekt	13	11,703	0,900		
Weite	2	2,304	1,152	0,826	0,4491
Weite * Subjekt	26	36,281	1,395		
Zeit	12	1,767	0,147	0,893	0,5551
Zeit * Subjekt	156	25,718	0,165		
Richtung * Weite	2	0,062	0,031	0,018	0,9826
Richtung * Weite * Subjekt	26	45,488	1,750		
Richtung * Zeit	12	0,832	0,069	0,559	0,8722
Richtung * Zeit * Subjekt	156	19,346	0,124		
Weite * Zeit	24	2,201	0,092	0,952	0,5305
Weite * Zeit * Subjekt	312	30,052	0,096		
Richtung * Weite * Zeit	24	2,114	0,088	0,732	0,8183
Richtung * Weite * Zeit * Sub- jekt	312	37,564	0,120		

ANOVA für das erste Experiment mit einer Stimulationsintensität von 80 % der RMT, der Stimulationsrichtung PA und AP, den Pulsweiten 80 μ s, 100 μ s und 120 μ s, n = 14. Die Variablen Richtung, Pulsweite (Weite), Zeit, sowie deren Kombination Richtung und Weite (Richtung * Weite), Richtung und Zeit (Richtung * Zeit), Pulsweite und Zeit (Weite * Zeit) und Richtung, Pulsweite und Zeit (Richtung * Weite * Zeit) wurden auf ihre Signifikanz getestet, Signifikanzniveau: p < 0,05. Ein signifikanter Effekt ließ sich nicht nachweisen.

Hier zeigte weder die Pulsweite ($F = 0,826$, $p = 0,4491$), noch die Zeit ($F = 0,893$, $p = 0,5551$) oder die Stromflussrichtung ($F = 1,720$, $p = 0,2124$) einen signifikanten Effekt. Ebenfalls war bei der Kombination aus Richtung und Pulsweite ($F = 0,018$, $p = 0,9826$), Richtung und Zeit ($F = 0,559$, $p = 0,8722$), Weite und Zeit ($F = 0,952$, $p = 0,530$) und einer Betrachtung von Richtung, Weite und Zeit ($F = 0,732$, $p = 0,8183$) kein signifikanter Effekt zu beobachten. Das Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 4) für den Effekt der Richtung zeigt mit einem Wert von 1,11 mV einen höheren Mittelwert der MEP Amplituden für die Stromflussrichtung AP (anterior nach posterior) als für die Stromflussrichtung PA (1,03 mV).

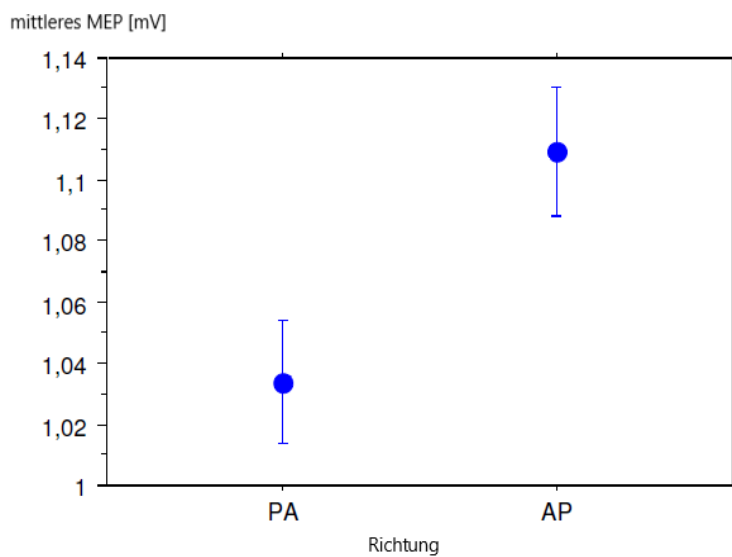


Abbildung 4: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsrichtung. Dargestellt ist der Vergleich der Stromflussrichtungen PA und AP bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5-Hz-Stimulation, $n = 14$. Auf der x-Achse findet sich die verwendete Stromflussrichtung während der Intervention, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen, gemessen über den Zeitraum von d1 bis p30. Eine Stimulation mit einem AP gerichteten Strom ruft im Vergleich zur PA Richtung höhere MEPs hervor, Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Bei der Betrachtung des Effekts der Pulsweite zeigt sich im Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 5) für eine Weite der zweiten Pulsphase von 80 μs ein Mittel von 1,13 mV, für eine Pulsweite von 100 μs ein Mittel von 1,08 mV und für eine Weite von 120 μs ein Mittelwert von 1,01 mV.

Sowohl das Diagramm (s. Abb. 6), welches den Effekt der Richtung in Kombination mit dem Effekt der Pulsweiten darstellt, als auch das Diagramm für den Effekt der Richtung und Zeit (s. Abb. 7) machen graphisch sichtbar, dass die Messwerte nach einer Stimulation mit einer Stromflussrichtung von anterior nach posterior einen höheren Mittelwert besitzen als nach Stimulation mit einem PA gerichteten Strom.

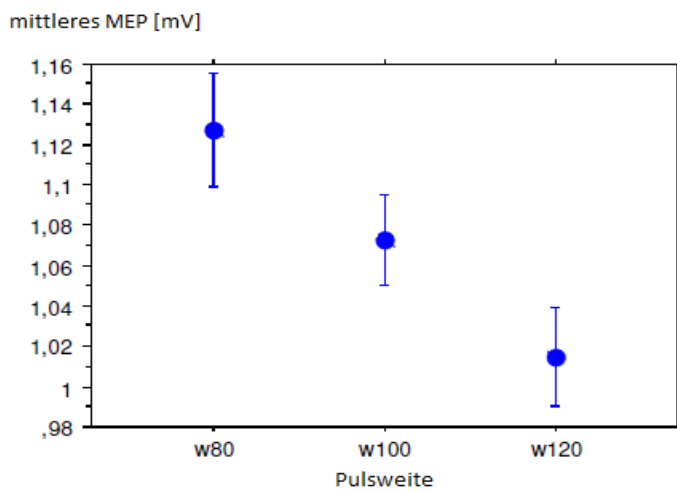


Abbildung 5: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite. Dargestellt ist der Vergleich der untersuchten Pulsweiten bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5-Hz-Stimulation, $n = 14$. Die x-Achse zeigt die während der einzelnen Sitzungen verwendeten Weiten der zweiten Pulsphase (80 μ s, 100 μ s oder 120 μ s) für die während der Intervention generierten Pulse, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen, gemessen über einen Zeitraum von 30 min. Die Verwendung einer Pulsweite von 80 μ s bei der Stimulation ruft im Vergleich zu den Weiten 100 μ s oder 120 μ s höhere MEPs während der Nachmessungen hervor. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

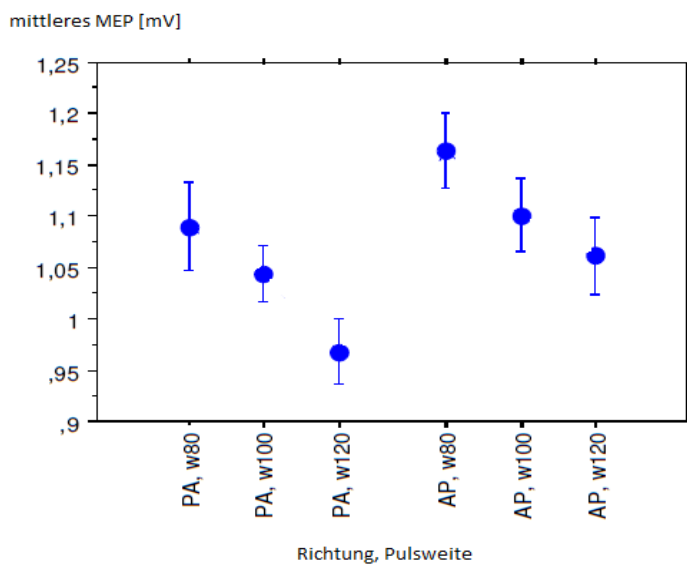


Abbildung 6: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Richtung und Pulsweite. Dargestellt ist der Vergleich der Stromflussrichtungen PA und AP jeweils in Kombination mit den untersuchten Pulsweiten bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5-Hz-Stimulation, $n = 14$. Die x-Achse zeigt die verwendete Stromflussrichtung während der Intervention (PA oder AP) und die während der einzelnen Sitzungen verwendeten Weiten der zweiten Pulsphase (80 μ s, 100 μ s oder 120 μ s) für die während der Intervention generierten Pulse, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen, gemessen über den Zeitraum von d1 bis p30, Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Ferner ist hier (s. Abb. 6) erkennbar, dass für jede Pulsweite, kombiniert mit der Stromflussrichtung von anterior nach posterior, der zugehörige Mittelwert einen höheren Betrag besitzt als bei der Kombination mit einer Stromflussrichtung von posterior nach anterior. Dieser Trend stellt sich zudem in der Graphik des Effekts der Richtung im zeitlichen Verlauf dar (s. Abb. 7).

