

Aus der Klinik für Neurologie  
(Univ.-Prof. Dr. med. M. Bähr)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung der sprechbezogenen  
Veränderungen der Erregbarkeit im  
primären Motorkortex bei Stotternden  
und Kontrollprobanden mittels  
transkranieller Magnetstimulation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Anna Sophia Elfers**

aus

Ibbenbüren

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück  
Referent/in: Prof. Dr. med. M. Sommer  
Ko-Referent/in: PD Dr. N. E. Neef  
Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 10.02.2025

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Untersuchung der sprechbezogenen Veränderungen der Erregbarkeit im primären Motorkortex bei Stotternden und Kontrollprobanden mittels transkranieller Magnetstimulation" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung .....	1
1.1 Definition von Stottern.....	1
1.2 Epidemiologische Daten .....	2
1.3 Ätiologie.....	3
1.3.1 Genetik.....	3
1.3.2 Neuropathophysiologie/Pharmakologie.....	4
1.3.3 Anatomie der Sprechmotorik.....	5
1.3.4 Neuroimaging .....	10
1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	13
1.4.1 Technische Grundlagen .....	13
1.4.2 Neurophysiologische Grundlagen.....	14
1.4.3 Doppelpuls-TMS .....	19
1.4.4 TMS und die linguale Muskulatur .....	22
1.4.5 TMS bei Stotternden (AWS) .....	22
1.5 Ziel der Untersuchung.....	24
1.5.1 Hypothesen .....	24
2 Material und Methoden .....	26
2.1 Versuchsteilnehmer.....	26
2.1.1 Allgemeine Einschlusskriterien .....	26
2.1.2 Allgemeine Kontraindikationen für die Teilnahme an der Studie.....	26
2.1.3 Abbruchkriterien.....	27
2.1.4 Oldfield Handedness Inventory .....	28
2.1.5 Bestimmung der Stotterschwere mittels SSI-Score.....	28

2.1.6	Patientengruppe .....	29
2.1.7	Kontrollgruppe.....	29
2.2	Versuchsaufbau .....	30
2.2.1	Transkranielle Magnetstimulation (TMS) .....	30
2.2.2	Verbale Stimuli und Sprechaufgabe .....	35
2.2.3	EMG.....	36
2.2.4	Sprachaufnahme.....	37
2.3	Versuchsdurchführung .....	37
2.4	Datenanalyse .....	38
2.4.1	Primäre Zielgrößen .....	38
2.4.2	Sekundäre Zielgrößen .....	39
2.4.3	Allgemeine Vorbereitungen.....	39
2.4.4	Deskriptive Statistik.....	41
2.4.5	Peak-to-Peak-Amplitude.....	41
2.4.6	Prüfung der Hypothese 1: Modulation der MEP-Amplituden nach Einzelpuls in der Sprechvorbereitung .....	42
2.4.7	Prüfung der Hypothesen 2 - 3: Modulation der MEP-Amplituden nach Doppelpuls in der Sprechvorbereitung.....	42
2.4.8	Prüfung der Hypothese 4: Modulation der MEP-Amplituden nach Doppelpuls in Ruhe .....	45
2.4.9	Lineare Korrelationsanalyse .....	45
2.4.10	Aktive Motorschwelle und Testreizintensität .....	45
2.4.11	Reaktionszeit.....	45
2.4.12	Grundaktivität im EMG .....	46
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Deskriptive Statistik: Stotternde vs. Flüssigsprechende .....	47
3.2	Primäre Zielgrößen.....	49

3.2.1	Hypothese 1: Unkonditionierte, relative MEP-Amplituden in der Sprechvorbereitung.....	50
3.2.2	Hypothesen 2 und 3: Konditionierte, relative MEP-Amplituden in der Sprechvorbereitung.....	52
3.2.3	Hypothese 4: Konditionierte, relative MEP-Amplituden im Ruhezustand ...	55
3.2.4	Lineare Korrelationsanalyse .....	55
3.3	Sekundäre Zielgrößen .....	56
3.3.1	Aktive Motorschwelle, Testreizintensität .....	56
3.3.2	Reaktionszeiten .....	56
3.3.3	Grundaktivität im EMG .....	57
4	Diskussion .....	59
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	59
4.1.1	Hypothesen 1-3 .....	59
4.1.2	Hypothese 4 .....	60
4.1.3	Lineare Korrelationsanalyse .....	61
4.1.4	Sonstige Analysen.....	61
4.2	Kritische Auseinandersetzung mit der Analyse .....	62
4.3	Kritischer Vergleich der Studienergebnisse.....	64
4.4	Einordnung der Ergebnisse .....	66
4.4.1	Von Motivation zu Aktion.....	66
4.4.2	Sprechbezogene Bewegungsplanung/GODIVA.....	68
4.4.3	Einfluss der Basalganglienschleifen auf die kortikale Erregbarkeit.....	71
4.4.4	Stottern, Dystonie und Morbus Parkinson.....	72
4.4.5	Funktionelle Konnektivität zwischen Motorkortex und Basalganglien bei Stotternden.....	75
4.4.6	Einfluss der prämotorischen Regionen auf den motorischen Output .....	75
4.4.7	Ereigniskorrelierte Potentiale .....	76
4.4.8	Ereigniskorrelierte EEG-Oszillationen .....	81

4.4.9	Weitere Perspektiven in der neurophysiologischen Forschung.....	82
4.5	Limitationen .....	83
4.6	Zusammenfassung.....	86
5	Literatur .....	88

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Neuroanatomie der Sprechmotorik.....	8
Abbildung 2: Aufbau des Experiments.....	36
Abbildung 3: Aufzeichnung der MEPs.....	40
Abbildung 4: Exemplarische Modulation der MEPs.....	49
Abbildung 5: Relative MEP-Amplituden nach TMS-Einzelpuls.....	51
Abbildung 6: Relative kontralaterale MEP-Amplituden nach TMS-Doppelpuls.....	53
Abbildung 7: Relative ipsilaterale MEP-Amplituden nach TMS-Doppelpuls.....	54
Abbildung 8: Korrelation der SICI und Stottern.....	55
Abbildung 9: Latenz zwischen MEP und Sprechbeginn.....	56
Abbildung 10: Reaktionszeit.....	57
Abbildung 11: EMG-Grundaktivität.....	58
Abbildung 12: Schema des GODIVA-Modells.....	70

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Auflistung der Versuchsbedingungen.....	34
Tabelle 2: Übersicht Stotternde (AWS) versus Flüssigsprechende (FS).....	48



## Abkürzungsverzeichnis

AP	Aktionspotential
a.p.	Anterior-posterior
APA	American Psychiatric Association, Amerikanische psychiatrische Gesellschaft
AWS	<i>Adults who stutter</i> , Stotternde Teilnehmer
BA	Brodmann-Areal
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BG	Basalganglien
BGTC	Basalganglien-Thalamus-Cortex
BP	Bereitschaftspotential
CS	<i>conditioning stimulus</i> , konditionierender Stimulus
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
DGPP	Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie
DP	Doppelpuls
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> , Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyographie
EFCS	<i>Extreme fiber capsule system</i> , Äußerstes Faser-Kapsel-System
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
ER	Einzelreiz
ERD	Ereigniskorrelierte Desynchronisation
ERS	Ereigniskorrelierte Synchronisation
FA	<i>Fasciculus arcuatus</i>
FAT	<i>Frontal aslant tract</i> , frontaler schräger Trakt
FOP	Frontales Operculum
FS	<i>Fluent speakers</i> , Flüssigsprechende Kontrollprobanden
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, aktuelle Ausgabe
ICF	<i>intracortical facilitation</i> , intrakortikale Fazilitation
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Inter-stimulus intervall, Intervall zwischen den Doppelpulsen

GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GODIVA	<i>Gradient Order Directions into Velocities of Articulators</i>
l.m.	Lateral-medial
M1	Primärer Motorkortex
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MOC	<i>Motor Output Cells</i>
MPC	<i>Motor Plan Cells</i>
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MSO	<i>Maximum stimulator output</i> , maximale Stimulatorleistung
MT	<i>motor threshold</i> , aktive Motorschwelle
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
P2	Exzitatorische kleine Pyramidenzellen der Kortexschicht II
P3	Exzitatorische kleine Pyramidenzellen der Kortexschicht III
P5	Große Pyramidenzellen der Kortexschicht V
p.a.	Posterior-anterior
PMA	<i>Premotor Area</i> , prämotorischer Kortex
rTMS	Repetitive TMS
SD	Standardabweichung
SICI	<i>Short-interval intracortical inhibition</i> , intrakortikale Inhibition nach kurzem Interstimulusintervall
SLF	Superiorer longitudinaler Fasciculus
SMA	<i>Supplementary motor area</i> , supplementärmotorischer Kortex
SSI	<i>Stuttering Severity Instrument</i>
SSM	<i>Speech Sound Map</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> , Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
STG	Superiorer temporaler Gyrus
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TMS-l.m.:	TMS mit lateral-medial-ausgerichteter Spule
TMS-p.a.:	TMS mit posterior-anterior-ausgerichteter Spule
TS	<i>test stimulus</i> , Teststimulus

FU	<i>Fasciculus uncinatus</i>
VMAT-2	<i>vesicular monoamine transporter 2</i> , vesikulärer Monoamintransporter-2
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition von Stottern

Stottern bezeichnet eine weltweit auftretende Störung der Sprechflüssigkeit, die sich der willkürlichen Kontrolle entzieht. Es tritt typischerweise zu Beginn eines Wortes bzw. einer Silbe auf (Craig-McQuaide et al. 2014). Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) erfasst Stottern im Kapitel unter Psychische und Verhaltensstörungen mit Beginn in der Kindheit bzw. im Jugendalter:

„F98.5 Stottern [Stammeln]: Hierbei ist das Sprechen durch häufige Wiederholung oder Dehnung von Lauten, Silben oder Wörtern, oder durch häufiges Zögern und Innehalten, das den rhythmischen Sprechfluss unterbricht, gekennzeichnet. Es soll als Störung nur klassifiziert werden, wenn die Sprechflüssigkeit deutlich beeinträchtigt ist.“ (BfArM 2023)

Die 2016 veröffentlichte S3-Leitlinie ersetzt den ebenfalls gängigen Begriff idiopathisches Stottern durch „originäres neurogenes nichtsyndromales Stottern“ (DGPP 2016). Der in der Leitlinie empfohlene neue Terminus wird der Tatsache gerecht, dass sich in wissenschaftlichen Studien zur Ätiologie des Stotterns zunehmend Belege für zentralnervöse Ursachen finden. Auf diese Ergebnisse wird in der folgenden Einleitung zusammenfassend eingegangen.

Die Begriffsänderung ergänzt die ICD-10-Definition weiterhin um eine differenzierte Beschreibung von stottertypischen Unflüssigkeiten, welche nicht zur normalen Sprachentwicklung gehören. Hierzu zählen Wiederholungen von Lauten, Silben oder einsilbigen Worten, Lautdehnungen, Wortunterbrechungen im Sinne von gefüllten oder stillen Pausen und Blockierungen. Zudem wird eine mögliche Begleitsymptomatik genannt, die sowohl vegetative, als auch motorische und emotionale Reaktionen umfasst (DGPP 2016): Es können beispielsweise fakultativ nicht-kommunikative Mitbewegungen bis hin zu Spasmen/Tics in den Bereichen der Mimik, des Kopfes, des Rumpfes oder der Extremitäten (Gordon 2002; Mulligan et al. 2003; Riva-Posse et al. 2008), eine Veränderung der Sprechatmung und qualitative Veränderungen wie Änderung der Lautstärke, der Tonhöhe oder ein Tremor beim Sprechen auftreten. Als Copingstrategie wird bei einigen Betroffenen ein Flucht-, ein sprachliches (im Sinne von Umschreiben) sowie situatives Vermeideverhalten beschrieben (DGPP 2016). Sprechsituationen werden zunehmend gefürchtet (Prasse und Kikano 2008). Diese Angst –

bis hin zum Auftreten von sozialer Phobie (Iverach und Rapee 2014) – kann zu Einschränkungen der sozialen Teilhabe und der beruflichen Tätigkeit führen und somit die Lebensqualität negativ beeinflussen (Yaruss 2010). Jene Auswirkungen wurden daher sogar in der aktuellen Version des Diagnostischen und Statistischen Manuals (DSM-5) der amerikanischen psychiatrischen Fachgesellschaft (American Psychiatric Association) (APA 2013) als Diagnosekriterium mit aufgenommen. Weitere sozioemotionale Folgen können negative Emotionen wie Frustration, Scham, Wut und innere Anspannung sein (DGPP 2016). Stottern im Erwachsenenalter wurde mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert (Koedoot et al. 2011). Folgende Bedingungen verbessern bei vielen Betroffenen die Symptomatik: Sprechen mithilfe eines Metronoms, Singen sowie Lesen im Chor (Alm 2004; Ingham et al. 2006).

Im Gegensatz zum Stottern treten normale Sprechunflüssigkeiten auch bei gesunden Kindern und Erwachsenen auf, wobei Kinder davon häufiger betroffen sind. Dazu gehören Wiederholungen von einzelnen Wörtern oder Satzteilen, Revisionen, vereinzelt auftretende Pausen und Einschübe sowie das Verwenden von Floskeln (Tumanova et al. 2014). Die vorliegende Studie bezieht sich gemäß der WHO-Definition auf das in der Kindheit erworbene Stottern. Differentialdiagnostisch sind hiervon insbesondere andere Störungsbilder bzw. Erkrankungen wie das Poltern (BfArM 2023), das neurogen erworbene Stottern aufgrund von akuter oder chronischer zerebraler Schädigung (z.B. nach Apoplex, Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgischen Eingriffen etc.) oder das psychogene Stottern (im Rahmen einer psychiatrischen Grunderkrankung oder eines akuten psychischen Traumas) abzugrenzen (DGPP 2016).

## **1.2 Epidemiologische Daten**

Die Lebenszeitinzidenz beträgt je nach untersuchter Subpopulation zwischen 5 % und 8,8 % (Felsenfeld et al. 2000; Yairi und Ambrose 2013; Perez und Stoeckle 2016). Die Inzidenz bei Kindern im Alter von vier Jahren beträgt bis zu 11,2 % (Reilly et al. 2013). Die Symptomatik beginnt typischerweise zwischen dem zweiten bis fünften Lebensjahr (Bloodstein 2006) bzw. dem zweitem bis vierten Lebensjahr (Reilly et al. 2013). Stottern tritt frühestens mit 18 Lebensmonaten auf, wobei der durchschnittliche Beginn in der Literatur durchschnittlich mit 33 Monaten angegeben wird (Yairi und Ambrose 2013). In der Regel kommt es erst

beim Verwenden von Zwei-Wort-Sätzen zu Stottern (Bloodstein 2006). Die Prävalenz hingegen beträgt circa 1 % der kindlichen und jugendlichen Bevölkerung (Bloodstein und Bernstein Ratner 2008) und bei den Erwachsenen ca. 0,8 % für Männer und 0,2 % für Frauen (Craig und Tran 2005). Ursächlich für die Differenz zwischen Inzidenz und Prävalenz ist eine natürliche Remissionsrate von 70-94 % (Craig et al. 2002; Månsson 2005). Stottern nimmt in der Regel innerhalb von drei bis vier Jahren nach Symptombeginn ab, also meist bis zum 8. Lebensjahr (Yairi und Ambrose 2013). Das Geschlechterverhältnis des kindlichen Stotterns beträgt 1,6 männlich zu 1 weiblich (Månsson 2000). Da bei Mädchen häufiger eine Remission auftritt (Dworzynski et al. 2007)), nimmt es auf circa vier zu eins (männlich zu weiblich) bis zum jungen Erwachsenenalter zu (Yairi und Ambrose 2013) und gleicht sich mit zunehmenden Alter wieder aneinander an (1,4:1) (Bloodstein und Bernstein Ratner 2008; (Craig und Tran 2005).

### **1.3 Ätiologie**

Eine flüssige Artikulation erfordert die Koordinierung vieler verschiedener Muskelgruppen. Es ist daher eine kontinuierliche Interaktion zwischen auditorischen, somatosensorischen und motorischen neuronalen Systemen erforderlich (DGPP 2016). Die Komplexität der Sprechproduktion erschwert die Ursachenforschung. Als allgemein anerkannt gilt die These, dass Stottern multifaktoriell bedingt ist (Gordon 2002).

Die bisher vorliegenden Erkenntnisse legen die Aussage nahe, dass zwischen Stotternden und Flüssigsprechenden Unterschiede sowohl in der Struktur als auch in der Funktion von motorischen Systemen, welche an der Vorbereitung, Ausführung und an der Kontrolle von motorischen Aktionen beteiligt sind, bestehen. Diese Unterschiede scheinen sich insbesondere auf sprechrelevante Areale zu beziehen (Busan et al. 2017).

Der nachfolgende Abschnitt gibt einen Überblick über bisherige Forschungsergebnisse aus Genetik, bildgebenden Verfahren und neuropathophysiologischen Untersuchungen.

#### **1.3.1 Genetik**

Nach näherer Betrachtung der epidemiologischen Erhebungen fällt eine familiäre Disposition für das Auftreten von Stottern auf: 30-60 % der erwachsenen Stotternden (Adults Who Stutter, AWS) geben eine familiäre Häufung an, wohingegen durchschnittlich nur 10 % der

Flüssigsprechenden (Fluent Speakers, FS) die Inzidenz von Stottern in ihrer Familie bestätigen (Kraft und Yairi 2011). Wenn ein Zwilling von monozygoten Zwillingen stottert, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 90 %, dass auch der andere Zwilling betroffen ist. Bei dizygoten Zwillingen wiederum besteht nur noch ein Risiko von 20 % für den zweiten Zwilling, falls der Erste stottert (Gordon 2002). Das große Maß an Vererblichkeit wurde bereits durch einige Zwillingsstudien bestätigt (Howie 1981; Andrews et al. 1991; Felsenfeld et al. 2000; Ooki 2005; Dworzynski et al. 2007; Fagnani et al. 2011; Kraft und Yairi 2011). Es muss sich jedoch um komplexe genetische Ursachen handeln (Fisher 2010). Die hohen, aber nicht vollständigen Konkordanzraten lassen die Vermutung zu, dass auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit, die Persistenz oder Remission haben (Dworzynski et al. 2007; Kraft und Yairi 2011). Durch molekulargenetische Untersuchungen konnten einige Loci, die mit Stottern assoziiert sind, identifiziert werden: auf den Chromosomen 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 18 und 21 (Shugart et al. 2004; Riaz et al. 2005; Suresh et al. 2006; Wittke-Thompson et al. 2007; Kang et al. 2010; Kraft und Yairi 2011). Zuletzt wurden zunehmend Mutationen in Genen, die in intrazelluläre Transportvorgänge involviert sind (Frigerio-Domingues und Drayna 2017), gezeigt: z.B. im lysosomalen Stoffwechsel (*NAGPA*, *GNPTAB*, *GNPTG*) (Kang et al. 2010; Raza et al. 2016) sowie im *DRD2*-Gen, welches für den D2-Dopaminrezeptor des ZNS kodiert (Lan et al. 2009). Zusammenfassend scheint es sich um eine polygenetische, multifaktorielle Erkrankung zu handeln.

### **1.3.2 Neuropathophysiologie/Pharmakologie**

Auf Ebene des Neurotransmitterstoffwechsels wurden bei AWS ebenfalls diverse Besonderheiten nachgewiesen: Nachdem sich bei AWS u.a. in subkortikalen Strukturen eine vermehrte präsynaptische Aufnahme von Dopamin zeigte, wurde eine Hyperaktivität des dopaminergen Systems postuliert (Wu et al. 1997).

Dopamin-2-Rezeptor-Blocker (z.B. Olanzapin, Ziprasidon, Asenapin, Lurasidon) reduzieren Stottern nachweislich (Maguire et al. 2004; Maguire et al. 2011; Shaygannejad et al. 2013; Charoensook und Maguire 2017; Munjal et al. 2018). Zu den neuesten Therapieansätzen gehören ein Dopamin-1-Rezeptor-Antagonist (Ecopipam) (Maguire et al. 2019) sowie VMAT-2-Inhibitoren (vesicular monoamine transporter 2, vesikulärer Monoamintransporter-2), welche die Synthese und die Freigabe von Dopamin in den synaptischen Spalt reduzieren (Valbenazin, Deutetrabenazin) (Maguire et al. 2020).

Nach Therapie mit Paroxetin (ein Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, SSRI) wird eine Verbesserung des Stotterns bzw. der assoziierten Mitbewegungen beschrieben (Boldrini et al. 2003; Busan et al. 2009). Die Wirkung beruht mutmaßlich auf einem indirekten antidopaminergen Effekt. Eine Interaktion zwischen dem serotonergen und dopaminergen Stoffwechsel wird vor allem im supplementärmotorischen Kortex (Supplementary motor area, SMA) beschrieben (Craig-McQuaide et al. 2014).

Neben Studien, welche untersuchen, ob eine Substanz die Stottersymptomatik verbessert, existieren auch solche, die analysieren, ob ein Wirkstoff Stottern auslösen kann.

Zu diesen Substanzen gehört Theophyllin (Movsessian 2005). Es handelt sich um einen Adenosin-Rezeptor-Antagonisten, welcher einerseits Gamma-Aminobuttersäure-(GABA)-Rezeptoren hemmt und andererseits die dopaminerge Signaltransduktion verstärkt. Die Autoren schlussfolgern, dass Stottern aus einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission entsteht.

Insgesamt ergeben die bisher existierenden pharmakologischen Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine einheitliche, bei allen AWS wirksame Therapie. Somit lassen sie wiederum keine Aussage zu einer eindeutigen Ursache zu. Möglicherweise müssen verschiedene Subtypen unter den AWS unterschieden werden (Alm 2004).

Zusammenfassend zeigen bisher nur die antidopaminergen Therapien eine relevante, effektive Reduktion der Stottersymptomatik (Maguire et al. 2020). Keine der genannten Substanzen ist jedoch bisher für die Indikation Stottern zugelassen.

### **1.3.3 Anatomie der Sprechmotorik**

Zu den im engeren Sinn motorisch aktiven Arealen gehören der primär motorische Kortex (M1) im Gyrus praecentralis (Brodmann Areal (BA) 4) und der rostral lateral hiervon gelegene prämotorische und rostral medial gelegene sekundär-motorische Kortex (BA 6, BA 8). Die BA 6 teilt sich in den medial gelegenen supplementär-motorischen Kortex (supplementary motor area, SMA) sowie in den lateral gelegenen prämotorischen Kortex (premotor area, PMA) auf (Chouinard und Paus 2006). Diese sind dem Motorkortex vorgeschaltet.

Die SMA erhält vorwiegend dopaminergen Input von den Basalganglien via Thalamus. Sie scheint besonders an der Durchführung von erstens selbst-initiierten Bewegungen beteiligt zu sein, die nicht von extern getriggert werden, und zweitens von komplexen Bewegungen



und Bewegungsabfolgen: die SMA interagiert mit den Basalganglien, um die zeitliche Abfolge von Bewegungselementen zu organisieren. Mit dem linken posterioren Gyrus frontalis inferior interagiert die linke (prä-) SMA via frontalen schrägen Trakt (frontal aslant tract, FAT) (Dick et al. 2014).

Die PMA erhält vorwiegend cerebelläre Informationen und ist hingegen in extern getriggerte Bewegungen involviert (Strick 1985; Cunnington et al. 1996).

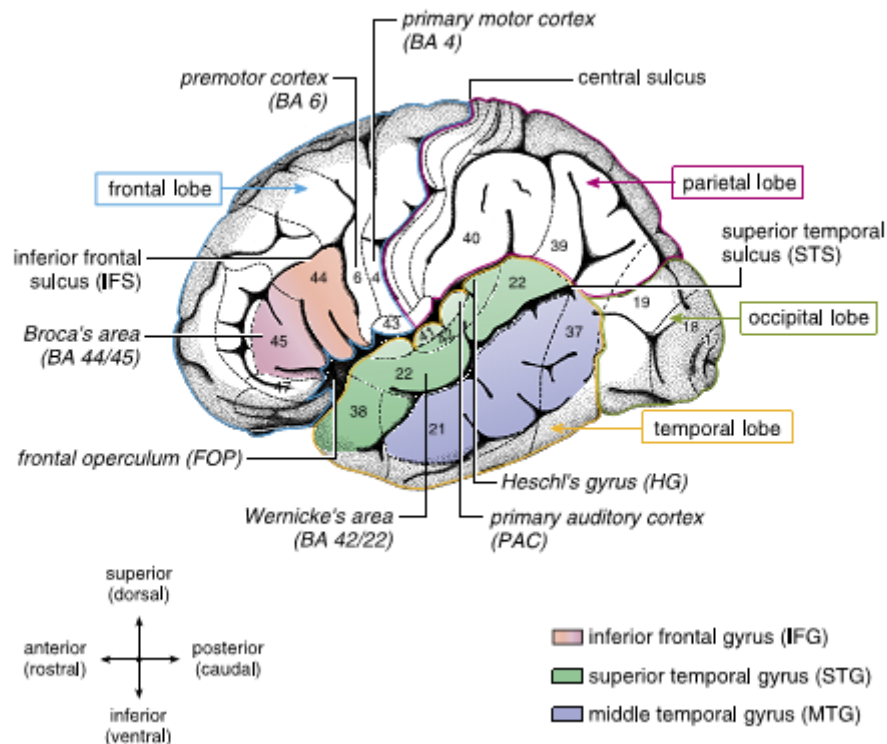
Vereinfacht dargestellt werden im prämotorischen Kortex in Interaktion mit den Basalganglien Bewegungsprogramme erstellt, die im Anschluss vom primär-motorischen Kortex anhand von subkortikalen und spinalen Strukturen ausgeführt werden. Motorisch wichtige Assoziationsareale, welche integrative Wechselwirkungen zwischen den Arealen mit primär sensorischen und motorischen Funktionen ermöglichen, sind ferner der posteriore Parietalkortex (Brodmann-Areale 5 und 7) sowie der präfrontale Kortex (ten Bruggencate und Dieringer 2005, S. 782-783). Auch z.B. der Gyrus cinguli als Teil des limbischen Systems nimmt Einfluss auf primär motorische Areale (Chouinard und Paus 2006).

Da im Verlauf die Bedeutung der Basalganglien in der Pathophysiologie des Stotterns diskutiert wird, sollen ihr Aufbau und ihre Funktion hier näher skizziert werden: Sie erhalten Afferenzen von diversen assoziativen und sensomotorischen Hirnarealen und spielen somit eine maßgebende Rolle in der Verarbeitung komplexer motorischer Informationen. Sie sind insbesondere an der Planung, Initiierung und der zeitlichen, exakten Koordination von komplexen Bewegungsabläufen beteiligt (Merchant et al. 2013). Die Basalganglien bestehen aus vier Kernen: Striatum (Ncl. caudatus und Putamen), Pallidum (Pars externa und interna), der Substantia nigra (Pars compacta und reticulata) und dem Nucleus subthalamicus. Diese Kerne stehen in Wechselwirkung mit dem Neokortex (u.a. Motorkortex) sowie dem Thalamus und bilden die Basalganglienschleifen (cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop, BGTC). Zu den wichtigsten Transmittern gehört insbesondere das Dopamin in Pars compacta-Neuronen der Substantia nigra. Bei Bindung an D1-Rezeptoren im Striatum wirkt es erregend, bei Bindung an D2-Rezeptoren hemmend. Das Prinzip der Disinhibition ist wesentlich zum Verständnis der Funktion der Basalganglien (BG). Insgesamt fördert Dopamin beim Gesunden die Interaktion zwischen Thalamus und Motorkortex. Im Falle eines Dopaminmangels (wie bei Morbus Parkinson-Patienten) ist die thalamokortikale Schleife schwerer zu aktivieren. Das Resultat sind Bewegungsarmut und Schwierigkeiten im Starten eines Bewegungsablaufes (ten Bruggencate und Dieringer 2005).

Der Motorkortex ist letztendlich für die Durchführung koordinierter Willkürbewegungen zuständig, also auch der Sprechmotorik. Insbesondere der Sprechvorgang bedarf einer hochkomplexen Steuerung, da multiple zentralnervöse Regionen beteiligt sind. Für eine flüssige Sprechproduktion sind letztendlich respiratorische, phonetische und artikulatorische Aspekte von Bedeutung. Es müssen verschiedene Artikulatoren (z.B. Lippen, Kiefer, Zungenspitze, Zungenkörper etc.) und diverse Muskelgruppen präzise miteinander interagieren (Parrell und Lammert 2019).

Aufgrund der Lateralisation der Hemisphären ist in der Regel bei Rechtshändern die linke Hemisphäre auf einerseits lexikalische und syntaktische Eigenschaften von Sprache und andererseits auf die Produktion von gesprochener und geschriebener Sprache spezialisiert (Pape 2005). Eine Möglichkeit, wie diese Lateralisation zustande kommt, ist das Arbeiten mit unterschiedlichen Frequenzen (Hickok und Poeppel 2007): In auditorischen kortikalen Arealen der linken Hemisphäre lassen sich überwiegend Gamma-Frequenzen ableiten, wohingegen die entsprechenden Areale der rechten Hemisphäre vor allem das Theta-Spektrum nutzen (Giraud et al. 2007). Bezogen auf die weiße Substanz ließen sich Seitendifferenzen zugunsten der linken Hemisphäre in den Volumina einiger großer Fasertrakte der kortikospinalen Bahnen sowie in den Faserverbindungen zwischen Broca- und Wernicke-Areal nachweisen (Büchel und Sommer 2004; Thiebaut de Schotten et al. 2011; Catani et al. 2012).

Wichtige Areale für die Sprechproduktion sind neben den allgemein motorisch bedeutsam Strukturen u.a. das Broca Areal (BA 44/45, i.d.R. linkshemisphärisch) im Gyrus frontalis inferior des präfrontalen Kortex; das Wernicke-Areal (BA 42/22, i.d.R. linkshemisphärisch, Teil des linken temporalen Assoziationsfeldes); der primär auditorische Kortex (BA 41) im superioren temporalen Gyrus; Anteile des mittleren temporalen Gyrus; der inferiore parietale Gyrus und der ebenfalls im Parietallappen gelegene Gyrus angularis (Friederici 2011).



**Abbildung 1: Neuroanatomie der Sprechmotorik** Die Schemazeichnung stellt die anatomischen Strukturen, welche für Sprache und Sprechen relevant sind, dar. *Broca's area*: Broca-Areal; *central sulcus*: Sulcus centralis; *frontal lobe*: Frontallappen; *frontal operculum*: frontales Operculum; *Heschl's gyrus*: Heschl'sche Querwindungen; *inferior frontal gyrus*: Gyrus frontalis inferior; *inferior frontal sulcus*: Sulcus frontalis inferior; *middle temporal gyrus*: Gyrus temporalis medialis; *occipital lobe*: Occipitallappen; *parietal lobe*: Parietallappen; *premotor cortex*: prämotorischer Kortex; *primary auditory cortex*: primärer auditorischer Kortex; *primary motor cortex*: primärer motorischer Kortex; *superior temporal sulcus*: Sulcus temporalis superior; *temporal lobe*: Temporallappen; *Wernicke's area*: Wernicke-Areal (Friederici 2011). Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Autorin und der American Physiological Society.

Ein Aspekt, der die enge Verknüpfung von Sprechen und sonstiger Motorik aufzeigt, ist die umfassende Funktion des Broca-Areals: Zunehmend wird anerkannt, dass das Broca-Areal nicht nur sprachliche Aufgaben erfüllt, sondern zusätzlich eine Rolle in komplexen Handbewegungen, in assoziativem sensomotorischen Lernen sowie in sensomotorischer Integration übernimmt. Es überlappt teilweise mit dem ventralen prämotorischen Kortex. Weiterhin ist es Teil eines parieto-prämotorischen Netzwerkes und interagiert eng mit benachbarten

prämotorischen Arealen (Binkofski und Buccino 2006). Zusätzlich ist das Broca-Areal am Arbeitsgedächtnis beteiligt (Wager und Smith 2003).

Der Gyrus frontalis inferior ist im Allgemeinen an der Sprechplanung (an der Adaptation von sprechmotorischen Programmen an den sensorischen Kontext) beteiligt (Flinker et al. 2015). Der rechte Gyrus frontalis inferior kann Sprechaktionen, welche vom linken Gyrus frontalis inferior ausgehen, mit beeinflussen (Vanhoutte et al. 2016).

Mithilfe von Diffusionsgewichteter Bildgebung (DTI) konnten die strukturellen Verbindungen zwischen diesen sprechrelevanten Arealen dargestellt werden. Die Faserverläufe werden in einen ventralen und dorsalen Pfad (jeweils I und II) unterteilt:

Der dorsale Pfad I konnektiert den prämotorischen Kortex (BA 6) via Fasciculus arcuatus (FA) und superiores longitudinalen Fasciculus (SLF) mit dem superioren temporalen Gyrus (STG). Der dorsale Pfad II verbindet via FA und SLF das BA 44 mit dem STG. Der FA verbindet also auditorische und sprechmotorische Areale und ermöglicht somit ein Wechselspiel zwischen sensorischen Informationen und sprechbezogenen Bewegungsplänen (Chang et al. 2019).

Der ventrale Pfad I stellt eine Verbindung zwischen BA 45 und dem temporalen Kortex über das äußerste Faser-Kapsel-System (Extreme fiber capsule system, EFCS) dar. Der ventrale Pfad II verknüpft das frontale Operculum (FOP) über den Fasciculus uncinatus (FU) mit dem anterioren temporalen Gyrus (Friederici 2011).

Es wird angenommen, dass der ventrale Pfad, welcher bilateral vorhanden zu sein scheint, dem sprachlichen Verständnis von Lauten dient, wohingegen der dorsale Pfad mit der audio-motorischen Integration assoziiert und vorwiegend auf die linke Hemisphäre beschränkt ist (Hickok und Poeppel 2007). Weitere Untersuchungen zeigen, dass der dorsale Pfad II sich erst im Laufe der Sprachentwicklung etabliert. Die Autoren postulieren daher, dass der dorsale Pfad II auch Funktionen in anspruchsvollen semantischen und syntaktischen Prozessen hat (Brauer et al. 2011).

Am Sprechakt ferner beteiligt sind noch sechs Hirnnerven (V, VII, IX, X, XI, XII), welche wiederum durch kortikobulbäre Bahnen (Tractus corticonuclearis) mit den Motoneuronen verbunden sind (Flinker et al. 2015). Erst kürzlich wurde der FAT als weitere wichtige Struktur in der Sprechproduktion identifiziert (Dick et al. 2014; Kronfeld-Duenias et al. 2016).

### 1.3.4 Neuroimaging

Bisher nutzen viele Studien zum Thema Stottern bildgebende Verfahren, um die neuroanatomischen und neurofunktionellen Verhältnisse von AWS im Vergleich zu FS näher zu untersuchen:

Folgende Strukturen stehen im Fokus der Neuroimaging-Studien: der Gyrus frontalis inferior (inkl. Broca-Areal) bzw. der ventrale prämotorische Kortex, der Motorkortex und der posterior superior temporale Gyrus (Chang et al. 2019).

In den bildgebenden Untersuchungen ließen sich bei Stotternden sowohl strukturelle als auch funktionelle Auffälligkeiten nachweisen.

