

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

Selektive Modulation des Erregbarkeitsniveaus am  
motorischen Cortex durch transkranielle Wechsel- und  
Rauschstrom-Stimulation mit unterschiedlichen Intensitäten

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Deniz-Arman Atalay

aus  
Braunschweig

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuerin apl. Prof. Dr. A. Antal

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. J. Schmidt

**Prüfungskommission**

Referentin apl. Prof. Dr. A. Antal

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. J. Schmidt

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 02.07.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Selektive Modulation des Erregbarkeitsniveaus am motorischen Cortex durch transkranielle 140 Hz Wechsel- und Rauschstrom-Stimulation mit unterschiedlichen Intensitäten“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung und Grundlagen .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Neuroplastizität beim Menschen: der motorische Cortex als Modell.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Transkranielle Stimulationsverfahren .....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Transkranielle Magnetstimulation.....	5
1.2.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation .....	7
1.2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation.....	8
1.2.4 Transkranielle Rauschstromstimulation .....	12
1.2.5 Transkranielle Wechselstromstimulation .....	13
<b>1.3 Fragestellung und Ziel dieser Studie.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Studienteilnehmer .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Elektrophysiologische Messungen .....</b>	<b>17</b>
2.2.1 Versuchsablauf.....	17
2.2.2 Vorbereitung.....	18
2.2.3 TMS-Messungen .....	19
2.2.4 Schwellenwerte.....	20
2.2.5 Baseline.....	21
<b>2.3 Studiendesign .....</b>	<b>22</b>
2.3.1 Stimulationstechniken.....	23

2.3.2 tRNS .....	24
2.3.3 140 Hz tACS.....	26
2.3.4 Sham-Stimulation.....	26
<b>2.4 Datenauswertung .....</b>	<b>27</b>
2.4.1 Statistische Auswertung.....	27
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
3.1 Experiment 1: tRNS .....	30
3.2 Experiment 2: 140 Hz-Stimulation.....	34
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1 Ergebnisdiskussion.....	38
4.2 Methodendiskussion.....	43
4.3 Limitation unserer Studie .....	45
4.4 Klinische Bedeutung und praktische Anwendung .....	46
4.5 Ausblick.....	47
4.6 Zusammenfassung .....	47
<b>5. Anhang .....</b>	<b>50</b>
5.1 Einverständniserklärung.....	50
5.2 Informationsblatt für Teilnehmerinnen und Teilnehmer .....	51
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>53</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1 Standardisierter Versuchsablauf.....</b>	<b>18</b>
<b>Abbildung 2 Spulenposition.....</b>	<b>20</b>
<b>Abbildung 3 Anordnung der Stimulationselektroden .....</b>	<b>23</b>
<b>Abbildung 4 MEP-Darstellung.....</b>	<b>24</b>
<b>Abbildung 5 Ausgangssignal des DC-Stimulator PLUS im Modus tRNS.....</b>	<b>25</b>
<b>Abbildung 6 Individuelle MEP-Amplituden.....</b>	<b>29</b>
<b>Abbildung 7 Voll-Spektrum tRNS.....</b>	<b>32</b>
<b>Abbildung 8 140 Hz-Wechselstromstimulation .....</b>	<b>36</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1 Stimulationsparadigmen, Probanden-Eigenschaften und Baseline-Werte der Experimente .....</b>	<b>28</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

## Abkürzungsverzeichnis

Ag	Silber
AgCl	Silberchlorid
AMT	aktive motorische Reizschwelle
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
Areal V5	mediotemporaler Cortex (Teil des visuellen Cortex)
BOLD	<i>blood oxygenation level-dependent</i>
C	Coulomb = Amperesekunde
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cTBS	kontinuierliche Thetaburststimulation
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
FDI	<i>first dorsal interosseus</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA-A	$\gamma$ -Aminobuttersäure
I-LTP	Spätphasen-Langzeitpotenzierungen
iTBS	intermittierende Thetaburststimulation
LSD	<i>least significant difference</i>
LTD	Langzeithemmung
LTP	Langzeitpotenzierung
M	Musculus
M1	primär-motorische Rinde