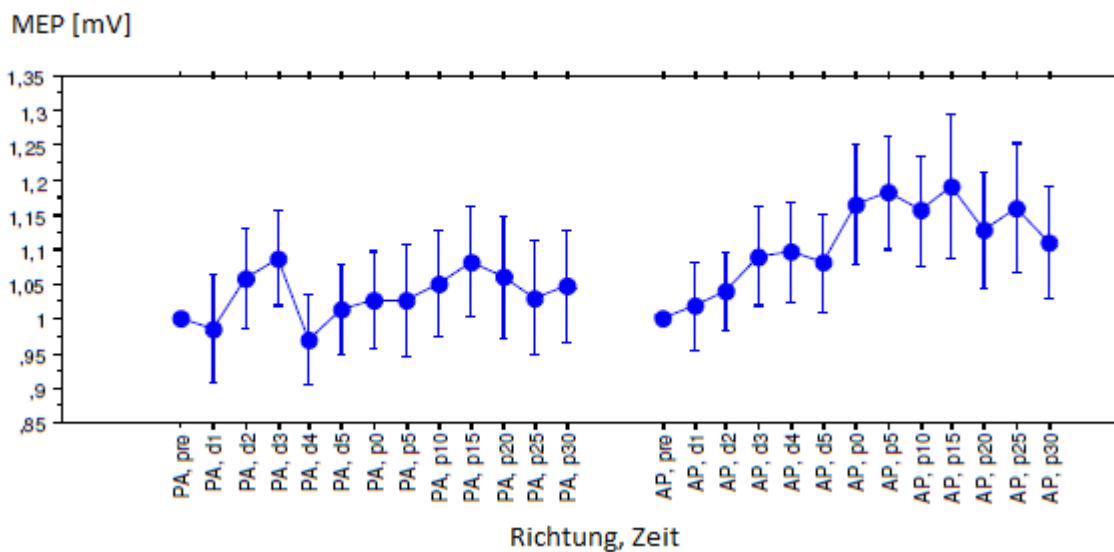


Abbildung 7: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Richtung und Zeit. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Höhe der MEPs aller Probanden und im Vergleich der Effekt der untersuchten Stromflussrichtungen PA und AP während des Protokolls, n = 14. Die x-Achse zeigt die verwendete Stromflussrichtung während der Intervention (PA oder AP) und die Zeitpunkte der Vormessungen (pre), der Zwischenmessungen (d1 bis d5), in deren Pause die 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen stattfand und der Nachmessungen p0 bis p30 mit dem magstim 200² Stimulator für alle Probanden, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden. Der zeitliche Verlauf der gemessenen MEPs zeigt für die Stromflussrichtung AP höhere Werte nach der Stimulation im Vergleich zu den Vormessungen. Die MEPs bei Anwendung der PA Richtung zeigen geringere Differenzen zwischen den Messzeitpunkten. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Die Differenz zwischen der Vormessung (pre) und dem Maximum (d3) für eine PA Stimulation, unabhängig von der Weite der Pulse, beträgt 0,088. Die Differenz zwischen der Vormessung und dem Maximum (Zeitpunkt pre und p15) beträgt bei Betrachtung der AP Stimulationsrichtung 0,19 (s. Abb. 7). Weiterhin stellt sich der zeitliche Verlauf der kortikalen Erregbarkeit im Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 8) dar.

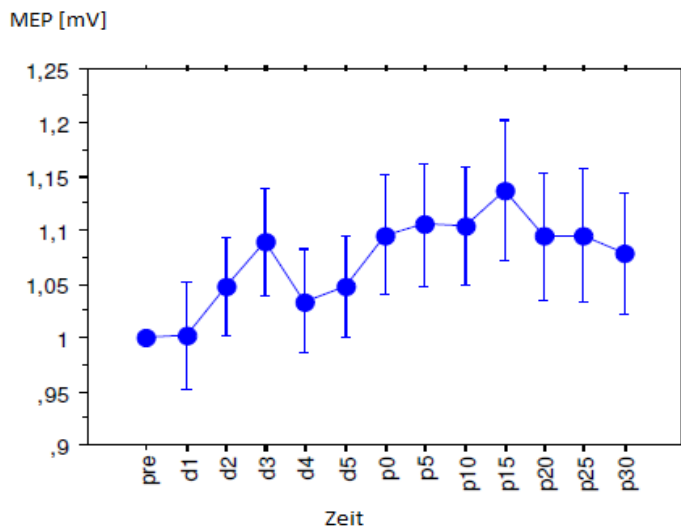


Abbildung 8: Experiment 1, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Höhe der MEPs aller Probanden unabhängig von der untersuchten Pulsrichtung und Pulsweite, $n = 14$. Auf der x-Achse finden sich die Zeitpunkte der Vormessungen (pre), der Zwischenmessungen (d1 bis d5), in deren Pause die 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen stattfand und der Nachmessungen p0 bis p30 mit dem magstim 200² Stimulator, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden. Die MEPs erreichen ein Maximum 15 Minuten nach der Intervention (p15). Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Im Vergleich zu einem normalisierten Wert von 1 mV der Vormessung (pre) zeigt sich in den Nachmessungen ein maximaler Wert von 1,14 mV 15 Minuten nach der letzten Stimulation (p15). Ein Minimum von 1 mV liegt bei der ersten Zwischenmessung (d1) vor. Bis zu der dritten Zwischenmessung (d3) zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Messwerte auf 1,09 mV. Nach dem vierten Stimulationsblock fällt der Wert auf 1,03 mV (d4) und steigt im weiteren Verlauf bis zum Maximum (p15) stetig an. Im Zeitraum von 15 bis 30 Minuten nach der Stimulation fallen die Werte ab (p20 = 1,09 mV und p25 = 1,1mV). 30 Minuten nach der letzten Stimulation liegt der Mittelwert bei 1,08 mV.

3.1.1 Datenanalyse in Bezug auf eine zweite baseline (Experiment 1)

Weiterhin wurde für beide Experimente eine zweite *baseline* erstellt. Die zweite *baseline* umfasst die 25 letzten Pulse der Vormessung, anstelle von insgesamt 55 Pulsen der ursprünglichen *baseline*. Bei Analyse der Daten in Bezug auf die zweite *baseline* war der Richtungseffekt signifikant ($F = 5,969$, $p = 0,0296$). Der Effekt der Pulsweite ($F = 1,558$, $p = 0,2297$), der Zeit ($F = 1,602$, $p = 0,0887$) oder Kombination aus Richtung und Pulsweite ($F = 0,194$, $p = 0,8249$), Richtung und Zeit ($F = 1,446$, $p = 0,1431$), Pulsweite und Zeit

($F = 1,117$, $p = 0,3180$) oder Richtung, Pulsweite und Zeit ($F = 0,466$, $p = 0,9891$) war bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht signifikant (s. Tab. 4).

Tabelle 4: ANOVA, Experiment 1 (zweite *baseline*)

	DF	Quadratsumme	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	P-Wert
Subjekt	13	146,075	11,235		
Richtung	1	32,963	32,963	5,969	0,0296
Richtung * Subjekt	13	71,791	5,522		
Weite	2	7,946	3,973	1,558	0,2297
Weite * Subjekt	26	66,320	2,551		
Zeit	13	5,696	0,438	1,602	0,0887
Zeit * Subjekt	169	46,220	0,273		
Richtung * Weite	2	1,654	0,827	0,194	0,8249
Richtung * Weite * Subjekt	26	110,880	4,265		
Richtung * Zeit	13	3,899	0,300	1,446	0,1431
Richtung * Zeit * Subjekt	169	35,054	0,207		
Weite * Zeit	26	4,060	0,156	1,117	0,3180
Weite * Zeit * Subjekt	338	47,235	0,140		
Richtung * Weite * Zeit	26	2,205	0,085	0,466	0,9891
Richtung * Weite * Zeit * Subjekt	338	61,460	0,182		

ANOVA für das erste Experiment mit einer Stimulationsintensität von 80 % der RMT, der Stimulationsrichtung PA und AP, den Pulsweiten 80 μs , 100 μs und 120 μs , $n = 14$. Nach Normalisierung der Messwerte zur zweiten *baseline* wurden die Variablen Richtung, Pulsweite (Weite), Zeit, sowie deren Kombination Richtung und Weite (Richtung * Weite), Richtung und Zeit (Richtung * Zeit), Pulsweite und Zeit (Weite * Zeit) und Richtung, Pulsweite und Zeit (Richtung * Weite * Zeit) auf ihre Signifikanz getestet, Signifikanzniveau: $p < 0,05$. Ein signifikanter Effekt ließ sich für die Richtung nachweisen.

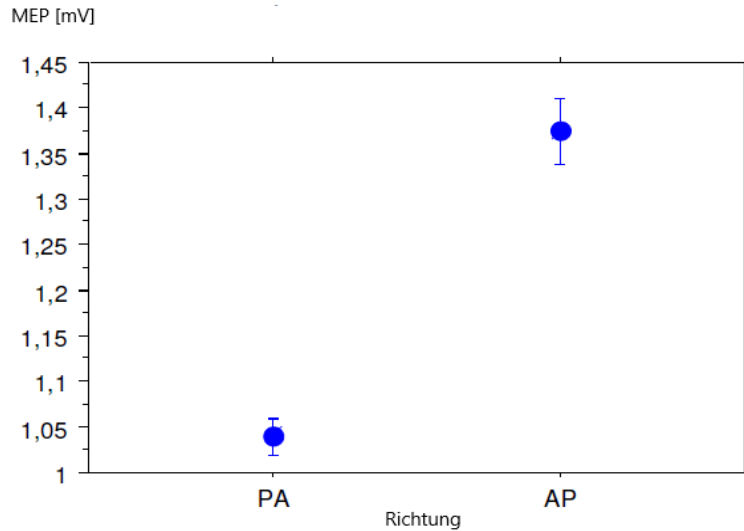


Abbildung 9: Experiment 1 (zweite *baseline*), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsrichtung. Dargestellt ist der Vergleich der Stromflussrichtungen PA und AP bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5-Hz-Stimulation, $n = 14$. Im Vergleich zur Betrachtung der ersten *baseline* (s. Abb. 4) ist die Differenz der Mittelwerte der MEPs aller Probanden zwischen der AP und PA Stromflussrichtung hier noch größer. Auf der x-Achse findet sich die verwendete Stromflussrichtung während der Intervention, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen, gemessen über den Zeitraum von d1 bis p30, normalisiert zu den letzten 25 Vormessungen (zweite *baseline*). Eine Stimulation mit einem AP gerichteten Strom ruft im Vergleich zur PA Richtung höhere MEPs hervor. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Im Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 9) für den Effekt der Richtung beträgt das mittlere MEP für die Stromflussrichtung AP 1,4 mV und für die Stromflussrichtung PA 1,05 mV.

Bezüglich der Pulsweite findet sich ein Mittel von 1,225 mV für eine Weite von 80 μs , für eine Pulsweite von 100 μs ein Mittel von 1,3 mV und für eine Weite von 120 μs ein Mittelwert von 1,1 mV (s. Abb. 10).