Zu den strukturellen Auffälligkeiten gehören insbesondere Veränderungen in der linken Hemisphäre wie

1. eine reduzierte Integrität sowie eine Volumenabnahme der weißen Substanz unterhalb des orofazialen motorischen Kortex, unterhalb des ventralen prämotorischen Kortex, unterhalb des linken rolandischen Operculums, entlang des linken Fasciculus arcuatus und Fasciculus longitudinalis superior sowie im linken Gyrus frontalis inferior
2. eine Reduktion grauer Substanz in inferioren frontalen Regionen inklusive der Broca-Region
3. eine Reduktion grauer Substanz im Motorkortex und lateralen prämotorischen Regionen bei Kindern mit persistierendem Stottern im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Kindern mit Stottern in der Anamnese

(Sommer et al. 2002; Watkins et al. 2007; Chang et al. 2008; Kell et al. 2009; Cai et al. 2014; Connally et al. 2014; Chow und Chang 2017; Garnett et al. 2018) sowie

4. eine reduzierte fraktionelle Anisotropie im Corpus callosum (Kell et al. 2009; Civier et al. 2015; Neef et al. 2015b)
5. Erhöhte mittlere Diffusivität im FAT (Kronfeld-Duenias et al. 2016)

Bei diesen linkshemisphärischen Variationen handelt es sich vermutlich um die primären strukturellen Läsionen beim Stottern. Für diese Tatsache spricht unter anderem, dass neurogen erworbenes Stottern in mehr als 50 % der Fälle nach einer Schädigung der linken Hemisphäre auftritt (DGPP 2016). Rechts-hemisphärische Volumenzunahmen von grauer und weißer Substanz (Basalganglien, Planum temporale, Gyrus temporalis superior) sowie die Heterogenität perisylvischer Regionen (Foundas et al. 2001; Cykowski et al. 2008)

könnten im Sinne von Kompensationsmechanismen eher als Folge des Stotterns aufgetreten sein: insbesondere, da sich die Veränderungen häufig nur bei Erwachsenen mit persistierendem Stottern nachweisen lassen (Kikuchi et al. 2011). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Ursache des Stotterns in der linken Hemisphäre begründet liegt (Garnett et al. 2018) und die Aktivierung der rechten Hemisphäre einen Kompensationsmechanismus darstellt (Sommer et al. 2002; Vanhoutte et al. 2016; Chang et al. 2019). Dieser Kompensationsmechanismus entsteht anscheinend erst im Rahmen der Vorgänge der Neuroplastizität im Laufe des Lebens, da sich die rechtshemisphärische Überaktivierung bei stotternden Kindern noch nicht nachweisen lässt (Chang et al. 2008; Chow und Chang 2017).

In der funktionellen Bildgebung zeigten sich bei Stotternden Auffälligkeiten in präfrontalen, frontalen, sprachbezogenen, auditorischen, limbischen und subkortikalen Regionen: Eine Metaanalyse (Brown et al. 2005) fasste die neurofunktionellen Veränderungen im Rahmen der gesprochenen Sprache von AWS, verglichen mit der von FS, wie folgt zusammen. Die Ergebnisse wurden im Verlauf durch viele weitere Studien bestätigt:

1. ausgedehnte Mehraktivierung von motorischen Hirnregionen (v.a. fronto-parietal rechtshemisphärisch inklusive des prämotorischen Kortex, Motorkortex, supplementär-motorischen Kortex, Gyrus frontalis inferior; linkshemisphärisch im Cerebellum) (Fox et al. 1996; Braun et al. 1997; De Nil et al. 2000; Neumann et al. 2003; Watkins et al. 2007; Kell et al. 2009; Neef et al. 2015b)
2. einer abnormen Rechtslateralität von Aktivierungen, z.B. im frontalen Operculum (rechtes BA47), im Rolandischen Operculum und in der anterioren Insula (De Nil et al. 2000; Preibisch et al. 2003; Kell et al. 2009) und
3. fehlende auditorische Aktivierungen bzw. ein abnormes Feedback des auditorischen Systems (z.T. nur während des Auftretens von Stottern) (Fox et al. 1996; Beal et al. 2010; Kikuchi et al. 2011)

Kürzlich wurde zusätzlich eine Minderaktivierung in Sprech- und Singaufgaben bei AWS im linken BA 44 demonstriert (Neef et al. 2016).

Eine Aktivierung der rechtshemisphärischen Insula und des Gyrus supramarginalis findet sich interessanterweise im Falle einer flüssigen Artikulation bei AWS (Braun et al. 1997; De Nil et al. 2000). Die Lage des rechten frontalen Operculums entspricht dem linkshemisphärischen Broca-Areal. Es wird vermutet, dass es bei AWS eine kompensatorische Funktion übernimmt (Craig-McQuaide et al. 2014).

Somit lassen neben den Ergebnissen der strukturellen Bildgebung auch die Befunde der funktionellen Bildgebung die These zu, dass die rechte Hemisphäre eine entscheidende Rolle in der Kompensation des Stotterns spielt (Braun et al. 1997; Alm 2004; Neef et al. 2018).

In weiteren Studien fand sich mehrfach eine funktionelle oder Konnektivitäts-Störung im Bereich subkortikaler Strukturen (Nucleus caudatus, Substantia nigra, Putamen, Thalamus) z.B. reduzierte Aktivität subkortikaler Strukturen (z.B. Cerebellum und Basalganglien) (Watkins et al. 2007; Giraud 2008; Kell et al. 2009; Lu et al. 2010a) oder Veränderungen in den Netzwerken zwischen Cerebellum und Motorkortex sowie zwischen Basalganglien und Kortex (Lu et al. 2010a; Yang et al. 2016; Metzger et al. 2018). Teilweise sind diese funktionellen Veränderungen nach Therapie wie der fluency-shaping-Methode rückläufig (De Nil et al. 2001; De Nil et al. 2003; Neumann et al. 2003; Giraud 2008; Lu et al. 2012; Kell et al. 2018).

Andere bildgebende Studien fokussierten sich primär auf die Bewegungsplanung. Die Autoren befürworten die These, dass Stottern aus einer Störung der zeitlichen Steuerung von Sprachprozessen resultiert (Salmelin et al. 2000; Lu et al. 2010b; Neef et al. 2015b). Ein weiterer Ansatz propagiert ein Defizit in der Integration von auditorischem Feedback in die Sprechbewegungsplanung (Max et al. 2004).

Ludlows und Loucks vertreten die Hypothese, dass bei AWS nicht die Läsion einer bestimmten Hirnregion Stottern verursache, sondern vielmehr die Dysfunktion des Systems der Sprachplanung und -ausführung. Dabei sei insbesondere die zeitliche Koordination gestört (Ludlow und Loucks 2003; Etechell et al. 2014). Dies wird von P. Alm (2004) spezifiziert: Er propagiert eine Fehlfunktion der Basalganglien im Sinne einer mangelnden Initiierung von Bewegungsabläufen, die für das Sprechen notwendig sind.

Zusammenfassend lassen die bisherige Neuroimaging-Studien am ehesten folgende Aussage zu: Bei Stotternden bestehen Defizite in jenen neuronalen Schaltkreisen, welche in die Planung, Initiierung und Ausführung von auf Eigeninitiative beruhenden Sprechlauten involviert sind. Dazu gehören erstens kortikale auditorische und motorische Areale in der linken Hemisphäre (Sprechbewegungsvorbereitung und -ausführung im sensorischen Kontext) sowie zweitens die BGTC-Schleife und das Cerebellum (Initiierung und zeitliche Koordination) (Chang et al. 2019).

Da bei Stotternden weiterhin eine dysbalancierte Aktivierung innerhalb dieser Systeme vorliegt (Brown et al. 2005), ist es aus unserer Sicht sinnvoll die Regulation der kortikalen Aktivität bei Stotternden näher zu untersuchen.

Hier interessieren uns vorwiegend die zeit- und aufgabenabhängigen Veränderungen der kortikalen Exzitabilität. Im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren, die eine hohe räumliche Auflösung bieten, eröffnet die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eine hohe zeitliche Auflösung. Eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit lässt sich grundsätzlich entweder durch eine verminderte Hemmung oder eine gesteigerte Bahnung erreichen. Die Mechanismen intrakortikaler Erregbarkeit können mittels Doppelpuls-TMS nicht-invasiv untersucht werden. Der folgende Abschnitt soll als Einführung in die Grundlagen der TMS dienen.

## **1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Nachdem es 1980 erstmals Merton und Morton gelang den humanen Motorkortex elektrisch zu stimulieren (Merton und Morton 1980), wurde die TMS erstmals 1985 am humanen Motorkortex angewendet (Barker et al. 1985). Zuvor waren Studien mit Primaten und Katzen durchgeführt worden (Adrian und Moruzzi 1939; Patton und Amassian 1954).

Die Neurostimulation mittels transkranieller Magnetstimulation ist mittlerweile eine etablierte Untersuchungsmethode in der Klinischen Neurophysiologie (Di Lazzaro et al. 2004). Im folgenden Abschnitt wird die Technik der TMS im Allgemeinen sowie insbesondere der Doppelpuls-Protokolle näher erläutert.

### **1.4.1 Technische Grundlagen**

Die TMS funktioniert wie folgt: Es wird in einer Drahtspule (Magnetspule), welche tangential an den Schädel angelegt wird, kurzfristig ein starker Strompuls erzeugt. Dadurch entsteht ein Magnetfeld, welches sich senkrecht zur planen Ebene der Magnetspule ausbreitet. Im Gegensatz zu einer direkten elektrischen Reizung eines Nervs induziert die TMS durch Erzeugung eines zeitabhängigen magnetischen Feldes eine Spannungsänderung (Faraday'sches Gesetz). Da das magnetische Feld biologisches Gewebe durchdringen kann, führt es indirekt zu einem elektrischen Feld und somit zur Depolarisation von Nervenzellen- auch durch die Schädeldecke im Bereich des primären Motorkortex (M1). Das elektrische Feld entsteht wiederum perpendicular zum magnetischen Feld. Bei TMS handelt es sich also um



eine elektromagnetoelektrische Neurostimulation. Nervenzellen können zwar prinzipiell direkt durch das elektrische Feld depolarisiert werden. Viel mehr scheinen jedoch die induzierten Flüsse, die parallel zur Magnetspule und somit tangential zur Schädeloberfläche verlaufen, zu einer Erregungsausbreitung zu führen. Es werden in der Regel primär Axone von Interneuronen und nicht die Zellkörper von Neuronen stimuliert. Die maximale magnetische Feldstärke entspricht in Etwa derjenigen des statischen Magnetfeldes einer Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) - ein bis zwei Tesla - und hält circa 100  $\mu$ s an (Rossini et al. 2015). Je weiter die Spule von der zu erregenden Struktur entfernt ist, umso mehr nehmen das magnetische und konsekutiv auch das erzeugte elektrische Feld ab. Das bedeutet im Falle der transkraniellen Magnetstimulation, dass mit zunehmender Entfernung der Zielstruktur von der Schädeldecke keine Innervation mehr möglich ist. Die sogenannte Tiefenreichweite liegt üblicherweise zwischen 1-6 cm – je nach Art der Spule, Reizintensität und der Suszeptibilität des Zielgewebes. Die Tiefenreichweite nimmt mit steigender Reizintensität und größerem Spulendurchmesser zu. Die Reizintensität wird entweder in Relation zur Stimulatorleistung oder zur individuellen kortikalen Reizschwelle in Ruhe beziehungsweise während einer definierten Voraktivierung des Zielmuskels als aktive Reizschwelle/aktive Motorschwelle (motor threshold, MT) gewählt. Die MT ist diejenige Intensität, die den Motorkortex soweit stimuliert, dass im Zielmuskel ein verlässlich reproduzierbares motorisch evoziertes Potential (MEP) aufzuzeichnen ist. Bei einer achtförmigen Spule, wie wir sie in unserem Experiment verwendeten, ist das Maximum des erzeugten magnetischen Feldes am Schnittpunkt der beiden kreisförmigen Spulen lokalisiert. Daher wird auch unmittelbar unter diesem Teil der Spule ein relativ kleines und klar definiertes elektrisches Feld erzeugt. Es ist somit eine fokale Reizung möglich (Hallett 2007; Groppa et al. 2012; Rossini et al. 2015).

#### **1.4.2 Neurophysiologische Grundlagen**

Grundsätzlich führt die Änderung eines elektrischen Feldes im Bereich eines Neurons zu einem elektrischen Gradienten an der Zellmembran. Es entsteht ein auswärts gerichteter Ionenstrom über die Zellmembran. Nach Überschreiten des Schwellenpotentials öffnen sich spannungsabhängige Ionenkanäle. Das Neuron wird depolarisiert. Ein Aktionspotential (AP) wird ausgelöst (Groppa et al. 2012).

Welche Zellen jedoch im Einzelnen von der TMS stimuliert werden bzw. in welchem Umfang TMS die neuronale Aktivität konkret beeinflussen kann, lässt sich nicht abschließend klären: Es ist zu bedenken, dass nicht primär der Ort der elektrischen Stimulation für den Effekt der TMS entscheidend ist, sondern vielmehr, welche neuronalen Schaltkreise aktiviert

werden (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Es wurde einst postuliert, dass TMS ausschließlich die oberflächlichen, horizontal verlaufenden Axone kortikaler Interneurone innerviert, die wiederum transsynaptisch Pyramidenzellen depolarisieren. Mittlerweile wurde u.a. in bildgebenden Studien nachgewiesen, dass sich die Erregung, welche durch TMS erzeugt wurde, auch in weiter entfernte Strukturen ausbreitet (Vucic et al. 2023): Das elektrische Feld ist zwar in der Krone der Gyri am größten, kann jedoch auch in der subkortikalen weißen Substanz nachgewiesen werden (Bestmann et al. 2004; Opitz et al. 2013).

Prinzipiell scheinen Axone am besten innerviert zu werden, wenn der induzierte Strom parallel zu ihrer Hauptausrichtung verläuft (Rossini et al. 2015). Pyramidenzellen werden durch TMS mutmaßlich an Biegungen des Faserverlaufs erregt, kortikale Interneurone und Axonkollateralen wiederum an ihren axonalen Enden (Salvador et al. 2011).

Es bestehen ferner Unterschiede in der Ausbreitung des elektrischen Feldes zwischen verschiedenen Individuen, die mutmaßlich mit der individuellen Ausprägung der Gyri und der Anisotropie des Gewebes zusammenhängen. Hinzu kommt, dass sich der induzierte Strom je nach Spulenausrichtung auch intrasubjektiv ändert (Opitz et al. 2013; Laakso et al. 2014).

Zusammenfassend kann der intrazerebrale Effekt der TMS bisher nur schematisch dargestellt werden. Der folgende Abschnitt soll dennoch diesbezüglich einen kompakten Überblick geben. Vorerst muss jedoch die weitere Signalausbreitung entlang von spinalen Strukturen bis hin zum Zielmuskel erläutert werden.

Im Gegensatz zur zerebralen Erregungsausbreitung konnten die spinalen Erregungswellen bisher bereits mehrfach unmittelbar abgeleitet werden: Hierfür wurden spinale epidurale Elektroden genutzt, welche bei Patienten im Rahmen von spinalen Operationen (Berardelli et al. 1990; Burke et al. 1993) bzw. bei wachen Patienten zur Behandlung chronischer Schmerzen (Di Lazzaro et al. 2001) angebracht wurden. Ein einzelner TMS-Puls erzeugt jeweils eine Serie von stereotypischen kortikospinalen Wellen (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Diese deszendierenden Erregungswellen werden in D- (direkte) und I- (indirekte) Wellen unterschieden. Die Bezeichnung beruht noch auf derjenigen der Erstbeschreiber (Patton und Amassian 1954): Da die D-Welle in Tierexperimenten auch noch nach Ablation des Kortex spinal abgeleitet werden konnte, schlussfolgerten die Autoren, dass die D-Welle aus einer direkten Erregung der Axone der schnell leitenden Pyramidenzellen resultiert. Für die I-Wellen war die graue Substanz zwingend von Nöten. Es wurde daher vermutet, dass

die I-Wellen auf einer indirekten, transsynaptischen Erregung der schnell leitenden Pyramidenzellen beruhen.

Je nach Stimulusintensität entstehen unterschiedliche Erregungswellen. I-Wellen erscheinen prinzipiell nach niedrigschwelliger Stimulation und circa 1 ms später als die D-Welle. Der Abstand zwischen den I-Wellen beträgt 1,5 ms. Sie werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens durchnummeriert (I1, I2, I3 usw.) (Di Lazzaro et al. 1998a; Ziemann und Rothwell 2000; Hallett 2007; Di Lazzaro und Ziemann 2013).

Je nach Ausrichtung der Magnetspule und induziertem intrazerebralem Strom verändern sich die Reizstärken, die für die Erzeugung von D- und I-Wellen notwendig sind. In vielen TMS-Experimenten wird ein posterior-anterior gerichteter Strom (p.a.) mit einer achtförmigen Spule erzeugt. Dieser Strom verursacht bei niedriger Reizintensität eine einzelne kortikospinale Welle: die erste I-Welle (I1). Nach Erhöhung der Stimulusintensität können zunächst weitere I-Wellen (I2, I3 usw.) und nach erneuter Steigerung auch D-Wellen auf Höhe des spinalen Traktes abgeleitet werden (Di Lazzaro et al. 1998a). Am besten lässt sich eine D-Welle durch einen lateral-medial-gerichteten Strom (l.m.) mithilfe einer achtförmigen Spule erzeugen. Die Schwelle ist jedoch deutlich höher als diejenige, welche für die Erzeugung von I-Wellen benötigt wird. TMS verursacht also in der Regel I-Wellen und nur bei hohen Reizintensitäten auch D-Wellen (Di Lazzaro und Rothwell 2014). Wird ein anterior-posterior-gerichteter Strom (a.p.) erzeugt, verändert sich beispielsweise die Dauer der kortikalen Wellen. Außerdem zeigen sich die späten I-Wellen bereits bei niedrigeren Stimulusintensitäten (Di Lazzaro et al. 2001). Anhand dieser o.g. Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass p.a.-, l.m.- und a.p.-Strom entweder unterschiedliche Neuronenpopulationen aktivieren oder dieselben Neurone, aber an anderer Lokalisation (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Dass die erste I-Welle I1 einen anderen Ursprung zu haben scheint als die späteren I-Wellen (ab I2), belegen u.a. pharmakologische Studien: Lorazepam (ein GABA-A-Rezeptor-Agonist) bedingt schwächere späte I-Wellen, wohingegen kein Einfluss auf die erste I-Welle verzeichnet werden konnte (Di Lazzaro et al. 2000).

Selbst über siebzig Jahre nach ihrer Entdeckung (Patton und Amassian 1954) bleibt der exakte Ursprung der I-Wellen weiterhin unklar. Allgemein anerkannt gilt erstens die These, dass I-Wellen auf kortikaler Ebene von exzitatorischen interneuronalen Schaltkreisen generiert und durch GABA-A-erge Interneurone beeinflusst werden sowie zweitens, dass unterschiedliche exzitatorische Interneurone an der Entstehung von verschiedenen I-Wellen beteiligt sind (Ziemann 2020).

Um die zerebrale Erregungsausbreitung nach TMS darzustellen, nahmen sich die Autoren Di Lazzaro et al. (1989; 2012) in Anlehnung an Douglas et al. (1989) ein Modell zu Hilfe, welches auf dem histologischen, sechsschichtigen Aufbau der grauen Substanz des Neokortex basiert: das sogenannte „canonical model“.

Es beinhaltet die exzitatorischen kleinen Pyramidenzellen der Schichten II und III (P2, P3), die großen Pyramidenzellen der Schicht V (P5) sowie inhibitorische GABA-erge kortikale Interneurone. Das Modell lässt folgende Aussagen zu: Die Pyramidenzellen aus den Schichten II und III sind monosynaptisch mit den Pyramidenzellen aus Schicht V verbunden. P2/3-Neuronen können zusätzlich über GABA-erge Interneurone mit P5-Zellen kommunizieren. Analog zu dem Modell von Patton und Amassian (Patton und Amassian 1954) entsteht die D-Welle durch direkte Erregung der Axone der großen Pyramidenzellen auf Höhe der unmittelbar subkortikalen, weißen Substanz. Die erste I-Welle (I1) hat ihren Ursprung in der monosynaptischen Aktivierung von P5- durch P2/3-Zellen, also in der indirekten Aktivierung von P5-Zellen. Diese Annahme wird dadurch erhärtet, dass die Latenz zwischen D- und I1-Wellen 1 ms beträgt. Diese Latenzzeit entspricht der Dauer einer monosynaptischen Übertragung von präsynaptischen Zellen auf P5. Nach Aktivierung durch P2/3-Zellen wird in den P5-Zellen ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) erzeugt. Parallel werden auch die GABA-Interneurone von P2/3 erregt und leiten diese Erregung an P5-Zellen weiter. Diese Erregung erreicht die P5-Zellen jedoch später, da zwei synaptische Übertragungen nötig sind (erstens zwischen P2/3 und GABA-Interneuronen sowie zweitens zwischen den GABA-Interneuronen und P5). Nach einer Verzögerung entsteht also zusätzlich ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) in P5. Wenn die Reizintensität erhöht wird, vergrößert sich einerseits die I1-Welle, andererseits entstehen weitere I-Wellen (I2, I3 usw.). Da P5-Zellen reziprok monosynaptisch exzitatorisch mit P2/3-Zellen verbunden sind, wird eine Erregung von P5 rekurrent auf P2/3-Zellen übertragen. Diese reaktivieren dann erneut die P5-Zellen. Diese Reaktivierung nimmt 1,5 ms in Anspruch und entspricht dem Abstand zwischen den I-Wellen (ca. 670 Hz). Um diese hohe Frequenz zu erreichen, werden mutmaßlich Gruppen von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen synchron rekrutiert.

Wie oben bereits geschildert, scheinen für den Effekt der TMS vorwiegend die I-Wellen von Bedeutung zu sein. Diese Annahme liegt auch insofern nahe, als dass die oberflächlicher gelegenen P2/3-Neurone zugänglicher für das magnetische Feld der TMS sein müssten.

Zusammenfassend lässt sich anhand des Modells insbesondere die Frequenz der kortikospinalen Wellen sowie der Zusammenhang zwischen Reizintensität und I-Wellen-Anzahl erklären. Kennzeichnend ist vor allem die Bedeutung der reziproken Verbindungen zwischen Schicht 5 und Schicht 2/3.

Ein alternativer Erklärungsansatz zum Ursprung der I- und D-Wellen wurde von den Autoren Rusu et al. vorgestellt (Rusu et al. 2014). Sie entwickelten ein Computer-Modell, in dem die I-Wellen ohne rekurrente Erregung zwischen den Schichten 5 und 2/3 erzeugt werden. Hinter dem Modell steht also ein reiner "feed-forward"-Mechanismus. Der Ursprung der I-Wellen sind in diesem Modell die Neuronen aus Schicht 2/3. Es werden distale und somanah Projektionen auf P5-Zellen unterschieden. Frühe I-Wellen kommen durch Erregungsübertragung an den somanahen Synapsen zustande, wohingegen die späten I-Wellen nach Erregung an den distalen Synapsen hervorgerufen werden.

Eine neue Theorie geht davon aus, dass das initiale AP (entsprechend der I1-Welle) nicht nur anterograd, sondern auch retrograd bis hin zu den Dendriten des Neurons fortgeleitet wird, sodass dort ein lokaler Calcium-Einstrom entsteht. Dieser Calcium-Einstrom wiederum verursacht multiple APs und führt somit zu den weiteren kortikospinalen Wellen (I2 usw.) (Ugawa et al. 2019).

Durch die Generierung von synchronisierten, orthodromen APs in den Axonen der großen Pyramidenzellen (P5) werden also multiple deszendierende Erregungswellen im kortikospinalen Trakt ausgelöst. Jede kortikospinale Welle führt zu einer Glutamatausschüttung in den synaptischen Spalt an den Vorderhornzellen des Rückenmarks. Die Glutamatausschüttung summiert sich sowohl zeitlich als auch örtlich auf und induziert ein postsynaptisches Potential. Wird auch hier das Schwellenpotential erreicht, wird im spinalen Motoneuron ebenfalls ein Aktionspotential ausgelöst (Groppa et al. 2012, Siebner und Ziemann 2007).

Das AP wird entlang des Axons des spinalen Motoneurons zur motorischen Endplatte des Zielmuskels weitergeleitet. Am Zielmuskel lässt sich mittels Oberflächen Elektroden ein MEP nachweisen, welches durch die Summe aller peripheren motorischen Aktionspotentiale verursacht wird. Das MEP ähnelt dem Muskelsummenaktionspotential (MSAP) nach direkter elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven. Jedoch werden bei der elektrischen Stimulation alle motorischen Axone zeitgleich depolarisiert. Diese Aktionspotentiale breiten sich synchron bis zu den motorischen Einheiten des Zielmuskels aus. Das induzierte MSAP ist hinsichtlich der Latenz, Amplitude und Form gut reproduzierbar. Im Gegensatz zum

MSAP ist die Erzeugung eines MEPs deutlich komplexer. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der nicht-synchronisierten Erregung der motorischen Einheiten. Dieses Phänomen wird als Phasendispersion bezeichnet. Die Potentiale können sich daher nicht mehr aufsummieren und löschen sich sogar teilweise aus. Daher ist ein MEP im Vergleich zu einem MSAP kleiner und polyphasisch. Für die Interpretation von MEP-Amplituden sind folgende Aspekte ebenfalls zu bedenken: MEPs können trotz gleicher Amplitude unterschiedliche Muster an D- und I-Wellen zugrunde liegen. Sie spiegeln also nur indirekt die durch TMS induzierte kortikospinale Aktivität wider (Rossini et al. 2015). Idealerweise müssten daher Studien zum Zwecke der Untersuchung der kortikalen Erregbarkeitsänderung mit epiduralen Aufzeichnungen durchgeführt werden. Dies lässt sich jedoch aufgrund der geringen Anzahl an geeigneten Studienteilnehmern nicht regelmäßig organisieren.

Weiterhin ist die Amplitude des MEPs im Verlauf eines Versuchs variabel, da die kortikale Erregbarkeit des Motorkortex ebenfalls variiert. Dies wurde eindrücklich in Elektroenzephalografie (EEG)-TMS-Studien nachgewiesen (Ferreri et al. 2014). Hinzu kommt, dass auch die schwankende spinale Erregbarkeit Einfluss auf die Amplitude des MEPs nimmt (Rossini et al. 2015).

Der Effekt der transkraniellen Stimulation hängt also u.a. ab von der zum Zeitpunkt der Stimulation bestehenden Erregbarkeit der kortikalen Neuronenverbände. Insbesondere vor dem Beginn einer Bewegung (wie dem Sprechen) steigt die neuronale Aktivität stark an (Neef et al. 2015a). Das Ausmaß der erzielten Neurostimulation spiegelt sich dann in der Amplitude des MEPs wider (Siebner und Ziemann, 2007): Je größer der Effekt der Neurostimulation, umso größer ist auch die MEP-Amplitude.

### **1.4.3 Doppelpuls-TMS**

Je nach Intensität des TMS-Reizes werden unterschiedliche Effekte auf Kortex- und spinaler Ebene erzeugt. Bei unterschwelligen, sogenannten konditionierenden Reizen (conditioning stimulus, CS) reicht die Erregung zwar aus, um kortikale Neurone zu aktivieren, jedoch nicht, um deszendierende kortikospinale Wellen zu erzeugen. Das heißt es wird kein MEP erzeugt. Der CS verändert jedoch unmittelbar die Erregbarkeit des Motorkortex. Falls nun nach kurzem Intervall ein überschwelliger, sprich Testreiz (test stimulus, TS) folgt, ist das daraus resultierende MEP aufgrund der intrakortikalen Einflüsse des CS in seiner Amplitude verändert (Hallett 2007). Dies ist das zugrundeliegende Prinzip der Doppelpuls-TMS.

Grundsätzlich wird zwischen Doppelpuls-TMS mit langen und kurzen Interstimulusintervallen (inter-stimulus-intervall, ISI) unterschieden. Der Übersichtlichkeit halber wird in dieser Arbeit nur auf die Protokolle mit kurzen ISI eingegangen: der intrakortikalen Inhibition nach kurzem Interstimulusintervall (short-interval intracortical inhibition, SICI) sowie der intrakortikalen Fazilitation (intracortical facilitation, ICF). SICI und ICF spiegeln intrakortikale Erregbarkeit wider (Muellbacher et al. 2001). Sie werden jedoch auch vom prämotorischen Kortex (Moisa et al. 2012) sowie von supplementär-motorischen Arealen (Neubert et al. 2010; Côté et al. 2020) beeinflusst.

Erstmals wurde Doppelpuls-TMS mit einem unterschwelligen konditionierendem Stimulus 1993 durch Kujirai et al. (1993) am humanen Motokortex angewendet. Es resultiert je nach Interstimulusintervall eine Inhibition (ICI) oder eine Fazilitierung (ICF): als Folge der ICI eine Verkleinerung des MEPs bei ISI zwischen 1-5 ms oder als Folge der ICF eine Vergrößerung des MEPs bei ISI von 10-15 ms.

Der kortikale Ursprung der SICI im Sinne intrakortikaler inhibierender Schaltkreise konnte mithilfe epiduraler Aufzeichnungen demonstriert werden (Di Lazzaro et al. 1998c): der CS allein rief keine deszendierende spinale Aktivität hervor. Bereits bei einer CS-Intensität von 5% unterhalb der aktiven MT wird keine Erregung von Motoneuronen auf spinaler Ebene induziert. Analog zu dieser Beobachtung lässt sich kein Effekt auf den Hoffmann-Reflex durch Doppelpulse beobachten (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996).

In Kombination mit einem überschwelligem Testreiz mit einem ISI zwischen 1-5 ms werden wiederum die Amplituden sowohl der späten I-Wellen als auch die Amplituden der MEPs verkleinert. Hervorzuheben ist, dass die erste I1-Welle unverändert bleibt. Die Inhibition wird mutmaßlich durch eine Aktivierung von GABA-A-ergen Interneuronen erzielt, welche dann konsekutiv die absteigenden exzitatorischen Neurone hemmen: Die ICI wird durch Medikamente verstärkt, welche die GABA-erge Neurotransmission steigern, z.B. durch Benzodiazepine (Kujirai et al. 1993; Hanajima et al. 1998; Fisher et al. 2002; Di Lazzaro et al. 2007; Ziemann 2013). Es scheinen insbesondere die alpha-2/3-GABA-Rezeptoren für die Vermittlung der Inhibition verantwortlich zu sein (Di Lazzaro et al. 2018).

Laut der Autoren Di Lazzaro und Rothwell (2014) bestehen zwei Möglichkeiten, wie der konditionierende Stimulus die Rekrutierung der späten I-Wellen erschweren kann: erstens könnte der CS die Erregbarkeit der Neurone reduzieren, die indirekt an der Generierung der

späten, synchronisierten I-Wellen beteiligt sind. Zweitens könnte der CS direkt die Erregbarkeit von P5 beeinflussen.

Ebenso die exakte Lokalisation der an der Inhibition beteiligten Neurone ist noch nicht abschließend eruiert. Eine Möglichkeit wäre, dass die Interneurone aus Schicht 2/3 involviert sind, welche hemmende Einflüsse auf die apikalen Dendriten der großen Pyramidenzellen der Schicht 5 ausüben (Di Lazzaro und Rothwell 2014). Die Neuroglia aus Schicht 1 wiederum weist z.T. reziproke, z.T. unidirektionale Verbindungen mit den Interneuronen aus Schicht 2/3 auf (Jiang et al. 2013; Lee et al. 2015). Aufgrund ihrer oberflächlichen Lage scheint eine Erregung dieser Gliazellen aus Schicht I durch TMS wahrscheinlich und aufgrund der abnehmenden Reizintensität mit zunehmender Tiefe auch leichter möglich als eine Erregung der weiter von der Schädelkalotte entfernten Neurone. Gemäß der Annahme, dass die Gliazellen aus Schicht I somit eine niedrigere Reizschwelle als die nachgeschalteten Neurone haben, könnten diese die Generierung der späten I-Wellen supprimieren. Diese Annahme würde den Effekt des CS im SICI-Protokoll erklären (Di Lazzaro und Rothwell 2014).

Der Mechanismus der ICF scheint noch komplexer als die SICI zu sein und bleibt daher immer noch weitestgehend unklar: Anhand epiduraler Elektroden konnte nachgewiesen werden, dass trotz gesteigerter MEP-Amplitude nach Doppelpuls-TMS mit einem ISI zwischen 10-15 ms die deszendierenden spinalen Erregungswellen unverändert bleiben: Weder ihre Amplitude noch ihre Anzahl werden durch SICF beeinflusst (Di Lazzaro et al. 2006; Ni et al. 2011). Dies legt die Aussage nahe, dass der unterschwellige Stimulus (neben GABA-ergen Interneuronen) auch Neurone mit exzitatorischem Einfluss auf kortikospinale Neurone aktiviert (Di Lazzaro et al. 2018), also die ICF ebenfalls wie die SICI kortikalen Ursprungs ist (Cash et al. 2017). Analog zum "canonical model" könnte die ICF aus einer Aktivierung komplexerer Schaltkreise, die z.B. auch den prämotorischen Kortex einschließen, resultieren - ähnlich wie die Erregung durch a.p.-Stimulation (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Pharmakologische Studien legen nahe, dass die Fazilitation durch die Transmitter Glutamat (insbesondere via N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren) und Dopamin vermittelt wird (Liepert et al. 1997; Ziemann et al. 1998; Cash et al. 2017).



#### **1.4.4 TMS und die linguale Muskulatur**

Nachdem sich die TMS-Studien zunächst vorwiegend auf das Handareal fokussierten, wurde 1994 erstmals eine Aufnahmetechnik von durch TMS-induzierte MEPs der linguale Muskulatur etabliert, zunächst mit Einzelpuls-TMS, im Verlauf auch mit Doppelpuls-TMS (Muellbacher et al. 1994; Muellbacher et al. 2001; Rödel et al. 2003).

Auch in diesem Motorkortexareal erbrachte das Doppelpulsprotokoll mit kurzen ISI eine ICI, mit langen ISI eine ICF und war somit kongruent mit vorherigen Studien zu anderen Muskelgruppen wie z.B. der Hand, des proximalen Arms und der unteren Extremität (Kujirai et al. 1993; Stokić et al. 1997; Chen et al. 1998).

Bei einer Intensität des konditionierenden Stimulus von 80% der aktiven Motorschwelle ließ sich eine signifikante Inhibition sowohl in der ipsi- als auch kontralateralen Zungenseite erreichen. Unilaterale (auf eine Hirnhemisphäre beschränkte) fokale TMS induziert MEPs ipsi- und kontralateral, wobei die kontralaterale Zungenmuskulatur stärker und leichter erregt wird: Dies zeigt sich einerseits an einer niedrigeren motorischen Schwelle, andererseits an einem steileren Anstieg der MEPs im Falle einer Rekrutierung. Unklar ist bisher, ob die bilaterale Reizantwort aus einer direkten Verbindung beider Hemisphären oder aus einer indirekten Kommunikation zwischen M1 und Hirnstammkernen resultiert. Weiterhin bleibt der Verlauf dieser Bahnen zu klären, z.B. auf welcher Ebene eine Kreuzung zur Gegenseite erfolgt. Zusammenfassend lässt sich jedoch konstatieren, dass ein intrakortikales Netzwerk existiert, welches die Erregbarkeit der Repräsentation der Zungenmuskulatur in M1 auf beiden Hemisphären beeinflusst (Muellbacher et al. 2001).