MEP	motorisch evozierte Potentiale
MGS	Magstim-Double-70-mm-Spule
MP	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomografie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
NIBS	nicht invasive Gehirnstimulation
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PST	Post-Stimulationszeitpunkt
RMT	Motorschwelle in Ruhe
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SD	Standardabweichung
Sham	Schein(-Stimulation)
sps	Abtastrate
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TACS	transkranielle Wechselstromstimulation
TDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TRNS	transkranielle Rauschstromstimulation



# 1. Einleitung und Grundlagen

Zu den Hauptzielen der Neurowissenschaften gehört die Erforschung von Neuroplastizität sowie die Frage, wie das Gehirn Kognition, Emotion, Verhalten und somatische Prozesse steuert. Ein mittlerweile unverzichtbares Werkzeug hierfür sind nicht-invasive Hirnstimulationstechniken (*non invasive brain stimulation*, NIBS). Sie sind sichere, leicht anwendbare und nicht-invasive Methoden zur Modulation neuronaler Prozesse. NIBS haben in den letzten drei Jahrzehnten unser Verständnis oben genannter Ziele maßgeblich geprägt (Polanía et al. 2018).

Im Folgenden gehe ich auf den Begriff Neuroplastizität am Beispiel des motorischen Cortex ein. Nachfolgend werden verschiedene Methoden zur transkraniellen Stimulation und ihre Effekte vorgestellt, insbesondere die in dieser Arbeit verwendeten. Im Anschluss daran erläutere ich die Ziele dieser Arbeit.

## 1.1 Neuroplastizität beim Menschen: der motorische Cortex als Modell

Eine Eigenschaft des menschlichen Gehirns ist die Fähigkeit, sich an aktuell bestehende Lebensumstände anzupassen. Diese als Neuroplastizität bezeichnete Eigenschaft, sei es als Reaktion auf Umweltbedingungen, auf neu erlernte Inhalte oder auf Schädigungen, begleitet uns ein Leben lang (Merzenich et al. 1983; Rossini und Pauri 2000) und ist seit Jahrhunderten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (Kaas 1991; Elbert et al. 1995; Yuste und Bonhoeffer 2001). Schon Aristoteles machte sich in seiner Schrift *De Anima*

Gedanken über die menschliche Fähigkeit des Lernens und stellte den anschaulichen Vergleich auf, Lernen sei „wie der Eindruck, den ein Siegelring in Wachs hinterlasse“ (Aristoteles 2017).

Heute bezeichnen wir dies als Engramm, also eine andauernde strukturelle Veränderung nach Reizeinwirkung (Semon 1904). In seinen Ausführungen über Lernprozesse äußerte Ramón y Cajal die Vermutung, Lernen hänge mit neuronalem Wachstum zusammen (Ramón y Cajal 1893; Baratas Diaz 1997). Zeitgleich entstand die Hypothese, dass durch Informationsverarbeitung im menschlichen Gehirn eine Änderung in den bestehenden neuronalen Verbindungen hervorgerufen wird (Spencer 1862; Tanzi 1893).

Der Psychologe D. O. Hebb griff 1949 oben genannte Hypothesen auf und postulierte die Theorie der eingeschliffenen Bahnen. Demnach komme es durch Lernen, also äußere Reizeinwirkungen, zu Strukturänderungen in Form von neuen synaptischen Verbindungen und Veränderungen bereits bestehender synaptischer Übertragungen (Hebb 1949).

Diese Strukturänderungen können sich in einer anhaltenden Effizienzsteigerung synaptischer Übertragung, der Langzeitpotenzierung (LTP) (Bliss und Lømo 1973; Andersen und Soleng 1998; Toni et al. 1999; Raymond et al. 2000) oder in einer anhaltenden Abschwächung synaptischer Übertragung, der Langzeitdepression (LTD), äußern.