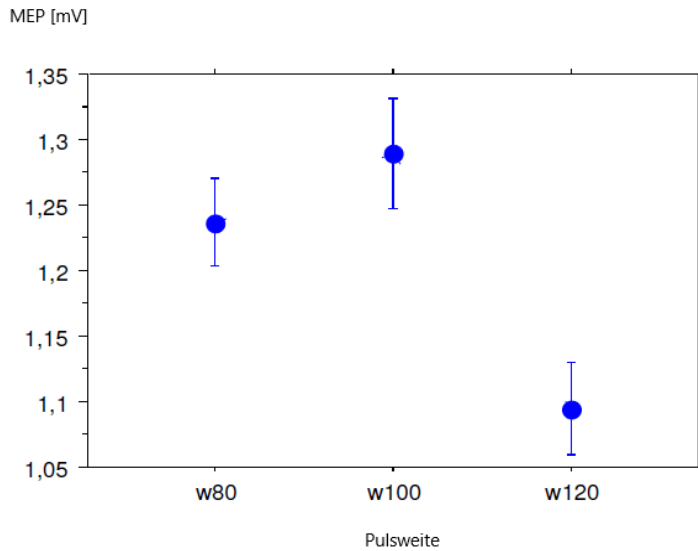


Abbildung 10: Experiment 1 (zweite *baseline*), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite. Dargestellt ist der Vergleich der untersuchten Pulsweiten bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5-Hz-Stimulation unter Verwendung einer zweiten *baseline*, $n = 14$. Die x-Achse zeigt die während der einzelnen Sitzungen verwendeten Weiten der zweiten Pulsphase (80 μs , 100 μs oder 120 μs) für die während der Intervention generierten Pulse, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5-Hz-rTMS Intervention mit 80 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen, gemessen über den Zeitraum von d1 bis p30, normalisiert zu den letzten 25 Vormessungen (zweite *baseline*). Die Verwendung einer Pulsweite von 80 μs bei der Stimulation ruft im Vergleich zu der Weite 120 μs höhere MEPs während der Nachmessungen hervor, die Stimulation mit der Pulsweite 100 μs ruft durchschnittlich die höchsten MEPs hervor. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Der zeitliche Verlauf der kortikalen Erregbarkeit stellt sich ebenfalls in einem Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 11) dar.

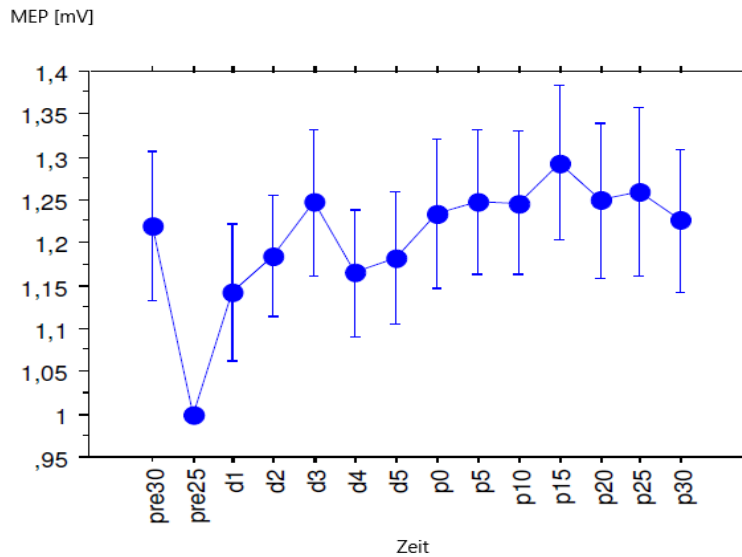


Abbildung 11: Experiment 1 (zweite *baseline*), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit, $n = 14$. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Größe der MEPs aller Probanden, insbesondere die Differenz der MEPs während der Vormessung (vergleiche pre25 und pre30). Auf der x-Achse finden sich die Zeitpunkte der Vormessungen (pre), die für eine zweite *baseline* (pre25) gesplittet sind, sowie die Zeitpunkte der Zwischenmessungen (d1 bis d5), in deren Pause die 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT stattfand und die Zeitpunkte der Nachmessungen p0 bis p30 mit dem magstim 200² Stimulator für alle Probanden, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden. Verglichen mit dem mittleren MEP der 25 letzten Pulsen (zweite *baseline*) der Vormessung (pre25) sind die mittleren MEPs der einzelnen Zeitpunkte deutlich höher als bei vergleichender Betrachtung der ersten 30 Pulse (pre30). Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Er ist dem zeitlichen Verlauf des Diagramms bei Betrachtung der ersten *baseline*, bestehend aus 55 MEPs (s. Abb. 8), ähnlich, weist jedoch höhere Werte auf. Das Maximum bei p15 beträgt 1,29 mV und das Minimum beim Zeitpunkt d1 1,14 mV. Die Messwerte steigen bis zu der dritten Zwischenmessung (d3) kontinuierlich auf 1,25 mV an. Nach dem vierten Stimulationsblock findet sich ein Wert von 1,16 mV (d4), welcher im weiteren Verlauf bis zum Maximum (p15) stetig ansteigt. Im Zeitraum von 15 bis 30 Minuten nach der Stimulation fallen die Werte auf 1,25 mV ab (p20). 30 Minuten nach der letzten Stimulation liegt der Mittelwert bei 1,23 mV. Das Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 12), welches den Effekt der Stromflussrichtung in zeitlicher Abhängigkeit, unabhängig von der Weite der stimulierenden Pulse, darstellt, gibt im Vergleich zur Betrachtung der ersten *baseline* (s. Abb. 7), zu erkennen, dass die Mittelwerte für eine AP gerichtete Stimulation in einem höheren Bereich liegen als die Werte der PA-Stromflussrichtung.

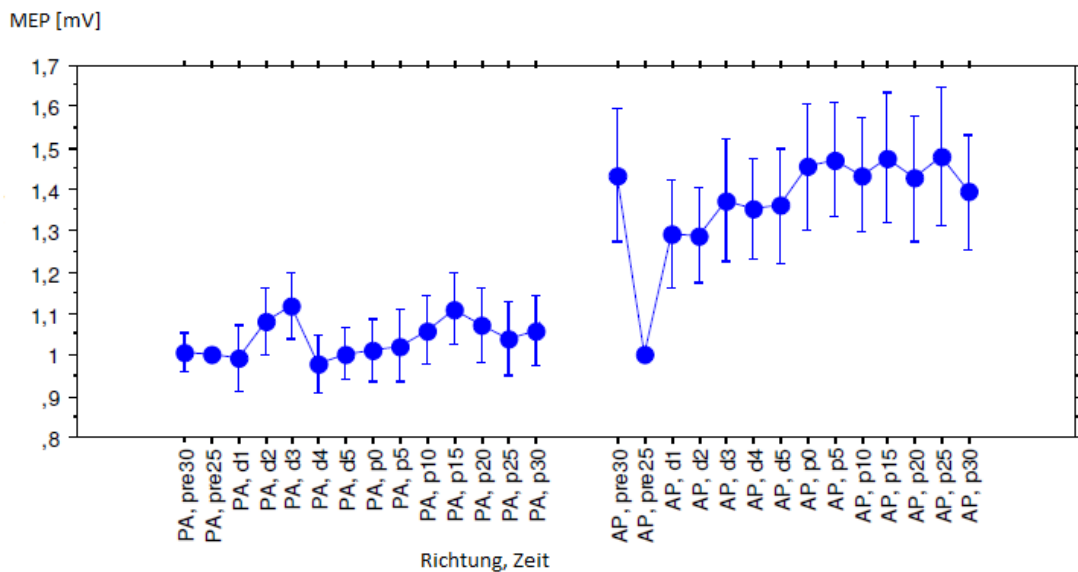


Abbildung 12: Experiment 1 (zweite *baseline*), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Richtung und Zeit, $n = 14$. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Höhe der MEPs aller Probanden und im Vergleich der Effekt der untersuchten Stromflussrichtungen PA und AP während des Protokolls. Zusätzlich zeigt sich die größere Differenz zwischen den ersten und letzten Pulsen der Vormessung (pre30 und pre25) für einen AP gerichteten Strom im Vergleich zur ähnlichen Höhe der mittleren MEPs der Vormessung (pre30 und pre25) für einen PA gerichteten Strom. Die x-Achse zeigt die verwendete Stromflussrichtung während der Intervention (PA oder AP) und die Zeitpunkte der Vormessungen (pre), die für eine zweite *baseline* (pre25) gesplittet sind, sowie die Zeitpunkte der Zwischenmessungen (d1 bis d5), in deren Pause die 5-Hz-rTMS-Intervention mit 80 % der RMT stattfand und die Zeitpunkte der Nachmessungen p0 bis p30 mit dem magstim 200² Stimulator, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden. Der zeitliche Verlauf der gemessenen MEPs zeigt für die Stromflussrichtung AP höhere Werte nach der Stimulation im Vergleich zu den Vormessungen. Die MEPs bei Anwendung der PA-Richtung zeigen geringere Differenzen zwischen den Messzeitpunkten. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Die Differenz der Werte zwischen Maximum (d3) und Vormessung (pre) beträgt für eine PA-Stimulation 0,12, die Betragsdifferenz zwischen Maximum (p15) und Vormessung (pre) bei einer AP Stimulation ist 0,48.

3.2 Effekte der cTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT (Experiment 2)

In der Tabelle 5 finden sich die Ergebnisse des zweiten Studienabschnitts. Die Stimulation hat in diesem Teil mit einer Intensität von 90 % der RMT stattgefunden.

Tabelle 5: ANOVA, Experiment 2

	DF	Quadrat- summe	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	P-Wert
Subjekt	14	31,645	2,260		
Weite	1	1,204	1,204	2,486	0,1372
Weite * Subjekt	14	6,783	0,485		
Zeit	12	3,766	0,314	1,825	0,0477
Zeit * Subjekt	168	28,893	0,172		
Weite * Zeit	12	1,657	0,138	0,905	0,5429
Weite * Zeit * Subjekt	168	25,616	0,152		

ANOVA für das zweite Experiment mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT, der Stimulationsrichtung AP, den Pulsweiten 80 μ s und 120 μ s, n = 15. Die Variablen Pulsweite (Weite), Zeit, sowie deren Kombination Pulsweite und Zeit (Weite * Zeit) wurden auf ihre Signifikanz getestet, Signifikanzniveau: $p < 0,05$. Ein signifikanter Effekt ließ sich für die Zeit nachweisen.

Die Pulsweite ($F = 2,486$, $p = 0,1372$) und die Kombination aus Pulsweite und Zeit ($F = 0,905$, $p = 0,5429$) zeigen keinen signifikanten Effekt. Im Kontrast besitzt die Zeit einen signifikanten Wert ($F = 1,825$, $p = 0,0477$).

Das Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 13) für den Effekt der Pulsweite zeigt einen Mittelwert von 1,18 mV für die Pulsphase von 80 μ s und ein Mittel von 1,29 mV für eine Weite von 120 μ s.