#### **1.4.5 TMS bei Stotternden (AWS)**

Trotz der vielfältigen Hinweise auf eine möglicherweise veränderte kortikale Erregbarkeit bei AWS existieren bis heute nur wenige Studien, die die paired-pulse-TMS zur Untersuchung der Pathophysiologie des Stotterns nutzen. TMS wurde überhaupt erstmalig 2003 gezielt bei AWS angewendet (Sommer et al. 2003).

Nachdem zunächst die kortikale Erregbarkeit in nicht-sprechbezogenen Motorkortexarealen mithilfe von Doppelpuls-TMS bei AWS untersucht wurde (Sommer et al. 2003), führte unsere Abteilung in Anlehnung an o.g. Studie (Muellbacher et al. 1994) eine Doppelpuls-TMS-Studie zur intrakortikalen Erregbarkeit des primären Motorkortex im Bereich des Zungenrepräsentationsareal bei AWS und FS durch (Neef N. E. et al. 2011a). Es zeigte sich eine

veränderte Modulation der Erregbarkeit im Zungenrepräsentationsareal des primären Motorkortex bei AWS, insbesondere eine verminderte Fazilitation (ISI 10 und 12 ms). Da die TMS jedoch in Ruhe durchgeführt wurde, blieb zunächst unklar, ob sich die Ergebnisse auch auf Phasen des Sprechens übertragen lassen, d.h. ob während des Sprechens wiederum eine nochmalig veränderte Exzitabilität des Motorkortex vorliegen könnte.

In einer folgenden Studie (Neef et al. 2015a) wurde daher die Erregbarkeit des Motorkortex beider Hemisphären während einer Sprechaufgabe mittels Einzelpuls-TMS untersucht: Die Probanden wurden aufgefordert das Präfix „auf-“ zu artikulieren und im Anschluss den Laut „-f“ zu dehnen („aufffffff...“). Hiermit sollte ein vergleichbarer Status der Zungenmuskelaktivität und des Aufmerksamkeitsniveaus bei allen Teilnehmern erreicht werden. Im Anschluss sprachen die Probanden laut ein zuvor präsentiertes Verb aus, welches sie auf ein visuelles Signal hin aus dem Gedächtnis abrufen sollten.

In der Transitionsphase („-ffffff“) zwischen Artikulation des Präfixes und des Verbs wurden Einzel-TMS-Pulse appliziert. Nach Analyse der MEP-Amplituden ließ sich bei FS ein signifikanter Anstieg der Erregbarkeit in der linken Hemisphäre während der Transitionsphase darstellen. Diese Veränderungen zeigten sich in der rechten Hemisphäre nicht. Im Gegensatz dazu zeigten AWS keine Veränderung der MEP-Amplituden in der Transitionsphase. Ferner bestand sogar eine negative Korrelation zwischen Erregbarkeit und Häufigkeit der Stotterereignisse.

Eine weitere Einzelpuls-TMS-Studie (Whillier et al. 2018) beschäftigte sich mit der Phase der Sprechvorbereitung: Unterschieden wurde jedoch zwischen drei Bedingungen der Sprechvorbereitung: erstens einer ungestörten Vorbereitung mit unmittelbarer Sprachproduktion nach Präsentation eines Sprechsignals sowie zweitens mit einem verzögerten Sprechbeginn und drittens einer gestörten Sprechvorbereitung. Die Störung wurde durch wiederholte Applikation von Einzelpuls-TMS („Pacing“) hervorgerufen. Die Untersuchungsbedingungen wurden derartig gewählt, um Faktoren wie die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und ein definiertes Maß kognitiver Anspannung in den Versuchsaufbau zu integrieren. Die MEP-Amplituden vergrößerten sich bei FS kurz vor Beginn des Sprechvorgangs in allen drei Bedingungen. Dies spiegelt somit eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit vor dem Sprechen wider. Dieser Effekt zeigte sich bei AWS nicht: In dieser Gruppe zeigte sich eine verminderte Erregbarkeitssteigerung in der Phase der Sprechvorbereitung.

Zusammenfassend wurden in den beiden oben genannten Studien (Neef et al. 2015a; Whillier et al. 2018) zur Sprechvorbereitung bei Stotternden ein unzureichender, zeitabhängiger Anstieg der kortikalen Erregbarkeit festgestellt. Dieser Änderung der Erregbarkeit können prinzipiell zwei gegensätzliche Formen der intrakortikalen Modulation zugrunde liegen: Ein mangelnder Anstieg der Exzitabilität kann einerseits durch eine verstärkte Inhibition oder andererseits durch eine verminderte Fazilitation hervorgerufen werden.

Eine Aussage darüber, welcher dieser Mechanismen während der Vorbereitung einer Sprechbewegung für eine flüssige Sprachproduktion entscheidend ist, lassen die o.g. Studien aufgrund des Studiendesigns mit Einzelpuls-TMS nicht zu.

Wir untersuchten daher nun erstmalig sprechbezogene Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit bei Stotternden mittels Doppelpuls-TMS. Die Sprechaufgabe entsprach dem Versuchsaufbau aus o.g. Einzelpuls-Studie (Neef et al. 2015a), deren Resultate nahelegten, dass vorwiegend der linke Motorkortex für die Kontrolle der Sprechmotorik relevant ist. Daher verzichteten wir in der vorliegenden Untersuchung auf eine Magnetstimulation der rechten Hemisphäre.

## **1.5 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden klinisch-neurophysiologischen Studie ist es nun, die sprechbezogene intrakortikale Erregbarkeit der linkshemisphärischen Motorkortex-Repräsentation der Zunge bei Erwachsenen mit in der Kindheit entstandenem Stottern im Vergleich zu Flüssigsprechenden mittels Doppelpuls-TMS näher zu untersuchen.

Kennzeichnend für unsere Studie ist, dass die Modulierung der kortikalen Exzitabilität durch lokale exzitatorische und inhibitorische Netzwerke erstens im Areal der Repräsentation der linguale Muskulatur und zweitens im Rahmen einer Sprechaufgabe (ggf. während des Auftretens einer Stottersymptomatik) untersucht wird.

### **1.5.1 Hypothesen**

In Anlehnung an bisherige Ergebnisse (Neef et al. 2011a) postulierten wir, dass bei Stotternden eine verminderte Fazilitation während der Vorbereitung des Sprechvorgangs vorliegt. Demnach resultiert Stottern unserer Ansicht nach aus einer verminderten intrakortikalen Fazilitation. Wir stellten im Einzelnen, analog zu den Ergebnissen weiterer Studien (s.u.), folgende Hypothesen auf:

1. Die MEP-Amplituden werden bei FS während des Sprechens der Vorsilbe und in der Phase der Sprechvorbereitung kurz vor Sprechen des Verbstammes größer (Neef et al. 2015a; Whillier et al. 2018)
2. FS zeigen vor Sprechbeginn im Vergleich zur Ruhephase eine reduzierte intrakortikale Inhibition, AWS nicht (Gilio et al. 2003; Hummel et al. 2009)
3. FS zeigen vor Sprechbeginn im Vergleich zur Ruhephase eine verstärkte intrakortikale Fazilitation, AWS nicht
4. In Ruhe zeigen Stotternde (AWS) verglichen mit der Kontrollgruppe (FS) eine reduzierte intrakortikale Fazilitation (Neef et al. 2011a)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Versuchsteilnehmer**

Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Georg-August Universität Göttingen begutachtet und genehmigt (Ethikantrags-Nr. 1/1/12).

Es wurden insgesamt 40 Personen rekrutiert, davon 18 stotternde Patienten und 22 flüssig sprechende gesunde Kontrollprobanden. In vergleichbaren Studien genügte eine derartige Teilnehmerzahl, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen (Neef et al. 2015a).

Vor Beginn des Experiments wurden alle Teilnehmer über die Ziele und den Ablauf der Studie, Kontraindikationen für die Teilnahme sowie eventuelle Nebenwirkungen aufgeklärt. Es erfolgte eine Anamnese zur Erfassung von Vorerkrankungen, Medikation, sozialen Hintergründen und im Falle der Patientengruppe Angaben zu der Krankheitsgeschichte des Stotterns. Um gravierende neurologische Erkrankungen ausschließen zu können, wurden alle Teilnehmer orientierend neurologisch untersucht.

Jedem Probanden wurde ein Aufklärungsbogen mit den folgenden Angaben ausgehändigt:

- Art und Ziel der wissenschaftlichen Studie
- Ablauf
- mögliche Risiken
- Einschlusskriterien
- Kontraindikationen für die Teilnahme
- Datenschutz

Die Einverständniserklärung wurde vom Teilnehmer und vom Prüfdurchführenden unterzeichnet.

#### **2.1.1 Allgemeine Einschlusskriterien**

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Rechtshändigkeit
- Fähigkeit zur Einwilligung

#### **2.1.2 Allgemeine Kontraindikationen für die Teilnahme an der Studie**

- Alter unter 18 Jahren oder über 70 Jahren
- Linkshändigkeit

- Schwangerschaft
- Andere neurologische Erkrankungen akut oder in der Vorgeschichte (z.B. Epilepsie, Hirntumor)
- Metallimplantate im Schädel oder Herzschrittmacher bzw. metallenthaltende Objekte mit Risiken im Magnetfeld
- bekannte gravierende internistische (z.B. schwere Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz) oder psychiatrische Erkrankung (z.B. Schizophrenie; Manie)
- regelmäßige Einnahme von ZNS-wirksamen Medikamenten
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabusus
- Rezeptive oder globale Aphasie
- Hörstörung
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen wissenschaftlichen Studie

Die Ausschlusskriterien wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens, welcher in TMS-Studien für die Einhaltung von Sicherheitskriterien verwendet wird, abgefragt (Keel et al. 2001).

### **2.1.3 Abbruchkriterien**

- Rücknahme der Einwilligung des Patienten
- Nichttolerierbare unerwünschte Wirkungen
- Verletzung des Studienprotokolls
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Auftreten einer Erkrankung

Bei der Durchführung der Studie werden folgende Richtlinien und Gesetze beachtet:

- Deklaration von Helsinki in der Ergänzung von Edinburgh, Schottland, 2000
- Note for Guidance and Good clinical Practice, wirksam ab 17. Januar 1997
- Sicherheitskriterien für transkranielle Magnetstimulation (Rossi et al. 2009)

Die beiden Versuchsgruppen sollten in Bezug auf Alter, Geschlechterverhältnis, Händigkeit und Bildungsgrad (1 = Hauptschule/Realschule; 2 = Abitur/abgeschlossene Berufsausbildung; 3 = Studium vor Bachelor o.ä.; 4 = abgeschlossenes Bachelorstudium; 5 = Diplom/Master/Staatsexamen; 6 = Promoviert/Habilitiert) möglichst übereinstimmen.

### **2.1.4 Oldfield Handedness Inventory**

Es existieren kontroverse Hinweise, dass Linkshänder im Gegensatz zu Rechtshändern eine weniger ausgeprägte Lateralisierung der kognitiven Funktionen wie Sprechen aufweisen (Knecht et al. 2000; Mazoyer et al. 2014; Wiberg et al. 2019). Linkshänder wurden daher vorsichtshalber primär von der Studie ausgeschlossen. Ein bewährtes Mittel um die Händigkeit zu screenen, ist der Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Der Proband gibt bei 10 Tätigkeiten an, welche Hand er für deren Durchführung benutzt. Maximal sind 20 Punkte zu vergeben, die auf die linke oder rechte Hand verteilt werden. Aus diesen Werten kann ein Lateralisierungsquotient bestimmt werden, der bei reiner Rechtshändigkeit +100, bei reiner Linkshändigkeit -100 beträgt.

### **2.1.5 Bestimmung der Stotterschwere mittels SSI-Score**

Um die Stotterschwere zu beurteilen beziehungsweise das Vorliegen von Stottern bei Kontrollprobanden auszuschließen, wurde von allen Teilnehmern jeweils eine standardisierte Lese- und Sprechprobe auf Video aufgezeichnet. Die Teilnehmer beschrieben spontan ihren letzten Tag, ihr letztes Wochenende und die Handlung eines Filmes oder Buches, schilderten eine Wegbeschreibung und definierten ihre Hobbys. Zudem lasen sie einen kurzen Text vor (Brautigam 1980). Diese insgesamt circa 15-minütige Aufnahme wurde von einer qualifizierten Logopädin anhand der deutschen Version des Stuttering Severity Instrument Version 3 (SSI-3) (Riley 1994; Sandrieser und Schneider 2008) offline analysiert. Es wurden folgende Größen bestimmt: der Prozentsatz der stottertypischen Unflüssigkeiten sowie ein SSI-Score jeweils für Lesen, für spontane Sprachproduktion, für die drei durchschnittlich längsten Stotterereignisse und für motorisches Begleitverhalten z.B. auffällige Geräusche, Grimassieren sowie Kopf- und Extremitätenbewegungen. Aus diesen Einzelparametern konnte ein Gesamt-Prozentsatz der Stottertypischen Unflüssigkeiten, ein Gesamt-SSI-Score sowie ein Stottergrad zwischen nicht vorhanden, leicht, mittelschwer, schwer und sehr schwer bestimmt werden.

### **2.1.6 Patientengruppe**

Folgendes weiteres Einschlusskriterium (zusätzlich zu Punkt 2.1.1) war zu erfüllen:

- Stottern seit der Kindheit

Bei Vorliegen des folgenden Kriteriums war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

- der Beginn des Stotterns ist mit einem hirnschädigenden Ereignis verbunden

Eine zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende logopädische Therapie stellte keine Kontraindikation für die Teilnahme eines stotternden Probanden an der Studie dar. Die Stotternden wurden aus drei Therapiegruppen der Kasseler Stottertherapie (Euler et al. 2009) und der Göttinger Stotterer-Selbsthilfegruppe rekrutiert. Von den 18 Teilnehmern nahmen 2 aufgrund einer unzureichenden Aufnahmequalität (Versagen der Aufzeichnungsausstattung) nicht an der Auswertung teil. Ein weiterer Proband empfand das Halten des Löffels im Mund als unangenehm und brach vorzeitig ab (siehe auch Punkt 2.8.1). Ein Proband wies mit 63 % einen relativ hohen motorischen Schwellenwert auf und nahm aufgrund der resultierenden hohen Testreizintensität nur an der Hälfte des Experiments teil. Es wurden 15 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

### **2.1.7 Kontrollgruppe**

Neben den allgemeinen Ausschlusskriterien (siehe Punkt 2.1.2) waren diese weiteren Punkte auszuschließen:

- Stottern aktuell oder in der Vorgeschichte
- stotternde Verwandte I. Grades

Die Kontrollprobanden wurden über Aushänge und persönliche Kontakte rekrutiert. Von den 22 Teilnehmern wurden fünf aufgrund einer unzureichenden Aufnahmequalität von der Auswertung ausgeschlossen. Ebenso war für zwei Probanden eine Teilnahme an der Studie aufgrund unangenehmer Mitinnervation des Nervus facialis nicht möglich. Eine Kontrollprobandin musste nachträglich ausgeschlossen werden, da sie ein sehr leichtes Stottern laut SSI aufwies. Es wurden 14 Teilnehmer in die Auswertung eingeschlossen.



## **2.2 Versuchsaufbau**

Das Experiment dieser klinisch-neurophysiologischen Studie war zusammenfassend wie folgt aufgebaut: Es wurde eine transkranielle Magnetstimulation des linken Motorkortexareals für die Zungenmuskulatur durchgeführt. Die Stimulation umfasste sowohl Einzel- auch konditionierende Doppelreize. Für die Doppelreize wurden Intervalle von 3 ms (Inhibition) und 10 ms (Fazilitation) gewählt. Es wurde eine Elektromyographie (EMG) der Zungenmuskulatur abgeleitet. Die Stimulation erfolgte zu fünf verschiedenen Zeitpunkten: sowohl im Ruhezustand als auch größtenteils während einer Sprechaufgabe. Der Effekt der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation ließ sich somit insbesondere in der sensiblen Phase der Sprechvorbereitung untersuchen. Auf den genauen Versuchsaufbau wird in den folgenden Abschnitten detailliert eingegangen.

Während des Versuchs saßen die Teilnehmer auf einem bequemen Stuhl, dessen manuell verstellbare Kopfstütze eine entspannte Kopfhaltung unterstützte. Die Arme konnten mit Kissen abgestützt werden. Die Probanden sollten während der Messungen möglichst ruhig und entspannt sitzen können.

### **2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine non-invasive neurophysiologische, etablierte Messmethode. In seltenen Fällen treten im Anschluss Müdigkeit und Kopfschmerzen auf. Als unerwünschtes Ereignis kann es zum Auftreten von Krampfanfällen kommen. Diese Möglichkeit ist jedoch aufgrund der zu erfüllenden Einschlusskriterien nicht zu erwarten und wurde in der Abteilung der Klinischen Neurophysiologie Göttingen bisher nicht beobachtet. Trotzdem wurden alle Probanden in dem oben genannten Vorgespräch (vgl. Punkt 2.1) über dieses Risiko aufgeklärt.

Die Stimulation wurde mit einer achtförmigen fokalen Doppelspule durchgeführt, die über ein Bistim-Modul mit zwei Magnetstimulatoren Magstim 200<sup>2</sup> (The Magstim Company Limited, Whitland, Wales, UK) verbunden war. Der mittlere Durchmesser einer Schleife der Doppelspule betrug 7 cm. Die Reizintensität wurde in Prozent der Maximalleistung des Bistim angegeben.

Beide Magnetstimulatoren wurden mit den Output-Kanälen eines Analog-Digital-Wandlers (CED Micro 1401 mk II , Cambridge, England) verbunden. Von Kanal 0 wurde der Mag-

netstimulator aktiviert, der den Testreiz generierte. Kanal 1 wurde mit dem den konditionierenden Reiz generierenden Magnetstimulator verbunden. Der Analog-Digital-Wandler wurde mit einem PC verbunden, der ebenfalls der Aufzeichnung des EMGs und des Sprachsignals diente. So mussten die TMS-Impulse nicht manuell ausgelöst werden. Für die Aufzeichnung wurde das Programm „Signal Version 4“ (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) genutzt (vgl. 2.2.3).

### **2.2.1.1 Hotspotbestimmung und Reizintensitäten**

Der Proband wurde aufgefordert während der Hotspotbestimmung möglichst ruhig zu sitzen, nicht zu sprechen und die Zunge einerseits möglichst entspannt zu halten, um Bewegungsartefakte zu minimieren, andererseits die Zunge leicht gegen die Elektroden des Mundstücks zu drücken, um eine gute Ableitung des EMGs zu gewährleisten (Muellbacher et al. 2001; Neef et al. 2011a): In Doppelpuls-TMS-Studien soll der Zielmuskel in der Regel entspannt sein, da eine Voranspannung im Vergleich zur Relaxation ebenfalls zu einer Änderung der MEP-Amplitude führt (Ridding et al. 1995). Die Differenz in der MEP-Amplitude ließe sich daher im Falle eines angespannten Zielmuskels nicht sicher vom Effekt des konditionierenden Pulses trennen. Das Ausmaß der Zungenbewegungen konnten über das EMG abgeschätzt werden.

Ziel war es nun, die Stelle zu explorieren, bei deren Stimulation durch Einzelimpuls-TMS die größten und beständigsten MEPs auf der kontralateralen Zungenseite ausgelöst werden konnten („Motor Hot Spot“). Für die Bestimmung des Zungen-Hotspots begann ich zunächst mit der Suche nach dem Kortexareal, welches die Handmuskeln repräsentiert. Diese Region war einfacher zu bestimmen und diente zur Orientierung der Ausrichtung der Spule. Die Spule legte ich dem Probanden zunächst von hinten tangential auf die mittige, linke Schädelhälfte. Der Winkel zwischen Spulengriff und Sagittalebene betrug ungefähr 45 Grad. Der Spulengriff zeigte nach posterior-lateral. Mittels dieser Position wird am ehesten ein posterior-anterior gerichteter Strom intrazerebral erzeugt, der perpendicular zum Sulcus centralis verläuft (Kaneko et al. 1996; Rossi et al. 2009). Die Spule versob ich in 0,5 cm Schritten zunächst in der Frontalebene von medial nach lateral, danach in der Sagittalebene von anterior nach posterior. Über das Programm Signal und Kanal 0 des AD-Wandlers gesteuert wurden Einzelimpulse von 0,2 Hz erzeugt. Falls noch keine Bewegungen der Hand sichtbar waren, erhöhte ich in Zweierschritten sukzessiv die Reizstärke und bewegte die Spule zunächst weiter posterior, dann weiter lateral. Sobald ich eine unwillkürliche Zuckung der

Hand beobachtete, verschob ich die Spule entlang des Sulcus centralis von posterior-medial weiter nach anterior-lateral. Der „Hot Spot“ der Zungenrepräsentation befand sich meist bei circa 2-3 cm anterior und 1-2 cm lateral zu der Position der Handrepräsentation. Diese Lokalisation ist in der Literatur vorbeschrieben (Svensson et al. 2003) und entspricht zudem den eigenen Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe (Neef et al. 2011a).

Im Rahmen einer TMS des Motorkortexareals der Zungenmuskulatur kann der ipsilaterale Nervus facialis unerwünschterweise durch das elektrische Feld, welches indirekt durch die TMS erzeugt wird, stimuliert werden. Es handelt sich hier jedoch um direkte periphere neuromuskuläre Effekte, welche aufgrund der Nähe zur Spule entstehen (Rossini et al. 2015). Da ich eine Miterregung des ipsilateralen Nervus facialis in Stirnnähe nicht ausschließen konnte, bat ich den Probanden um Rückmeldung, ob er eine Zuckung des linken Lides oder eine Parästhesie im Gesicht bemerkte. War dies der Fall, veränderte ich den Winkel des Spulengriffes zur Körperlängsachse. Meist konnte ich auf diese Weise eine ausschließliche Erregung des Motorkortex erreichen. Sobald ich die Spulenposition bei möglichst kleiner Reizintensität mit der konsekutiv durchschnittlich größten MEP-Amplitude im Bereich von 0,5 bis 1 mV bestimmt hatte, markierte ich diese mit einem Farbstift (Staedtler Lumicolor permanent, Germany) auf der Kopfhaut, um eine optimale Spulenposition während des Experimentes gewährleisten zu können (Muellbacher et al. 2001; Neef et al. 2011a). Die benötigte Stimulusintensität legte ich als Testreiz-Stärke fest. Ich bestimmte im Anschluss die aktive Motorschwelle. Dies ist die minimale Reizintensität, welche MEPs größer als 100  $\mu$ V in mindestens 3 von 6 konsekutiven Stimuli hervorrief (Rossi et al. 2009). Anhand dieses Schwellenwertes konnte ich nun die Intensität des unterschwellig konditionierenden Reizes errechnen, der 80 Prozent der Motorschwelle entsprach (Kujirai et al. 1993). Die Testreizintensität betrug entsprechend 120-130 Prozent der aktiven Motorschwelle (Muellbacher et al. 2001; Neef et al. 2011a). Das Interstimulus-Intervall betrug 6s (+/-10%, ~0.2Hz).

Der Effekt der Inhibition bei Muellbacher et al. fiel bei einer CS-Intensität von 90 % geringer als bei einer CS-Intensität von 80 % aus. Die Autoren deuteten dies als Zeichen für eine zeitgleiche Aktivierung von fazitätierenden intrakortikalen Schaltkreisen, die eine höhere Schwelle aufweisen (Ziemann et al. 1996). Wir wählten daher eine CT-Intensität von 80 % - auch, wenn bei dieser Intensität der Effekt der Fazilitation im Vergleich zum Effekt der Inhibition geringer ausfällt (Chen et al. 1998; Muellbacher et al. 2001).

### 2.2.1.2 Experiment

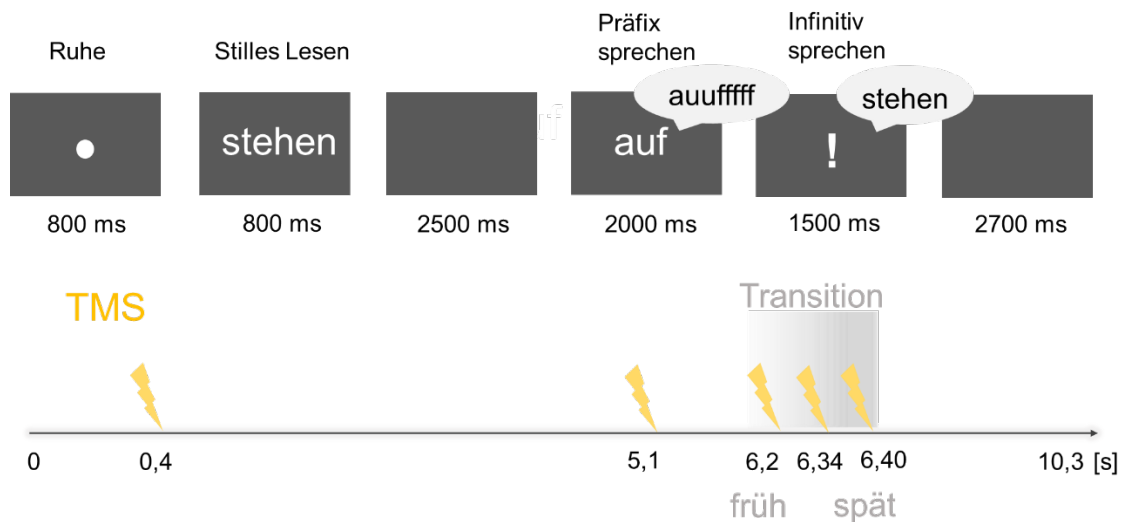
Um Doppelpulse (Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996; Muellbacher et al. 2001) erzeugen zu können, wurden während des Experimentes beide Magnetstimulatoren genutzt. Es wurden sowohl Einzelpulse, als auch inhibierende (ISI 3 ms) sowie fazilitierende (ISI 10 ms) Doppelpulse zu insgesamt fünf verschiedenen Zeitpunkten randomisiert eingestreut (Neef et al. 2011a; Neef et al. 2015a).

Insgesamt definierten wir fünfzehn verschiedene Bedingungen (vgl. Tabelle 1). MEPs wurden von insgesamt fünf verschiedenen Zeitpunkten abgeleitet. Die Kategorien, in denen sich die Bedingungen voneinander unterschieden, waren: Art des Reizes (Einzelreiz, inhibierender Doppelreiz, fazilitierender Doppelreiz) und Zeitpunkt des Auftretens (in Bezug auf die Sprechaufgabe). Die Abfolge der Bedingungen erfolgte randomisiert, um Reihenfolgeeffekte auszuschließen. Das Experiment wurde in vier Durchgänge unterteilt. Zwischen den Teilen entstand so eine kurze Pause, die der Überprüfung der Ausrüstung (z.B. Wechsel der Elektroden) und der Erholung des Versuchsteilnehmers diente. Bedingung 1-3 und 13-15 wurden jeweils drei Mal pro Durchgang angewendet, insgesamt 12 Mal pro vollständigem Experiment. Bedingung 4-12 wurden pro Durchgang jeweils fünf Mal angewendet, insgesamt 20 Mal pro Experiment. Es wird allgemein empfohlen jede Bedingung mindestens 8-10 pro Experiment zu wiederholen, um trotz der schwankenden MEP-Amplituden aufgrund fluktuierender kortikaler Erregbarkeit verlässliche Ergebnisse zu produzieren (Rossini et al. 2015). Insgesamt wurden pro Teilnehmer vier Durchgänge und 252 Bilder mit der Software „Signal“ (Cambridge Electronic Design, Version 2.16) aufgenommen. Jedes Bild umfasste drei Graphen (vgl. Abbildung 2): EMG der kontralateralen Zungenhälfte, EMG der ipsilateralen Zungenhälfte, Aufzeichnung der akustischen Signale. Pro Bild wurde eine Bedingung dargestellt, d.h. es erfolgte pro Bild entweder die Applikation eines Einzelreizes oder eines inhibierenden bzw. fazilitierenden Doppelreizes.

**Tabelle 1: Auflistung der Versuchsbedingungen**

BEDIN- GUNG	ART DES REIZES	ZEITPUNKT DES TS (s)	ZEITPUNKT DES CS (s)	BEZUG ZU SPRECHAUFGABE	DER
1	Einzelreiz	4,3	/	Zu Beginn des „auf“	
2	Inhibierender Doppelreiz	4,3	4;297	Zu Beginn des „auf“	
3	Fazilitierender Doppelreiz	4,3	4,29	Zu Beginn des „auf“	
4	Einzelreiz	5,48	/	Transitionsphase	
5	Inhibierender Doppelreiz	5,48	5;477	Transitionsphase	
6	Fazilitierender Doppelreiz	5,48	5,47	Transitionsphase	
7	Einzelreiz	5,54	/	Transitionsphase	
8	Inhibierender Doppelreiz	5,54	5;537	Transitionsphase	
9	Fazilitierender Doppelreiz	5,54	5,53	Transitionsphase	
10	Einzelreiz	5,6	/	Transitionsphase	
11	Inhibierender Doppelreiz	5,6	5;597	Transitionsphase	
12	Fazilitierender Doppelreiz	5,6	5,59	Transitionsphase	
13	Einzelreiz	9,9	/	In Ruhe	
14	Inhibierender Doppelreiz	9,9	9;987	In Ruhe	
15	Fazilitierender Doppelreiz	9,9	9,89	In Ruhe	





**Abbildung 2: Aufbau des Experimentes** Die schwarzen Folien stellen die Bildschirmpräsentation einer Sequenz dar, auf die der Versuchsteilnehmer reagierte. Die untere Zeitleiste stellt die Dauer eines Aufzeichnungsfensters dar (insgesamt 10,3 s) sowie die fünf Zeitpunkte, an denen während des Experimentes die TMS-Pulse appliziert wurden. Pro Aufzeichnungsfenster wurde nur an einem Zeitpunkt TMS durchgeführt: entweder ein Einzelreiz, ein inhibierender Doppelreiz (ISI 3 ms) oder ein facilitierender Doppelreiz (ISI 10 ms).

Wie bereits in (Neef et al. 2015a) beschrieben wurde die Sprechaufgabe um die Vorsilbe ergänzt, um vergleichbare Umstände während der Transitionsphase zu schaffen. Einerseits sollte durch den Versuch, den Stimulus zu erinnern, ein gewisses Niveau kognitiver Anspannung erreicht werden. Andererseits wurde durch das laute Vorlesen des Präfixes ein einheitlicher Zustand orofazialer Muskelkontraktion erreicht. Zudem befanden sich alle Probanden in der Transitionsphase in einem Stadium der Bewegungsplanung, da sie auf das Startsignal zum Sprechen des Stimulus warteten.

### 2.2.3 EMG

Für die Aufzeichnung der durch die transkranielle Magnetstimulation induzierten motorisch evozierten Potentiale nutzen wir mit Gel beschichtete Silber-Silber/Chlorid-Einmalringelektroden (5 mm x 100 mm, Digitale Ringelektrode, Care Fusion Germany, Hoechberg). Diese knickte ich an ihrem vorderen Abschnitt um 1 cm um.

Die so vorbereiteten Elektroden wurden nun auf einen speziell angefertigten Kunststofflöffel geklebt. Es war darauf zu achten, dass sich die Elektroden nicht gegenseitig berührten. Der Proband wurde aufgefordert jeweils eine Zahnwatterolle zwischen unterer Zahnreihe und Wange einzulegen und seine Zunge mit einem Papiertuch abzutupfen. Nun konnte das zuvor

präparierte Mundstück auf die Zungenoberfläche aufgelegt werden. Ich achtete darauf, dass die umgeknickten Enden mit ihrer gelbeschichteten Seite auf der Zunge zum Liegen kamen. Die Testperson wurde aufgefordert den Mund locker zu schließen. Bei Bedarf konnte das Mundstück mit der linken Hand, ipsilateral zur TMS, abgestützt werden. Während der Aufzeichnungen sollte die Zunge leicht gegen die Elektroden gedrückt werden, um einen stetigen Kontakt zu gewährleisten. Eine Erdungselektrode befand sich mittig frontal. Dieses Verfahren wurde bereits unter anderem durch unsere Arbeitsgruppe genutzt (Rödel et al. 2003; Neef et al. 2011a).

Für die Registrierung der bilateralen Potentiale der Zungenmuskulatur wurden die EMG-Signale über einen Vorverstärker (Digitimer D360, Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Herts, UK) amplifiziert und gefiltert (Bandpassfilter 20 Hz bis 2 kHz, Abtastrate 5 kHz, Verstärkt um Faktor 1000), um störende Frequenzen von der Aufzeichnung auszuschließen. Kanal 1 entsprach der rechten Zungenhälfte, Kanal 2 der linken Zungenhälfte. Mittels eines Analog-Digital-Wandlers (CED Micro 1401 mk II, Cambridge, UK) wurden die Signale digitalisiert und mit dem Programm „Signal Version 4“ (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) aufgezeichnet und gespeichert.

#### **2.2.4 Sprachaufnahme**

Für die Sprechregistrierung nutzten wir ein kleines Funkmikrofon (SR 40 Flexx Band 40/D, AKG, Austria), das mittels einer Klammer auf den Löffel geklemmt wurde. Diese Aufnahmen wurden über einen dritten Kanal durch den A/D-Wandler dem Programm Signal zugeführt, in Form eines weiteren Kanals aufgezeichnet und gespeichert.

### **2.3 Versuchsdurchführung**

Der Proband saß im Abstand von 1,5 m vor einem Bildschirm, der mit einem zweiten PC inklusive eines online verfügbaren Präsentationsprogramm für Neurowissenschaften (Presentation, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, Kalifornien, <https://www.neurobs.com>) verbunden war. Nach der Hotspotbestimmung (vgl. Punkt 2.2.1.1) begann das Experiment mit einer kurzen Übung. Den präparierten Löffel legte sich der Patient unter Anleitung selbstständig in den Mund. Eine kurze Version der oben beschriebenen Bildschirmpräsentation mit 10 Zyklen wurde ohne simultane TMS abgespielt. So konnte sich der



Proband mit dem Versuch vertraut machen. Die Aufzeichnungsqualität konnte so zudem erneut kontrolliert werden.

Für das eigentliche Experiment nutzen wir zwei weitere Präsentationsvarianten, die jeweils verschiedene Infinitive (Stimuli) enthielten, um Gewöhnungseffekte zu minimieren. Beide Versionen enthielten je 63 Sequenzen. Eine Präsentation dauerte zwölf Minuten, wobei nach sechs Minuten (und maximal 33 Pulsen) stets eine Pause erfolgte. Sie wurde zum Wechsel der Elektroden genutzt, welche sonst durch die Salivation in der Ableitungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen wären. Die Abfolge der verschiedenen Stimuli wurde bei jedem Durchlauf pseudorandomisiert, um Reihenfolgeeffekte zu verhindern. Die beiden Fassungen wurden abwechselnd abgespielt und jeweils einmal wiederholt, sodass jeder Proband an vier Durchläufen teilnahm.

Um die TMS-Pulse akkurat in die Sprechaufgabe zu integrieren, wurde der zweite PC mit dem ersten Computer, auf dem das Programm für die Aufzeichnung „Signal“ installiert war, verbunden. Wie oben erklärt (siehe Punkt 2.2.1) wurden mithilfe von „Signal“ sowohl Einzel- als auch Doppelimpulse ausgelöst. Diese wurden während des Sprechens der Vorsilbe „auf-“, in der Transitionsphase vor Lautbildung des Stimulus sowie in Ruhe ohne Sprechen appliziert. So wurden MEPs zu fünf verschiedenen Zeitpunkten aufgezeichnet (Neef et al. 2015a), (vgl. Tabelle 1 und Abbildung 2). Aufgrund einer variablen Reaktionszeit auf den Stimulus ergibt sich eine gewisse Ungenauigkeit. Jedoch ist so das Zeitfenster, in dem sich klassischerweise bewegungsvorbereitende Veränderungen der Erregbarkeit des Motorkortex zeigen, umfassend dargestellt.