Neben der Plastizität auf synaptischer Ebene findet sich auch Plastizität auf kortikaler Ebene. 1860 wurde dem Pariser Chirurgen Paul Broca der 51-jährige Patient Leborgne vorgestellt. Leborgne konnte, bei unbeeinträchtigtem Sprachverständnis, nur die Silbe „Tan“ bilden. Post mortem fand Broca in Leborgnes Gehirn eine umschriebene, neurosyphilitische Läsion zwischen dem Frontal- und Temporallappen, heute bekannt als Brocaareal. Hiermit gelang Broca erstmalig eine Zuordnung spezifischer Fähigkeiten zu einem

umschriebenen Areal im menschlichen Gehirn (Broca 1861). Korbinian Brodmann, ein deutscher Neuroanatom und Psychiater, teilte 1909 die Großhirnrinde nach rein histologischen Kriterien in die nach ihm benannten 52 Brodmann-Areale ein (Brodmann 1909). Weiterhin ist die Plastizität auf kortikaler Ebene Gegenstand neurowissenschaftlicher Forschung. In fMRT-Bildern zeigten sich bei Menschen, die ein Musikinstrument erlernen, sowohl funktionelle als auch strukturelle Veränderungen im Gehirn (Pascual-Leone 2001). Bei Londoner Taxifahrern zeigte sich im Vergleich zur Normalbevölkerung in strukturellen MRT-Bildern ein signifikant höheres Volumen im posterioren Hippocampus, der Region im menschlichen Gehirn, der man die Fähigkeit zur Orientierung zuschreibt (Maguire et al. 2000).

Für die Untersuchung von Neuroplastizität sind vor allem LTP- und LTD-ähnliche Effekte relevant. Hier spielen die in Kapitel 1.2 genannten NIB-Stimulationen als effektive Verfahren zur Induktion von längerfristigen Exzitabilitäts-Änderungen im Bereich von Minuten und Stunden eine wichtige Rolle. Diese induzierten Exzitabilitäts-Änderungen können durch Aufzeichnung von MEP, ausgelöst durch TMS, einfach dargestellt und gemonitort werden. Der M1 wurde in vielen Studien als Modell für die Darstellung von Exzitabilitäts-Änderungen verwendet, weil er gut erforscht ist. Außerdem ist der M1 durch seine Lage, insbesondere die Repräsentationsareale der kleinen Handmuskeln, an der Hirnoberfläche mit NIBS leicht erreichbar. Zudem sind MEP relativ objektive Messparameter, da die Höhe ihrer abgeleiteten Amplitude direkte Rückschlüsse auf das Erregbarkeitsniveau des zuvor stimulierten Areals zulassen. Zusammenfassend betrachtet sind der motorische Cortex und TMS für die Erfassung von Aktivität und Aktivitätsänderungen umschriebener neuronaler Strukturen im Cortex *cerebri* besonders geeignet (Amassian et al. 1987; Ziemann und Rothwell 2000; Di Lazzaro et al. 2004).

Aus den Erkenntnissen über Neuroplastizität und ihrer Modulation ergeben sich relevante Erkenntnisse für das Verständnis neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, neue Forschungsfelder sowie neue Diagnostik- und Therapie-Optionen.

## **1.2 Transkranielle Stimulationsverfahren**

Die Erregungsweiterleitung entlang eines Axons erfolgt elektrisch in Form von Aktionspotentialen. Erste Nachweise elektrischer Aktivität an Axonen gelangen am Cortex von Affen und Hunden (Ferrier 1875; Fritsch und Hitzig 2009). Auch zwischen Muskeln erfolgt eine Erregungsübertragung elektrisch in Form von Aktionspotentialen durch *Gap Junctions* (Furshpan und Potter 1959; Pereda et al. 2013).

Leyton und Sherrington führten Untersuchungen mittels elektrischer Stimulation an Gehirnen von Menschenaffen durch (Leyton und Sherrington 1917). Später folgten Versuche an intraoperativ freigelegten Gehirnen neurochirurgischer Patienten (Foerster 1936; Fleming 1938; Penfield und Rasmussen 1950).