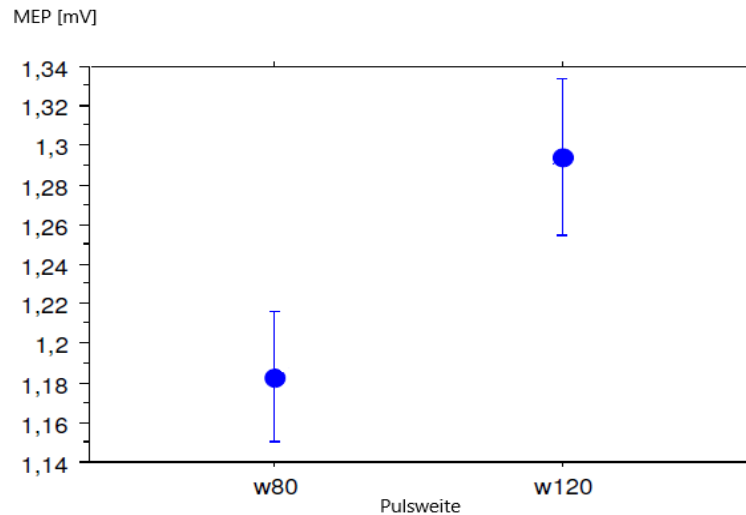


Abbildung 13: Experiment 2, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite. Dargestellt ist der Vergleich der untersuchten Pulsweiten bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5-Hz-Stimulation mit 90 % der RMT, $n = 15$. Die x-Achse zeigt die während der einzelnen Sitzungen verwendeten Weiten der zweiten Pulsphase (80 μ s oder 120 μ s) für die während der Intervention generierten Pulse, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5Hz-rTMS-Intervention mit 90 % der RMT und insgesamt 1200 Pulsen, gemessen über den Zeitraum von d1 bis p30. Die Verwendung einer Pulsweite von 120 μ s bei der Stimulation ruft im Vergleich zu der Weite 80 μ s höhere MEPs während der Nachmessungen hervor, Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Im Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt der Zeit (s. Abb. 14) findet sich ein Maximum von 1,39 mV 30 Minuten nach der letzten Stimulationsphase (p30) und ein Minimum von 1,15 mV bei der ersten Zwischenmessung (d1). Von diesem Zeitpunkt bis zum Zeitpunkt p5 (fünf Minuten nach der letzten Stimulationsphase) steigen die Messwerte auf 1,35 mV an. Im weiteren Verlauf sinken sie auf 1,23 mV (p15) ab und steigen im Anschluss bis zum Maximum (p30) an.

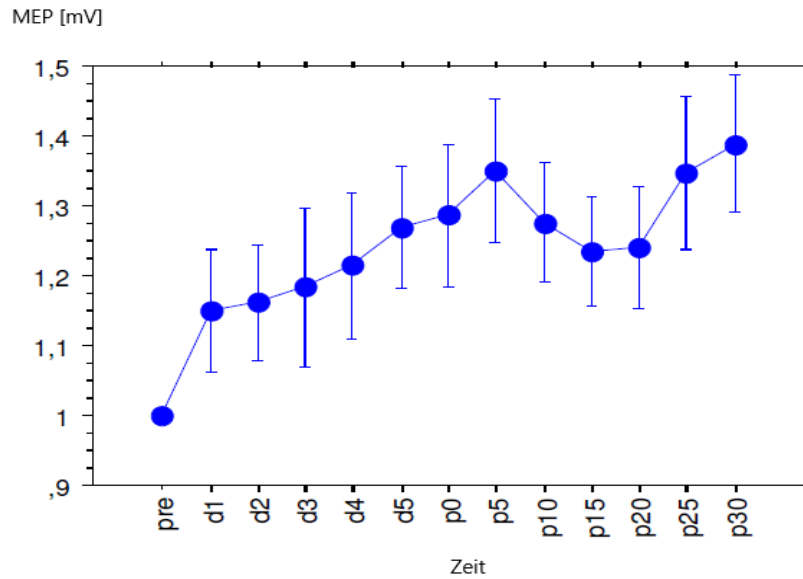


Abbildung 14: Experiment 2, Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Höhe der MEPs aller Probanden, unabhängig von der verwendeten Pulsweite, bei einer 5-Hz-Stimulation mit 90 % der RMT und einem AP gerichteten Stromfluss, $n = 15$. Auf der x-Achse finden sich die Zeitpunkte der Vormessungen (pre), der Zwischenmessungen (d1 bis d5), in deren Pause die 5-Hz-rTMS-Intervention mit 90 % der RMT stattfand und der Nachmessungen p0 bis p30 mit dem magstim 200² Stimulator, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden. Die mittleren MEPs steigen im Verlauf der Intervention bis 5 Minuten nach der Intervention (p5) und erreichen ein Maximum 30 Minuten nach der Intervention. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

3.2.1 T-Test, Signifikanz einzelner Zeitpunkte

Signifikant zeigten sich hierbei die Zeitpunkte d5 ($M = 1,27$; $SD = 0,42$, $t(14) = 2,49$, $p = 0,026$), 0 min ($M = 1,29$; $SD = 0,46$, $t(14) = 2,41$, $p = 0,03$), 5 min ($M = 1,35$; $SD = 0,46$, $t(14) = 2,97$, $p = 0,01$), 10 min ($M = 1,28$; $SD = 0,35$, $t(14) = 3,06$, $p = 0,008$), 15 min ($M = 1,23$; $SD = 0,35$, $t(14) = 2,58$, $p = 0,022$), 20 min ($M = 1,24$; $SD = 0,4$, $t(14) = 2,36$, $p = 0,034$), 25 min ($M = 1,35$; $SD = 0,47$, $t(14) = 2,90$, $p = 0,012$) und 30 min ($M = 1,39$; $SD = 0,35$, $t(14) = 4,29$, $p = 0,001$) für eine AP gerichtete Stimulation (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Experiment 2, Analyse der Signifikanz einzelner Zeitpunkte

T	DF	p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		N	Mittelwert	SD	
				Untere	Obere				
d1	1,789	14	0,095	0,15121	-0,03	0,3325	15	1,1512	0,3273
d2	1,552	14	0,143	0,16117	-0,0615	0,3838	15	1,1612	0,40208
d3	1,237	14	0,236	0,18404	-0,1351	0,5031	15	1,184	0,5762
d4	1,748	14	0,102	0,21431	-0,0486	0,4772	15	1,2143	0,47476
d5	2,494	14	0,026	0,26877	0,0376	0,4999	15	1,2688	0,41738
p0	2,407	14	0,03	0,28648	0,0312	0,5417	15	1,2865	0,46093
p5	2,965	14	0,01	0,34897	0,0965	0,6014	15	1,349	0,4559
p10	3,064	14	0,008	0,27587	0,0828	0,469	15	1,2759	0,34867
p15	2,58	14	0,022	0,23468	0,0396	0,4298	15	1,2347	0,35229
p20	2,355	14	0,034	0,24068	0,0215	0,4598	15	1,2407	0,39576
p25	2,901	14	0,012	0,3482	0,0908	0,6056	15	1,3482	0,4648
p30	4,294	14	0,001	0,38893	0,1947	0,5832	15	1,3889	0,35076

Analyse der Signifikanz einzelner Zeitpunkte bei einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT und einem AP-gerichteten Stromfluss, n = 15, Signifikanzniveau $p < 0,05$. Die Zeitpunkte der fünften Zwischenmessung (d5), der Nachmessung nach 0 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min und 30 min sind signifikant.

3.2.2 Datenanalyse in Bezug auf eine zweite baseline (Experiment 2)

Die Analyse der Daten unter Verwendung der zweiten *baseline* (s. Tab. 8) zeigt vergleichend eine höhere Signifikanz des Effektes der Zeit ($F = 2,447$, $p = 0,0044$). Der Effekt der Pulsweite ($F = 2,103$, $p = 0,1691$) und der Kombination aus Pulsweite und Zeit ($F = 1,043$, $p = 0,4128$) ist nicht signifikant.

Tabelle 7: Experiment 2 (zweite *baseline*), ANOVA

	DF	Quadrat- summe	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	P-Wert
Subjekt	14	34,6820	2,4770		
Weite	1	1,3620	1,3620	2,1030	0,1691
Weite * Subjekt	14	9,0670	0,6480		
Zeit	13	5,3840	0,4140	2,4470	0,0044
Zeit * Subjekt	182	30,8070	0,1690		
Weite * Zeit	13	1,9720	0,1520	1,0430	0,4128
Weite * Zeit * Subjekt	182	26,4820	0,1460		

ANOVA für das erste Experiment mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT, der Stimulationsrichtung AP, den Pulsweiten 80 μ s und 120 μ s, n = 15. Nach Normalisierung der Messwerte zur zweiten *baseline* wurden die Variablen Pulsweite (Weite), Zeit, sowie deren Kombination Pulsweite und Zeit (Weite * Zeit) auf ihre Signifikanz getestet, Signifikanzniveau: $p < 0,05$. Ein signifikanter Effekt ließ sich für die Zeit nachweisen.

Im Abhängigkeits-Liniendiagramm (s. Abb. 15) für den Effekt der Pulsweite findet sich ein Mittelwert von 1,16 mV für die Pulsphase von 80 μ s und ein Mittel von 1,28 für eine Weite von 120 μ s.