## **2.4 Datenanalyse**

### **2.4.1 Primäre Zielgrößen**

Die primären Zielgrößen dieser klinisch-neurophysiologischen Studie sind die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale. Unterschieden werden die MEP-Amplituden einerseits hinsichtlich des Zeitpunktes ihres Auftretens und andererseits hinsichtlich der Art des Magnetimpulses: Es werden erstens die MEP-Amplituden in Ruhe mit den MEP-Amplituden während des frühen „auf-“ und denjenigen aus der Transitionsphase unmittelbar vor Artikulation des Infinitivs verglichen. Zweitens erfolgt eine Analyse der MEP-Amplituden aus der Transitionsphase in Relation zu den MEP-Amplituden aus der Phase der Artikulation der

Vorsilbe. Drittens werden Veränderungen der MEP-Amplituden nach Einzelreiz, inhibierendem Doppelreiz und fazitätierendem Doppelreiz untersucht. Diese Parameter spiegeln den jeweiligen Erregungszustand des primären Motorkortex im Bereich der Zungenrepräsentation zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Sprechplanung und -durchführung wider.

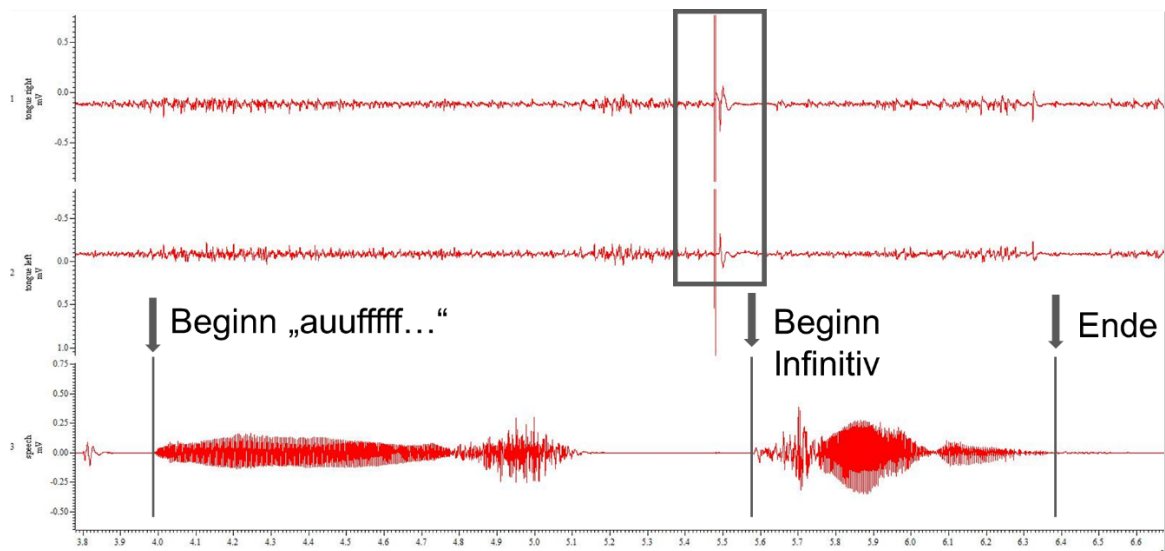
#### **2.4.2 Sekundäre Zielgrößen**

Zu den sekundären Zielgrößen gehören erstens die aktive Motorschwelle. Zweitens die Testreizintensitäten. Drittens die Reaktionszeiten. Viertens die EMG-Grundaktivität. Fünftens die Ergebnisse der Sprechanalyse mithilfe der deutschen Version des Stuttering Severity Instrument Version 3 (SSI-3) (Riley 1994; Sandrieser und Schneider 2008). Im Einzelnen erfolgte eine Untersuchung des Stotterschweregrades, des Prozentsatzes an gestotterten Silben sowie der SSI-3-Score-Werte. Sechstens wurde die Händigkeit anhand des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) analysiert.

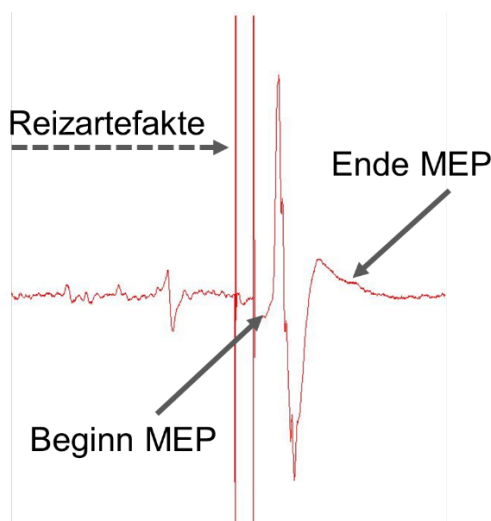
#### **2.4.3 Allgemeine Vorbereitungen**

Im Programm „Signal“ segmentierte ich manuell alle validen MEPs und sortierte Artefakte aus. Alle MEPs von typischer Form wurden als valide angenommen (vgl. Abbildung 3 b); hierzu zählten auch polyphasische MEPs (vgl. Abbildung 3 c). Zu den Artefakten zählten eine Störung des EMGs durch ausgeprägte Zungenaktivität im Hintergrund oder eine fehlende Aufzeichnung aufgrund mangelnden Kontaktes der Zunge zu den Elektroden. Zudem markierte ich in den Sprachaufzeichnungen jeweils den Beginn des „auf-“, des Infinitivs sowie das Ende der Sprechaktion (vgl. Abbildung 3). Der Zeitpunkt des beginnenden MEPs wurde in Bezug gesetzt zu dem Beginn der Artikulation des Verbstammes. Die MEPs der Transitionsphase konnten so bezogen auf die Aussprache des Infinitivs in drei Zeitfenster (frühe, mittlere, späte Transitionsphase) eingeteilt werden. Diese manuell markierten Aufzeichnungen wurden in die folgenden Analysen einbezogen.

a)



b)



c)



**Abbildung 3: Aufzeichnung der MEPs** a) zeigt ein Aufzeichnungsfenster im Programm „Signal“ in einer leichten Vergrößerung. Oberster Graph: EMG der rechten, kontralateralen Zungenhälfte. Mittlerer Graph: EMG der linken, ipsilateralen Zungenhälfte. Der schwarze Kasten begrenzt einen Ausschnitt, in dem in beiden EMG TMS-Reizartefakte und das MEP enthalten sind. Unterer Graph: Sprachaufnahme. Die senkrechten Linien zeigen, wie Beginn/Ende des Präfixes/des Infinitivs manuell markiert wurden. b) stellt den Ausschnitt vergrößert dar. Die beiden senkrechten Striche entsprechen einem Reizartefakt vom TMS-Puls, in diesem Fall eines fazilitierenden Doppelpulses. Die durchgezogenen Pfeile zeigen jeweils auf den Anfang und das Ende eines typischen motorisch evozierten Potentials (MEP). c) zeigt ein Beispiel eines polyphasischen MEPs.

Die MEP-Amplituden der ipsilateralen und kontralateralen Zungenseite wurden separat für jede einzelne Bedingung extrahiert. Es erfolgte die Auswertung beider Zungenhälften getrennt voneinander.

Es wurden von einer Gesamtmenge an 7184 Aufzeichnungsfenstern 6663 für die nachfolgenden Analysen verwendet: 274 Aufzeichnungsfenster wurden aussortiert, da der TMS-Puls erst nach begonnener Artikulation des Verbstamms erfolgte. 247 Weitere zeigten unverhältnismäßig lange Reaktionszeiten ( $> 1000$  ms), welche wir auf mangelnde Aufmerksamkeit zurückführten.

Für alle statistischen Analysen wurde das Programm SPSS 26.0 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) genutzt. Das Signifikanzlevel wurde auf 5 % festgelegt.

#### **2.4.4 Deskriptive Statistik**

Die Gruppen wurden hinsichtlich Alter mithilfe eines zweiseitigen, ungepaarten t-Tests verglichen. Bildungsstand und weitere demographische Informationen wurden mit einem Mann-Whitney U-test analysiert. P-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant bewertet.

#### **2.4.5 Peak-to-Peak-Amplitude**

Analysiert wurden der Gruppenunterschied zwischen FS und AWS in der sprechspezifischen Modulation der Motorkortex-Exzitabilität, also insbesondere Unterschiede zwischen der kortikalen Erregbarkeit in Ruhe sowie in der Phase der Sprechvorbereitung, also Testen der Hypothesen 1-3 (siehe Einleitung). Das Ziel war es daher, den Großteil der TMS-Pulse in einem Zeitfenster von 100 ms vor Artikulation des Verbstammes zu applizieren (Sommer et al. 2001; Gilio et al. 2003; Hummel et al. 2009) (vgl. Tabelle 1). Tatsächlich traten die meisten MEPs in einem Zeitfenster von 80 ms vor Verbstamm-Beginn auf (Transitionsphase).

Nur einige wenige MEPs wurden erst während des lauten Sprechens des Stimulus (z.B. „bauen“) erzeugt. Diese wurden nicht in die folgenden Analysen mit einbezogen. Für die weitere Analyse wurde das Zeitfenster 240 ms vor Verbstammbeginn in drei Zeitfenster unterteilt: In erstens eine frühe (240-160,1 ms vor Verbstammbeginn), zweitens eine mittlere (160-80,1 ms vor Verbstammbeginn) und drittens eine späte Transitionsphase (80-0 ms vor Verbstammbeginn). Die Amplitude wird in der Regel als Differenz zwischen der maximalen negativen und positiven Auslenkung angegeben (Spitze-zu-Spitze-Amplitude bzw. peak-to-peak amplitude) (Groppa et al. 2012). Auch wir wählten die Spitze-zu-Spitze-Amplitude für

unsere Analyse, insbesondere weil sie wenig durch eine instabile Grundline im EMG beeinflusst wird.

#### **2.4.6 Prüfung der Hypothese 1: Modulation der MEP-Amplituden nach Einzelpuls in der Sprechvorbereitung**

Bei der Analyse der MEPs nach Einzelpuls entschieden wir uns in Anlehnung an eine vorherige Analyse aus unserer Arbeitsgruppe (Neef et al. 2015a) für eine Gegenüberstellung der MEPs in der Transitionsphase versus Vorsilbe. Die unkonditionierten MEP-Amplituden aus der Transitionsphase wurden in Relation gesetzt zur unkonditionierten MEP-Amplitude während der Artikulation der Vorsilbe (normalisierte MEP-Amplituden). Die Transitionsphase wurde für einzelne Analyseschritte sowohl in die o.g. drei Zeitabschnitte (frühe, mittlere, späte Transitionsphase) eingeteilt als auch als eine komplette Phase (240-0 ms) zusammengefasst. Die MEP-Amplituden der beiden Gruppen wurden mittels zweiseitigem, ungepaarten t-Test miteinander verglichen.

#### **2.4.7 Prüfung der Hypothesen 2 - 3: Modulation der MEP-Amplituden nach Doppelpuls in der Sprechvorbereitung**

Im Gegensatz zur Analyse der unkonditionierten MEPs erfolgte die Analyse der konditionierten MEP-Amplituden aus der Sprechvorbereitung versus der entsprechenden Kondition im Ruhezustand. Also:

1. MEPs nach ICI-Doppelpuls-TMS während des frühen „auf-“ (Bedingung 2) und in der Transitionsphase (Bedingungen 5, 8, 11) mit den MEPs nach ICI-Doppelimpulsen in Ruhe (Bedingung 14) sowie
2. MEPs nach ICF-Doppelpuls-TMS während des frühen „auf-“ (Bedingung 3) und in der Transitionsphase (Bedingungen 6, 9, 12) mit den MEPs nach ICF-Doppelpuls-TMS in Ruhe (Bedingung 15).

Wir legten ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  fest. Um die Modulation der MEP-Amplituden nach SICI- und ICF-Protokoll im Laufe der Sprechvorbereitung zu beurteilen, wählten wir ein ähnliches Verfahren, welches schon die Autoren Hummel et al. in einer Teilanalyse ihrer Studie angewendet haben (Hummel et al. 2009). Es handelt sich ebenfalls um eine Untersuchung der SICI in der Bewegungsplanung, jedoch bei Patienten nach Apoplex im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Der Effekt der SICI während des „auf-“ und in der Transitionsphase wurde zu dem Effekt der SICI im Ruhezustand in Relation gesetzt, d.h. die MEP-Amplituden

nach SICI in der Sprechvorbereitung wurden zu den vier Zeitpunkten jeweils mit den MEP-Amplituden nach SICI im Ruhezustand verglichen.

Detaillierter ausgedrückt sah die Rechnung wie folgt aus: Es wurden zunächst die individuellen Mittelwerte (MW) eines jeden Probanden aus allen MEP-Amplituden nach einem konditionierten Doppelpuls (SICI und ICF) jeweils zu den insgesamt fünf Zeitpunkten (Ruhezustand = T 1 sowie die aktiven Zustände „auf-“ = T 2, frühe Transitionsphase = T 3, mittlere Transitionsphase = T 4, späte Transitionsphase = T 5) berechnet. Genauso wurden die individuellen Mittelwerte eines jeden Probanden aus allen MEP-Amplituden nach Einzelreiz zu den insgesamt fünf Zeitpunkten für jeden der 5 Zeitpunkte separat berechnet. Der individuelle Mittelwert der inhibierten/fazilitierten MEP-Amplituden zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde im nächsten Schritt geteilt durch den individuellen Mittelwert nach Einzelreiz zu dem entsprechenden Zeitpunkt. Die Quotienten entsprechen der relativen mittleren MEP-Amplitude nach SICI bzw. ICF (T 2 - T 5 inh. und T 2 – T 5 faz.). Um dann das Ausmaß des Effektes der SICI und der ICF zu analysieren, wurden die relative mittlere MEP-Amplitude nach SICI bzw. ICF während des „auf-“ bzw. während der Transitionsphase dividiert durch die relative mittlere MEP-Amplitude des Ruhezustandes der jeweiligen Bedingung (T 1 inh., T 1 faz.).

1. SICI bei „auf-“ dividiert durch SICI in Ruhe ( $T 2 \text{ inh.} / T 1 \text{ inh.}$ )
2. SICI in der frühen Transitionsphase (240 - 160,1 ms vor Verbstammbeginn) dividiert durch SICI in Ruhe ( $T 3 \text{ inh.} / T 1 \text{ inh.}$ )
3. SICI in der mittleren Transitionsphase (160 - 80,1 ms vor Verbstammbeginn) dividiert durch SICI in Ruhe ( $T 4 \text{ inh.} / T 1 \text{ inh.}$ )
4. SICI in der späten Transitionsphase (80 - 0 ms vor Verbstammbeginn) dividiert durch SICI in Ruhe ( $T 5 \text{ inh.} / T 1 \text{ inh.}$ )

Entsprechend dieses Verfahrens wurde auch der Effekt der ICF berechnet:

1. ICF bei „auf-“ dividiert durch ICF in Ruhe ( $T 2 \text{ faz.} / T 1 \text{ faz.}$ )
2. ICF in der frühen Transitionsphase (240-160,1 ms vor Verbstammbeginn) dividiert durch ICF in Ruhe ( $T 3 \text{ faz.} / T 1 \text{ faz.}$ )
3. ICF in der mittleren Transitionsphase (160-80,1 ms vor Verbstammbeginn) dividiert durch ICF in Ruhe ( $T 4 \text{ faz.} / T 1 \text{ faz.}$ )
4. ICF in der späten Transitionsphase (80-0 ms vor Verbstammbeginn) dividiert durch ICF in Ruhe ( $T 5 \text{ faz.} / T 1 \text{ faz.}$ )

Wichtig für die Beurteilung der Ergebnisse dieser Kalkulation ist, sich erneut zu vergegenwärtigen, dass sich der Effekt der Inhibition in einer kleineren MEP-Amplitude im Vergleich zum Ruhezustand zeigt, wohingegen sich das Ausmaß der Fazilitation in einer Vergrößerung der MEP-Amplitude im Vergleich zum Ruhezustand widerspiegelt.

Für die Aussage über die Modulation der intrakortikalen Inhibition (ICI) in der Sprechvorbereitung gilt daher Folgendes: Wenn die Amplituden im Zähler und Nenner identisch sind, resultiert also ein Quotient von 1. Sobald der Wert im Zähler, also die MEP-Amplituden zu einem der vier Zeitpunkte in der Sprechvorbereitung („auf-“, frühe, mittlere und späte Transitionsphase), größer als der Wert im Nenner ist, resultiert ein Quotient größer als 1. Das heißt der Effekt der SICI ist in diesem Fall in der Sprechvorbereitung geringer, oder anders ausgedrückt, die SICI ist reduziert. Ein Quotient kleiner als 1 bedeutet dementsprechend eine Zunahme der SICI im Vergleich zum Ruhezustand.

Die Ergebnisse der o.g. Rechnung sind für die ICF anders zu beurteilen: Teilt man die Amplitude der MEPs in der Sprechvorbereitung durch die Amplituden der MEPs im Ruhezustand, bedeutet ein Ergebnis größer 1 eine Zunahme der Fazilitation. Ein Wert kleiner 1 hingegen weist auf eine Reduktion der Fazilitation hin. Für beide Untersuchungen wurden die MEPs der kontralateralen und ipsilateralen Zungenseite verwendet. Die Endergebnisse der Division wurden mittels ungepaarter, zweiseitiger t-Tests miteinander verglichen.

Zusätzlich führten wir eine Analyse durch, welche die Transitionsphase nicht in drei Abschnitte teilte, sondern in der die Transitionsphase als Eins betrachtet wurde (Zeitfenster - 240 bis 0 ms vor Verbstammbeginn). Für diese Analysen gilt ein konventioneller p-Wert  $< 0,05$  als signifikant (Hummel et al. 2009).

1. Für SICI: (MW aus den Quotienten T3 inh., T4 inh., T5 inh.) dividiert durch T1 inh.
2. Für ICF (MW aus den Quotienten T3 faz., T4 faz., T5 faz.) dividiert durch T1 faz.

Für SICI und ICF wurden so jeweils separate ANCOVAs berechnet, in denen die gesamte Transitionsphase (T3-T5) als abhängige Variable, der Faktor Gruppe als fester Faktor sowie der Score der Stotterschwere (SSI total) als Kovariable festgelegt wurden.

#### **2.4.8 Prüfung der Hypothese 4: Modulation der MEP-Amplituden nach Doppelpuls in Ruhe**

Um die Hypothese zu testen, dass AWS im Vergleich zu FS bereits in Ruhe eine reduzierte intrakortikale Fazilitation aufweisen, wurden die MEP-Amplituden nach inhibierendem Doppelpuls (SICI, Bedingung 14) und nach fazilitierendem Doppelpuls (ICF, Bedingung 15) in Ruhe zunächst in Relation zur unkonditionierten MEP-Amplitude in Ruhe (Bedingung 13) gesetzt und im Anschluss mittels ungepaarten, zweiseitigen t-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Ein p-Wert  $< 0,05$  gilt als signifikant.

#### **2.4.9 Lineare Korrelationsanalyse**

Weiterhin wurde eine lineare Regressionsanalyse (SPSS 26.0, International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt, in der die relative Änderung der SICI während der gesamten Phase der Sprechvorbereitung (240-0 ms vor Verbstammbeginn) mit dem Prozentsatz der gestotterten Silben korreliert wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

#### **2.4.10 Aktive Motorschwelle und Testreizintensität**

Die aktive Motorschwelle und die Testreizintensität beider Gruppen wurden jeweils mittels zweiseitiger, ungepaarter t-Tests miteinander verglichen. P-Werte  $< 0,05$  werden als signifikant bewertet.

#### **2.4.11 Reaktionszeit**

Für die Berechnung der Reaktionszeit wurde die Latenzzeit zwischen Präsentation und Artikulation jeweils für das Präfix „auf-“ und den Infinitiv bestimmt. Es wurden lediglich diejenigen Aufzeichnungen eingeschlossen, in denen die TMS außerhalb des Sprechaktes appliziert wurde (State 13-15; also im Ruhezustand). Falls die TMS-Pulse in der Sprechaufgabe auftreten, lässt sich eine Irritation der Versuchsteilnehmer und eine dadurch bedingte Verfälschung der Reaktionszeiten vermuten. Der Beginn der Artikulation wurde anhand der akustischen Aufzeichnung festgelegt, auch wenn dieses Vorgehen kontrovers diskutiert wird (McArdle et al. 2009). Das EMG ließ keine verlässliche Aussage darüber zu, da sich unwillkürliche Zungenbewegungen nicht immer eindeutig vom Sprechvorgang unterscheiden ließen. Der Zeitpunkt der Präsentation des Signals zum Sprechen der Vorsilbe bzw. des Infinitivs wurde vom individuellen Zeitpunkt des Beginn der Sprechaktion subtrahiert. Reaktionszeiten von  $> 1000$  ms wurden als Resultat mangelnder Aufmerksamkeit gewertet und daher



aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Dies war bei 247 von 7184 Aufzeichnungsfenstern der Fall. Für die Reaktionszeiten in den Ruhezuständen (State 13-15) berechneten wir zunächst die individuellen Mittelwerte der Latenzen. Diese Daten wurden in eine univariate Datenanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) eingepflegt. Als Innersubjektfaktor wurde die Bedingung (Einzelreiz, ISI 3 ms, ISI 10 ms) gewählt, als Zwischensubjektfaktor die Gruppenzugehörigkeit (AWS, FS). Diese Analyse wurde jeweils getrennt für die Reaktionszeit zwischen Präsentation des Signals und Beginn der Artikulation der Vorsilbe bzw. des Verbstamms durchgeführt. Falls eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität ( $\epsilon$ ) gegeben war, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet.

#### **2.4.12 Grundaktivität im EMG**

Um sicherzustellen, dass Unterschiede in der Erregbarkeit während des Experimentes nicht auf einer höheren Grundaktivität in der EMG-Ableitung der Zungenmuskulatur beruhen, wurde die spontane elektromyografische Aktivität innerhalb dreier Zeitfenster während der Aufzeichnungen eines Aufzeichnungsfensters analysiert: Jeweils innerhalb 20 ms unmittelbar vor Applikation der TMS, 200 ms in einer Ruhephase am Ende eines Aufzeichnungsfensters sowie innerhalb 200 ms während der Artikulation der Vorsilbe wurden alle negativen und positiven Ausschläge rektifiziert und ein Mittelwert aller Amplituden pro Zeitfenster für jeden Probanden ermittelt. Diese Analyse fand jeweils für die ipsi- und kontralaterale Zungenseite statt. Es wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Seite der Ableitung und Zeitfenster als Innersubjektfaktoren sowie Gruppe als Zwischensubjektfaktor kalkuliert. Falls eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität ( $\epsilon$ ) gegeben war, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Statistik: Stotternde vs. Flüssigsprechende**

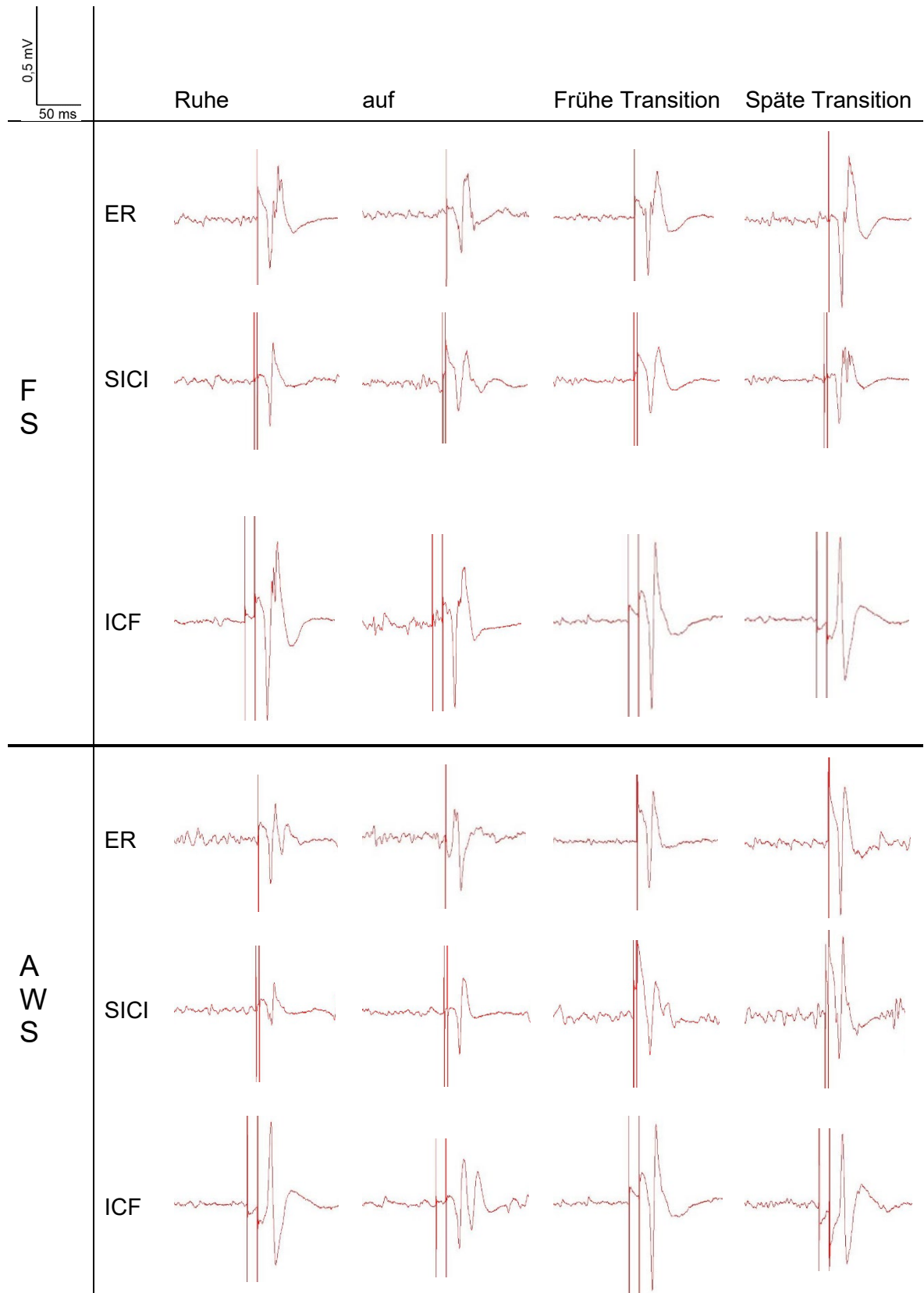
Die folgende Tabelle stellt die demographischen Informationen im Vergleich dar (vgl. Tabelle 2). Die Altersverteilung wurde mithilfe eines ungepaarten, zweiseitigen t-Tests berechnet. Alle anderen Parameter wurden mit einem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Sieben der Betroffenen berichteten von stotternden Familienmitgliedern. Bei dreien von sieben handelte es sich um Verwandte ersten Grades.

**Tabelle 2: Übersicht Stotternde (AWS) versus Flüssigsprechende (FS)** n: Anzahl; M: männlich; W: weiblich; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; n.s.: nicht signifikant; MSO: maximum stimulator output, maximale Stimulatorleistung; SSI: Stuttering severity instrument; Ausbildungsscore: 1 = Hauptschule/Realschule, 2 = Abitur/abgeschlossene Berufsausbildung, 3 = Studium vor Bachelor o.ä.; 4 = abgeschlossenes Bachelorstudium, 5 = Diplom/Master/Staatsexamen; 6 = Promoviert/Habilitiert

<b>MESSWERTE</b>	<b>AWS</b>	<b>FS</b>	<b>SIGNIFIKANZ</b>
Teilnehmer, inkludiert (n)	15 (11 M, 4 W)	14 (11 M, 3 W)	-
Alter (Jahre), MW	31,67 (SD 13,76)	29,5 (SD 9,72)	p = 0,627 (n.s.)
Händigkeit, MW (Quotient)	89,2 (SD 10,16)	83,64 (SD 20,51)	p = 0,372 (n.s.)
Bildungsgrad, MW (Punktwert)	2,53 (SD 1,51)	3,5 (SD 1,09)	p = 0,85 (n.s.)
Alter bei Stotterbeginn (Jahre)	4,2 (SD 1,08)	-	
Aktive Motorschwelle (%MSO), MW	48,93 (SD 6,82)	47,5 (SD 7,75)	p = 0,63 (n.s.)
Testreizintensität (%MSO), MW	60,67 (SD 6,72)	60,93 (SD 7,05)	p = 0,65 (n.s.)
Prozentsatz der gestotterten Silben, MW (%)	12,35 (SD 7,29)	0,63 (SD 0,44)	p < 0,0001 (signifikant)
SSI-4 Score, MW (Punktwert)	28,13 (SD 8,58)	3,93 (SD 2,09)	p < 0,0001 (signifikant)

### 3.2 Primäre Zielgrößen

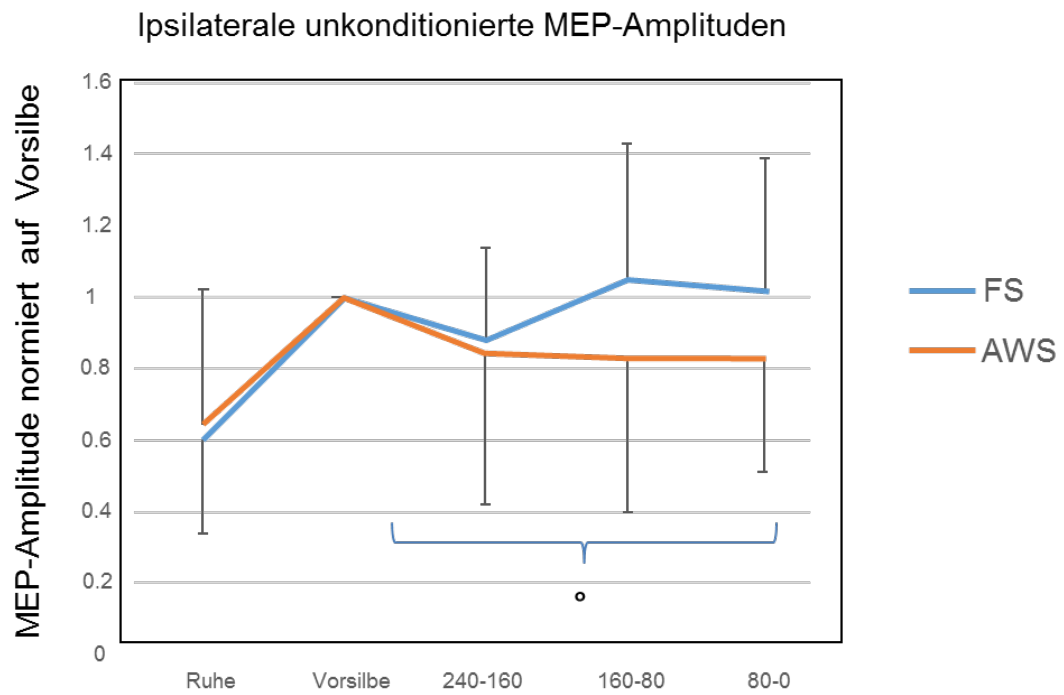
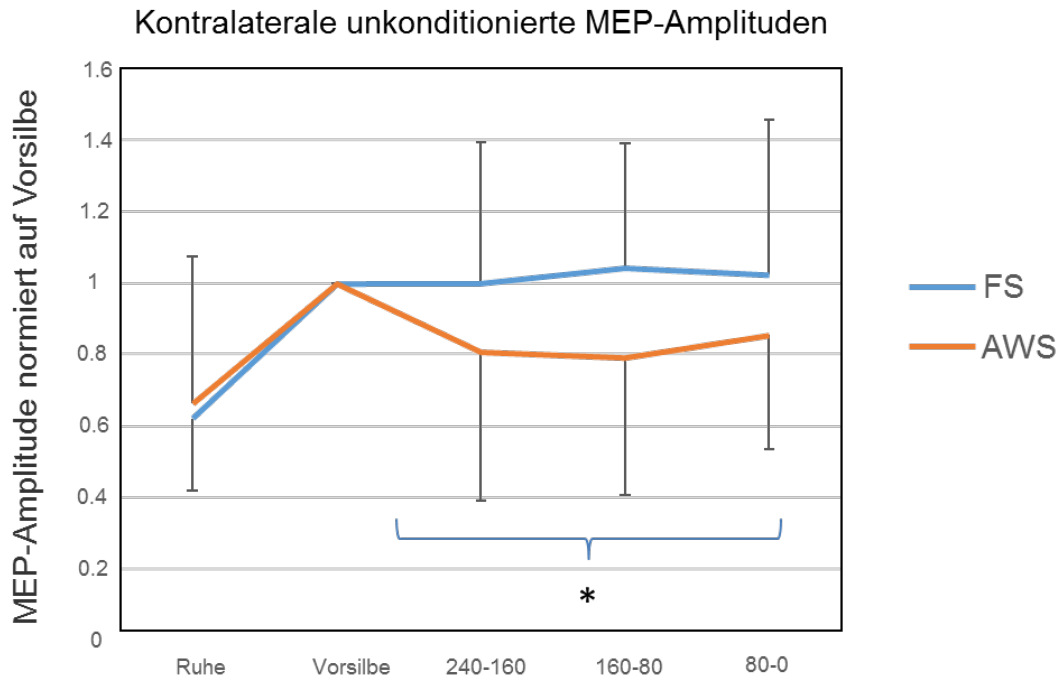
In der folgenden Abbildung (vgl. Abbildung 4) ist die typische Modulation der MEP-Amplituden in beiden Gruppen exemplarisch dargestellt.



**Abbildung 4: Exemplarische Modulation der MEPs** Oben sind die Graphen eines repräsentativen Kontrollprobanden (FS) zu sehen, unten die eines repräsentativen Stotternden (AWS). Die Abbildung stellt anschaulich die Veränderung der MEP-Amplituden im Laufe des Experimentes dar. Sie soll Unterschiede zwischen FS und AWS vereinfacht illustrieren. ER: Einzelreiz. SICI: short-interval intracortical inhibition, intrakortikale Inhibition nach kurzen Interstimulusintervallen, ICF: intracortical facilitation, intrakortikale Fazilitation.

### **3.2.1 Hypothese 1: Unkonditionierte, relative MEP-Amplituden in der Sprechvorbereitung**

Betrachtet man die normalisierten MEP-Amplituden nach Einzelreiz (in Relation zur Vorsilbe) in Ruhe und im Verlaufe des Sprechaktes, zeigte sich in beiden Gruppen eine Vergrößerung während der Artikulation der Vorsilbe "auf-". In der Transitionsphase (240 - 160,1 ms, 160 - 80,1 ms, 80 - 0 ms) blieben die MEP-Amplituden bei den FS vergrößert. Im Gegensatz dazu lagen die MEP-Amplituden der AWS unterhalb des Niveaus aus der Phase der Artikulation der Vorsilbe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant für die kontralaterale Zungenseite ( $p = 0,017$ ). Für die ipsilaterale Zungenseite ließ sich lediglich ein ähnlicher Trend ohne Signifikanz feststellen ( $p = 0,071$ ). Die Analyse erfolgte mittels ungepaartem, zweiseitigem t-Test (vgl. Abbildung 5).