Ab 1980 konnten mit der Einführung der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) durch Merton und Morton elektrische Stimulationen des Cortex *cerebri* erstmalig nicht-invasiv erfolgen. Die Abgabe der Stimuli erfolgte durch Elektroenzephalogramm (EEG)-Elektroden aus Silber mit 1 cm Durchmesser. Diese waren mit Elektrodengel benetzt und wurden auf der Kopfhaut des Probanden über dem zu stimulierenden Areal aufgebracht. Für eine Kontraktion von Muskeln, beispielsweise der Induktion eines Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) am Unterarm, an Fingern der Hand oder am Fuß sowie zur Erzeugung von visuellen Phänomenen in der Wahrnehmung des Probanden, war ein kurzer elektrischer Stimulus über dem

motorischen oder visuellen Cortex von bis zu 2000 V notwendig. Durch die hohe elektrische Spannung kam es zu einer schmerzhaften Reizung der Kopfhaut an den Elektroden, sodass sich diese Methode für eine regelmäßige Anwendung nicht durchsetzen konnte (Merton und Morton 1980).

### **1.2.1 Transkranielle Magnetstimulation**

#### ***(transcranial magnet stimulation, TMS)***

Mit der transkraniellen Magnetstimulation etablierten Barker et al. eine schmerzfreie und einfach handhabbare Alternative zur TES und gleichzeitig ein Verfahren für eine fokale, nicht-invasive Stimulation kortikaler Strukturen (Barker et al. 1985; Barker et al. 1987). Sowohl die TMS als auch die TES führen zu einer überschwelliger Stimulation in einem umschriebenen Areal im Cortex *cerebri* und so zu einer kurzfristigen Aktivierung zerebraler Neuronen-Verbände.

Bei der transkraniellen Magnet-Stimulation (TMS) wird in Neuronen durch elektromagnetische Induktion ein Stromfluss induziert. Die elektromagnetische Induktion bei TMS beruht auf dem Faraday'schen Gesetz. Die Neuronen stellen einen stationären Leiter da. Bei Überschreitung der Reizschwelle kommt es zu einer Ladungsverschiebung an der neuronalen Zellmembran, und ein Aktionspotential wird ausgelöst. Es kommt zur synchronen neuronalen Aktivierung im stimulierten Areal (Roth und Basser 1990). Dabei werden sowohl exzitatorische als auch inhibitorische postsynaptische Potentiale ausgelöst (Jahanshahi und Rothwell 2000). Die Stärke des induzierten Stromflusses in den Neuronen hängt von der Änderungsgeschwindigkeit des erzeugten Magnetfeldes ab. Dafür wird eine Kupferspule für einige Hundert Mikrosekunden mit bis zu 1000 A schnell auf- und langsam entladen. Durch die

schnelle Zu- und langsame Abnahme des erzeugten Magnetfeldes wird ein zweiter, dem ersten entgegengesetzter Stromfluss vermieden (Rossini et al. 1991; Schubert 1997). Die Eindringtiefe des Magnetfeldes ist abhängig von der Spulengröße und -form, der Reizstärke sowie der Ansprechschwelle des Zielgewebes und liegt bei gängigen Spulen bei ca. 1-6 cm (Weyh und Siebner 2007). Die Induktion des Stromflusses in den Neuronen durch das Magnetfeld wird physikalisch durch einen Vektor erzeugt. Der Vektor entsteht entlang eines räumlichen Gradienten, abhängig von der Änderungsrate der Feldstärke des Magnetfeldes. Der räumliche Gradient und der entstehende Vektor sind entlang der Ausrichtung des magnetischen Feldes am größten. Bei niedrigen Stromstärken werden bevorzugt Neurone einer parallelen Ausrichtung zum Magnetfeld aktiviert. Aufgrund des histologischen Aufbaues des Neo-Cortex sind dies überwiegend Interneurone mit horizontalem Verlauf zur Cortex-Oberfläche. Durch diese Interneurone kommt es zur transsynaptischen Aktivierung von Pyramidenbahnneuronen (Roth und Basser 1990; Basser 1994; Edgley et al. 1997; Ruohonen 1998; Ilmoniemi et al. 1999).

Bei der Verwendung doppelachtförmiger Spulen zeigte sich eine besonders spezifische lokale Reizung, sodass eine fokussierte Stimulation umschriebener Areale möglich wurde (Rösler et al. 1989).