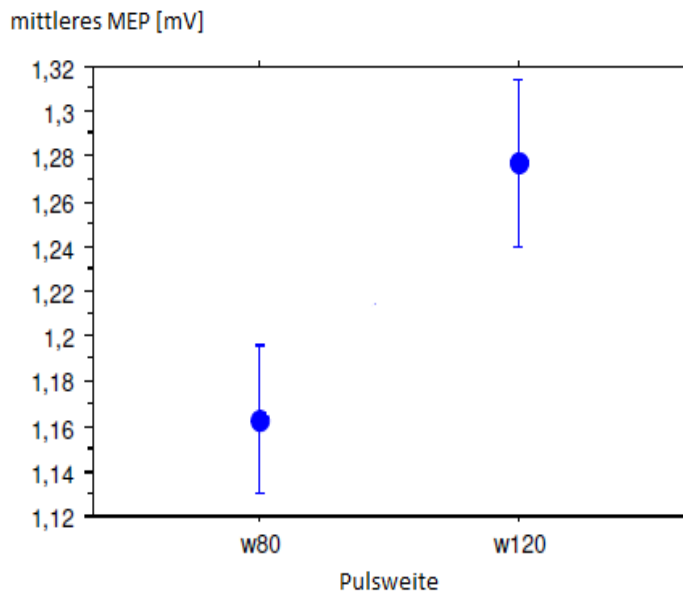


Abbildung 15: Experiment 2 (zweite *baseline*), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Pulsweite. Dargestellt ist der Vergleich der untersuchten Pulsweiten bezüglich ihres Effekts auf die Höhe der MEPs aller Probanden durch eine 5Hz-Stimulation mit 90 % der RMT, $n = 15$. Im Vergleich zur Betrachtung der ersten *baseline* (s. Abb. 13) ist die Differenz der Mittelwerte der MEPs aller Probanden zwischen einer Pulsweite von 80 μs und 120 μs hier noch größer. Die x-Achse zeigt die während der einzelnen Sitzungen verwendeten Weiten der zweiten Pulsphase (80 μs oder 120 μs) für die während der Intervention generierten Pulse, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden nach der 5-Hz-rTMS-Intervention mit 90 % der RMT, gemessen über den Zeitraum von d1 bis p30, normalisiert zu den letzten 25 Vormessungen (2. *baseline*). Die Verwendung einer Pulsweite von 120 μs bei der Stimulation ruft im Vergleich zu der Weite 80 μs höhere MEPs während der Nachmessungen hervor. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Der Verlauf des Abhängigkeit-Liniendiagramms für den Effekt der Zeit (s. Abb. 16) entspricht dem Verlauf des Diagramms bei Betrachtung der ersten *baseline* (s. Abb. 14). Das Maximum (p30) beträgt 1,38 mV, das Minimum beträgt 1,15 mV (d1).

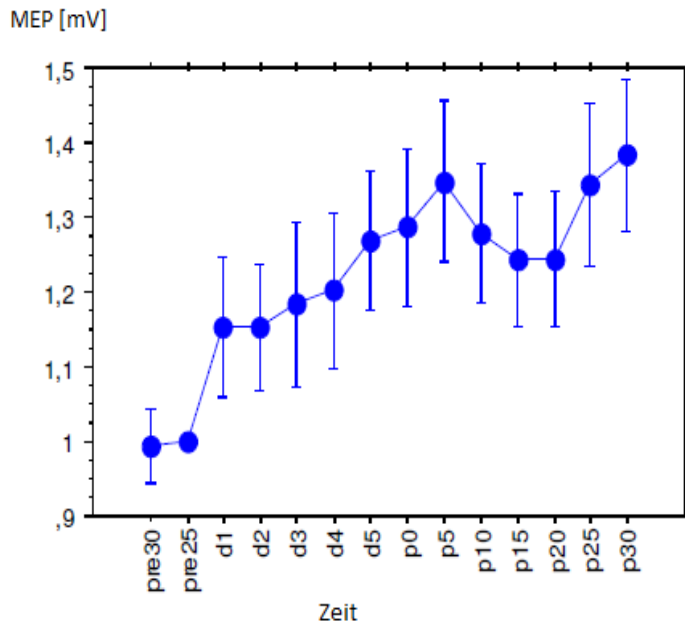


Abbildung 16: Experiment 2 (zweite *baseline*), Abhängigkeits-Liniendiagramm für den Effekt Zeit. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Höhe der MEPs aller Probanden während des Protokolls, $n = 15$. Die Größendifferenz der MEPs der beiden *baselines* (s. Abb. 14) ist für diesen Versuch im Vergleich zum Experiment 1 (s. Abb. 8 und Abb. 11) gering. Auf der x-Achse finden sich die Zeitpunkte der Vormessungen (pre), die für eine zweite *baseline* (pre25) gesplittet sind, sowie die Zeitpunkte der Zwischenmessungen (d1 bis d5), in deren Pause die 5-Hz-rTMS-Intervention mit 90 % der RMT stattfand und die Zeitpunkte der Nachmessungen p0 bis p30 mit dem magstim 200² Stimulator, y-Achse: mittleres MEP aller Probanden. Die mittleren MEPs steigen im Verlauf der Intervention bis 5 Minuten nach der Intervention (p5) und erreichen ein Maximum 30 Minuten nach der Intervention. Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

3.3 Ruhemotorschwellen

Weiterhin ist zu beobachten, dass die Ruhemotorschwellen bei einer AP gerichteten Stimulation höhere Werte besaßen als in der umgekehrten Richtung (s. Tab. 8 und Tab. 9).

Tabelle 8: Ruhemotorschwellen bei einer Stimulation mit PA-Stromflussrichtung

Pulsweite Richtung	60/80 µs				60/100 µs				60/120 µs			
	PA											
Pro- band	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	1-mV- Wert	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	1-mV- Wert	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	1-mV- Wert
1	39	25	45	24	41	24	48	21	42	21	50	21
2	27	18,5	31	17,5	26	17,5	30	15	28	15	31	15
3	25	15	30	15	25	15	30	14	27	14	32	14
4	28	22	38	17	28	17	34	15	28	15	38	15
5	45	31	53	28	51	28	56	28	51	28	58	28
6	40	28	46	24	38	24	46	22	41	22	47	22
7	40	32	48	30	45	30	56	19	38	19	50	19
8	38	29	47	25	40	25	46	23	41	23	49	23
9	31	24	37	20	33	20	36	19	33	19	40	19
10	35	23	40	21	34	21	44	19	34	19	41	19
11	34	26	40	23,5	38	23,5	45	18,5	33	18,5	40	18,5
12	38	27	57	22	38	22	55	21	39	21	47	21
13	33	23	40	20	33	20	39	17	34	17	40	17
14	35	26	41	23	34	23	41	21	36	21	40	21
Mittelwert	34,85714286	25	42,357143	36	22,14286	43,285714	36,07143	19,464286	43,071429	36,07143	19,464286	43,071429

Dargestellt sind die Ruhemotorschwellen der Probanden für das magstim200² TMS-Gerät (RMT [%MSO]), das cTMS-Gerät (cTMS RMT) und 1-mV-Wert unter Verwendung Pulsweiten 60/80 µs, 60/100 µs und 60/120 µs.

Tabelle 9: Ruhemotorschwellen bei einer Stimulation mit AP-Stromflussrichtung

		60/80 µs				60/100 µs				60/120 µs			
Pulsweite													
Richtung		AP											
Pro- band	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	RMT [%MSO]	cTMS RMT	1-mV- Wert	
1	40	33	48	39	25	43	38	24	43				
2	28	24	33	26	22	31	27	19	32				
3	25	23	31	26	21	31	26	20	31				
4	26	25	36	29	24	41	28	20	42				
5	43	35	52	42	30	50	43	29	52				
6	44	36	50	40	31	47	40	28	47				
7	39	30	48	40	26	52	36	24	50				
8	40	32	47	40	31	46	36	27	45				
9	32	30	38	33	25	36	33	19	36				
10	34	29	41	35	24	42	33	23	44				
11	34	30	41	36	29	43	33	25	39				
12	39	32	47	38	32	48	38	30	57				
13	32	28	39	33	25	39	34	24	41				
14	34	32	41	33	27	40	35	24	41				
Mittelwert	35	29,928571	42,285714	35	26,571429	42,071429	34,28571429	24	42,8571429				

Dargestellt sind die Ruhemotorschwellen der Probanden für das magstim200² TMS-Gerät (RMT [% MSO]), das cTMS-Gerät (cTMS RMT) und 1-mV-Wert unter Verwendung d weiten 60/80 µs, 60/100 µs und 60/120 µs.

Für eine Pulsweite von 60/80 μs betrug die Ruhemotorschwelle der Probanden durchschnittlich 24,96 mV bei einem von posterior nach anterior gerichteten Stromfluss. Dieselbe Pulsweite wies bei einer AP-Stimulation im Durchschnitt eine Ruhemotorschwelle von 29,93 mV auf. Für die Stimulation mit einer Pulsweite von 60/100 μs ergaben sich Werte (PA zu AP) von 22,14 mV zu 26,57 mV und für die Pulsweite von 60/120 μs betragen die Werte 19,46 mV zu 24 mV (PA zu AP). Bei Betrachtung der durchschnittlichen Ruhemotorschwellen, unabhängig von der Richtung der Stimulation, (s. Tab. 8 und Tab. 9) findet sich, dass außerdem eine weitere Pulsweite mit einer geringeren Ruhemotorschwelle einher ging.

4 Diskussion

Nach einer 5-Hz-cTMS des primär motorischen Kortex mit einer Intensität von 90 % der RMT, einem AP gerichteten Stromfluss und Unterbrechungen während der Stimulation kann ein erhöhtes kortikales Erregbarkeitslevel für den Zeitraum der Nachuntersuchung nachgewiesen werden. Die Verwendung breiterer Pulsweiten (63/120 μ s) verglichen mit schmaleren Pulsweiten (60/80 μ s) zeigt einen Trend, ein höheres Erregbarkeitsniveau innerhalb des Messzeitraums hervorzurufen (s. Abb. 13). Dies deutet darauf hin, dass eine größere Menge an Energie Axone besser erregt und damit vermutlich länger anhaltende Änderungen kortikaler Erregbarkeit bewirkt.

Dem Design dieser Studie liegen die Forschungsergebnisse von Rothkegel und Kollegen zugrunde. Es ist bereits bekannt, dass Änderungen der Stromflussrichtung oder Unterbrechungen während einer 5-Hz-repetitiven TMS die Richtung der Nacheffekte beeinflussen (Rothkegel et al. 2010). In der genannten Studie rief eine 5-Hz-Stimulation mit Unterbrechungen eine vorübergehend höhere Erregbarkeit des primär motorischen Kortex hervor. Von diesem Ausgangspunkt war das Ziel der jetzigen Studie herauszufinden, ob weitere Pulsweiten bei einer 5-Hz-cTMS mit Unterbrechungen höhere kortikale Erregbarkeitslevel hervorrufen. Die daraus folgende Erkenntnis kann womöglich therapeutischen Nutzen aufweisen, insbesondere für die Behandlung pharmakoresistenter Depressionen.

Um die Ergebnisse zu interpretieren, wird die Höhe der Amplituden in der EMG als Korrelat für die kortikale Erregbarkeit angesehen (Groppa et al. 2012, S. 864).