\*=p=0.017; °=p=0.071

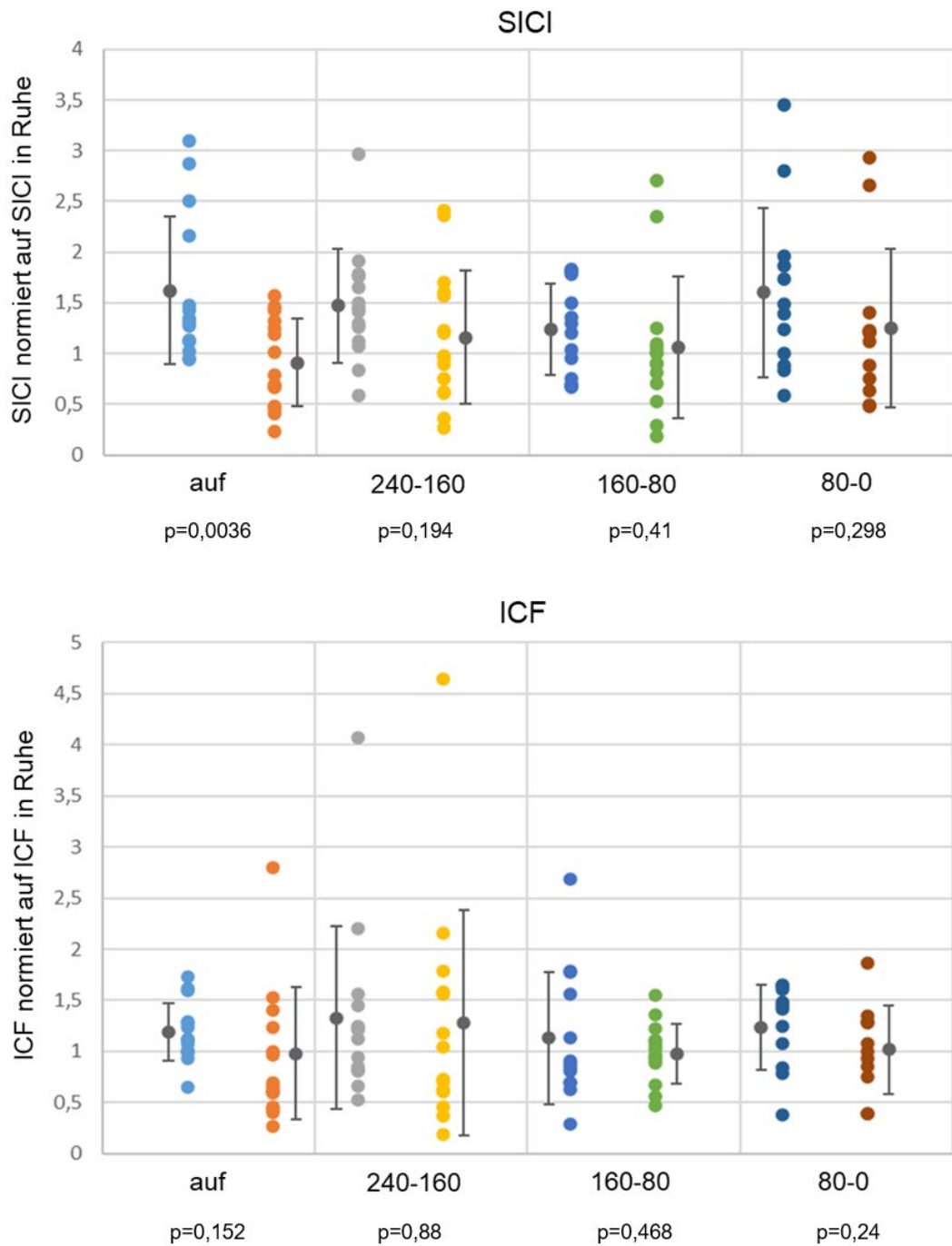
**Abbildung 5: Relative MEP-Amplituden nach TMS-Einzelpuls** Darstellung der Modulation der MEPs (normalisiert auf Vorsilbe “auf-”) während der vier Zeitpunkte nach TMS-Einzelpuls. Mittelwerte +/- Standardabweichung.

### 3.2.2 Hypothesen 2 und 3: Konditionierte, relative MEP-Amplituden in der Sprechvorbereitung

Um den Effekt der SICI und der ICF in der Sprechvorbereitung im Vergleich zum Ruhezustand zu analysieren, wurden wie oben beschrieben analog zu den Autoren Hummel et al. (Hummel et al. 2009) Quotienten gebildet: Es erfolgte eine Analyse dieser Quotienten zwischen den Gruppen, jeweils für die vier verschiedenen Zeitpunkte der Sprechvorbereitung („auf-“, frühe Transitionsphase, mittlere Transitionsphase, späte Transitionsphase) mit einem ungepaarten, zweiseitigem t-Test ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ). Bei den FS zeigte sich in der Sprechvorbereitung vor Verbstammbeginn zu Beginn der Vorsilbe („auf“) hinsichtlich der SICI kontralateral eine Reduktion (MW 1,61, SD  $\pm 0,73$ ) und bezüglich der ICF nur eine geringfügige Zunahme (MW 1,19, SD  $\pm 0,29$ ). Im Gegensatz dazu führte die Sprechvorbereitung in der Gruppe der AWS weder zu einer Modulation der SICI (MW 0,91, SD  $\pm 0,44$ ) noch der ICF (MW 0,91, SD  $\pm 0,64$ ) (vgl. Abbildungen 6 und 7).

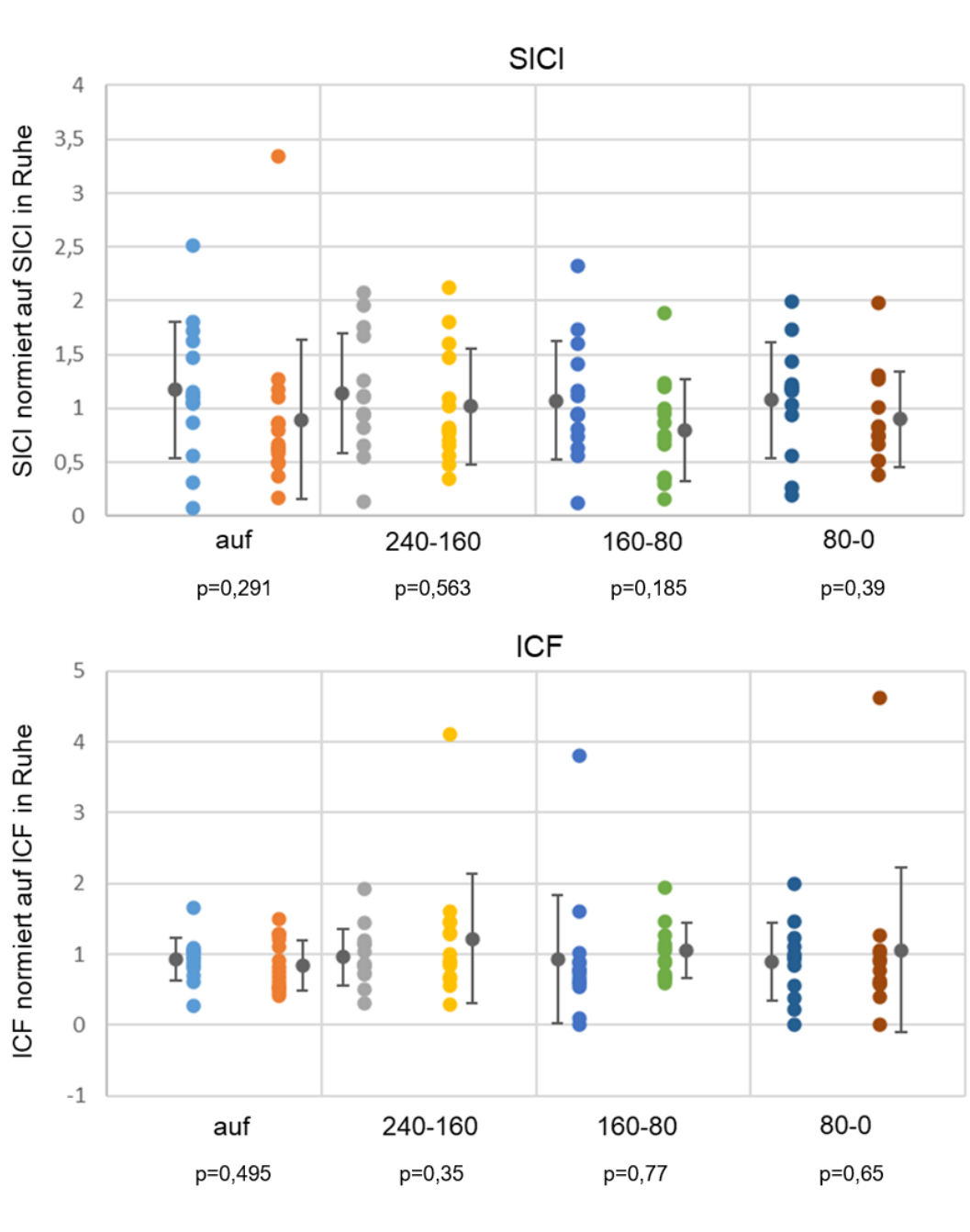
Ungepaarte, zweiseitige t-Tests ergaben einen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der Modulation der kontralateralen SICI ( $t(27) = 3,18$ ,  $p = 0,004$ , 95%-KI [0,25-1,15]) zu Beginn des „auf“. Für die Modulation der ICF ließ sich weder kontralateral ( $t(27) = 1,47$ ,  $p = 0,15$ , 95%-KI -0,11 – 0,66) noch ipsilateral ( $t(27) = 0,69$ ,  $p = 0,50$ , 95%-KI [-0,16 – 0,33]) eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen zeigen.

Für die kontralateralen MEP-Amplituden wurde zusätzlich eine ANCOVA mit der Kovariablen Score der Stotterschwere (SSI total) gerechnet, in der die gesamte Phase der Transitionsphase zusammengefasst wurde (T3-T5 gepoolt). Für die Modulation der SICI zeigte sich hier ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied ( $F(1, 27) = 8,04$ ,  $p = 0,009$ ), für die Modulation der ICF kein Effekt ( $F(1, 27) = 0,30$ ,  $p = 0,59$ ).



**Abbildung 6: Relative kontralaterale MEP-Amplituden nach TMS-Doppelimpuls** Normalisiertes Ausmaß der Modulation von SICI und ICF in Relation zum Effekt der Modulation im Ruhezustand (= 1) für jeden Probanden. Mittelwert +/- Standardabweichung angrenzend an jede Säule. Jeweils linke Säule pro Zeitfenster: Kontrollprobanden, rechte Säule: stotternde Probanden.





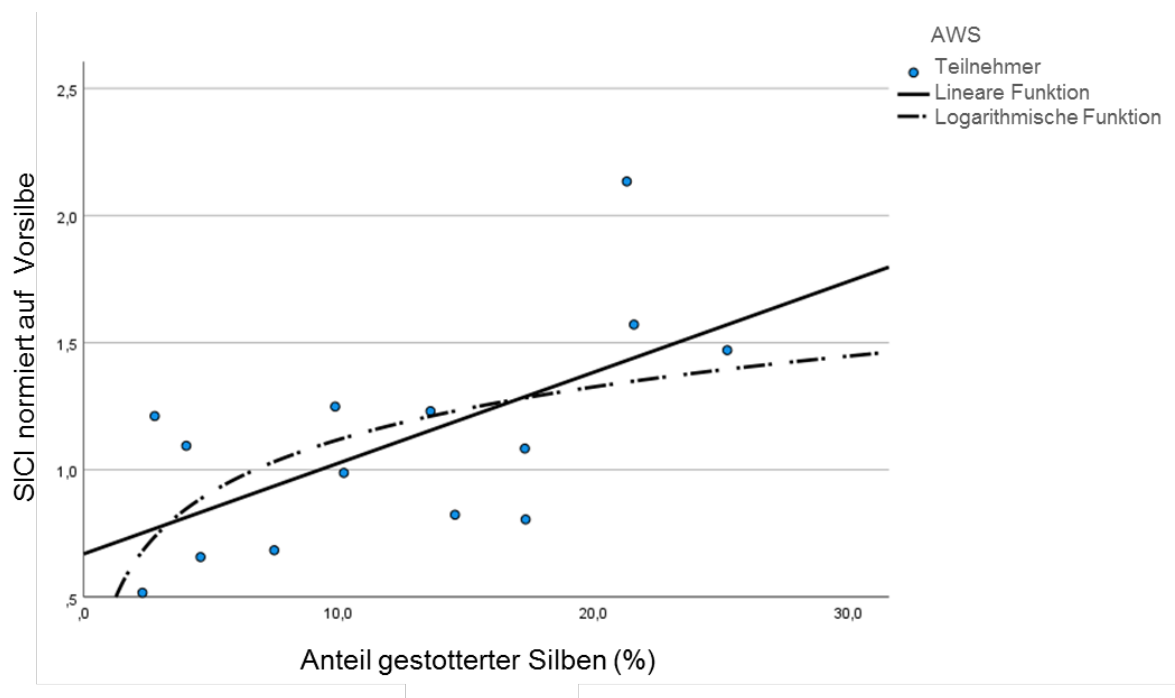
**Abbildung 7: Relative ipsilaterale MEP-Amplituden nach TMS-Doppelimpuls** Normalisiertes Ausmaß der Modulation von SICI und ICF in Relation zum Effekt der Modulation im Ruhezustand (= 1) für jeden Probanden. Mittelwert +/- Standardabweichung angrenzend an jede Säule. Jeweils linke Säule pro Zeitfenster: Kontrollprobanden, rechte Säule: stotternde Probanden.

### 3.2.3 Hypothese 4: Konditionierte, relative MEP-Amplituden im Ruhezustand

Die Modulation der normalisierten MEP-Amplituden nach TMS-Doppelpulsen (ISI 3 ms, ISI 10 ms) im Ruhezustand (State 14 und 15 jeweils in Relation zu State 13) wurde zwischen den Gruppen mit einem ungepaarten, zweiseitigen t-Test analysiert ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ). Im Ruhezustand fiel der Effekt der SICI bei AWS (0,94, SD  $\pm 0,42$ ) geringer aus als in der Kontrollgruppe (0,58, SD  $\pm 0,24$ ). Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,008$ ). Der Effekt der ICF unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (AWS 1,29, SD  $\pm 0,43$ ; FS 1,05, SD  $\pm 0,29$ ;  $p = 0,09$ ).

### 3.2.4 Lineare Korrelationsanalyse

In Bezug auf die kontralateralen MEP-Amplituden imponierte in der linearen Regressionsanalyse eine positive Korrelation zwischen Anzahl der gestotterten Silben und der relativen SICI ( $F(1, 13)=8,04$ ,  $p = 0,015$ ). Hinsichtlich der Modulation der ipsilateralen Amplituden zeigte sich lediglich ein entsprechender Trend, jedoch keine Signifikanz (vgl. Abbildung 8).



**Abbildung 8: Korrelation der SICI und Stottern** Korrelationskurve der sprechbezogenen Modulation der kontralateralen SICI und der Anzahl der gestotterten Silben in der Gruppe der AWS. Die Daten aus den Transitionsphase wurden zusammengefasst (frühe, mittlere, späte Transitionsphase). Die Verteilung der Korrelationskoeffizienten entsprach am besten einem linearen Zusammenhang ( $r=0,633$ ; Anova  $F(1, 13)=8,04$ ,  $p = 0,015$ ). Eine logarithmische Verteilung konnte als zweitbeste angenommen werden ( $r=0,555$ ;  $F(1, 13)=5,341$ ,  $p = 0,039$ ).

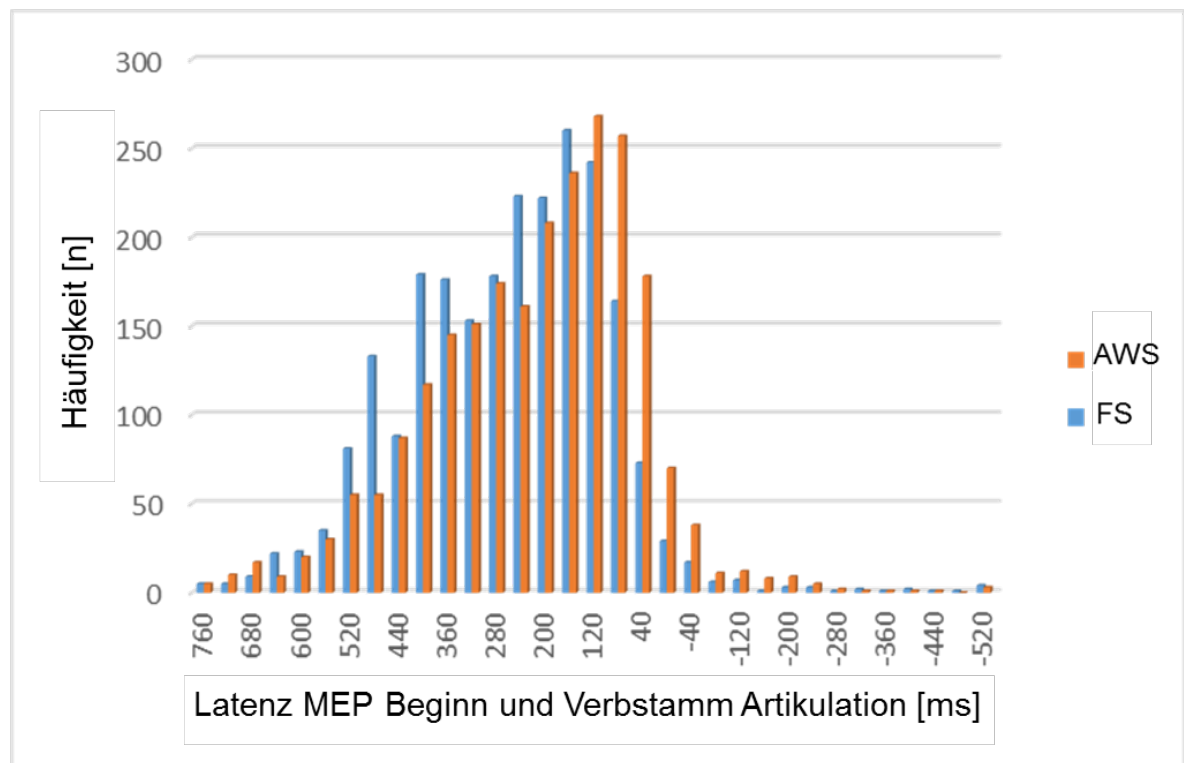
### 3.3 Sekundäre Zielgrößen

#### 3.3.1 Aktive Motorschwelle, Testreizintensität

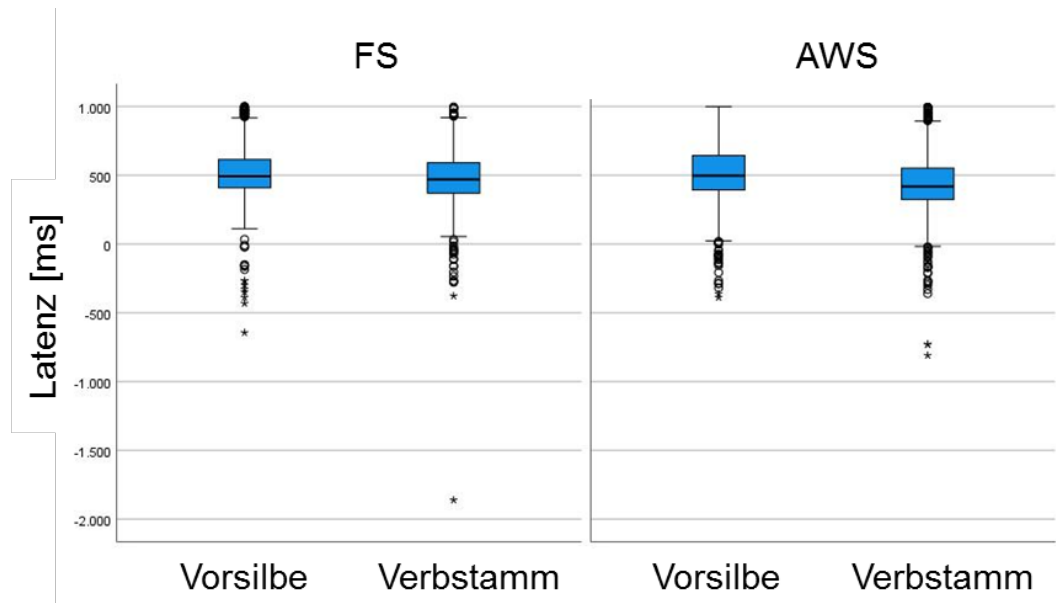
AMT und TR-Intensität unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 2).

#### 3.3.2 Reaktionszeiten

Die ANOVA mit Messwiederholung mit Innersubjektfaktor Bedingung (Einzelreiz, ISI 3 ms, ISI 10 ms) und Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit (AWS, FS) ergab keinen Effekt der Bedingungen oder der Gruppe: weder für die Reaktionszeit zwischen visueller Präsentation des Signals und Beginn der Artikulation der Vorsilbe noch für die Reaktionszeit zwischen Präsentation des Signals und Beginn der Artikulation des Verbstamms (vgl. Abbildung 9 und 10).



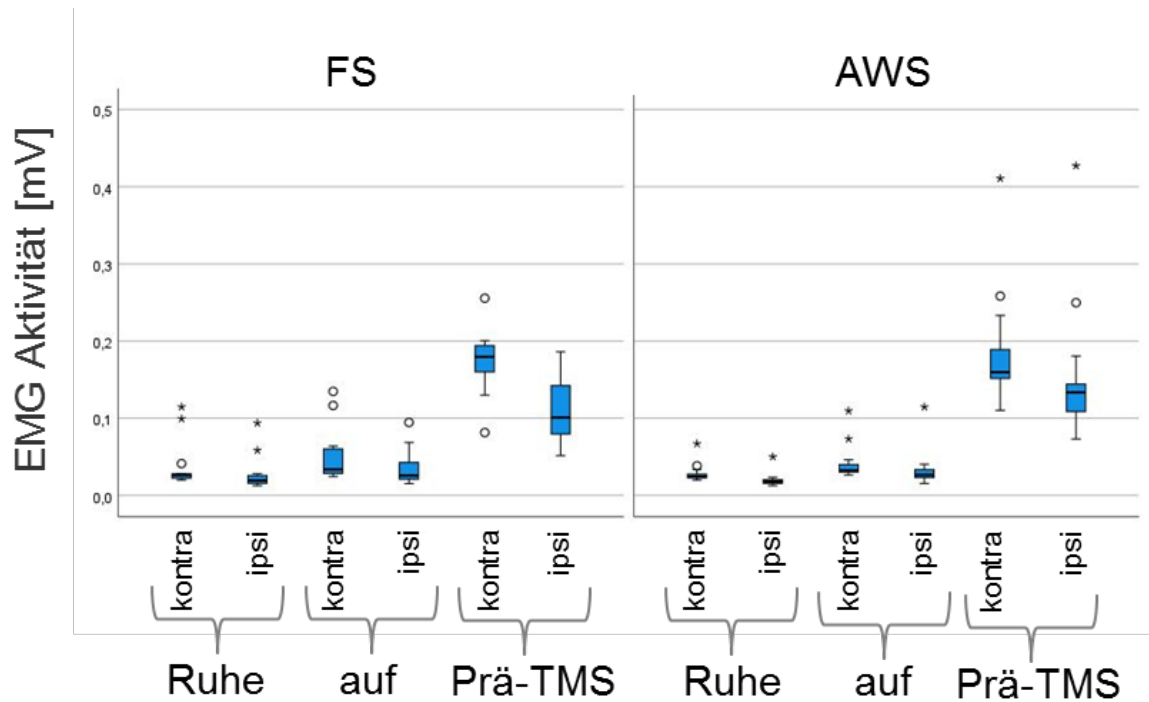
**Abbildung 9: Latenz zwischen MEP und Sprechbeginn** Das Histogramm zeigt die Latenzzeit zwischen MEP-Beginn und dem Beginn der Artikulation des Verbstamms.



**Abbildung 10: Reaktionszeit** Darstellung der Latenzzeit bis zum Beginn der Artikulation des “auf-” und des Verbstamms nach visueller Präsentation derselben. Links Kontrollgruppe, rechts stotternde Probanden. In den Boxplots ist der Median als horizontale Linie in der Box gekennzeichnet. Die obere Grenze der Box entspricht dem 25-Prozent-Quantil, die untere Grenze der Box dem 75-Prozent-Quantil. Die Kreise (moderate Ausreißer) und Sterne (erhebliche Ausreißer) zeigen individuelle Datenpunkte, welche vom Boxplot nicht erfasst werden. Die Linien außerhalb der Box (Whisker) markieren jeweils eine Standardabweichung ober- und unterhalb des Median.

### 3.3.3 Grundaktivität im EMG

Weder die EMG-Grundaktivität auf der kontra- noch auf der ipsilateralen Zungenseite unterschied sich zwischen den Gruppen. Verglichen zum Zeitfenster zwischen zweier Aufzeichnungsfenster in Ruhe vergrößerte sich die Hintergrundaktivität im EMG während der Artikulation der Vorsilbe. Unmittelbar vor Applikation des TMS-Pulses (vor Artikulation des Verbstamms) nahm diese noch weiter zu. Die kontralateralen Amplituden waren größer als die ipsilateralen (Effekt der Gruppe  $F(1, 27) = 0,14$ ,  $p = 0,71$ ; Effekt des Zeitpunktes  $F(2, 54) = 130,7$ ,  $p < 0,0001$ ; Effekt der Seite  $F(1, 54) = 2,4$ ,  $p = 0,13$ ; Interaktion zwischen Gruppe und Seite  $F(1, 27) = 2,6$ ,  $p = 0,12$ ) (vgl. Abbildung 11).



**Abbildung 11: EMG-Grundaktivität** EMG-Grundaktivität vor Applikation der TMS-Pulse in den Zeitfenstern 200 ms in einem neutralen Zeitfenster zwischen Signalen der Bildschirmpräsentation (Ruhe), in 200 ms während der Artikulation der Vorsilbe (auf) und 20 ms vor TMS-Puls (prä-TMS). In den Boxplots ist der Median als horizontale Linie in der Box gekennzeichnet. Die obere Grenze der Box entspricht dem 25-Prozent-Quantil, die untere Grenze der Box dem 75-Prozent-Quantil. Die Kreise zeigen individuelle Datenpunkte. Die Linien außerhalb der Box (Whisker) markieren jeweils eine Standardabweichung ober- und unterhalb des Median. Die Kreise (moderate Ausreißer) und Sterne (erhebliche Ausreißer) zeigen individuelle Datenpunkte, welche vom Boxplot nicht erfasst werden. mV: Millivolt.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Bisherige TMS-Studien lassen schlussfolgern, dass Stottern mit einer Dysregulation von verschiedenen exzitatorischen und inhibitorischen intrakortikalen Regelkreisen im Zusammenhang steht (Busan et al. 2017). Unsere Studienergebnisse reihen sich somit in die Vielzahl der Hinweise auf eine abnorme Erregbarkeitsmodulation bei AWS ein. Unsere Studie zeigt, dass die intrakortikale Inhibition bei AWS im Vergleich zu FS verändert ist- und zwar explizit in der Vorbereitungsphase eines Sprechaktes. Dieser veränderte Mechanismus resultiert in einem fehlenden Anstieg der intrakortikalen Erregbarkeit im zeitlichen Verlauf einer Sprechvorbereitung. Somit ergänzen wir die Studienlage um einen weiteren Hinweis auf eine veränderte sprechbezogene Bewegungsvorbereitung (Neef et al. 2015a; Vanhoutte et al. 2016; Whillier et al. 2018).

Der folgende Abschnitt soll darlegen, inwiefern unsere Hypothesen, die wir vor Durchführung der Studie aufstellten, zutreffend sind.

#### **4.1.1 Hypothesen 1-3**

Als wichtiger Ausgangspunkt für die kritische Auseinandersetzung mit unseren Ergebnissen lässt sich festhalten, dass sich die MEP-Amplituden nach unconditionierenden Einzelreizen in der Phase der Prolongation der Vorsilbe zwischen FS und AWS nicht unterscheiden. Daher lassen sich die veränderten Amplituden nach ICI und ICF in der Transitionsphase einerseits auf die Effekte der Doppelimpulse, andererseits auf eine sprechbezogene Modulation der Erregbarkeit unmittelbar vor dem Sprechakt zurückführen. Dies stellt eine Grundvoraussetzung für die Interpretation unserer Ergebnisse dar.

Wenden wir uns zunächst den FS zu:

Gesunde Kontrollprobanden zeigen a) eine Zunahme der MEP-Amplituden nach Einzelpulsen im Laufe der Sprechvorbereitung. Die Aufgabe ist so konzipiert, dass die Probanden in der Transitionsphase auf das Signal zum Sprechen warten. Das bedeutet, dass sich bereits allein die Erwartungshaltung, dass in Kürze eine Sprechaktion durchzuführen ist, in einer MEP-Amplitudenvergrößerung widerspiegelt. Dieses Ergebnis ist äquivalent zu den Resultaten der Studie von Neef et al. (2015a).

FS zeigen weiterhin b) in der Phase der Sprechvorbereitung eine Zunahme der MEP-Amplituden nach Doppelpulsen mit ISI von 3 ms (SICI) im Vergleich zum Ruhezustand. Anders ausgedrückt führt eine Reduktion der intrakortikalen Inhibition zu einer MEP-Amplitudenvergrößerung.

In Kombination mit der obigen Beobachtung (siehe a) ist davon auszugehen, dass die Vorbereitung auf eine Sprechaktion normalerweise beim Gesunden zu einer Adaptation der Mechanismen der intrakortikalen Erregbarkeitsmodulation führt. Es erscheint daher naheliegend, dass Flüssigsprechen einer Modulation der Exzitabilität im Motorkortex bedarf.

Im Vergleich dazu lässt sich bei den AWS Folgendes feststellen:

Auch bei AWS konnte c) eine zeitweise Vergrößerung der MEP-Amplituden nach Einzelpulsen im Laufe der Sprechvorbereitung gezeigt werden. Allerdings fällt dieser Effekt bei AWS geringer aus und bezieht sich lediglich auf die Phase der Prolongation der Vorsilbe.

Im Gegensatz zu den FS waren d) die MEP-Amplituden nach TMS-Doppelpulsen im Vergleich zum Ruhezustand nicht moduliert, d.h. die MEP-Amplitude nimmt nicht wesentlich zu. Es zeigt sich weder eine Abnahme der SICI noch eine Zunahme der ICF.

In der Sprechvorbereitung werden also bei AWS die intrakortikalen Mechanismen der Erregbarkeitsmodulation im M1 nicht an die bevorstehende Aktion (Sprechen) angepasst.

Zusammenfassend treffen die von uns konstatierten Hypothesen 1-3 größtenteils zu:

Unsere erste Hypothese, dass die MEP-Amplituden bei FS in der Sprechvorbereitung größer werden, ist zutreffend. Auch die zweite Hypothese, dass FS eine reduzierte SICI aufweisen, hat sich bewahrheitet. Jedoch konnte die Annahme, dass auch eine gesteigerte ICF bei FS zu einer Erregbarkeitssteigerung führt, nicht bestätigt werden.

Es ließe sich mithilfe dieser Beobachtungen postulieren, dass Stottern mit einer abnormen Exzitabilität im Zungenrepräsentationsareal des Motorkortex in der Sprechvorbereitung einhergeht.

#### **4.1.2 Hypothese 4**

Unsere Hypothese 4 besagte, dass AWS auch in Ruhe bereits eine reduzierte ICF im Vergleich zu FS aufweisen. Unsere Analyse erbrachte hingegen eine reduzierte SICI bei AWS. Die ICF unterschied sich nicht signifikant. Wie die Autoren Gilio et al. bereits darlegten, könnte eine bereits reduzierte SICI in Ruhe dazu führen, dass keine zusätzliche Reduktion der SICI in der Bewegungsvorbereitung nötig ist (Gilio et al. 2003). Es lässt sich jedoch

keine MEP-Amplitudenzunahme bei AWS im Verlauf der Sprechaufgabe nachweisen. Es bleibt daher zu klären, ob die reduzierte SICI in Ruhe mitursächlich für Stottern sein kann oder ob es sich um den Versuch einer Kompensation handelt, der letztendlich aber nicht zum gewünschten Erfolg - sprich der kortikalen Erregbarkeitssteigerung - führt.

#### **4.1.3 Lineare Korrelationsanalyse**

Für die Hypothese, dass es sich um einen nicht-adäquaten Kompensationsversuch handelt, spricht die lineare Regressionsanalyse: Diese erbrachte eine lineare Korrelation zwischen Anzahl der gestotterten Silben und dem Ausmaß der Modulation der SICI während der gesamten Phase der Sprechvorbereitung (240-0 ms vor Verbstammbeginn). Vereinfacht betrachtet korreliert ein leichter Stottersweregrad mit einer geringen Abnahme der SICI, wohingegen schwergradiges Stottern mit einer höheren Abnahme der SICI korreliert. Es scheint daher so zu sein, dass hochgradiges Stottern umso mehr durch eine starke Reduktion der inhibierenden Effekte kompensiert werden soll (siehe Abschnitt 4.4.3).

#### **4.1.4 Sonstige Analysen**

Unsere Studie umfasste auch eine Untersuchung der Reaktionszeiten auf die Sprechsignale Signal eins zur Artikulation der Vorsilbe und Signal zwei zur Artikulation des Verbstammes. Diese Analyse ist für die Deutung der beobachteten mangelnden Sprechvorbereitung relevant: Falls die Reaktionszeiten bei AWS länger ausgefallen wären, könnte dies Zeichen einer reduzierten Aufmerksamkeit sein. Mangelnde Aufmerksamkeit könnte wiederum dazu geführt haben, dass AWS weniger auf das Sprechen vorbereitet gewesen wären. Wenn dem so wäre, ließe sich die veränderte Erregbarkeit gegebenenfalls nicht auf eine abnorme SICI und ICF zurückführen, sondern wäre Ausdruck der Tatsache, dass AWS zu spät auf die Signale der Aufgabe reagieren. Da sich jedoch in der Analyse keine Unterschiede in den Latenzen ergaben, untermauert diese Untersuchung ebenfalls unsere Interpretation, dass die intrakortikalen Mechanismen der Erregbarkeitsmodulation bei AWS verändert sind. Weiterhin unterscheidet sich die Grundaktivität im EMG zwischen den Gruppen nicht, sodass davon auszugehen ist, dass die TMS-Pulse in einer Phase vergleichbarer psychomotorischer Aktivität appliziert wurden.



## 4.2 Kritische Auseinandersetzung mit der Analyse

Die Analyse der Modulation der SICI und ICF wird in diversen Studien unterschiedlich gehandhabt.

Wenn der Effekt der SICI und ICF im Vergleich zum unconditionierten Reiz analysiert werden soll, wird üblicherweise der Mittelwert der Amplituden der konditionierten MEPs in Prozent des MEPs nach Einzelreiz angegeben (Siebner und Ziemann, S.172).

Unsere Hauptfragestellung (Hypothesen 2-3) befasst sich jedoch nicht mit dem Vergleich zwischen unconditioniertem und konditioniertem MEP, sondern mit der Modulation der SICI und ICF im zeitlichen Verlauf der Sprechvorbereitung. Das heißt, der Effekt der SICI und ICF in der Transitionsphase vor Artikulation des Verbstammes muss dem Ausmaß der SICI und ICF in einer Phase außerhalb der Sprechvorbereitung gegenübergestellt werden. Es erfolgt also eine Normierung auf eine Art von Ruhezustand.