Wird der primär motorische Cortex (M1) stimuliert, kommt es bei überschwelliger Reizung zu synchronisierten Aktionspotentialen in den schnell leitenden corticospinalen Neuronen (Mills et al. 1992). Diese Aktionspotentiale werden über monosynaptische Verbindungen der Motorneurone zu den Muskeln weitergeleitet. Die Summe der peripheren motorischen Aktionspotentiale evoziert motorische Potentiale (MEP) an den Muskeln. Die MEP können durch eine Elektromyografie quantitativ abgeleitet werden (Amassian et al. 1987; Ziemann und Rothwell 2000; Di Lazzaro et al. 2004).

## **1.2.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation**

### ***(repetitive transcranial magnet stimulation, rTMS)***

Erfolgt eine TMS mit repetitiven Magnetimpulsen in einem definierten Zeitraum mit einer bestimmten Anzahl, gruppiert oder nicht gruppiert, kommt es zu einer Änderung der Exzitabilität des stimulierten Areals im Cortex *cerebri* (Siebner und Rothwell 2003). Diese Möglichkeit zur Neuromodulation wurde 1994 erstmals beschrieben (Pascual-Leone et al. 1994). Eine Steigerung der Exzitabilität wird durch Stimulationsfrequenzen  $> 5$  Hz (Peinemann et al. 2004; Quartarone et al. 2005), eine Absenkung der Exzitabilität durch Stimulation mit 0,3–1 Hz erreicht (Wassermann et al. 1996, S. 199; Chen et al. 1997, S. 19; Touge et al. 2001). Die Dauer der messbaren Neuromodulation ist von der Reizintensität abhängig (Chen et al. 1997; Fitzgerald et al. 2002).

### **Sicherheitsaspekte der TMS und rTMS**

Bei hirngesunden Personen sind TMS und rTMS sicher anwendbare Methoden für verschiedene wissenschaftliche und klinische Indikationen. Als wichtigste akute unerwünschte Wirkung ist bei Personen mit normaler zerebraler Erregbarkeit das geringe Risiko für die Auslösung eines zerebralen Krampfanfalles zu nennen (Paulus und Siebner 2007; Rossi et al. 2009; Kratz et al. 2011); dieses ist bei der rTMS höher als bei der TMS (Dhuna et al. 1991).

Liegen strukturelle oder funktionelle Schäden vor, die zu einer abnorm erhöhten zerebralen Erregbarkeit führen, können schon wenige Einzelpulse ausreichen, um einen Krampfanfall auszulösen (Classen et al. 1995).

Im Jahre 1996 wurden Sicherheitsrichtlinien für TMS und rTMS etabliert und werden seitdem fortlaufend überarbeitet (Pascual-Leone et al. 1993; Wassermann et al. 1996; Wassermann 1998; Corthout et al. 2001; Anand und Hotson 2002; Rossi et al. 2009).

### **1.2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation**

#### ***(transcranial direct current stimulation, tDCS)***

Eine weitere, nicht-invasive Methode zur Modulation der neuronalen Exzitabilität und Aktivität ist die transkranielle Gleichstromstimulation (Nitsche und Paulus 2000). Erste Nachweise über die Modulation des regionalen kortikalen Erregbarkeits- und Aktivitätsniveaus durch tDCS gelangen in den 60er- und 70er-Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts (Albert 1966; Rosen und Stamm 1972).

Bei der tDCS werden zur Stimulation zwei, in der Regel plattenförmige Gummi-Elektroden auf der Kopfhaut aufgebracht. Als effektiv erwies sich die Anbringung der Stimulationselektrode über dem zu stimulierenden Areal und die indifferente Elektrode über der kontralateralen Orbita (Nitsche und Paulus 2000). Aufgrund des Gleichstromflusses sind die Stimulationen an den zwei Elektroden konträr zueinander (kathodal und anodal). Es gilt daher die Polarität der Stimulation zu beachten. Die Stimulation ist abhängig von der relativen Elektrodenposition zueinander (Miranda et al. 2006). Liegt das Neuron quer zur Stromflussrichtung, wird lediglich ein kleiner Bereich der Zellmembran polarisiert, sodass sich die Effekte der Polarisierung an den eng aneinander liegenden Ein- und Austrittsorten gegenseitig aufheben können (Paulus und Siebner 2007).