Die Auswertung unter Verwendung der zweiten *baseline* wurde mit der Intention vorgenommen, die Aussagekraft der Messwerte zu stärken. Eine mögliche Erklärung für die geringeren p-Werte bei der Betrachtung einer zweiten *baseline* ist die Anspannung der Probanden zu Beginn der Sitzung. Dieser Störfaktor beeinflusst die aufgezeichneten MEPs der Vormessung. Daher kann es sinnvoll sein, die Probanden mit einigen Impulsen zu stimulieren bevor die Aufzeichnungen begonnen werden, um sie an die Situation zu gewöhnen und ihre Erwartungshaltung, welche möglicherweise mit einem erhöhten Erregungszustand einhergeht, zu minimieren (Groppa et al. 2012, S. 867). In der Studie von Rothkegel und Kollegen (2010) wurden keine Testpulse appliziert, die *baseline* besteht aus zwei Blöcken von 15 TMS Pulsen.

4.1 5-Hz-cTMS mit einer Stimulationsintensität von 80 % der RMT

Die Haupteffekte „Richtung“, „Pulsweite“ und „Zeit“ des ersten Teils der Studie sind nicht signifikant. Zudem konnte keine signifikante Interaktion zwischen den Effekten nachgewiesen werden.

4.1.1 Haupteffekt „Richtung“

Die Trends zeigten, dass eine Stimulation, die einen AP gerichteten Stromfluss im Gehirn erzeugt, eine stärkere Vergrößerung der Amplituden bewirkt als die Stimulationsrichtung PA (s. Abb. 4). Dies legt eine höhere Effektivität der AP Stimulation nahe. Bei Betrachtung der zweiten *baseline* zeigt die Variable „Richtung“ einen signifikanten p-Wert (s. Tab. 4). Dies legt ebenfalls einen existierenden Effekt nahe.

4.1.2 Haupteffekt „Pulsweite“

Weiterhin zeigt sich, dass eine Stimulation mit einer Pulsweite von 80 μ s, unabhängig von der Stimulationsrichtung, im Vergleich zu den Pulsweiten 100 μ s und 120 μ s am ehesten dem Erregbarkeitslevel förderlich wirkt (s. Abb. 5). Die Auswertung bei Verwendung der zweiten *baseline* zeigt, dass im Trend die mittlere Pulsweite von 100 μ s die größte Erregbarkeitsmaximierung hervorruft. Dies erschwert es einer der Pulsweiten die höchste Effektivität zuzuordnen. Die geringste Effektivität scheint jedoch die Pulsweite von 120 μ s zu besitzen.

4.1.3 Haupteffekt „Zeit“

Der Haupteffekt „Zeit“ wurde ebenfalls nicht als signifikant getestet. Das bedeutet, dass kein signifikanter Effekt auf die kortikale Erregbarkeit durch eine 5-Hz-cTMS mit einer Intensität von 80 % der RMT für den Messzeitraum gezeigt werden konnte. Ungeachtet der Pulsweite und der Stimulationsrichtung scheint die Stimulation am ehesten einen fördernden Effekt auf die kortikale Erregbarkeit zu haben (s. Abb. 8). Die Ergebnisse der ANOVA bei Verwendung der zweiten *baseline* bekräftigen diese Ergebnisse (s. Tab. 4).

4.1.4 Interaktion der Effekte „Pulsweite“ und „Zeit“

Es konnte keine signifikante Interaktion zwischen den Haupteffekten „Pulsweite“ und „Zeit“ festgestellt werden (s. Tab. 5).

4.1.5 Interaktion der Effekte „Richtung“ und „Zeit“

Weiterhin zeigte die Kombination aus den Faktoren „Richtung“ und „Zeit“ keinen signifikanten Effekt. Die graphische Darstellung legt jedoch eine mögliche höhere Effektivität der

Stimulationsrichtung AP über den Messzeitraum hinweg nahe im Vergleich zur PA-Stimulation (s. Abb. 7). Die Auswertung der Ergebnisse mit Verwendung der zweiten *baseline* bekräftigen diese Annahme (s. Abb. 12).

4.1.6 Interaktion der Effekte „Pulsweite“ und „Richtung“

Auch eine signifikante Interaktion der Haupteffekte „Pulsweite“ und „Richtung“ konnte nicht beobachtet werden (s. Tab. 5). Den förderlichsten Effekt auf die kortikale Erregbarkeit scheinen sowohl für ein AP- als auch für eine PA-Stimulation die kürzeste Pulsweite (80 μs) zu haben (s. Abb. 6). Bei Betrachtung der PA-Stromflussrichtung scheint eine Pulsweite von 120 μs sogar eine Inhibition zu bewirken (s. Abb. 6), was sich in der Verringerung der MEP Amplituden widerspiegelt.

4.1.7 Bedeutung der Ergebnisse für die Fragestellung

Für die anfängliche Fragestellung bedeuten diese Ergebnisse, dass

1. Nicht nachgewiesen werden konnte, dass eine 5-Hz-Stimulation mit einer Intensität von 80 % der RMT und Unterbrechungen unter Verwendung von weiteren Pulsweiten effektiver ist als die Stimulation mit kürzeren Pulsweiten.
2. Die erzeugte kortikale Stromflussrichtung AP möglicherweise effektiver für eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit ist im Vergleich zur PA-Stromflussrichtung.
3. Eine Stimulation mit Pulsen der Weite 80 μs , 100 μs und 120 μs keine signifikante Veränderung der kortikalen Erregbarkeit hervorruft. Im Trend zeigt die Stimulation mit einer Pulsweite von 80 μs für den Zeitraum der Messungen jedoch den höchsten Effekt (s. Abb. 5).
4. Die untersuchten Pulsweiten zeigten unabhängig von der Stimulationsrichtung über den Zeitraum der Nachmessungen hinweg alle einen erregungsfördernden Trend (s. Abb. 5).
5. Ein therapeutischer Effekt aufgrund der fehlenden Signifikanz der Messwerte nicht vorausgesagt werden kann.

Weiterhin ergibt sich aus dem ersten Teil der Studie aufgrund der nichtsignifikanten Ergebnisse folgende neue Frage:

Ist die Stimulation mit einer Intensität von 80 % der RMT zu gering, um signifikante Effekte zu erzeugen, bzw. bewirkt die Verwendung einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT ein signifikantes Ergebnis?

4.2 5-Hz-cTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT

Aufgrund des höheren Effekts durch eine AP-Stimulation (s. Abb. 9) liegt der Fokus im zweiten Experiment auf der Richtung AP. Untersucht wurden weiterhin die bereits im ersten Experiment verwendete größte und kleinste Pulsweite von 60/80 μ s und 63/120 μ s, um den Effekt der Pulsweite zu betrachten. Zudem wurde unter der Annahme, dass eine höhere Intensität einen deutlicheren Effekt zeigt, für das zweite Experiment eine Intensität von 90 % der RMT gewählt. Es liegen bereits Studien vor, die diese Annahme unterstützen. So fand etwa Harms (2008, S. 35) heraus, dass bei einer niederfrequenten Stimulation eine höhere Intensität effektiver ist als eine niedrige, unterschwellige Intensität. Getestet wurden die Haupteffekte „Zeit“ und „Pulsweite“. Es konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen den Haupteffekten nachgewiesen werden.

4.2.1 Haupteffekt „Zeit“

Der Haupteffekt „Zeit“ zeigte für die 5-Hz-cTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT einen signifikanten p-Wert (s. Tab. 5). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Stimulation im Zeitraum der Messungen förderlich auf das kortikale Erregbarkeitsniveau wirkt (s. Abb. 14). Dies beschrieben Rothkegel und Kollegen (2010) ebenfalls. Außerdem konnten die Ergebnisse (s. Tab. 5) durch die Betrachtung der zweiten *baseline* in ihrer Aussage bekräftigt werden (s. Tab. 7).

4.2.2 Haupteffekt „Pulsweite“

Der Haupteffekt „Pulsweite“ war nicht signifikant (s. Tab. 5). Auch bei Verwendung der zweiten *baseline* für die Analyse zeigte sich kein signifikanter p-Wert (s. Tab. 8). Bezüglich der Fragestellung für den zweiten Teil der Studie zeigen die Ergebnisse, dass eine AP gerichtete 5-Hz-Stimulation des primär motorischen Kortex mit Pulsen der Weite 63/120 μ s wahrscheinlich zu einem höheren Erregbarkeitslevel im Vergleich zu kürzeren Pulsen von 60/80 μ s führen (s. Abb. 13). Dies soll im Folgenden weiterhin diskutiert werden.

4.3 Limitationen

Die Effektstärke der Variablen dieser Studie kann durch unterschiedliche Faktoren herabgesetzt werden. So ist eine punktuelle Stimulation am *hotspot* des Probanden und die

wiederholte Stimulation während der Intervention an derselben Stelle durch MRT-gestützte Verfahren, die eine Kartierung unterschiedlicher Hirnregionen erlauben, präziser möglich. Außerdem ist die Aussagekraft der Studie begrenzt, weil Faktoren, welche das Protokoll nicht beinhaltet und nicht getestet wurden, die Ergebnisse beeinflussen können. Es ist bereits bekannt, dass Frauen abhängig vom Tag ihres Menstruationszyklus auf 5-Hz-cTMS reagieren und somit eine Abhängigkeit von ihrem Östrogenspiegel existieren könnte, weil dieses Hormon kortikale spannungsgesteuerte Natriumkanäle beeinflusst (Ridding und Rothwell 2007, S. 562).

Die Zahl untersuchter Probanden steht mit der Größe der Probandenkollektive vorheriger Studien in Übereinstimmung, so z.B. der Studie von Rothkegel und Kollegen (2010, S. 427). Mit einem größeren Probandenkollektiv könnte der untersuchte Effekt der Intervention deutlicher sichtbar sein. Die beobachteten Trends weisen somit auf das Vorhandensein eines Effekts hin, obwohl ein Teil der genannten Variablen nicht als signifikant nachgewiesen wurde.

4.4 Bedeutung des Faktors „Intensität“

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Intensität von 80 % der RMT bei einer 5-Hz-Stimulation zu gering ist, um signifikante Effekte zu erzeugen (s. Tab. 3). Bei der Applikation der 5-Hz-cTMS mit einer Intensität von 90 % der RMT konnte hingegen ein signifikantes Ergebnis produziert werden (s. Tab. 5).