Für die Normierung bestehen grundsätzlich mehrere Möglichkeiten:

Die Studie von Wu et al. beschäftigte sich mit der Modulation der SICI und ICF nach repetitiver TMS (rTMS) (Wu et al. 1997). Hierfür wurde zunächst für alle unconditionierten MEPs vor rTMS ein Mittelwert bestimmt und diese durchschnittliche Amplitude als Kontroll-MEP bezeichnet. Die konditionierten MEP-Amplituden vor rTMS wurden als Prozentsatz des Kontroll-MEPs angegeben und als sogenannte „Baseline“ festgelegt. Die MEP-Amplituden nach rTMS wurden auf das Kontroll-MEP normiert (und in acht Zeitfenster eingeteilt): Mittels t-Test wurden die post-rTMS-MEPs je nach Bedingung (ER, DP mit ISI 3 ms, DP mit ISI 10 ms) mit dem jeweiligen Baseline-MEP verglichen. Diese Art der Normierung ist jedoch nur gut geeignet, wenn die Wirkung eines einzelnen Faktors auf die Modulation der SICI/ICF untersucht werden soll: In dem Fall von Wu et al. handelt es sich um den Effekt der rTMS.

In unserer Studie handelt es sich jedoch um zwei Faktoren, die beide potenziell Einfluss auf die MEP-Amplituden nach ISI von 3 und 10 ms haben können: Erstens die generelle steigende kortikale Erregbarkeit im Laufe der Sprechvorbereitung und zweitens die Zugehörigkeit zur Gruppe der Stotternden und einen (vermutlich) damit zusammenhängenden abnormen Effekt der SICI und/oder ICF. Daher kam die o.g. Analyse für unsere Fragestellung nicht in Betracht.

Zwei weitere interessante Möglichkeiten der Normierung zeigten die Autoren Gilio et al. und Hummel et al. (Gilio et al. 2003; Hummel et al. 2009), welche sich ebenfalls mit der

Bewegungsvorbereitung befassten und somit vor einem vergleichbaren Problem standen wie wir:

Die Studie von Gilio et al. befasste sich ebenfalls mit der Erregbarkeitsmodulation (nur SICI) in der Bewegungsvorbereitung von Handbewegungen. Es wurde ein Zeitfenster von 100 ms nach der Aufforderung zur Durchführung der Bewegung (Go-Signal) untersucht. Weiterhin erfolgte eine Analyse der konditionierten und unkonditionierten MEPs im Ruhezustand und während einer tonischen Kontraktion der Handmuskulatur. Das konditionierte MEP wurde in Prozent vom unkonditionierten MEP des jeweiligen Zeitpunktes angegeben.

In der Studie von Hummel et al. wurde die Modulation der SICI in der Bewegungsvorbereitung für eine Fingerbewegung bei Patienten mit Z.n. Apoplex im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht. Die Pulse wurden an vier Zeitpunkten (T1-T4) in der Transitionsphase zwischen Go-Signal und Aktivitätsbeginn im EMG appliziert. In einer Hauptanalyse wurde analog zu Gilio et al. die MEP-Amplitude nach SICI in Prozent von der unkonditionierten MEP-Amplitude des jeweiligen Zeitpunktes (T1-4) angegeben. Weiterhin wurde der Effekt der SICI vom Zeitpunkt unmittelbar vor Bewegungsbeginn (T4) in Relation zum Zeitpunkt T1 zu Beginn der Transitionsphase gesetzt ( $\text{SICI bei T4} / \text{SICI bei T1} * 100\%$ ).

Zu beachten ist, dass die Apoplex-Patienten zwar analog zu den AWS in unserer Studie bereits eine reduzierte SICI in Ruhe zeigten. Die unkonditionierten MEP-Amplituden in der Bewegungsvorbereitung nahmen jedoch bei den Apoplex-Patienten und den Kontrollprobanden adäquat und vergleichbar zu. Nur wenn die generelle Erregbarkeitssteigerung in beiden Gruppen gleich ist, kann ein mangelnder Amplitudenanstieg auf die Veränderung der SICI zu den einzelnen Zeitpunkten zurückgeführt werden.

Anhand der Studie Whillier et al. und Neef et al. konnten wir bereits davon ausgehen, dass sich die Erregbarkeit bei AWS in der Transitionsphase weniger steigert. Diese Annahme wurde anhand der MEP-Analyse nach Einzelpuls-TMS auch so bestätigt. Das heißt, dass wenn wir die SICI und ICF auf die unkonditionierten MEPs der jeweiligen Zeitpunkte normiert hätten, hätten sich in der Analyse fälschlicherweise eventuell keine Unterschiede in der Modulation von SICI und ICF zwischen den Gruppen ergeben.

In einer weiteren Studie steigte die Erregbarkeit schon vor dem Go-Signal zur Ausführung der gewünschten Aktion (Kennefick et al. 2014). Übertragen auf unser Experiment bedeutet dies, dass bereits während des „auf-“s die Erregbarkeit gesteigert sein müsste. Dies trifft

auch zu. Eine Normierung der SICI und ICF aus der Transitionsphase auf die SICI und ICF während des „auf-“ spiegelt also nicht die Veränderung zu einem echten Ruhezustand wider. Deshalb haben wir uns für eine Normierung der SICI und ICF auf das Ausmaß der SICI und der ICF in Ruhe entschieden (ähnlich wie Hummel et al. in der Teilanalyse). Aus unserer Sicht ist diese Vorgehensweise der beste Kompromiss, um tatsächlich im Einzelnen die Modulation der SICI und ICF im Rahmen der Sprechvorbereitung zu untersuchen, ohne die Analyse durch eine zusätzliche mangelnde Exzitabilitätssteigerung verfälschen zu lassen.

### **4.3 Kritischer Vergleich der Studienergebnisse**

Da das Design unseres Experimentes drei weiteren Studien unserer Abteilung ähnelt, macht es Sinn unsere Ergebnisse insbesondere denjenigen aus diesen Studien gegenüberzustellen. Es handelt sich um die bereits in der Einleitung erläuterten Studien Neef et al. 2011a, Neef et al. 2015a sowie Whillier et al. 2018.

Zusammenfassend wurde in den oben genannten Studien (Neef et al. 2015a; Whillier et al. 2018) zur Sprechvorbereitung bei Stotternden ein unzureichender, zeitabhängiger Anstieg der kortikalen Erregbarkeit festgestellt. Diese Aussage können wir bestätigen. Betrachtet man die Ergebnisse jedoch detaillierter, lassen sich zum Teil unterschiedliche Schlüsse ziehen.

Unsere Hypothese 4 (reduzierte ICF in Ruhe bei AWS) trafen wir in Anlehnung an die Ergebnisse der Studie von Neef et al. (2011a). In unserer Studie ließ sich dieses Resultat nicht reproduzieren. Bei Neef et al. bewirkte in FS und AWS ein ISI von 3 ms eine Inhibition des MEPs (SICI) und ein ISI von 10 ms eine Fazilitation des MEPs (ICF). Die Protokolle der SICI und ICF funktionierten also grundsätzlich in beiden Gruppen. Im Vergleich zu FS zeigte sich jedoch bei Neef et al. eine reduzierte ICF in AWS, wohingegen wir eine reduzierte SICI nachwiesen.

Der Unterschied zwischen unserer Studie und der Arbeit von Neef et al. lässt sich eventuell auch durch die Tatsache erklären, dass der konditionierende Stimulus bei Neef et al. 90 % der MT betrug, bei uns analog zu Kujirai et al. hingegen 80 % der MT (Kujirai et al. 1993). Je nach Reizstärke des CS wird der Nettoeffekt der Inhibition beeinflusst. Mit zunehmender Reizstärke des CS nimmt der Effekt der Fazilitation zu, da zeitgleich fazilitierende intrakortikale Schaltkreise, welche eine höhere Aktivierungsschwelle aufweisen, aktiviert werden

(Ziemann et al. 1996; Ilić et al. 2002; Peurala et al. 2008). Diese Tatsache spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Studie von Muellbacher et al. wider (Muellbacher et al. 2001): der Effekt der Inhibition fiel bei einer CS-Intensität von 90 % geringer aus als bei einer CS-Intensität von 80 %. Die Autoren deuteten dies ebenso als Zeichen für eine zeitgleiche Aktivierung von fazitätierenden intrakortikalen Schaltkreisen. Wir wählten daher eine CT-Intensität von 80 %, auch wenn bei dieser Intensität der Effekt der Fazilitation im Vergleich zum Effekt der Inhibition geringer ausfällt (Chen et al. 1998; Muellbacher et al. 2001). Grundsätzlich muss bedacht werden, dass sowohl die SICI als auch die ICF hochkomplexe Vorgänge sind. Die Vergleichbarkeit zwischen TMS-Studien - insbesondere, falls unterschiedliche CS-Intensitäten angewendet wurden - ist daher eingeschränkt (Rossini et al. 2015). Als weitere Modulatoren der ICF kommen zentrale und periphere Fatigue in Betracht (Tergau et al. 2000; O'Leary et al. 2016). Weiterhin unterscheiden sich die Anzahl der Bedingungen: Wie Neef et al. kritisch anmerkten, könnte die relativ geringe Anzahl der Aufzeichnungen pro Bedingung die Ergebnisse der Studie limitieren. Es wurden jeweils acht MEPs pro ISI und Proband aufgezeichnet, wohingegen wir im Ruhezustand (Bedingung 13-15) 12 MEPs pro Proband und Experiment ableiteten.

Interessanterweise waren die Autoren Neef et al. (2011a) zunächst in Anlehnung an Studien mit Patienten anderer Bewegungserkrankungen wie Morbus Parkinson (Berardelli et al. 2008) von einer reduzierten SICI bei AWS ausgegangen. Andere kürzlich veröffentlichte Studien erbrachten ebenfalls Hinweise auf eine reduzierte motorische Kontrolle bei stotternden Erwachsenen und Kindern (Eggers et al. 2013; Markett et al. 2016). Es bleibt daher abzuwarten, welches Ergebnis (dass einer reduzierten SICI oder einer reduzierten ICF in Ruhe) sich in Zukunft reproduzieren lässt.

Bei der Analyse der MEPs nach Einzelpuls entschieden wir uns in Anlehnung an eine vorherige Analyse aus unserer Arbeitsgruppe (Neef et al. 2015a) für eine Gegenüberstellung der MEPs in der Transitionsphase versus Vorsilbe. Wie bei Neef et al (Neef et al. 2015a) zeigt sich bei uns ein signifikanter Gruppenunterschied der MEP-Amplituden in der Transitionsphase normiert auf die MEP-Amplitude während der Artikulation der Vorsilbe: in der Gruppe der FS steigt die kortikale Erregbarkeit an, bei AWS wiederum ist die Exzitabilität im Vergleich deutlich reduziert.

Weiterhin befinden sich unsere Studienergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Whillier et al.: Hier vergrößerten sich die MEP-Amplituden bei FS ebenfalls kurz vor Beginn des Sprechvorgangs im Sinne einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit vor dem



Grundsätzlich sind verschiedene kognitive Prozesse an der Vorbereitung und Entstehung einer Bewegung beteiligt: Traditionellerweise wurde angenommen, dass zunächst sensorische Informationen analysiert werden, um dann aus einer Vielzahl von Bewegungsprogrammen, welche im Motorkortex repräsentiert sind, dasjenige auszuwählen, welches für die aktuelle Situation am geeignetsten erscheint. Vielmehr scheinen diese Vorgänge jedoch nicht seriell, sondern parallel abzulaufen. Zu den kognitiven Leistungen gehören nicht nur die Auswahl eines geeigneten Bewegungsplans, sondern auch die Impulskontrolle zur Prävention verfrühter Initiation der Bewegung sowie eine konsequente und rasche Beurteilung der zur Verfügung stehenden Informationen mit der Frage: Sind die Informationen irrelevant und störend für den Bewegungsablauf oder muss der Bewegungsplan an sich ändernde Umweltbedingungen adaptiert werden (Bestmann und Duque 2016)? Anders ausgedrückt könnte eine Beeinträchtigung der Motorprogrammaktivierung zu einer unerwünschten, unpassenden Aktion führen.

Auf neurophysiologischer Ebene bedeutet die Auswahl eines Bewegungsprogramms, dass die Neurone, die den „Gewinner-Plan“ repräsentieren, ihre Feuerrate erhöhen, wohingegen die Aktivität von Neuronen, welche für kompetitive Pläne kodieren, supprimiert wird (Cisek und Kalaska 2005). Die Regulation von Erregbarkeit ist daher ein Mittel um ein spezifisches Bewegungsprogramm auszuwählen und somit die Durchführung einer koordinierten Bewegung zu erreichen. Denn für die akkurate Ausübung einer Bewegung bedarf es einer präzisen Koordination der beteiligten Muskelgruppen (Teka et al. 2017).

Stottern kann als ein unerwünschtes Ereignis betrachtet werden, das die Aktion Sprechen maßgeblich erschwert. Propagiert man eine zugrundeliegende Störung in der Motorprogrammaktivierung, müsste sich dies in einer abnormen Erregbarkeitsmodulation widerspiegeln.

Anhand von TMS-Studien konnte eindrücklich gezeigt werden, dass insbesondere im Motorkortex circa 100 ms vor Beginn einer Bewegung die Erregbarkeit allmählich gesteigert wird (Hoshiyama et al. 1996; Reynolds und Ashby 1999; MacKinnon und Rothwell 2000; Stinear et al. 2009). Dies trifft auch auf das Sprechen zu (Neef et al. 2015a; Whillier et al. 2018). Die Erregbarkeitssteigerung wird durch ein dynamisches Wechselspiel von inhibitorischen und exzitatorischen Netzwerken erreicht.

Es existieren inter-, sub- und insbesondere intrakortikale Schaltkreise (Neef et al. 2011b): Intrakortikale Interneurone in M1 erhalten Input von anderen kortikalen Arealen (z.B. dem

frontalen Kortex) sowie von subkortikalen Strukturen und modulieren die Aktivität von kortikospinalen Neuronen, indem durch örtliche und/oder zeitliche Summation von EPSPs und IPSPs die Feuerrate der kortikospinalen Neuronen reguliert wird (Stinear et al. 2009). Grundsätzlich ist zu bedenken, dass sich nicht nur der motorische Output selbst, sondern auch sensorische und kognitive Einflüsse auf M1 in einer gesteigerten Exzitabilität widerspiegeln können (Hannah 2020).

Motorische Aktivität jeglicher Form ist das Resultat einer komplexen Interaktion zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Prozessen (Chen 2004). Inhibierende Schaltkreise können somit die Durchführung einer Bewegung hemmen, faszilitierende Interneurone wiederum dieselbe fördern. In Bezug auf die Skelettmuskulatur kann somit die Aktivität interferierender Muskelgruppen gehemmt werden (Mink 1996). Dem Motorkortex kommt hier eine Schlüsselrolle zu. Insofern ist besonders bemerkenswert, dass bei AWS eine abnorme Aktivität im linken orofazialen Motorkortex mit dem Auftreten von Stotterereignissen assoziiert ist (Belyk et al. 2017).

In der Konzeption unserer Studie legten wir daher den Fokus auf die Veränderungen in der Aktivität der intrakortikalen inhibitorischen und exzitatorischen Netzwerke vor Beginn des Sprechaktes innerhalb des orofazialen Motorkortex. Unsere Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass die SICI bei Stotternden beeinträchtigt ist.

#### **4.4.2 Sprechbezogene Bewegungsplanung/GODIVA**

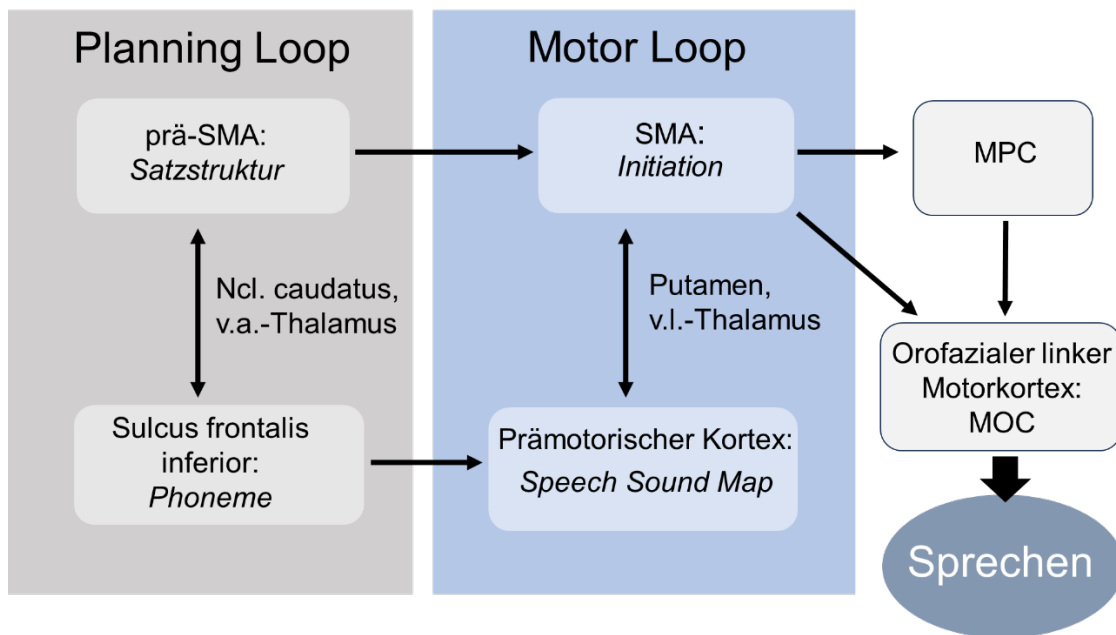
Unter sprechbezogener Bewegungsplanung werden alle kognitiven Prozesse von der Auswahl eines Wortes bis zur Artikulation desselben zusammengefasst. Ziel ist es, aus einer Sammlung an erlernten Lautsegmenten, welche in bestimmten zentralnervösen Strukturen repräsentiert werden, durch Aneinanderreihen phonetisch und linguistisch sinnhafte Einheiten (Wörter) zu bilden und diese zu produzieren.

Neuroanatomische Korrelate sind neben dem Motorkortex u.a. der ventrale prämotorische Kortex, der inferiore frontale Gyrus inklusive des Broca-Areals in der linken Hemisphäre sowie subkortikale Strukturen wie Thalamus und BG (Vanhoutte et al. 2016).

Wie diese Strukturen miteinander interagieren, kann mithilfe des plausiblen Computermodells GODIVA (Gradient Order Directions into Velocities of Articulators) erklärt werden (Bohland et al. 2010):

Wesentliche Strukturen innerhalb des Modells sind einerseits zwei Zelltypen im Motorkortex- die „Motor Plan Cells“ (MPC) und die „Motor Output Cells“ (MOC), andererseits zwei verschiedene kortiko-striato-thalamo-kortikale Netzwerke- der „planning loop“ und der „motor loop“. Es wird angenommen, dass in einer Region im und um den Sulcus frontalis inferior herum Phoneme geplant werden. Für die Anordnung der Phoneme in einen strukturellen Rahmen ist die prä-SMA zuständig. Der sogenannte „planning loop“ der Basalganglien erhält Input via Caput des Nucleus caudatus von diesen beiden Regionen. Die Planungsschleife aktiviert unter Beteiligung des ventroanterioren Thalamus das frontale Operculum sowie den linken ventralen prämotorischen Kortex, in denen laut Modell Zellgruppen vorhanden sind, welche für erlernte Laute und Silben kodieren sowie sensomotorische Programme enthalten (Speech Sound Map, SSM). Laut GODIVA können die sensomotorischen Programme für häufig genutzte Silben direkt aus dem Repräsentationsareal gewählt werden, wohingegen diejenigen für selten vorkommende Silben erst aus den Programmen zur Performance von Lauten zusammengesetzt werden müssen. Diese Sprechpläne werden an die „Motor Plan Cells“ weitergegeben, welche die „Motor Output Cells“ innervieren. Die MPC sind laut Modell in beiden Hemisphären vorhanden, um eine bilaterale Innervation der Muskelgruppen zu ermöglichen, die für den Sprechakt nötig sind. Die SMA gibt geplante Sprechprogramme frei. Diese Informationen werden via Putamen an den „Motor Loop“ weitergegeben. Die motorische Schleife kontrolliert wiederum die Initiation eines motorischen Programms. Der Output erfolgt unter Beteiligung des ventrolateralen Thalamus an die „Motor Output Cells“. Die MOC finden sich im Gegensatz zu den MPC nur im orofazialen Motorkortex der linken Hemisphäre. Die Sprechaktion kann erst gestartet werden, wenn die MOC konvergente Einflüsse von einerseits den MPC und andererseits von der SMA erhalten. Da die MPC unabhängig von den MOC agieren können, ist eine parallele Planung von (noch bevorstehenden) Sprechaktionen vom aktuellen Sprechen möglich.





**Abbildung 12: Schema des GODIVA-Modells** Die Schemazeichnung soll vereinfacht die beteiligten anatomischen Strukturen innerhalb des GODIVA-Modells sowie deren Vernetzung untereinander darstellen. MOC: Motor Output Cells; MPC: Motor Planning Cells; v.a.-Thalamus: ventroanteriorer Thalamus; v.l.-Thalamus: ventrolateraler Thalamus. Die Abbildung wurde in Anlehnung an Publikationen der Autoren Guenther und Bohland erstellt (Bohland et al. 2010, Guenther 2016).

Zusammenfassend sind also die Basalganglien maßgeblich für die Selektion und Initiierung von Bewegungsprogrammen mitverantwortlich. Die Basalganglienschleifen kontrollieren den Informationsfluss durch verschiedene Kortextbereiche, die an der sprechbezogenen Bewegungsplanung und dem eigentlichen Sprechakt beteiligt sind. Die Ausführung einer Sprechaktion ist laut GODIVA erst möglich, wenn das Striatum gewisse Kriterien als erfüllt betrachtet. Ein neues motorisches Programm wird erst initiiert, wenn das vorherige beendet ist. So kann eine flüssige Abfolge von Silben und Wörtern gewährleistet werden. Anhand des GODIVA-Modells liegt die Annahme nahe, dass eine Fehlfunktion der Basalganglienschleife also u.a. zu einer mangelhaften Initiation von Silben, also zu einem Stotterereignis, führen kann.

Bringt man die theoretischen Überlegungen aus GODIVA in Einklang mit unseren Ergebnissen, könnte spekuliert werden, dass bei Stotternden zum Beispiel eine beeinträchtigte Basalganglienschleife a) zu einer mangelnden Bewegungsvorbereitung und b) somit zu einem Mangel an Erregbarkeitssteigerung kurz vor Beginn des Sprechaktes führt.

Es ist zu beachten, dass prinzipiell eine Dysfunktion auf jedem Level der Basalganglienschleife zu einer defizitären Bewegungsvorbereitung führen könnte, also auch eine primär kortikale Störung wie eine Fehlfunktion der Erregbarkeitsmodulation im Motorkortex. Betrachtet man jedoch die bisherigen Erkenntnisse der Forschung zur Pathophysiologie des Stotterns, scheint sich die dem Stottern zugrunde liegende Pathologie eher in subkortikalen Arealen zu befinden.

#### **4.4.3 Einfluss der Basalganglienschleifen auf die kortikale Erregbarkeit**

Mithilfe unserer Studie wird die Bedeutung der intrakortikalen Modulation der Erregbarkeit beim Sprechen deutlich. Die durch uns dokumentierte Erregbarkeitssteigerung bei FS unmittelbar vor Sprechbeginn könnte Ausdruck einer Bereitstellung von Bewegungsprogrammen sein, welche kurz vor der Initiierung stehen. Die reduzierte intrakortikale Inhibition in der Phase der Bewegungsvorbereitung bei FS betrifft mutmaßlich diejenigen Interneurone, welche auf die für die folgende Bewegungen notwendigen Motoneurone projizieren. Erst eine Reduktion der Inhibition ermöglicht somit anschließend die ungestörte Durchführung der Bewegung, in unserem Fall das Sprechen.

Äquivalente Ergebnisse bezogen auf die SICI ließen sich in der bereits erwähnten Studie von Gilio et al. bei Patienten mit fokaler Dystonie nachweisen (Gilio et al. 2003). Hier wurde die kortikale Erregbarkeit in der Vorbereitungsphase von Handbewegungen untersucht. Es zeigte sich vergleichbar mit unserer Studie ein MEP-Amplitudenanstieg und eine Reduktion der Inhibition bei Gesunden. Interessanterweise zeigen Dystoniepatienten und AWS die gleiche fehlende Erregbarkeitssteigerung bzw. keine Reduktion der SICI im Vergleich zum Ruhezustand. Gilio et al. vermuteten, dass bei Dystonie-Patienten aufgrund des abnormen Outputs der Basalganglien keine adäquate Aktivierung der Neurone stattfindet, die für die gewünschte Bewegung vonnöten sind.

Belege für eine reduzierte ICF existieren bisher bei Patienten mit cerebellärer Ataxie sowie teilweise bei Patienten mit Chorea Huntington (Berardelli et al. 2008), also ebenso in Erkrankungen der Basalganglien und/oder des Cerebellums.

Die Basalganglien fördern die Durchführung eines gewünschten Bewegungsprogramms, während unerwünschte Bewegungen supprimiert werden (Stinear et al. 2009). Umso bemerkenswerter ist es, dass die leichte Vergrößerung der unkonditionierten MEPs bei AWS in der Sprechvorbereitung -auch wenn diese deutlich geringer ausfällt als bei FS- in unserer Studie weder eindeutig einer Modulation der SICI noch der ICF zugeschrieben werden

konnte. Die intrakortikalen Mechanismen der Erregbarkeitsmodulation reflektieren somit nur einen Teil der Einflussmöglichkeiten auf die Exzitabilität des Motorkortex. Eine Interpretation wäre, dass zusätzlich in größerem Umfang subkortikale Regionen für die beobachtete bewegungsassoziierte Exzitabilitätssteigerung verantwortlich sind, als bisher vermutet wurde.

Die Korrelationsanalyse ergab einen Zusammenhang zwischen Anzahl der gestotterten Silben und Ausmaß der Modulation der SICI. Stark von Stottern Betroffene scheinen also die SICI mehr zu reduzieren als die weniger stark Betroffenen. Somit könnte die Reduktion der SICI bei AWS der Versuch einer Kompensation der Fehlfunktion subkortikaler Strukturen sein. Dieser Kompensationsmechanismus wird umso mehr aktiviert, je ausgeprägter die dem Stottern zugrundeliegende Pathologie ist. Allerdings reicht der Kompensationsversuch nicht aus, um wie bei den FS eine adäquate Erregbarkeitssteigerung im orofazialen Motorkortex zu erreichen.

Busan et al. konnten zeigen, dass bei Stotternden während einer Bewegung mehr rechts-hemisphärische intrakortikale Inhibition vorlag und interpretierten dies als Versuch den Sprechakt effizienter zu kontrollieren (2020). Interessanterweise war dieser Mechanismus auch in Motorkortexprojektionen, die keinen direkten Zusammenhang mit der aktuellen Bewegung haben, zu beobachten. Dass die Erregbarkeit auch in benachbarten Regionen verändert sein kann, wurde bereits im Zusammenhang mit anderen Bewegungsstörungen z.B. Morbus Parkinson gezeigt (Shin et al. 2007).

Ähnliche Überlegungen, wie von Gilio et al. geäußert, existieren zur Pathophysiologie des Stotterns: Sowohl eine Dysfunktion der Basalganglien als auch des dopaminergen Systems könnte eine gestörte Erregung des Motorkortex sowie linksseitiger prämotorischer Regionen ergeben (Metzger et al. 2018).

#### **4.4.4 Stottern, Dystonie und Morbus Parkinson**

Ein Vergleich zwischen Stottern und Erkrankungen der Basalganglien wie Morbus Parkinson oder Dystonie ist daher naheliegend und seit Jahrzehnten Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (Kiziltan und Akalin 1996; Ludlow und Loucks 2003; Alm 2004; Maguire et al. 2010).

Stottern und dem idiopathischen Morbus Parkinson gemeinsam ist eine Verbesserung der Symptome durch Anbieten von externen Triggern: Das Sprechen verbessert sich z.B. bei

Anwendung eines Metronoms (Rhythmusseffekt); Parkinsonpatienten bewegen sich flüssiger, wenn ihnen akustische oder visuelle Reize dargeboten werden (Alm 2004). Die stottertypischen Unflüssigkeiten wie Blocks weisen eine große klinische Ähnlichkeit zu dem für den Morbus Parkinson typischen „freezing“ auf. Bei Parkinson-Patienten besteht eine Dysfunktion in der Interaktion zwischen SMA und Basalganglien (Haslinger et al. 2001). Dieses Defizit betrifft insbesondere die zeitliche Koordination in der Durchführung sequenzieller Bewegungen (Cunnington et al. 1995). Als Ausgleichsmechanismus wird eine Beteiligung des Cerebellums diskutiert (Kotz et al. 2009). Interessanterweise kommt es im progredienten, klinischen Verlauf des Morbus Parkinson neben einer Beeinträchtigung der Sprechlautstärke zunehmend auch zu Artikulationsschwierigkeiten: Insbesondere die Produktion von Stoppkonsonanten ist erschwert, was sich nicht alleine durch die erhöhte Rigidität der Muskulatur erklären lässt (Sörös et al. 2017). Auch bei AWS treten stottertypische Unflüssigkeiten besonders häufig bei Stoppkonsonanten auf.

Kennzeichnend für die Dystonie ist eine unwillkürliche, anhaltend oder intermittierend auftretende, den normalen Bewegungsablauf behindernde Muskelkontraktion. Häufig sind agonistische und antagonistische Muskelpartien zeitgleich aktiv, sodass die gewünschte Aktion nicht durchgeführt werden kann (Jinnah et al. 2013). Diese Symptome erinnern u.a. an die nicht-kommunikativen Mitbewegungen und Tics bei AWS. Aktuell wird eine beeinträchtigte Funktion der Basalganglien und des Cerebellums als Ursache der Dystonie diskutiert (Kaji et al. 2018). Sowohl die Dystonie als auch das originäre neurogene nicht-syndromale Stottern werden ferner mit Veränderungen in sensomotorischen Kreisläufen in Verbindung gebracht (Vreeswijk et al. 2019). Stottern und Dystonie verbessern sich häufig, wenn der sensorische Input geblockt oder vermindert wird. Weiterhin sind beide Erkrankungen häufig aufgabenspezifisch und betreffen automatisierte Bewegungen wie Sprechen und Schreiben (De-Automatisierung) (Alm 2004).

Stottern wird nachweislich durch externe Stimuli beeinflusst. Es kommt zu keinen oder deutlich reduzierten Stotterereignissen beim Singen oder wenn der Betroffene parallel zum Ticken eines Metronoms spricht (Chesters et al. 2018). Dies führte Alm zu folgender Hypothese: bei AWS bestehe ein Defizit in den für selbst-initiierte Bewegungen zuständigen Hirnarealen - der SMA und den Basalganglien - wohingegen von extern-getriggerte Bewegungen (mit Beteiligung v.a. des Cerebellums und der prämotorischen Areale) problemlos durchgeführt werden könnten. Durch Anbieten von externen Triggern (z.B. das Ticken eines Metronoms, sogenannter „Rhythmusseffekt“) umgehe man somit den beeinträchtigten SMA-

BG-Kreislauf, indem andere Schaltkreise und Gehirnareale für das Sprechen rekrutiert werden (2004). Flüssiges Sprechen sei daher in diesen Fällen möglich. Ein ähnlicher Mechanismus wird bei Parkinson-Patienten vermutet. Auch sie scheinen für die flüssige Ausübung von Bewegungen auf externe Trigger angewiesen zu sein (Cunnington et al. 1995).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es grundsätzlich Kompensationsmechanismen bei AWS gibt, die so effizient sind, dass kein offensichtlicher Unterschied in der Sprechperformance zwischen AWS und FS besteht. Trotz Unterschieden auf neuronaler Ebene besteht also kein Unterschied auf der Verhaltensebene (Etchell et al. 2014).

Dementsprechend müsste beispielsweise in der funktionellen Bildgebung nachzuweisen sein, dass bei AWS im Sinne einer Reorganisation andere Netzwerke aktiviert werden, als dass bei Kontrollen der Fall ist. Diese kompensatorische Aktivität müsste also Bereiche betreffen, welche mit der Bewältigung von extern getriggerten Bewegungen assoziiert sind, um die Defizite in der Steuerung von intern getriggerten Bewegungen auszugleichen (Etchell et al. 2014).

Tatsächlich wurden diese Thesen durch diverse Studien untermauert:

Eine f-MRI-Studie wies bei AWS eine verminderte Aktivität in den Basalganglien während des intern-getriggerten Sprechens nach, wohingegen die Aktivität im Cerebellum im Vergleich zu Kontrollen größer war (Toyomura et al. 2015). Bemerkenswerterweise stieg die Aktivität in den Basalganglien an und nahm zerebellär ab, nachdem die AWS acht Wochen üben mithilfe des externen Triggers eines Metronoms zu sprechen. Ähnliche Normalisierungen der Aktivitätsmuster durch Nutzen des Rhythmus-effektes mit einem Metronom oder durch eine spezifische Sprechtherapie zeigten sich bereits in anderen Neuroimaging-Studien (Toyomura et al. 2011). Somit wurden die theoretischen Überlegungen von Alm (2004) und Etchell (2014) zur basalgangliären Dysfunktion und der kompensatorischen Rolle des Cerebellums eindrucksvoll bestätigt.

Wenn also durch Nutzung externer Trigger die defekten Basalganglienschleifen umgangen werden können, könnte unsere Aufgabenstellung im Experiment eine Verbesserung der Stotter-symptomatik begünstigen. Die Tatsache, dass sich die Reaktionszeiten in unserer Studie nicht unterschieden, kann neben dem Ausschluss eines Aufmerksamkeitsdefizits auch bedeuten, dass die AWS während des Experimentes nicht stotterten. Dieser Befund würde somit ebenfalls die Annahme stützen, dass AWS in der Sprechbewegungsplanung auf andere, kompensatorisch tätige neuronale Netzwerke ausweichen.

#### **4.4.5 Funktionelle Konnektivität zwischen Motorkortex und Basalganglien bei Stotternden**

Neben der Möglichkeit einer unmittelbaren Pathologie der Basalganglien könnten auch Veränderungen der funktionellen und/oder strukturellen Verbindungen zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen zu einem mangelnden Einfluss der BG auf den Kortex führen.

Transkranielle Magnetstimulation kann prinzipiell direkt kortikale und indirekt auch subkortikale Areale stimulieren. Für die Weiterleitung der Erregung an subkortikale Regionen sind jedoch intakte Verbindungen notwendig: In einer kombinierten TMS/fMRT-Studie konnte eindrucksvoll nachgewiesen werden, dass TM-Stimulation des frontalen Kortex Aktivität im Striatum hervorruft. Das Ausmaß dieser Erregung war jedoch von der fraktionellen Anisotropie zwischen Frontallappen und den BG abhängig (Kearney-Ramos et al. 2018).