Im Gegensatz zur TMS ist die tDCS ein unterschwelliges Stimulationsverfahren. Durch die transkraniel applizierte Gleichspannung kommt es zu einer unterschweligen, tonischen Auslenkung des Ruhemembranpotentials der stimulierten kortikalen Neurone. Durch die applizierte Gleichspannung kommt es zu einer De- oder Hyperpolarisation und somit zu einer Modulation der Spontanaktivität der stimulierten Neurone. Es werden keine direkten



Aktionspotentiale ausgelöst (Bindman et al. 1964; Purpura und Mcmurtry 1965). In Tierversuchen zeigte sich nach längerer anodaler Gleichstromstimulation eine intrazelluläre, durch Noradrenalin ausgelöste Anreicherung von cAMP und Kalzium (Hattori et al. 1990; Islam et al. 1995). Neuere Studien erbrachten Hinweise auf eine verstärkte synaptische Übertragung durch erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen in Astrozyten nach tDCS (Monai et al., 2016).

Dauer, Stärke und Art der Stimulationseffekte sind abhängig von der Art des Versuches, dem Zeitpunkt der Stimulation, den Eigenschaften des Probanden sowie von der Stärke, Dauer und Polarität der tDCS.

Die Höhe der Änderung des Ruhemembranpotentials durch tDCS hängt von der Stromdichte ab (Nitsche und Paulus 2000). Die intrakraniell erzeugte Stromdichte ist durch Gewebe-Abschwächung geringer als die applizierte Stromstärke (Rush und Driscoll 1968). Bei definierter Stromstärke (2 mA) und der Verwendung von Schwammelektroden mit einer Größe von 25 cm<sup>2</sup> lässt sich kortikal eine Stromdichte in der Größenordnung von 0,1 µA/mm<sup>2</sup> induzieren (Miranda et al. 2006). 2007 zeigten Nitsche et al., dass die durch tDCS erzeugte Modulation der kortikalen Erregbarkeit fokussiert werden kann, indem die Größe der Stimulationselektrode verringert und die Größe der Referenzelektrode erhöht wird (Nitsche et al. 2007).

Nach 3-minütiger anodaler Stimulation zeigte sich eine über die Stimulationsdauer hinaus anhaltende Steigerung, nach kathodaler Stimulation eine Verminderung der Exzitabilität (Nitsche und Paulus 2000). Nach 5- bzw. 7-minütiger Stimulation zeigten sich ebenfalls kurz über die Stimulationsdauer hinaus anhaltende Effekte. Nach Stimulationsdauern von länger als 10 Minuten konnte über 1 Stunde nach tDCS eine Veränderung der neuronalen Exzitabilität gemessen werden (Nitsche und Paulus 2001; Nitsche et al. 2003c).

Die tDCS über M1 kann motorisches Lernen modulieren (Simione et al. 2018), wobei die Stärke der Modulation je nach Alter des Probanden variieren kann (Buch et al. 2017). Bei Schulkindern führte eine aktive tDCS zu einer sehr großen Verbesserung der motorischen Lernleistung. Gemessen an Leistungen im *Purdue Pegboard*-Test zeigten sich bis 6 Wochen nach Training der linken Hand bei gleichzeitiger kontralateraler – anodaler oder ipsilateraler – cathodaler tDCS des M1 eine signifikante Verbesserung in den Testergebnissen im Vergleich zu den Testergebnissen nach Training und gleichzeitiger Scheinstimulation (Ciechanski und Kirton 2017). Bei tDCS des Repräsentationsareals *M. masseter* im M1 kam es nach anodaler Stimulation zu einer Steigerung der motorischen Lernleistung bezogen auf maximale Sprach- und Silbenwiederholung, wohingegen sich keine Änderung beim Kauen zeigte. Bei kathodaler Stimulation zeigte sich hingegen bei Silbenwiederholungen und Kauen eine Hemmung der motorischen Lernleistung. So konnte gezeigt werden, dass die tDCS eine signifikante Wirkung auf die Kiefermotorfunktion induziert und dass die Stimulationswirkung abhängig von der Stimulationspolarität sowie den Aufgabenanforderungen ist (Simione et al. 2018).