Die Muskelzuckungen, die eine Stimulation bei überschwelligen Intensitäten nach sich zieht, stellen eine eingehende sensorische Information für den Kortex dar, was vermutlich seine Antwort auf nachfolgende Pulse für einen kurzen Zeitraum verändert (Ridding und Rothwell 2007, S. 561). Bekanntlich werden Axone mit einem größeren Durchmesser bei geringeren Intensitäten stimuliert (Rossi et al. 2009, S. 2012), was eine annähernd selektive Stimulation der Zielneurone durch die Verwendung niedriger Intensitäten ermöglicht. Außerdem ist die Stimulation für die Probanden mit hohen Intensitäten zunehmend unangenehm und birgt ein Risiko für das Auslösen eines epileptischen Anfalls (Paulus 2017, S. 210). Bestimmte Intensitäten und Frequenzen dürfen deswegen nicht überschritten werden. Bei Stimulation mit einer Intensität von 100 % der Motorschwelle bei 5 Hz gilt lediglich eine Stimulation mit bis zu 50 Pulsen als sicher (Chen et al. 1997, S. 240).

Die Stimulation mit einer niedrigeren Intensität (80 % der RMT) zeigt hingegen keine signifikante Änderung der kortikalen Erregbarkeit (s. Tab. 3).

Zu den bekannten Nebenwirkungen durch TMS zählen epileptische Anfälle, Synkopen, lokaler Schmerz an der Kopfhaut, Kopfschmerzen und Unwohlsein (Rossi et al. 2021, S. 271). Die Wahrscheinlichkeit mittels hochfrequenter überschwelliger rTMS einen epileptischen Anfall bei einem gesunden Probanden zu induzieren, liegt bei weniger als 1 %. Änderungen der Hörwahrnehmung, des TSH- und Laktatspiegels werden als möglich beschrieben und lokaler Schmerz tritt häufig auf (Rossi et al. 2009, S. 2016; 2021, S. 271). Dies macht es erforderlich, Probanden bzw. Patienten während und nach der Anwendung von TMS in Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen zu beobachten.

4.5 Interpretation der Ruhemotorschwellen

Es bestätigt sich, dass die Ruhemotorschwellen bei einer AP-Stimulation einen höheren Wert besitzen (s. Tab. 8 und Tab. 9). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass diese Stromflussrichtung zur Hyperpolarisation der Somata und einer Depolarisation der Dendriten der Neurone im vorderen Bereich des Sulcus Centralis führt, die für die Induktion einer Neuroplastizität geeignet sind (Sommer et al. 2013). Eine PA-Stimulation führt hingegen zur Depolarisation der Somata und geht mit geringeren Ruhemotorschwellen einher (Sommer et al. 2013). Die weiteste Pulsweite ging mit der geringsten Ruhemotorschwelle einher (s. Tab. 9). Hierauf weist bereits D’Ostilio hin (2016, S. 680). Die höhere totale Pulsenergie eines breiteren Pulses kann eine mögliche Erklärung dafür sein (Modugno et al. 2001, S. 453–459). Ein weiterer Grund für die Variabilität der RMT zwischen den Probanden ist eine genetische Disposition (Wassermann 2002, S. 1165–1171) und die Dicke des Schädelknochens (Stokes et al. 2007, S. 1617–1625), der die Eindringtiefe des Magnetfelds umgekehrt proportional zur Dicke verringert. Auch die Dichte und Zahl der Neurone spielen dabei eine wichtige Rolle (Groppa et al. 2012, S. 871). Letztlich zeigen die Messwerte der RMT unter gesunden Probanden, unabhängig von Alter und Geschlecht, eine Normalverteilung (Wassermann 2002, S. 1165–1171).

4.6 Bedeutung des Parameters „Pulsweite“ für die 5-Hz-cTMS

Die Ergebnisse des ersten und zweiten Studienabschnitts stehen bezüglich des Effekts der Pulsweite im Widerspruch zueinander. Während im ersten Studienabschnitt im Trend die höchste Effektstärke für die Stimulation mit einer Pulsweite von 60/80 μ s erkennbar war,

scheinen die Ergebnisse des zweiten Experiments zu zeigen, dass eine weitere Pulsweite von 63/120 μs bei der Applikation von 5-Hz-cTMS effektiver ist, wobei in keinem der beiden Experimente eine Signifikanz für den Parameter „Pulsweite“ nachgewiesen werden konnte. Diese widersprüchlichen Ergebnisse sind am ehesten natürlich durch die niedrigere Stimulationsintensität (80 % der RMT) im ersten Experiment. Für das zweite Experiment, dessen Protokoll hingegen die Stimulation mit einer Intensität von 90 % der RMT beinhaltet, konnte eine Signifikanz für den Haupteffekt „Zeit“ nachgewiesen werden. Sind die Ergebnisse des ersten Experiments also aufgrund zu geringer Stimulationsintensität vernachlässigbar, rücken die Ergebnisse des zweiten Experiments in den Fokus, die einen erregungsfördernden Effekt der 5-Hz-cTMS nachweisen konnten (s. Abb. 14). Es steht weiterhin zur Diskussion, ob die ausgewählte Pulsweite das kortikale Erregbarkeitsniveau nach einer Stimulation modifizieren kann. Mittels des zweiten Teils dieser Studie wurde herausgefunden, dass die Stimulation mit weiteren Pulsweiten im Trend effektiver ist als die Stimulation mit kürzeren Pulsen (s. Abb. 13). Eine mögliche Erklärung ist, dass weitere Pulse eine höhere totale Energie besitzen (Peterchev et al. 2013, S. 1368). Dies wird bei grafischer Betrachtung des Integrals der Pulswellen verständlich (s. Abb. 1). Die Fläche unterhalb des Graphen, also die Energie, eines weiteren Pulses ist größer als die eines kürzeren Pulses. Myelinisierte Axone besitzen aufgrund ihres größeren Durchmessers im Vergleich zu Dendriten einen geringeren Schwellenwert (Pashut et al. 2011, S. 6). Dendriten sind nicht myelinisiert und kleiner, deswegen besitzen sie höhere Schwellenwerte (Aberra et al. 2018, S. 13). Es erfordert mehr Energie, folglich weitere Pulse, um sie zu aktivieren. Eine Verwendung der höheren Pulsweite während des Versuchs könnte letztlich effektiver sein, weil Dendriten aktiviert werden können, welche in der Lage sind über einen längeren Zeitraum eine stärkere Antwort zu geben im Vergleich zur Stimulation eines Axons (Lee und Fried 2017, S. 9).

4.7 *Ausblick und klinische Bedeutung der 5-Hz-cTMS*

In Bezug auf die Fragestellung stellte sich letztlich heraus, dass eine 5-Hz-cTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMT innerhalb des Messzeitraums von 30 Minuten zu einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit führen kann und dass diese Stimulation mit AP-gerichteten Impulsen, die eine Weite von 63/120 μs besitzen, wahrscheinlich zu einem höheren Erregbarkeitsniveau führt als die Stimulation mit Impulsen mit der kürzeren Pulsweite von 60/80 μs . Für die praktische Anwendung der cTMS ist dabei von Vorteil, dass weitere Pulsweiten mit einer geringeren RMT einhergehen (s. Tab. 8 und Tab. 9). Die

Erhitzung der Spule, sowie die Reizung der Kopfhaut der Probanden, findet somit in einem geringeren Maß statt als bei Stimulation mit geringeren Pulsweiten. Weil der totale Betrag der Stimulationsintensität geringer ist, ist auch das Risiko einen epileptischen Anfall auszulösen minimiert.

Weiterhin stellen sich durch die dargelegten Ergebnisse der Studie neue Fragen. Die Erhitzung der Spule kann zwar durch die Verwendung weiterer Pulsweiten minimiert werden, begrenzt jedoch die Anwendung der TMS, insbesondere bei intensiver Stimulation mit einer hohen wirkungsvollen Intensität von 90 % der RMT. Die RMT besitzt zudem für den womöglich effektiveren anterior-posterior gerichteten Stromfluss im Vergleich zu einer PA Stimulation höhere Werte. Ist kein adäquates Kühlsystem vorhanden, schaltet sich das TMS Gerät automatisch aus, was eine Behandlung mehrerer Patienten im klinischen Kontext erschwert. Eine therapeutische Relevanz der Studie für Patienten mit pharmakoresistenten Depressionen steht aus verschiedenen Gründen in Frage. Zum einen handelt es sich in dieser Studie um gesunde Probanden, die, im Gegensatz zu Patienten mit einer depressiven Störung, vermutlich keine Störung der Signalübertragung durch die Transmitter im zentralen Nervensystem besitzen. Eine gleichzeitige pharmakologische Behandlung kann die Effekte der Stimulation beeinflussen (Ridding und Rothwell 2007, S. 562) und Nacheffekte selektieren (Paulus 2017, S. 202).

Für eine Behandlung depressiver Patienten durch eine Stimulation fronto-parietaler Hirnareale werden jetzt schon höhere Intensitäten genutzt (z.B. 120 % der RMT). Eine hochfrequente Stimulation des linken präfrontalen Kortex kann bei bipolaren Depressionen selten transiente akute Hypomanie auslösen (Rossi et al. 2021, S. 290). Die Stimulation depressiver Patienten kann des Weiteren zu Stimmungsschwankungen führen (Rossi et al. 2009, S. 290). Für eine Besserung des Gesundheitszustandes bei Depressionen ist zudem eine über Monate anhaltende Veränderung der synaptischen Signalwege interessant. Mit dieser Studie wurden lediglich Veränderungen über einen 30-minütigen Zeitraum untersucht. Um zu verstehen wie TMS therapeutisch wirksam sein kann, schlagen Ridding und Rothwell (2007, S. 563–564) vor, dass das Gehirn durch eine Stimulation zu seinen eigenen Reparaturmechanismen angeregt wird, was wiederholte Sitzungen für eine erfolgreiche dauerhafte Therapie notwendig macht. Diese Idee der Wirkung von TMS auf das Gehirn nennen sie *interaction model*, welches dem *repair model* gegenübersteht. Das *Repair-Modell* impliziert, dass durch eine Erkrankung ein Ungleichgewicht der Aktivität des Gehirns entsteht,

welches durch TMS ausgeglichen werden kann. Eine Symptomfreiheit könne sodann nur existieren, solange das Gleichgewicht aufrechterhalten wird. Dass rTMS eine solche permanente Änderung der kortikalen Aktivität induzieren oder aufrechterhalten kann, sei bislang nicht bekannt. rTMS solle demnach nicht als Substitut für eine verloren gegangene Funktion angesehen werden (Ridding und Rothwell 2007, S. 563). Jedoch können Patienten möglicherweise von TMS profitieren, auch wenn Unsicherheiten bezüglich der Wirkungsweise transkranieller Stimulation bestehen (Ridding und Rothwell 2007, S. 559). In einigen Ländern findet TMS als Therapieform für therapieresistente Depressionen bereits Anwendung (Voineskos et al. 2020, S. 225). Es ist wünschenswert die TMS in Zukunft als Therapieform für depressive Störungen genauso etablieren zu können wie sie bereits eine wichtige Rolle in der medizinischen Diagnostik und Schmerztherapie einnimmt, nicht zuletzt, um die Nebenwirkungen durch Psychopharmaka oder elektrokonvulsiver Therapie (Downar et al. 2016, S. 1175) zu vermeiden.