Dieser Nachweis ist insofern bemerkenswert, als dass bei Stotternden eine reduzierte fraktionelle Anisotropie der weißen Substanz unterhalb des orofazialen motorischen Kortex, unterhalb des ventralen prämotorischen Kortex, unterhalb des linken rolandischen Operculums sowie im linken Gyrus frontalis inferior nachgewiesen wurden (vgl. auch Einleitung) (Sommer et al. 2002; Watkins et al. 2007; Chang et al. 2008; Connally et al. 2014) - also genau in den Bereichen, welche laut GODIVA an den für die Sprechproduktion relevanten BG-Schleifen beteiligt sind.

Im Detail wurde kürzlich – wie bereits in der Einleitung erwähnt- zudem eine Veränderung in Netzwerken zwischen Basalganglien und Kortex demonstriert (Metzger et al. 2018): In einer manuellen Go-/No-Go-Aufgabe wurde in der fMRT bereits in der Vorbereitungsphase Aktivität in den Basalganglien und im Thalamus nachgewiesen. Die Aktivität in der Substantia nigra korrelierte positiv mit dem Stotterschweregrad. Die Analyse der funktionellen Konnektivität ergab bei AWS eine Verschiebung innerhalb dieser Netzwerke im Vergleich zu Kontrollen hin zu einer vermehrten Interaktion zwischen Pallidum (Pars externa) und Motorkortex. Eine abnorme funktionelle Konnektivität von Basalganglien und Motorkortex wurde auch bereits in einer Sprechaufgabe dargelegt (Lu et al. 2010a).

#### **4.4.6 Einfluss der prämotorischen Regionen auf den motorischen Output**

Doch nicht nur die Basalganglienschleifen haben das Potential, Einfluss auf den Output des Motorkortex zu nehmen. Prämotorische Regionen können Bewegungen intrakortikal auf Ebene des Motorkortex beeinflussen. Zusätzlich projizieren sie auf die Ebene des Rückenmarks: zum Einen in die mittlere Zone des Rückenmarks, zum Anderen unmittelbar zu den

Vorderhornzellen. Diese Verbindungen lassen sich insbesondere bei Motoneuronen nachweisen, welche die Handmuskeln innervieren (Dum und Strick 2002).

Zwei unlängst veröffentlichte intrakortikale Mikrostimulations-Studien verglichen den Einfluss verschiedener prämotorischer Areale auf den Output des Motorkortex bei Primaten (Côté et al. 2017; Côté et al. 2020): Bemerkenswerterweise wurde der konditionierende Stimulus intrakortikal in der SMA bzw. im ventralen und dorsalen prämotorischen Kortex appliziert, wohingegen der Teststimulus intrakortikal im Motorkortex angewendet wurde. Insbesondere der ventrale und dorsale Prämotorkortex konnten die M1-Aktivität modulieren. Die SMA übte einen leicht schwächeren Einfluss aus, wobei die ipsilaterale SMA die Erregbarkeit des Motorkortex stärker modulierte als die kontralaterale SMA.

In den Fokus des wissenschaftlichen Interesses im Zusammenhang Stottern rückt zunehmend auch der FAT. Im Falle einer transienten Läsion dieser Verbindung zwischen linkem (prä-)SMA und linkem IFG wurde ein transientes Stottern beobachtet (Kemerdere et al. 2016). Je diffuser der Faserverlauf des FAT bei AWS ausgeprägt ist, umso mehr ist die Sprechflüssigkeit beeinträchtigt (Kronfeld-Duenias et al. 2016). Eine weitere bemerkenswerte Studie in diesem Zusammenhang ist die Untersuchung des Effektes der Stimulation des Gyrus frontalis inferior bei AWS (Chesters et al. 2018): Nach transkranieller anodaler Stimulation des linken Gyrus frontalis inferior war der positive Effekt von üblicherweise kurzfristig sprechflüssigkeitsfördernden Maßnahmen (z.B. Sprechen zum Ticken eines Metronoms) bis hin zu sechs Wochen anhaltend. Ursächlich hierfür könnte laut der Autoren eine veränderte Neuroplastizität sein.

Die Dokumentation des Einflusses prämotorischer Areale auf den Motorkortex ist auch deswegen bedeutsam, da diskutiert wird, dass die ICF eine Aktivierung komplexer Schaltkreise mit Beteiligung der prämotorischen Regionen darstellt (Di Lazzaro und Ziemann 2013). Man könnte daher spekulieren, dass die von Chesters et al. dokumentierten Effekte eine Aktivierung dieser komplexen Schaltkreise begünstigt und sich eine transkranielle Gleichstromstimulation in einer vergrößerten ICF widerspiegelt.

#### **4.4.7 Ereigniskorrelierte Potentiale**

Aussagen zu Erregbarkeitsveränderungen vor der Ausführung einer Bewegung lassen sich neben der Doppelpuls-TMS auch anhand von ereigniskorrelierten Potentialen treffen. Man unterscheidet zwischen dem Bereitschaftspotential und der „contingent negative variation“ (CNV). Interessanterweise betreffen die wesentlichen Unterschiede die Art, inwiefern die

Potentiale hervorgerufen werden - nämlich, ob der Trigger für die Bewegung von extern oder intern kommt.

Analog zu der beschriebenen kortikalen Aktivitätssteigerung in der Phase der Bewegungsvorbereitung im Sinne einer Vergrößerung der MEP-Amplituden lässt sich im EEG unmittelbar vor Beginn einer willkürlichen Bewegung ein sogenanntes Bereitschaftspotential (BP) nachweisen. Dies wurde erstmals durch Kornhuber und Deecke (1965) beschrieben: Es bezeichnet ein langsam ansteigendes, negatives Hirnpotential von 10-15 uV unmittelbar vor Beginn einer auf Eigeninitiative beruhenden Willkürbewegung mit Maximum in der Präzentralregion.

Man unterscheidet ein frühes von einem späten BP: Das frühe BP beginnt 2 s vor Bewegungsbeginn im prä-supplementär-motorischen Areal (prä-SMA, unmittelbar rostral der SMA) und im supplementärmotorischen Kortex (supplementary motor area, SMA) und zeigt sich dann bilateral im lateralen prämotorischen Kortex. Eine Beteiligung des Gyrus cingulus und des präfrontalen Kortex wird ebenfalls diskutiert (Colebatch 2007) Eine Besonderheit des frühen BP ist, dass es bereits vor Bewusstwerden der Intention zur Willkürbewegung auftritt. Somit spiegelt es am ehesten eine unbewusste Vorbereitung des Kortex auf Bewegungen wider, die durch eine langsam ansteigende kortikale Erregbarkeit gekennzeichnet ist. Es wird von kognitiven Funktionen wie dem Aufmerksamkeitslevel und inwiefern die Person auf die Aufgabe vorbereitet ist beeinflusst. Das späte BP tritt circa 400 ms vor Beginn der Bewegung im kontralateralen Motorkortex und lateralen prämotorischen Kortex auf (Shibasaki und Hallett 2006). Auf das späte BP haben hingegen Eigenschaften der folgenden Bewegungen Einfluss (wie Komplexivität und erforderliches Maß an Präzision).

Das BP wird mutmaßlich durch Summation multipler exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSPs) im Bereich der apikalen Dendriten von Pyramidenzellen generiert und repräsentiert somit eine selektive Fazilitation bestimmter Kortexareale (Colebatch 2007).

Der supplementär-motorische Kortex als Ursprung des frühen BPs wird anatomisch in die SMA im engeren Sinn (den kaudalen Anteil) sowie in die prä-SMA (den rostralen Anteil, welcher unmittelbar anterior des kaudalen Anteils liegt bzw. rostral der vertikalen anterioren Kommissur) unterteilt (Shibasaki und Hallett 2006). Die Aktivität der Neurone der prä-SMA hängt von Eigenschaften der Aufgabe ab: Funktionelle Bildgebung zeigt umso mehr Aktivität in diesem Areal, umso komplexer die motorische Aufgabe ist (Colebatch 2007).



Für Stotternde stellt das Sprechen eine wesentlich größere Herausforderung dar als für Flüssigsprechende. Wie in der Einleitung geschildert, wurde bei AWS im Rahmen von Sprechaufgaben eine Mehraktivierung u.a. im Bereich der SMA gezeigt. Generell zu beachten ist jedoch, dass die Ergebnisse der bildgebenden funktionellen Studien sich mal auf Ruhezustände, mal auf Bewegung und nicht immer speziell auf das Sprechen beziehen. Dennoch stützt diese Tatsache die Hypothese, dass das BP - mutmaßlich insbesondere das frühe BP - bei AWS in der Phase der Sprechvorbereitung verändert sein könnte. Sinnvoll wären daher künftige Studien, welche mögliche Veränderungen des BPs in der Phase der Vorbereitung des Sprechaktes bei Stotternden und Kontrollprobanden untersuchen. Auch Walla et al. vermuteten ein reduziertes BP bei Stotternden vor einem Sprechakt als Ursache für eine reduzierte neuronale Aktivität vor Sprechbeginn in einer Magnetenzephalographiestudie (Walla et al. 2004).

Analog zu Studien, die bei Morbus Parkinson Patienten ein reduziertes (frühes) BP zeigten, ist daher bei AWS eine Reduktion des BP als Ausdruck einer subkortikalen Dysbalance und eines mangelnden Inputs in die SMA denkbar (Dick et al. 1989; Cunnington et al. 1995). Nach einer medikamentösen Therapie mit Levodopa zeigte sich die Amplitude des frühen BPs sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Parkinson-Patienten vergrößert. Hingegen führen Dopaminantagonisten zu einer weiteren Verkleinerung des frühen BPs. Dopamin spielt also anscheinend eine entscheidende Rolle in der Beeinflussung des BP und somit des SMA (Colebatch 2007). BP-Studien bei Parkinson-Patienten beziehen sich allerdings häufig auf Extremitätenbewegungen und nicht auf Sprechen.

Das BP bezieht sich auf Bewegungen, die selbst initiiert werden, d.h. ohne externen unmittelbaren Stimulus. Der Proband führt, ggf. nach vorheriger Instruktion, wiederholt Bewegungen zu von ihm selbst gewählten Zeitpunkten durch. Im Gegensatz dazu steht die CNV, ein weiteres ereignisassoziertes EEG-Potential. Es lässt sich bei Aktionen, die von externen Stimuli getriggert werden, nachweisen- mutmaßlich somit auch in einem Experiment, welches unsere Präsentation nutzen würde. Denn auch unser Studiendesign beinhaltet externe Stimuli, die zur Durchführung einer Handlung (Sprechen des Verbstammes) aufrufen. CNV bezeichnet ein langsames, negatives EEG-Potential, welches einer Bewegung vorausgeht und die Aktivität des Schaltkreises Basalganglien-Thalamus-Cortex (BGTC) widerspiegelt (Vanhoutte et al. 2016). Insbesondere der dorsale prämotorische Kortex scheint in die Generierung des CNVs involviert zu sein (Lu et al. 2012b). Der erste Stimulus dient der Aufmerksamkeitssteigerung (in unserem Studiendesign der Präsentation eines weißen Punktes

auf schwarzem Hintergrund entsprechend). Der zweite Stimulus ist die Aufforderung zum unmittelbaren Starten der gewünschten Aktion (entsprechend dem Ausrufezeichen als Signal den zu erinnernden Verbstamm zu verbalisieren). Das CNV kann zwischen diesen beiden Stimuli aufgezeichnet werden. Zusammenfassend lässt sich das BP also eher als eine Bereitschaft zum Handeln („readiness“) verstehen, wohingegen das CNV das Warten auf ein „Los!“-Signal („expecting“) ausdrückt.

Daher sind bei Anwendung unserer Aufgabe in zukünftigen Studien insbesondere Veränderungen des CNVs zu erwarten. Die Kontrollen zeigten in unserer Studie eine Reduktion der SICI in der Phase der Sprechvorbereitung. Analog zu diesem Ergebnis wäre eine größere CNV bei FS als bei AWS denkbar. Nachgewiesen wurde bei AWS bereits eine kleinere CNV vor gestotterter im Vergleich zu flüssiger Sprachproduktion (Vanhoutte et al. 2016), insbesondere in der rechten Hemisphäre. Anders ausgedrückt: Im Falle einer flüssigen Artikulation wird auch bei AWS eine größere CNV vor allem in der rechten Hemisphäre beobachtet. Die Autoren werten die Zunahme des CNVs bei Stotternden in der rechten Hemisphäre daher als Kompensationsmechanismus, um flüssiges Sprechen zu ermöglichen. Sie reflektiert auch eine mangelnde Automatisierung der sprechbezogenen Bewegungsvorbereitung (Vanhoutte et al. 2016). Die Rolle der rechten Hemisphäre als Ort der Kompensation wurde bereits anhand diverser bildgebender Studien diskutiert (Sommer et al. 2002; Chang et al. 2008; Kikuchi et al. 2011) (vgl. Einleitung). Bemerkenswert ist laut der Autoren Vanhoutte et al. ferner, dass Stottern negativ mit der Amplitude des CNVs in der linken Hemisphäre korreliert.

Falls man in Anlehnung an Vanhoutte et al. propagiert, dass sich die intrakortikale Erregbarkeitsmodulation bei Stotternden vor gestotterter und flüssiger Artikulation unterscheidet, ist eigentlich keine differenzierte Aussage hierzu möglich, ohne zu erfassen, ob der Versuchsteilnehmer während des Experimentes gestottert hat oder nicht.

Wenn man bedenkt, dass die meisten stottertypischen Unflüssigkeiten zu Beginn eines Wortes auftreten, müssten sich Stotterereignisse während unseres Experimentes in einer verlängerten Reaktionszeit auf das Go-Signal widerspiegeln (Neef et al. 2015a). Da sich die Reaktionszeiten zwischen den Gruppen jedoch nicht unterschieden, ist davon auszugehen, dass entweder keine oder nur leichte Unflüssigkeiten während der Aufzeichnungen aufgetreten sind. Das kann einerseits bedeuten, dass sich unsere Messungen sich vielleicht nur auf flüssige Sprache bei AWS beziehen. Da wir jedoch andererseits trotz mutmaßlich fehlender Stotterereignisse während der Aufzeichnungen signifikante Unterschiede zu FS zeigen

konnten, stützen unsere Ergebnisse die These, dass bei AWS generell eine pathologische Exzitabilität im Motorkortex vorliegt.

Relevant für die Interpretation zukünftiger Studien zu Ereigniskorrelierten-EEG-Potentialen könnte trotzdem neben der Unterscheidung zwischen externen und internen Triggern also auch die Differenzierung zwischen flüssig-gesprochener und gestotterter Artikulation bei Stotternden sein. Bisher existieren nur wenige Studien, auf die dieses Kriterium zutrifft. Ein Grund mag sein, dass AWS im Rahmen eines experimentellen Settings weniger stottern als im Alltag (Vanhoutte et al. 2016).

Eine Metaanalyse untersuchte die neurologischen Korrelate in funktionellen Neuroimaging-Studien separiert für einerseits flüssige Artikulation von AWS und andererseits für tatsächliche Stotterereignisse bei AWS („trait versus state“) (Belyk et al. 2017): Während die AWS stotterten, konnte in der Metaanalyse eine vermehrte Aktivität im rechten orofazialen Motorkortex nachgewiesen werden. Im Falle einer flüssigen Artikulation zeigte sich vermehrte Aktivität im orofazialen prämotorischen Kortex und Rolandischem Operculum sowie insbesondere eine reduzierte Aktivität im linken orofazialen prä- und motorischen Kortex. Diese verminderte Aktivität in der Bildgebung im Motorkortex spiegelt mutmaßlich die von uns dokumentierte reduzierte Erregbarkeitssteigerung bei AWS wider und liefert so einen weiteren Hinweis, dass die reduzierte kortikale Exzitabilitätsmodulation bei AWS generell in der Sprechvorbereitung auftritt und sich nicht auf reelle Stotterereignisse beschränkt. Eine EEG-Studie von Mersov et al. unterstützt diese These: Sie fanden keine signifikanten Unterschiede vor flüssiger und gestörter Artikulation bei AWS (Mersov et al. 2018).

Bereitschaftspotentiale können prinzipiell nicht nur kortikal, sondern auch subkortikal (z.B. Thalamus, Basalganglien) aufgezeichnet werden. Um die Frage zu klären, inwiefern der Motorkortex bei AWS in der sprechbezogenen Modulation der Erregbarkeit Einflüsse von extrakortikalen Strukturen erhält, wäre insbesondere eine Aufzeichnung dieser BPs im Verlauf interessant: insbesondere, da bei Stotternden in diversen Studien funktionelle oder Konnektivitätsstörungen im Bereich subkortikaler Strukturen (Nucleus caudatus, Substantia nigra, Putamen, Thalamus) z.B. eine reduzierte Aktivität subkortikaler Strukturen wie Cerebellum und Basalganglien (Watkins et al. 2007; Giraud 2008; Kell et al. 2009; Lu et al. 2010a) nachgewiesen wurden.

#### 4.4.8 Ereigniskorrelierte EEG-Oszillationen

Eine weitere Möglichkeit aufgabenbezogene Erregbarkeitsänderungen zu dokumentieren ist die Aufzeichnung von Ereigniskorrelierten EEG-Oszillationen. EEG-Oszillationen reflektieren rhythmische Fluktuationen von neuronaler Erregbarkeit (Torrecillos et al. 2020).

Eine Reduktion der alpha- oder beta-Aktivität vor einem Ereignis oder einer Aufgabe wird als Ereigniskorrelierte Desynchronisation bezeichnet (event-related desynchronisation, ERD; alpha: circa 10 Hz, beta: circa 20 Hz). Sie repräsentiert mutmaßlich vermehrte neuronale Aktivität innerhalb des korrespondierenden zerebralen Areals. Eine Ereignis-korrelierte Steigerung der alpha-/beta-Aktivität (Ereignis-korrelierte Synchronisation, event-related synchronisation, ERS) hingegen zeigt eine Rückkehr zur Ursprungsaktivität beziehungsweise sogar eine verminderte Aktivierung (Shibasaki 2012). Die ERD der beta-Aktivität wird als Vorbereitung auf eine Motorantwort interpretiert. Im Gegensatz dazu inhibiert die beta-ERS eine Initiierung neuer Motorprogramme (Pfurtscheller und Lopes da Silva 1999; Engel und Fries 2010; Kilavik et al. 2013). Im Primatenversuch konnte gezeigt werden, dass auch in den Basalganglien beta-Oszillationen die Initiierung und Beendigung einer Bewegungssequenz regulieren und so als interne Signale für die zeitliche Steuerung von Bewegungen fungieren (Bartolo und Merchant 2015).

Dass Aussagen von Studien zur Erregbarkeitsveränderungen sich nicht ohne weiteres übertragen lassen ohne zwischen den Aufgaben zu differenzieren, zeigt eine kürzlich veröffentlichte Studie zur beta-Aktivität bei Parkinson-Patienten (Sörös et al. 2017). Sörös et al. demonstrierten jeweils entgegengesetzte Veränderungen der beta-Aktivität unmittelbar vor Sprechen und vor Bewegungen der Extremitäten (Sörös et al. 2017). In der sprechbezogenen Vorbereitungsphase war die beta-Aktivität bei Parkinson-Patienten vergrößert, also Zeichen einer verminderten Aktivität. Vor Bewegungen der Extremitäten ist die beta-Aktivität bei Parkinson-Patienten (ohne dopaminerge Medikation) zwar wie bei Gesunden auch reduziert, jedoch ist die ERD verspätet (Meziane et al. 2015).

In Bezug auf Sprechen zeigt sich bei gesunden Kontrollen normalerweise eine Abnahme der beta-Aktivität vor gedachter und gesprochener Sprache im Bereich der präzentralen Gyri (Jenson et al. 2014). Eine Reduktion der alpha-Aktivität wird in diesem Zusammenhang als Zeichen eines sensorischen Feedbacks in der Sprachproduktion gewertet, wohingegen die beta-Desynchronisierung die sprechmotorischen Prozesse darstellt.

Veränderte beta-Oszillationen wurden sowohl bei stotternden Erwachsenen als auch bei stotternden Kindern nachgewiesen (Ozge et al. 2004; Etchell et al. 2016; Mock et al. 2016; Salkutlaroglu et al. 2017; Sengupta et al. 2017). Auch die Phase der Sprechvorbereitung wurde bereits bei AWS untersucht (Mersov et al. 2016): Im Vergleich zu Kontrollen zeigten AWS in der Vorbereitungsphase des Sprechaktes eine stärkere Suppression der beta-Aktivität (ERD); in der Ausführungsphase jedoch überwiegte die beta-ERS. Interessanterweise wurde der rechte Motorkortex signifikant früher aktiviert als bei Kontrollen. Dies deckt sich mit bildgebenden Studien, welche eine kompensierende Funktion des rechten Motorkortex propagieren (Neef et al. 2011b; Belyk et al. 2015). Die Autoren Mersov et al. schlussfolgern, dass bei AWS generell eine verstärkte Inhibition der motorischen Systeme vorliegt, sodass ein größeres Ausmaß an Initiation für die Durchführung von Sprechaktionen nötig ist.

Diese These könnte auch anhand unserer Ergebnisse aufgestellt werden: Man kann spekulieren, dass bei Stotternden aufgrund einer grundsätzlichen Hemmung innerhalb der motorischen Netzwerke keine sprechspezifische Erregbarkeitssteigerung stattfindet.

Den Zusammenhang zwischen beta-Oszillationen und TMS untersuchten die Autoren Torrecillos et al.: Da das Ausmaß des MEPs maßgeblich von der lokalen, zu dem Zeitpunkt der TMS bestehenden Erregbarkeit abhängt, scheint es günstige und weniger günstige Zeitfenster für die Stimulation zu geben. Wird der TMS-Puls in einer bestimmten Phase der beta-Oszillationen, welche eine hohe Erregbarkeit anzeigen, appliziert, resultieren daraus größere MEP-Amplituden sowie schnellere und weniger variable kortikospinale Signaltransmissionen (Torrecillos et al. 2020).

#### **4.4.9 Weitere Perspektiven in der neurophysiologischen Forschung**

Generell scheint eine Unterscheidung zwischen extern und intern getriggertem Sprechen essentiell für das Verständnis der Pathophysiologie des Stotterns zu sein: Da für beide Formen nach aktuellem Verständnis verschiedene neuronale Strukturen vonnöten sind, werden also je nach Aufgabenstellung im Experiment verschiedene Schaltkreise und Systeme untersucht. Dies ist bei der Interpretation der vorliegenden Studien zu beachten. Intern getriggerte Handlungen lassen sich jedoch im experimentellen Setting schwerer untersuchen. Neben der Betrachtung von externe versus interne Trigger sollten Studienergebnisse anhand von Messungen in Ruhe und in der Phase der Bewegungsvorbereitung differenziert beurteilt werden.

Neben den oben ausführlich vorgestellten Untersuchungsmethoden, welche sich bisher in der Suche nach einer neuropathophysiologischen Grundlage des Stotterns bewährt haben,

bietet bereits die Kombination aus TMS und EEG Vorteile gegenüber der alleinigen TMS: Das EEG bietet eine hohe zeitliche Auflösung von wenigen Millisekunden, wohingegen die TMS eine hohe räumliche Auflösung bietet. Da das EEG von mehreren, sowohl primären als auch assoziativen Kortexteilen parallel abgeleitet werden, dient die Aufzeichnung der TMS-evozierten Potentiale (TEP) auch dem Nachweis, bis in welche kortikale Netzwerke die TMS-induzierte Aktivität vordringen kann. Neben der Untersuchung der lokalen Erregbarkeit kann also auch die funktionelle Konnektivität von Kortexteilen untersucht werden (Rossini et al. 2015; Hallett et al. 2017).

Ein noch weiter entwickelter, multimodaler Ansatz stellt die konkurrente TMS-EEG-fMRT dar. Bei Gesunden konnte kürzlich nach Applikation eines unterschweligen TMS-Reizes über dem rechten dorsalen prämotorischen Kortex bilaterale Aktivität im Striatum und Thalamus nachgewiesen werden. Das Ausmaß dieser Aktivität kann durch oszillierende Alpha-Aktivität vor TMS reduziert werden (Peters et al. 2020). Eine Untersuchung zu AWS existiert nach unserem Kenntnisstand noch nicht, bietet aber prinzipiell vielversprechende Untersuchungsergebnisse.

Mit beiden Untersuchungstechniken könnte bei Stotternden die Dynamik innerhalb diverser kognitiver Netzwerke non-invasiv untersucht werden. Nach unserer Ansicht sollte der analytische Fokus örtlich auf den kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerken und zeitlich auf der Phase der Sprechvorbereitung liegen.

## **4.5 Limitationen**

Grundsätzlich muss bei allen TMS-Studien bedacht werden, dass die MEP-Amplituden je nach Erregbarkeit der kortikalen und spinalen Neurone sogar von Impuls zu Impuls schwanken können (Rossini et al. 2015). Die Schwierigkeit in der Interpretation von MEP besteht zusätzlich stets darin, dass die Amplituden letztendlich einen Nettoeffekt von multiplen Interaktionen zwischen kortikalen und subkortikalen (auch spinalen) Neuronen widerspiegeln (Hannah 2020).

Eine weitere generelle Einschränkung betrifft den Effekt des CS in Doppelpuls-Studien: Die Intensität des CS wird üblicherweise als Prozentsatz der Motorschwelle angegeben (in unserem Fall 80% der AMT). Wenn die kortikale Erregbarkeit steigt, sinkt die Motorschwelle. Da die Intensität des CS jedoch gleichbleibt, nimmt im Falle der SICI die Differenz zur MT

konsekutiv ab. Das bedeutet, dass mit steigender kortikaler Erregbarkeit der Effekt der Inhibition also geringer wird- und vice versa (Rossini et al. 2015). Somit stellt sich die Frage, inwiefern in einer Phase der normalerweise steigenden Exzitabilität eine Analyse der SICI verlässlich ist. Da es sich jedoch in unserer Analyse um einen Gruppenvergleich handelt, ist dennoch eine aussagekräftige Beurteilung möglich.

Spezifische Einschränkungen unserer Studie betreffen folgende Punkte:

Zu den Limitationen unserer Studie gehört erstens, dass keine Dokumentation von gestotterten und flüssig-gesprochenen Wörtern bei AWS im Zusammenhang mit den MEP-Veränderungen erfolgte. Wie oben ausgeführt, können die Erregungsvorgänge in beiden Fällen jedoch durchaus unterschiedlich ablaufen. Wenn man propagiert, dass flüssiges Sprechen nur aufgrund eines gelungenen Kompensationsmechanismus möglich ist, könnte sich dies in einer veränderten Erregbarkeitsmodulation widerspiegeln. Hinzu kommt, dass keine ganzen Sätze, sondern lediglich einzelne Wörter benutzt wurden.

Zweitens wäre es theoretisch interessant die sprechbezogene kortikale Erregbarkeit auch bei Kindern zu untersuchen, da in diversen bildgebenden Studien bereits nachgewiesen wurde, dass manche strukturellen oder funktionellen Unterschiede zwischen AWS und FS erst im Laufe der Adoleszenz auftreten und somit eher die Folge des Stotterns als die Ursache darstellen. Unterschiede zwischen stotternden Kindern und flüssig sprechenden Kindern geben eher Aufschluss über die zugrundeliegende Pathologien des originären neurogenen nicht-syndromalen Stotterns. TMS stellt bei Kindern jedoch keine etablierte Untersuchungsmethode dar: Die standardisierten Protokolle wurden für Erwachsene entworfen und lassen sich nicht unmittelbar übertragen. Es müssten daher z.B. die Stimulationsparameter angepasst werden, um eine sichere und ethisch vertretbare Anwendung bei Kindern gewährleisten zu können. Außerdem ist damit zu rechnen, dass Kinder einerseits die lange Untersuchung im Verlauf abbrechen bzw. die doch häufig auftretende, teilweise schmerzhafte Mitinnervation des Nervus facialis nicht tolerieren würden, sodass sich unser Experiment kaum für Kinder eignen wird.

Drittens ist ein Lernvorgang im Laufe unseres Experimentes denkbar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser grundsätzlich in beiden Gruppen auftreten würde.

Viertens könnte das Mundstück die Erregbarkeit beeinflussen.

Wünschenswert wären weiterhin noch mehr Studienteilnehmer und mehr Trials pro Proband gewesen. Viele der Teilnehmer empfanden das Mundstück jedoch als unangenehm und wären von einem noch länger andauernden Experiment abgeschreckt gewesen. In anderen TMS-Studien reichte bereits eine weitaus geringere bzw. eine ähnliche Teilnehmer- und Trialanzahl aus, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen (Kujirai et al. 1993; Muellbacher et al. 2001; Neef N. E. et al. 2011a).

Optimalerweise müsste auch eine Testung verschiedener CS-Intensitäten erfolgen, um eine Reiz-Antwort-Kurve zu erstellen (Rossini et al. 2015). Wie jedoch bereits von Neef et al. diesbezüglich dargelegt wurde scheint die Sättigung der MEP-Amplitude bei einer TR-Intensität von 130 % kein Grund für die verminderte Fazilitation bei AWS zu sein (Neef et al. 2011a). Wir verzichteten daher auf die Analyse einer MEP-Rekrutment-Kurve.



## 4.6 Zusammenfassung

Das originäre neurogene nicht-syndromale Stottern ist eine komplexe, multifaktoriell bedingte Erkrankung des Nervensystems. Es ist gekennzeichnet durch unwillkürliche Wiederholungen und Dehnungen von Lauten und Silben sowie Blockierungen, welche ein flüssiges Sprechen erschweren bis hin zu unmöglich machen. Trotz der hohen Lebenszeitinzidenz von bis zu 8 % existieren vergleichsweise wenige Studien, die es sich zum Ziel machen, der zugrundeliegenden Ätiologie dieser Erkrankung näher zu kommen. Bisherige Untersuchungen weisen eine abnorme neuronale Aktivität im (orofazialen) Motorkortex bei Stotternden nach, die in einer Störung der sprechbezogenen Bewegungsplanung und der Artikulation resultieren kann.

Wir untersuchten die intrakortikalen Mechanismen der SICI und ICF mithilfe von Doppelpuls-TMS im Rahmen einer Sprechaufgabe bei 15 Stotternden und 14 Kontrollprobanden und setzten den Fokus insbesondere auf die Phase der Vorbereitung eines Sprechaktes.

Wir konnten zeigen, dass sich die MEP-Amplituden bei AWS unmittelbar vor Sprechbeginn im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht vergrößerten. Der wiederum dokumentierte MEP-Amplitudenanstieg in der Sprechvorbereitung bei den FS konnte sich auf eine Reduktion der intrakortikalen Inhibition zurückführen lassen. Bei AWS zeigte sich hingegen weder eine Abnahme der SICI noch eine Steigerung der ICF.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bei Stotternden eine Dysfunktion in der Modulation der Erregbarkeit innerhalb des orofazialen Kortex in der Sprechvorbereitung besteht. Wir postulieren, dass der mangelnde Exzitabilitätsanstieg in der Vorbereitungsphase unmittelbar vor Beginn des Sprechens eine abnorme Initiation von Bewegungsprogrammen darstellt und somit die stottertypischen Unflüssigkeiten hervorrufen kann. Unsere Studie stützt somit die zunehmend anerkannte Theorie einer Dysfunktion in den komplexen Prozessen der Vorbereitung, Kontrolle und Ausführung von Sprechbewegungen.

Unternimmt man den Versuch, die wichtigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse aus den Bereichen Genetik, Neuropathophysiologie/Pharmakologie, Neuroimaging, Neurophysiologie inkl. TMS und EEG zur Ätiologie des Stotterns zusammenzufassen, mehren sich die Hinweise, dass Stottern eine Erkrankung der Basalganglienschleife darstellen könnte. Geht man davon aus, dass das Modell der Sprechproduktion GODIVA die beste Annäherung an die Realität ist, sind die Basalganglien maßgeblich an der Prozessierung der Sprechplanung und

-durchführung beteiligt. Eine Möglichkeit der Basalganglien, den Sprechakt zu kontrollieren, besteht darin, Einfluss auf die Erregbarkeit des orofazialen Motorkortex zu nehmen.

Die im Gegensatz zu Flüssigsprechenden in unserer Studie demonstrierte fehlende Reduktion der SICI bei Stotternden könnte also letztendlich Ausdruck einer Fehlfunktion der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife sein.

In Zukunft sollte der Fokus auf weitere Untersuchungen dieses komplexen, neuronalen Netzwerkes gelegt werden. Mögliche Untersuchungsmethoden sind die kombinierte TMS/EEG oder TMS-EEG-fMRT, welche neben einer Analyse der lokalen, aufgabenbezogenen Erregbarkeitsveränderungen auch die Darstellung der funktionellen Konnektivität ermöglichen. Weiterhin sollten gezielt Ereigniskorrelierte Oszillationen und Potentiale (Bereitschaftspotential, CNV) in der Phase der Sprechvorbereitung bei stotternden Erwachsenen und Kindern analysiert werden.

## 5 Literatur

- Adrian ED, Moruzzi G (1939): Impulses in the pyramidal tract. *J Physiol* 97, 153–199
- Alm PA (2004): Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *J Commun Disord* 37, 325–369
- Andrews G, Morris-Yates A, Howie P, Martin N (1991): Genetic factors in stuttering confirmed. *Arch Gen Psychiatry* 48, 1034–1035
- APA (2013): American Psychiatric Association, Falkai P, Wittchen HU, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, Saß H, Zaudig M (Hrsg. deutsche Ausgabe): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. 2., korrigierte Auflage; Hogrefe, Göttingen 2018
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106–1107
- Bartolo R, Merchant H (2015):  $\beta$  oscillations are linked to the initiation of sensory-cued movement sequences and the internal guidance of regular tapping in the monkey. *J Neurosci* 35, 4635–4640
- Beal DS, Cheyne DO, Gracco VL, Quraan MA, Taylor MJ, De Nil LF (2010): Auditory evoked fields to vocalization during passive listening and active generation in adults who stutter. *NeuroImage* 52, 1645–1653
- Belyk M, Kraft SJ, Brown S (2015): Stuttering as a trait or state - an ALE meta-analysis of neuroimaging studies. *Eur J Neurosci* 41, 275–284
- Belyk M, Kraft SJ, Brown S (2017): Stuttering as a trait or a state revisited: motor system involvement in persistent developmental stuttering. *Eur J Neurosci* 45, 622–624
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M (1990): Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 112, 54–58
- Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R, Orth M, Ridding MC, Stinear C, Suppa A, Trompetto C, Thompson PD (2008): Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimulat* 1, 183–191
- Bestmann S, Duque J (2016): Transcranial Magnetic Stimulation: Decomposing the Processes Underlying Action Preparation. *Neuroscientist* 22, 392–405
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J (2004): Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci* 19, 1950–1962
- Binkofski F, Buccino G (2006): The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding. *J Physiol Paris* 99, 396–405
- Bloodstein O (2006): Some empirical observations about early stuttering: a possible link to language development. *J Commun Disord* 39, 185–191

- Bloodstein O, Bernstein Ratner N: A Handbook On Stuttering. 6.Auflage; Delmar Learning, Clifton Park NY 2008
- Bohland JW, Bullock D, Guenther FH (2010): Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences. *J Cogn Neurosci* 22, 1504–1529
- Boldrini M, Rossi M, Placidi GF (2003): Paroxetine efficacy in stuttering treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 6, 311–312
- Brauer J, Anwander A, Friederici AD (2011): Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain. *Cereb Cortex* 21, 459–466
- Braun AR, Varga M, Stager S, Schulz G, Selbie S, Maisog JM, Carson RE, Ludlow CL (1997): Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H<sub>2</sub>(15)O positron emission tomography study. *Brain* 120, 761–784
- Brautigan R: Der kleinste Schneesturm, der je registriert wurde. In: Reclam (Hrsg.): Reclams Winterbuch. Philipp Reclam jun. Verlag GmbH, Ditzingen 2019, 129-130
- Brown S, Ingham RJ, Ingham JC, Laird AR, Fox PT (2005): Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 25, 105–117
- Büchel C, Sommer M (2004): What Causes Stuttering? *PLoS Biol* 2, e46
- BfArM (2023): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10 GM Version 2023. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-f90-f98.htm#F98>; abgerufen am 02.08.2023
- Burke D, Hicks R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I, Crawford M (1993): Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 470, 383–393
- Busan P, Battaglini PP, Borelli M, Evaristo P, Monti F, Pelamatti G (2009): Investigating the efficacy of paroxetine in developmental stuttering. *Clin Neuropharmacol* 32, 183–188
- Busan P, Battaglini PP, Sommer M (2017): Transcranial magnetic stimulation in developmental stuttering: Relations with previous neurophysiological research and future perspectives. *Clin Neurophysiol* 128, 952–964
- Busan P, Del Ben G, Tantone A, Halaj L, Bernardini S, Natarelli G, Manganotti P, Battaglini PP (2020): Effect of muscular activation on surrounding motor networks in developmental stuttering: A TMS study. *Brain Lang* 205, 104774
- Cai S, Tourville JA, Beal DS, Perkell JS, Guenther FH, Ghosh SS (2014): Diffusion imaging of cerebral white matter in persons who stutter: evidence for network-level anomalies. *Front Hum Neurosci* 8, 54

- Cash RFH, Noda Y, Zomorodi R, Radhu N, Farzan F, Rajji TK, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM (2017): Characterization of Glutamatergic and GABA-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology* 42, 502–511
- Catani M, Dell’acqua F, Vergani F, Malik F, Hodge H, Roy P, Valabregue R, Thiebaut de Schotten M (2012): Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex* 48, 273–291
- Chang S-E, Erickson KI, Ambrose NG, Hasegawa-Johnson MA, Ludlow CL (2008): Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage* 39, 1333–1344
- Chang S-E, Garnett EO, Etchell A, Chow HM (2019): Functional and neuroanatomical bases of developmental stuttering: current insights. *Neuroscientist* 25, 566–582
- Charoensook J, Maguire GA (2017): A case series on the effectiveness of lurasidone in patients with stuttering. *Ann Clin Psychiatry* 29, 191–194
- Chen R (2004): Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154, 1–10
- Chen R, Tam A, Bütefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG (1998): Intracortical Inhibition and Facilitation in Different Representations of the Human Motor Cortex. *J Neurophysiol* 80, 2870–2881
- Chesters J, Möttönen R, Watkins KE (2018): Transcranial direct current stimulation over left inferior frontal cortex improves speech fluency in adults who stutter. *Brain* 141, 1161–1171
- Chouinard PA, Paus T (2006): The Primary Motor and Premotor Areas of the Human Cerebral Cortex. *Neuroscientist* 12, 143–152
- Chow HM, Chang S-E (2017): White matter developmental trajectories associated with persistence and recovery of childhood stuttering. *Hum Brain Mapp* 38, 3345–3359
- Cisek P, Kalaska JF (2005): Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron* 45, 801–814
- Civier O, Kronfeld-Duenias V, Amir O, Ezrati-Vinacour R, Ben-Shachar M (2015): Reduced fractional anisotropy in the anterior corpus callosum is associated with reduced speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain Lang* 143, 20–31
- Colebatch JG (2007): Bereitschaftspotential and movement-related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement. *Mov Disord* 22, 601–610
- Connally EL, Ward D, Howell P, Watkins KE (2014): Disrupted white matter in language and motor tracts in developmental stuttering. *Brain Lang* 131, 25–35
- Côté SL, Hamadjida A, Quessy S, Dancause N (2017): Contrasting Modulatory Effects from the Dorsal and Ventral Premotor Cortex on Primary Motor Cortex Outputs. *J Neurosci* 37, 5960–5973

- Côté SL, Elgbeili G, Quessy S, Dancause N (2020): Modulatory effects of the supplementary motor area on primary motor cortex outputs. *J Neurophysiol* 123, 407-419
- Craig A, Tran Y (2005): The epidemiology of stuttering: The need for reliable estimates of prevalence and anxiety levels over the lifespan. *Speech Lang Pathol* 7, 41–46
- Craig A, Hancock K, Tran Y, Craig M, Peters K (2002): Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. *J Speech Lang Hear Res* 45, 1097–1105
- Craig-McQuaide A, Akram H, Zrinzo L, Tripoliti E (2014): A review of brain circuitries involved in stuttering. *Front Hum Neurosci* 8, 884
- Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG (1995): Movement-related potentials in Parkinson's disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 118, 935–950
- Cunnington R, Bradshaw JL, Iansek R (1996): The role of the supplementary motor area in the control of voluntary movement. *Hum Mov Sci* 15, 627–647
- Cykowski MD, Kochunov PV, Ingham RJ, Ingham JC, Mangin J-F, Rivière D, Lancaster JL, Fox PT (2008): Perisylvian sulcal morphology and cerebral asymmetry patterns in adults who stutter. *Cereb Cortex* 18, 571–583
- De Nil LF, Kroll RM, Kapur S, Houle S (2000): A positron emission tomography study of silent and oral single word reading in stuttering and nonstuttering adults. *J Speech Lang Hear Res* 43, 1038–1053
- De Nil LF, Kroll RM, Houle S (2001): Functional neuroimaging of cerebellar activation during single word reading and verb generation in stuttering and nonstuttering adults. *Neurosci Lett* 302, 77–80
- De Nil LF, Kroll RM, Lafaille SJ, Houle S (2003): A positron emission tomography study of short- and long-term treatment effects on functional brain activation in adults who stutter. *J Fluency Disord* 28, 357–380
- DGPP (2016): Redeflussstörungen, Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/049-013>; abgerufen am 23.01.2023
- Di Lazzaro V, Ziemann U (2013): The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 7, 18
- Di Lazzaro V, Rothwell JC (2014): Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *J Physiol* 592, 4115–4128
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998a): Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109, 397–401

- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998b): Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 508, 625–633
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998c): Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 119, 265–268
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC (2000): Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111, 794–799
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Meglio M, Cioni B, Tonali P, Rothwell JC (2001): Descending spinal cord volleys evoked by transcranial magnetic and electrical stimulation of the motor cortex leg area in conscious humans. *J Physiol* 537, 1047–1058
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2004): The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115, 255–266
- Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, Insola A, Profice P, Ranieri F, Capone F, et al. (2006): Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol* 96, 1765–1771
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Tonali PA, Ziemann U (2007): Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 118, 2207–2214
- Di Lazzaro V, Profice P, Ranieri F, Capone F, Dileone M, Oliviero A, Pilato F (2012): I-wave origin and modulation. *Brain Stimulat* 5, 512–525
- Di Lazzaro V, Rothwell J, Capogna M (2018): Noninvasive Stimulation of the Human Brain: Activation of Multiple Cortical Circuits. *Neuroscientist* 24, 246–260
- Dick AS, Bernal B, Tremblay P (2014): The language connectome: new pathways, new concepts. *Neuroscientist* 20, 453–467
- Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Berardelli A, Thompson PD, Marsden CD (1989): The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 112, 233–244
- Douglas RJ, Martin KAC, Whitteridge D (1989): A canonical microcircuit for neocortex. *Neural Comput* 1, 480–488
- Dum RP, Strick PL (2002): Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 77, 677–682

- Dworzynski K, Remington A, Rijdsdijk F, Howell P, Plomin R (2007): Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. *Am J Speech-Lang Pathol* 16, 169–178
- Eggers K, De Nil LF, Van den Bergh BRH (2013): Inhibitory control in childhood stuttering. *J Fluency Disord* 38, 1–13
- Elfers A, Hommel S, Neef N, von Gudenberg AW, Paulus W, Sommer M (2019): Motor intracortical excitability before speech onset in adults who stutter, *Mov Disord* 2019, 1207. <https://www.mdabstracts.org/abstract/motor-intracortical-excitability-before-speech-onset-in-adults-who-stutter/>; abgerufen am 05.05.2023
- Engel AK, Fries P (2010): Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20, 156–165
- Etchell AC, Johnson BW, Sowman PF (2014): Behavioral and multimodal neuroimaging evidence for a deficit in brain timing networks in stuttering: a hypothesis and theory. *Front Hum Neurosci* 8, 467
- Etchell AC, Ryan M, Martin E, Johnson BW, Sowman PF (2016): Abnormal time course of low beta modulation in non-fluent preschool children: A magnetoencephalographic study of rhythm tracking. *NeuroImage* 125, 953–963
- Euler HA, Gudenberg AWolff v., Jung K, Neumann K (2009): Computergestützte Therapie bei Redeflussstörungen: Die langfristige Wirksamkeit der Kasseler Stottertherapie (KST). *Sprache · Stimme · Gehör* 33, 193–202
- Fagnani C, Fibiger S, Skytthe A, Hjelmberg JVB (2011): Heritability and environmental effects for self-reported periods with stuttering: a twin study from Denmark. *Logoped Phoniatr Vocol* 36, 114–120
- Felsenfeld S, Kirk KM, Zhu G, Statham DJ, Neale MC, Martin NG (2000): A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behav Genet* 30, 359–366
- Ferreri F, Vecchio F, Ponzo D, Pasqualetti P, Rossini PM (2014): Time-varying coupling of EEG oscillations predicts excitability fluctuations in the primary motor cortex as reflected by motor evoked potentials amplitude: an EEG-TMS study. *Hum Brain Mapp* 35, 1969–1980
- Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H (2002): Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 143, 240–248
- Fisher SE (2010): Genetic Susceptibility to Stuttering. *N Engl J Med* 362, 750–752
- Flinker A, Korzeniewska A, Shestyuk AY, Franaszczuk PJ, Dronkers NF, Knight RT, Crone NE (2015): Redefining the role of Broca's area in speech. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 2871–2875



- Foundas AL, Bollich AM, Corey DM, Hurley M, Heilman KM (2001): Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology* 57, 207–215
- Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Hirsch TB, Downs JH, Martin C, Jerabek P, Glass T, Lancaster JL (1996): A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature* 382, 158–162
- Friederici AD (2011): The Brain Basis of Language Processing: From Structure to Function. *Physiol Rev* 91, 1357–1392
- Frigerio-Domingues C, Drayna D (2017): Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Mol Genet Genomic Med* 5, 95–102
- Garnett EO, Chow HM, Nieto-Castañón A, Tourville JA, Guenther FH, Chang S-E (2018): Anomalous morphology in left hemisphere motor and premotor cortex of children who stutter. *Brain* 141, 2670–2684
- Gilio F, Currà A, Inghilleri M, Lorenzano C, Suppa A, Manfredi M, Berardelli A (2003): Abnormalities of motor cortex excitability preceding movement in patients with dystonia. *Brain* 126, 1745–1754
- Giraud A (2008): Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. *Brain Lang* 104, 190–199
- Giraud A-L, Kleinschmidt A, Poeppel D, Lund TE, Frackowiak RSJ, Laufs H (2007): Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron* 56, 1127–1134
- Gordon N (2002): Stuttering: incidence and causes. *Dev Med Child Neurol* 44, 278–282
- 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
- Guenther FH: Neural control of speech. 1. Auflage; MIT Press, Cambridge MA 2016. <https://sites.bu.edu/guentherlab/research-projects/the-godiva-model-of-speech-sound-sequencing/>; abgerufen am 30.07.23
- Hallett M (2007): Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 55, 187–199
- Hallett M, Di Iorio R, Rossini PM, Park JE, Chen R, Celnik P, Strafella AP, Matsumoto H, Ugawa Y (2017): Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks. *Clin Neurophysiol* 128, 2125–2139
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I (1998): Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 509, 607–618
- Hannah R (2020): Transcranial magnetic stimulation: a non-invasive window into the excitatory circuits involved in human motor behavior. *Exp Brain Res* 238, 1637–1644

- Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO (2001): Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 124, 558–570
- Hickok G, Poeppel D (2007): The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8, 393–402
- Hoshiyama M, Kitamura Y, Koyama S, Watanabe S, Shimojo M, Kakigi R (1996): Reciprocal change of motor evoked potentials preceding voluntary movement in humans. *Muscle Nerve* 19, 125–131
- Howie PM (1981): Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *J Speech Hear Res* 24, 317–321
- Hummel FC, Steven B, Hoppe J, Heise K, Thomalla G, Cohen LG, Gerloff C (2009): Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology* 72, 1766–1772
- Ilić TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U (2002): Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 545, 153–167
- Ingham RJ, Warner A, Byrd A, Cotton J (2006): Speech effort measurement and stuttering: investigating the chorus reading effect. *J Speech Lang Hear Res* 49, 660–670
- Iverach L, Rapee RM (2014): Social anxiety disorder and stuttering: current status and future directions. *J Fluen Disord* 40, 69–82
- Jenson D, Bowers AL, Harkrider AW, Thornton D, Cuellar M, Saltuklaroglu T (2014): Temporal dynamics of sensorimotor integration in speech perception and production: independent component analysis of EEG data. *Front Psychol* 5, 656
- Jiang X, Wang G, Lee AJ, Stornetta RL, Zhu JJ (2013): The organization of two new cortical interneuronal circuits. *Nat Neurosci* 16, 210–218
- Jinnah HA, Berardelli A, Comella C, Defazio G, DeLong M, Factor S, Galpern WR, Hallett M, Ludlow CL, Perlmutter JS, Rosen A (2013): The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research. *Mov Disord* 28, 926–943
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A (1996): The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101, 478–482
- Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin JC, Drayna D (2010): Mutations in the Lysosomal Enzyme-Targeting Pathway and Persistent Stuttering. *N Engl J Med* 362, 677–685
- Kearney-Ramos TE, Lench DH, Hoffman M, Correia B, Dowdle LT, Hanlon CA (2018): Gray and white matter integrity influence TMS signal propagation: a multimodal evaluation in cocaine-dependent individuals. *Sci Rep* 8, 1–11

- Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM (2001): A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112, 720
- Kell CA, Neumann K, von Kriegstein K, Posenenske C, von Gudenberg AW, Euler H, Giraud A-L (2009): How the brain repairs stuttering. *Brain* 132, 2747–2760
- Kell CA, Neumann K, Behrens M, von Gudenberg AW, Giraud A-L (2018): Speaking-related changes in cortical functional connectivity associated with assisted and spontaneous recovery from developmental stuttering. *J Fluency Disord* 55, 135–144
- Kemerdere R, de Champfleury NM, Deverdun J, Cochereau J, Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H (2016): Role of the left frontal aslant tract in stuttering: a brain stimulation and tractographic study. *J Neurol* 263, 157–167
- Kennefick M, Maslovat D, Carlsen AN (2014): The time course of corticospinal excitability during a simple reaction time task. *PloS One* 9, e113563
- Kikuchi Y, Ogata K, Umesaki T, Yoshiura T, Kenjo M, Hirano Y, Okamoto T, Komune S, Tobimatsu S (2011): Spatiotemporal signatures of an abnormal auditory system in stuttering. *NeuroImage* 55, 891–899
- Kilavik BE, Zaepffel M, Brovelli A, MacKay WA, Riehle A (2013): The ups and downs of  $\beta$  oscillations in sensorimotor cortex. *Exp Neurol* 245, 15–26
- Kiziltan G, Akalin MA (1996): Stuttering may be a type of action dystonia. *Mov Disord* 11, 278–282
- Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, Ringelstein EB, Henningsen H (2000): Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123, 2512–2518
- Koedoot C, Bouwmans C, Franken M-C, Stolk E (2011): Quality of life in adults who stutter. *J Commun Disord* 44, 429–443
- Kornhuber HH, Deecke L (1965): Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflüg Arch Für Gesamte Physiol Menschen Tiere* 284, 1–17
- Kotz SA, Schwartze M, Schmidt-Kassow M (2009): Non-motor basal ganglia functions: a review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex* 45, 982–990
- Kraft SJ, Yairi E (2011): Genetic Bases of Stuttering: The State of the Art, 2011. *Folia Phoniatr Logop* 64, 34–47
- Kronfeld-Duenias V, Amir O, Ezrati-Vinacour R, Civier O, Ben-Shachar M (2016): The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain Struct Funct* 221, 365–381
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993): Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471, 501–519

- Laakso I, Hirata A, Ugawa Y (2014): Effects of coil orientation on the electric field induced by TMS over the hand motor area. *Phys Med Biol* 59, 203–218
- Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, Chu Q, Lai Q, Xu F, Li Y, et al. (2009): Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet* 54, 457–460
- Lee AJ, Wang G, Jiang X, Johnson SM, Hoang ET, Lanté F, Stornetta RL, Beenhakker MP, Shen Y, Julius Zhu J (2015): Canonical Organization of Layer 1 Neuron-Led Cortical Inhibitory and Disinhibitory Interneuronal Circuits. *Cereb Cortex* 25, 2114–2126
- Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP (1997): The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm Vienna* 104, 1207–1214
- Lu C, Peng D, Chen C, Ning N, Ding G, Li K, Yang Y, Lin C (2010a): Altered effective connectivity and anomalous anatomy in the basal ganglia-thalamocortical circuit of stuttering speakers. *Cortex* 46, 49–67
- Lu C, Chen C, Ning N, Ding G, Guo T, Peng D, Yang Y, Li K, Lin C (2010b): The neural substrates for atypical planning and execution of word production in stuttering. *Exp Neurol* 221, 146–156
- Lu C, Chen C, Peng D, You W, Zhang X, Ding G, Deng X, Yan Q, Howell P (2012): Neural anomaly and reorganization in speakers who stutter: A short-term intervention study. *Neurology* 79, 625–632
- Ludlow CL, Loucks T (2003): Stuttering: a dynamic motor control disorder. *J Fluency Disord* 28, 273–295
- MacKinnon CD, Rothwell JC (2000): Time-varying changes in corticospinal excitability accompanying the triphasic EMG pattern in humans. *J Physiol* 528, 633–645
- Maguire G, Franklin D, Vatakis NG, Morgenshtern E, Denko T, Yaruss JS, Spotts C, Davis L, Davis A, Fox P, et al. (2010): Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent developmental stuttering: the EXamining Pagoclone for peRsistent dEvelopmental Stuttering Study. *J Clin Psychopharmacol* 30, 48–56
- Maguire GA, Yu BP, Franklin DL, Riley GD (2004): Alleviating stuttering with pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother* 5, 1565–1571
- Maguire GA, Franklin DL, Kirsten J (2011): Asenapine for the treatment of stuttering: an analysis of three cases. *Am J Psychiatry* 168, 651–652
- Maguire GA, LaSalle L, Hoffmeyer D, Nelson M, Lochhead JD, Davis K, Burriss A, Yaruss JS (2019): Ecopipam as a pharmacologic treatment of stuttering. *Ann Clin Psychiatry* 31, 164–168
- Maguire GA, Nguyen DL, Simonson KC, Kurz TL (2020): The Pharmacologic Treatment of Stuttering and Its Neuropharmacologic Basis. *Front Neurosci* 14, 158
- Månsson H (2005): Stammens kompleksitet og diversitet. *Dan Audiologop Fagbl Audiol* 3, 13–33

- Markett S, Bleek B, Reuter M, Prüss H, Richardt K, Müller T, Yaruss JS, Montag C (2016): Impaired motor inhibition in adults who stutter - evidence from speech-free stop-signal reaction time tasks. *Neuropsychologia* 91, 444–450
- Max L, Guenther FH, Gracco VL, Ghosh SS, Wallace ME (2004): Unstable or Insufficiently Activated Internal Models and Feedback-Biased Motor Control as Sources of Dysfluency: A Theoretical Model of Stuttering. *Contemp Issues Commun Sci Disord* 31, 105–122
- Mazoyer B, Zago L, Jobard G, Crivello F, Joliot M, Perchey G, Mellet E, Petit L, Tzourio-Mazoyer N (2014): Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PloS One* 9, e101165
- McArdle JJ, Mari Z, Pursley RH, Schulz GM, Braun AR (2009): Electrophysiological evidence of functional integration between the language and motor systems in the brain: a study of the speech Bereitschaftspotential. *Clin Neurophysiol* 120, 275–284
- Merchant H, Harrington DL, Meck WH (2013): Neural Basis of the Perception and Estimation of Time. *Annu Rev Neurosci* 36, 313–336
- Mersov A, Cheyne D, Jobst C, De Nil L (2018): A preliminary study on the neural oscillatory characteristics of motor preparation prior to dysfluent and fluent utterances in adults who stutter. *J Fluency Disord* 55, 145–155
- Mersov A-M, Jobst C, Cheyne DO, De Nil L (2016): Sensorimotor Oscillations Prior to Speech Onset Reflect Altered Motor Networks in Adults Who Stutter. *Front Hum Neurosci* 10, 443
- Metzger FL, Auer T, Helms G, Paulus W, Frahm J, Sommer M, Neef NE (2018): Shifted dynamic interactions between subcortical nuclei and inferior frontal gyri during response preparation in persistent developmental stuttering. *Brain Struct Funct* 223, 165–182
- Meziane HB, Moisello C, Perfetti B, Kvint S, Isaias IU, Quartarone A, Rocco AD, Ghilardi MF (2015): Movement Preparation and Bilateral Modulation of Beta Activity in Aging and Parkinson's Disease. *PLOS ONE* 10, e0114817
- Mink JW (1996): The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50, 381–425
- Mock JR, Foundas AL, Golob EJ (2016): Cortical activity during cued picture naming predicts individual differences in stuttering frequency. *Clin Neurophysiol* 127, 3093–3101
- Moisa M, Siebner HR, Pohmann R, Thielscher A (2012): Uncovering a Context-Specific Connectional Fingerprint of Human Dorsal Premotor Cortex. *J Neurosci* 32, 7244–7252
- Muellbacher W, Mathis J, Hess CW (1994): Electrophysiological assessment of central and peripheral motor routes to the lingual muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 309–315

- Muellbacher W, Boroojerdi B, Ziemann U, Hallett M (2001): Analogous corticocortical inhibition and facilitation in ipsilateral and contralateral human motor cortex representations of the tongue. *J Clin Neurophysiol* 18, 550–558
- Mulligan HF, Anderson TJ, Jones RD, Williams MJ, Donaldson IM (2003): Tics and developmental stuttering. *Parkinsonism Relat Disord* 9, 281–289
- Munjaj S, Schultheis G, Ferrando S (2018): Ziprasidone for the Treatment of Stuttering. *J Clin Psychopharmacol* 38, 404–405
- Neef NE, Paulus W, Neef A, von Gudenberg AW, Sommer M (2011a): Reduced intracortical inhibition and facilitation in the primary motor tongue representation of adults who stutter. *Clin Neurophysiol* 122, 1802–1811
- Neef NE, Jung K, Rothkegel H, Pollok B, von Gudenberg AW, Paulus W, Sommer M (2011b): Right-shift for non-speech motor processing in adults who stutter. *Cortex* 47, 945–954
- Neef NE, Hoang TNL, Neef A, Paulus W, Sommer M (2015a): Speech dynamics are coded in the left motor cortex in fluent speakers but not in adults who stutter. *Brain* 138, 712–725
- Neef NE, Anwender A, Friederici AD (2015b): The Neurobiological Grounding of Persistent Stuttering: from Structure to Function. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15, 63
- Neef NE, Bütfering C, Anwender A, Friederici AD, Paulus W, Sommer M (2016): Left posterior-dorsal area 44 couples with parietal areas to promote speech fluency, while right area 44 activity promotes the stopping of motor responses. *NeuroImage* 142, 628–644
- Neef NE, Anwender A, Bütfering C, Schmidt-Samoa C, Friederici AD, Paulus W, Sommer M (2018): Structural connectivity of right frontal hyperactive areas scales with stuttering severity. *Brain* 141, 191–204
- Neubert F-X, Mars RB, Buch ER, Olivier E, Rushworth MFS (2010): Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 13240–13245
- Neumann K, Euler HA, von Gudenberg AW, Giraud A-L, Lanfermann H, Gall V, Preibisch C (2003): The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI A within- and between-group comparison. *J Fluency Disord* 28, 381–409; quiz 409–410
- Ni Z, Gunraj C, Wagle-Shukla A, Udupa K, Mazzella F, Lozano AM, Chen R (2011): Direct demonstration of inhibitory interactions between long interval intracortical inhibition and short interval intracortical inhibition. *J Physiol* 589, 2955–2962
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113
- O’Leary TJ, Morris MG, Collett J, Howells K (2016): Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands. *Scand J Med Sci Sports* 26, 1287–1300

- Ooki S (2005): Genetic and environmental influences on stuttering and tics in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet* 8, 69–75
- Opitz A, Legon W, Rowlands A, Bickel WK, Paulus W, Tyler WJ (2013): Physiological observations validate finite element models for estimating subject-specific electric field distributions induced by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *NeuroImage* 81, 253–264
- Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E, Rothwell JC (2008): Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 586, 5147–5159
- Ozge A, Toros F, Cömelekoğlu U (2004): The role of hemispherical asymmetry and regional activity of quantitative EEG in children with stuttering. *Child Psychiatry Hum Dev* 34, 269–280
- Pape HC: Integrative Funktionen des Gehirns. In: Klinker R, Pape HC, Silbernagl S (Hrsg.): *Physiologie*. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005, 801-834
- Parrell B, Lammert AC (2019): Bridging Dynamical Systems and Optimal Trajectory Approaches to Speech Motor Control With Dynamic Movement Primitives. *Front Psychol* 10, 2251
- Patton HD, Amassian VE (1954): Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17, 345–363
- Perez HR, Stoeckle JH (2016): Stuttering. *Can Fam Physician* 62, 479–484
- Peters JC, Reithler J, Graaf TA de, Schuhmann T, Goebel R, Sack AT (2020): Concurrent human TMS-EEG-fMRI enables monitoring of oscillatory brain state-dependent gating of cortico-subcortical network activity. *Commun Biol* 3, 40
- Peurala SH, Müller-Dahlhaus JFM, Arai N, Ziemann U (2008): Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol* 119, 2291–2297
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (1999): Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110, 1842–1857
- Prasse JE, Kikano GE (2008): Stuttering: an overview. *Am Fam Physician* 77, 1271–1276
- Preibisch C, Neumann K, Raab P, Euler HA, von Gudenberg AW, Lanfermann H, Giraud A-L (2003): Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. *NeuroImage* 20, 1356–1364
- Raza MH, Domingues CEF, Webster R, Sainz E, Paris E, Rahn R, Gutierrez J, Chow HM, Mundorff J, Kang C, et al. (2016): Mucopolidiosis types II and III and non-syndromic stuttering are associated with different variants in the same genes. *Eur J Hum Genet* 24, 529–534

- Reilly S, Onslow M, Packman A, Cini E, Conway L, Ukoumunne OC, Bavin EL, Prior M, Eadie P, Block S, Wake M (2013): Natural History of Stuttering to 4 Years of Age: A Prospective Community-Based Study. *Pediatrics* 132, 460–467
- Reynolds C, Ashby P (1999): Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology* 53, 730–735
- Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, Drayna D (2005): Genomewide Significant Linkage to Stuttering on Chromosome 12. *Am J Hum Genet* 76, 647–651
- Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC (1995): The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 487, 541–548
- Riley GD: The stuttering severity instrument for children and adults – third edition (SSI-3). Pro-Ed, Austin Texas 1994
- Riva-Posse P, Busto-Marolt L, Schteinschnaider A, Martinez-Echenique L, Cammarota A, Merello M (2008): Phenomenology of abnormal movements in stuttering. *Parkinsonism Relat Disord* 14, 415–419
- Rödel RMW, Laskawi R, Markus H (2003): Tongue representation in the lateral cortical motor region of the human brain as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112, 71–76
- 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
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, et al. (2015): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126, 1071–1107
- Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Freund HJ (2000): Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain* 123, 1184–1202
- Saltuklaroglu T, Harkrider AW, Thornton D, Jenson D, Kittilstved T (2017): EEG Mu ( $\mu$ ) rhythm spectra and oscillatory activity differentiate stuttering from non-stuttering adults. *NeuroImage* 153, 232–245
- Salvador R, Silva S, Basser PJ, Miranda PC (2011): Determining which mechanisms lead to activation in the motor cortex: a modeling study of transcranial magnetic stimulation using realistic stimulus waveforms and sulcal geometry. *Clin Neurophysiol* 122, 748–758
- Sandrieser P, Schneider P: Stottern im Kindesalter. 3. Auflage; Thieme, Stuttgart 2008
- Sengupta R, Shah S, Loucks TMJ, Pelczarski K, Scott Yaruss J, Gore K, Nasir SM (2017): Cortical dynamics of disfluency in adults who stutter. *Physiol Rep* 5, e13194



- Shaygannejad V, Khatoonabadi SA, Shafiei B, Ghasemi M, Fatehi F, Meamar R, Dehghani L (2013): Olanzapine versus haloperidol: which can control stuttering better? *Int J Prev Med* 4, S270-273
- Shibasaki H (2012): Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clin Neurophysiol* 123, 229–243
- Shibasaki H, Hallett M (2006): What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol* 117, 2341–2356
- Siebner H, Ziemann U (Hrsg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007
- Shin H-W, Kang SY, Sohn YH (2007): Disturbed surround inhibition in preclinical parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 118, 2176–2179
- Shugart YY, Mundorff J, Kilshaw J, Doheny K, Doan B, Wanyee J, Green ED, Drayna D (2004): Results of a genome-wide linkage scan for stuttering. *Am J Med Genet A* 124A, 133–135
- Sommer M, Classen J, Cohen LG, Hallett M (2001): Time course of determination of movement direction in the reaction time task in humans. *J Neurophysiol* 86, 1195–1201
- Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Büchel C (2002): Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet* 360, 380–383
- Sommer M, Wischer S, Tergau F, Paulus W (2003): Normal intracortical excitability in developmental stuttering. *Mov Disord* 18, 826–830
- Sörös P, Doñamayor N, Wittke C, Al-Khaled M, Brüggemann N, Münte TF (2017): Increase in Beta-Band Activity during Preparation for Overt Speech in Patients with Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci* 11, 371
- Stinear CM, Coxon JP, Byblow WD (2009): Primary motor cortex and movement prevention: where Stop meets Go. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 662–673
- Stokić DS, McKay WB, Scott L, Sherwood AM, Dimitrijević MR (1997): Intracortical inhibition of lower limb motor-evoked potentials after paired transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 117, 437–443
- Strick PL (1985): How do the basal ganglia and cerebellum gain access to the cortical motor areas? *Behav Brain Res* 18, 107–123
- Suresh R, Ambrose N, Roe C, Pluzhnikov A, Wittke-Thompson JK, Ng MC-Y, Wu X, Cook EH, Lundstrom C, Garsten M, et al. (2006): New Complexities in the Genetics of Stuttering: Significant Sex-Specific Linkage Signals. *Am J Hum Genet* 78, 554–563
- Svensson P, Romaniello A, Arendt-Nielsen L, Sessle BJ (2003): Plasticity in corticomotor control of the human tongue musculature induced by tongue-task training. *Exp Brain Res* 152, 42–51

- Teka WW, Hamade KC, Barnett WH, Kim T, Markin SN, Rybak IA, Molkov YI (2017): From the motor cortex to the movement and back again. *PLoS One* 12, e0179288
- ten Bruggencate G und Dieringer N: Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In: Klinke R, Pape HC, Silbernagl S (Hrsg.): *Physiologie*. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005, 735-784
- Tergau F, Geese R, Bauer A, Baur S, Paulus W, Reimers CD (2000): Motor cortex fatigue in sports measured by transcranial magnetic double stimulation. *Med Sci Sports Exerc* 32, 1942–1948
- Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, Dell’Acqua F, Allin M, Walshe M, Murray R, Williams SC, Murphy DGM, Catani M (2011): Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage* 54, 49–59
- Torrecillos F, Falato E, Pogosyan A, West T, Lazzaro VD, Brown P (2020): Motor Cortex Inputs at the Optimum Phase of Beta Cortical Oscillations Undergo More Rapid and Less Variable Corticospinal Propagation. *J Neurosci* 40, 369–381
- Toyomura A, Fujii T, Kuriki S (2011): Effect of external auditory pacing on the neural activity of stuttering speakers. *NeuroImage* 57, 1507–1516
- Toyomura A, Fujii T, Kuriki S (2015): Effect of an 8-week practice of externally triggered speech on basal ganglia activity of stuttering and fluent speakers. *NeuroImage* 109, 458–468
- Tumanova V, Conture EG, Lambert EW, Walden TA (2014): Speech disfluencies of pre-school-age children who do and do not stutter. *J Commun Disord* 49, 25–41
- Ugawa Y, Rothwell JC, Paulus W (2019): Possible role of backpropagating action potentials in corticospinal neurons in I-wave periodicity following a TMS pulse. *Neurosci Res* 156, 234-236
- Vanhoutte S, Cosyns M, van Mierlo P, Batens K, Corthals P, De Letter M, Van Borsel J, Santens P (2016): When will a stuttering moment occur? The determining role of speech motor preparation. *Neuropsychologia* 86, 93–102
- Vreeswijk SME, Hoang TNL, Korzeczek A, Neef NE, Wolff von Gudenberg A, Paulus W, Sommer M (2019): No Evidence for Dystonia-Like Sensory Overflow of Tongue Representations in Adults Who Stutter. *Front Hum Neurosci* 13, 336
- Vucic S, Stanley Chen K-H, Kiernan MC, Hallett M, Benninger DH, Di Lazzaro V, Rossini PM, Benussi A, Berardelli A, Currà A, et al. (2023): Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 150, 131–175
- Wager TD, Smith EE (2003): Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3, 255–274

- Walla P, Mayer D, Deecke L, Thurner S (2004): The lack of focused anticipation of verbal information in stutterers: a magnetoencephalographic study. *NeuroImage* 22, 1321–1327
- Watkins KE, Smith SM, Davis S, Howell P (2007): Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain* 131, 50–59
- Whillier A, Hommel S, Neef NE, Wolff von Gudenberg A, Paulus W, Sommer M (2018): Adults who stutter lack the specialised pre-speech facilitation found in non-stutterers. *PLoS ONE* 13, e0202634
- Wiberg A, Ng M, Al Omran Y, Alfaro-Almagro F, McCarthy P, Marchini J, Bennett DL, Smith S, Douaud G, Furniss D (2019): Handedness, language areas and neuropsychiatric diseases: insights from brain imaging and genetics. *Brain* 142, 2938–2947
- Wittke-Thompson JK, Ambrose N, Yairi E, Roe C, Cook EH, Ober C, Cox NJ (2007): Genetic studies of stuttering in a founder population. *J Fluency Disord* 32, 33–50
- Wu J, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, Fallon J, Najafi A (1997): Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport* 8, 767–70
- Yairi E, Ambrose N (2013): Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *J Fluency Disord* 38, 66–87
- Yang Y, Jia F, Siok WT, Tan LH (2016): Altered functional connectivity in persistent developmental stuttering. *Sci Rep* 6, 19128
- Yaruss JS (2010): Assessing quality of life in stuttering treatment outcomes research. *J Fluency Disord* 35, 190–202
- Ziemann U (2013): Pharmaco-transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb Clin Neurol* 116, 387–397
- Ziemann U, Rothwell JC (2000): I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol* 17, 397–405
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996): Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496, 873–881
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998): Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51, 1320–1324

## **Danksagung**

Die Autorin dankt Prof. Dr. M. Sommer, der Kasseler Stottertherapie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SO 429/4-1 to M.S.) für die Unterstützung.