5 Zusammenfassung

Untersucht wurde der Einfluss der Pulsweite auf die Richtung der Änderung des Erregbarkeitslevels bei transkranieller Magnetstimulation des primär motorischen Motorkortex.

Die Vormessungen umfassten die Bestimmung des *hotspots* und der RMTs der Probanden, sowie die Aufzeichnung von 55 MEPs. Die Stimulation mit dem cTMS Gerät während der Intervention fand mit einer Frequenz von 5 Hz statt. Insgesamt wurden 1200 Pulse in sechs Blöcken appliziert, in deren Pausen Zwischenmessungen mittels eines Magstim Stimulators vorgenommen wurden. Die Nachmessungen erfolgten über einen Zeitraum von 30 Minuten. 14 gesunde Probanden nahmen am ersten Teil der Studie teil. In diesem Teil wurden die Pulsweiten 60/80 μ s, 60/100 μ s und 60/120 μ s in Kombination mit der Stromflussrichtung PA oder AP untersucht. Die Stimulationsintensität betrug 80 % der RMT. Die Analysen zeigten keine signifikanten Effekte. Im Vergleich erschien die Anwendung eines AP gerichteten Stromflusses effizienter als eine PA Stimulation. Die fehlende Signifikanz der Effekte legte nahe, dass die Stimulationsintensität von 80 % der RMT nicht ausreicht.

Am zweiten Teil der Studie nahmen 15 gesunde Probanden teil. Die Vormessungen, Interventionen und Nachmessungen fanden in ihrem Ablauf wie im ersten Studienabschnitt statt. Die untersuchten Pulse besaßen eine Weite von 60/80 μ s und 63/120 μ s. Die Stromflussrichtung AP fand hierbei Anwendung, sowie eine Stimulationsintensität von 90 % der RMT und eine Frequenz von 5 Hz. Die Analysen zeigten einen signifikanten Effekt der Zeit. Die Verwendung der Pulsweite 63/120 μ s zeigte einen höheren Effekt als die Pulsweite 60/80 μ s. Dieser Effekt konnte nicht als signifikant nachgewiesen werden.

Bezüglich der eingangs formulierten Fragestellung konnte nicht festgestellt werden, dass eine weitere Pulsweite bei transkranieller Magnetstimulation des primär motorischen Kortex nach dem hier angewandten Protokoll zu höherer anhaltender kortikaler Erregbarkeit führt als die Stimulation mit kürzeren Pulsen. Es zeichnete sich jedoch ein Trend ab, der vermuten lässt, dass die Stimulation mit weiteren Pulsweiten effektiver ist. Unter Ausschaltung der Störfaktoren lassen sich womöglich signifikante Ergebnisse produzieren. Somit kann eine weitere Pulsweite unter Anwendung einer 5-Hz-Stimulation für die Therapie depressiver Störungen möglicherweise zu einem größeren Therapieerfolg führen als die Verwendung kürzerer Pulsweiten.

Letztlich stellt eine Intensität von 90 % der RMT ein Limit für die 5-Hz-TMS am Motorkortex dar, weil noch höhere Stimulationsintensitäten mit einem Risiko provozierten epileptischer Anfälle und exzessiven Spulenerhitzung einhergehen, wohingegen eine geringere Intensität von 80 % der RMT keine signifikanten Effekte hervorruft.

TMS stellt als Therapieoption eine Herausforderung dar, weil eine präzise Stimulation für eine Therapie notwendig, jedoch aufgrund von Unterschieden der Gewebsleitfähigkeiten (Yang et al. 2006, S. 6470–6472), der Erregungsausbreitung im Liquor (Groppa et al. 2012, S. 860) und interindividuellen Unterschieden (Rossi et al. 2021, S. 277) schwierig zu erreichen ist. Diese Gegebenheiten machen vermutlich ein individuelles *brain modeling* vor einer therapeutischen Stimulation erforderlich (Rossi et al. 2009, S. 2013; 2021, S. 277). Tägliche Stimulationen in einem Zeitraum von vier bis sechs Wochen sind das Minimum, um einen anhaltenden therapeutischen Effekt zu erzielen (Downar et al. 2016, S. 1177). Diese Hindernisse sollte einer weiteren Forschung auf dem Gebiet der TMS, insbesondere im therapeutischen Interesse, nicht im Wege stehen.

6 Literaturverzeichnis

- Aberra AS, Peterchev AV, Grill WM (2018): Biophysically realistic neuron models for simulation of cortical stimulation. *J Neural Eng* 15, 1–36
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 325, 1106–1107
- Berlit P, Kühne D, Meyring S, Strehlow K, Bauer J (Hrsg.): *Klinische Neurologie*. Springer, Berlin 1999
- Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105, 415–421
- Conrad B, Bischoff C, Benecke R (Hrsg.): *Das EMG-Buch: Antworten auf alle Fragen zu Methodik und Befundinterpretation; 25 Tabellen*. Thieme, Stuttgart 1998
- D’Ostilio K, Goetz SM, Hannah R, Ciocca M, Chieffo R, Chen JCA, Peterchev AV, Rothwell JC (2016): Effect of coil orientation on strength-duration time constant and I-wave activation with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 127, 675–683
- Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ (2016): Repetitive transcranial magnetic stimulation: an emerging treatment for medication-resistant depression. *CMAJ* 188, 1175–1177
- Goetz SM, Truong CN, Gerhofer MG, Peterchev AV, Herzog HG, Weyh T (2013): Analysis and optimization of pulse dynamics for magnetic stimulation. *PLoS One* 8, 1–12
- Goetz SM, Luber B, Lisanby SH, Murphy DLK, Kozyrkov IC, Grill WM, Peterchev AV (2016): Enhancement of Neuromodulation with Novel Pulse Shapes Generated by Controllable Pulse Parameter Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimul* 9, 39–47
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, et al. (2012): A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 123, 858–882
- Harms J: *Einfluss von Stimulationsintensität und Spulencharakteristik auf die Effektivität niederfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS)*. Med. Diss. Göttingen 2008
- Lazzaro VD, 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
- Lee SW, Fried SI (2017): Enhanced control of cortical pyramidal neurons with micromagnetic stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 25, 1–24

- Lenz M, Vlachos A (2016): Releasing the cortical brake by non-invasive electromagnetic stimulation? rTMS induces LTD of GABAergic neurotransmission. *Front Neural Circuits* 10, 1–9
- Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ (1993): Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol* 460, 201–219
- Malenka RC, Bear MF (2004): LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron* 44, 5–21
- Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, Rothwell JC (2001): Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 140, 453–459
- Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bülow P, Rijntjes M (1999): Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 122, 1781–1790
- Pashut T, Wolfus S, Friedman A, Lavidor M, Bar-Gad I, Yeshurun Y, Korngreen A (2011): Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons. *PLoS Comput Biol* 7, 1–18
- Paulus W (2017): Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen. *eNeuroforum* 20, 202–211
- Paulus W (2015): Unter Strom. <https://www.spektrum.de/magazin/hirnforschung-transkranielle-hirnstimulation/1341142>; Zugriff am 18.09.2019
- Peterchev AV, Jalinous R, Lisanby SH (2008): A Transcranial Magnetic Stimulator Inducing Near-Rectangular Pulses With Controllable Pulse Width (cTMS). *IEEE Trans Biomed Eng* 55, 257–266
- Peterchev AV, Murphy DL, Lisanby SH (2011): Repetitive transcranial magnetic stimulator with controllable pulse parameters. *J Neural Eng* 8, 036016
- Peterchev AV, Goetz SM, Westin GG, Luber B, Lisanby SH (2013): Pulse width dependence of motor threshold and input–output curve characterized with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 124, 1364–1372
- Peterchev AV, D’Ostilio K, Rothwell JC, Murphy DL (2014): Controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulator with enhanced circuit topology and pulse shaping. *J Neural Eng* 11, 056023
- Ridding MC, Rothwell JC (2007): Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 8, 559–567
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120, 2008–2039
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, Carpenter LL, Cincotta M, Chen R, Daskalakis JD et al. (2021): Safety and recommendations for TMS use

in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 132, 269–306

- Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD (1991): Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 567, 111–119
- Rothkegel H, Sommer M, Paulus W (2010): Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects. *Clin Neurophysiol* 121, 426–430
- Schäfers A (2020): Gehirn und Lernen - Plastizität. <https://www.gehirnlernen.de/gehirn/plasti-zit%C3%A4t/>; Zugriff am 17.02.2020
- Shirota Y, Sommer M, Paulus W (2016): Strength-duration relationship in paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) and its implications for repetitive TMS. *Brain Stimul* 9, 755–761
- Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, Paulus W (2006): Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 117, 838–844
- Sommer M, Norden C, Schmack L, Rothkegel H, Lang N, Paulus W (2013): Opposite Optimal Current Flow Directions for Induction of Neuroplasticity and Excitation Threshold in the Human Motor Cortex. *Brain Stimul* 6, 363–370
- Stephani C, Paulus W, Sommer M (2016): The effect of current flow direction on motor hot spot allocation by transcranial magnetic stimulation. *Physiol Rep* 4, 1–12
- Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, Mattingley JB (2007): Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 118, 1617–1625
- Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM (2020): Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16, 221–234
- Wassermann EM (2002): Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 113, 1165–1171
- Yang S, Xu G, Wang L, Chen Y, Wu H, Li Y, Yang Q: 3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2006*, 6469–6472
- Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M (2005): Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-Coil. *Clin Neurophysiol* 116, 775–779