Wurden gesunden Probanden regelmäßige visuelle Stimuli geboten, auf die sie mit einer räumlich kompatiblen Fingerbewegung reagieren sollten, wurde durch eine anodale tDC-Stimulation während der Aufgabe die motorische Lernleistung deutlich verbessert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine Steigerung der Effizienz von für Lernprozesse wichtiger NMDA-Rezeptoren durch anodale tDCS (Nitsche et al. 2003a). Eine tDCS des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) ist in der Lage, verschiedene kognitive Funktionen zu modulieren (Tremblay et al. 2014). Nach 10-minütiger anodaler tDCS mit 1 mA des linken DLPFC zeigte sich eine Verbesserung der Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Fregni et al. 2005). Nach anodaler tDCS des DLPFC in

Kombination mit kognitivem Training zeigte sich bei Patienten mit Parkinson und milder kognitiver Beeinträchtigung eine größere therapeutische Wirkung als alleiniges kognitives Training (Lawrence et al. 2018). Bei Patienten mit Alzheimer oder frontotemporaler Demenz verbesserte sich die Fähigkeit zum wiederholten Benennen gezeigter Bilder nach anodaler tDCS des linken unteren parieto-temporalen Cortex (Roncero et al. 2017). Kathodale tDCS am Areal V5 führte zu einer Verbesserung der visuellen Diskriminationsleistung (Antal et al. 2004). Nach bilateraler tDCS des präfrontalen Cortex am schlafenden Probanden kam es zu einer Verbesserung deklarativer Gedächtnisinhalte (Marshall et al. 2004). Kombiniert mit einer Sprachtherapie führte bei stotternden Patienten eine anodale 20-minütige Gleichstromstimulation mit 1 mA über dem linken inferioren frontalen Cortex zu einer signifikanten Verbesserung der Sprechflüssigkeit bei Konversationen und beim Vorlesen (Chesters et al. 2018). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit TES sind extrem selten und beschränken sich derzeit auf einzelne Fallberichte (Bikson et al. 2016; Nitsche und Bikson 2017; Nikolin et al. 2018; Rassovsky et al. 2018). Bei höheren tDCS-Intensitäten bis 4 mA kam es bei ungefähr 50% der Probanden zu einer Rötung der Kopfhaut unter den Elektroden (Nitsche und Bikson 2017). Berichtet wurde zudem von epileptischen Anfällen und Synkopen. Diese traten in den allermeisten Fällen bei Probanden auf, die schon zuvor an rezidivierenden Synkopen litten oder bekannte Hirnläsionen bzw. Epilepsien hatten (Ekici 2015; Bikson et al. 2016; Gillick et al. 2018). tDCS-Anwendungen werden klinisch oft gerade mit der Absicht eingesetzt, eine Anfallskontrolle bei Kindern und Erwachsenen zu verbessern (Tekturk et al. 2016). Werden durch Elektrodenplatzierungen Stromflüsse erzeugt, die vegetative Zentren stimulieren, besteht das Risiko für Apnoen (Lippold und Redfearn 1964; Nitsche et al. 2003c).

## 1.2.4 Transkranielle Rauschstromstimulation

### **(*transcranial random noise stimulation, tRNS*)**

Eines der zwei in dieser Arbeit genutzten Stimulationsverfahren ist die transkranielle Rauschstromstimulation. Sie ist noch relativ unbekannt und wurde 2008 vorgestellt (Terney et al. 2008).

Die Stimulation erfolgt nicht-invasiv durch ein zufällig generiertes, elektrisches Schwingungsspektrum von hochfrequenten Strompegeln. Nicht nur die Strompegel, sondern auch die Polarität der Stimulation wird zufällig generiert. Anders als bei tDCS ergeben sich so keine Nachteile aus der Stromflussrichtung. Auch Dendritenbäume von Nervenzellen, die nur tangential vom angelegten elektrischen Feld berührt werden, werden stimuliert, da neutralisierende Ströme in die entgegengesetzte Richtung entfallen (Terney et al. 2008). Die genauen Wirkmechanismen der tRNS sind derzeit nicht klar.

Die tRNS hat Exzitabilitätssteigerungen mit bis zu 60-minütiger Dauer nach Stimulation gezeigt, ähnlich der Stimulation nach tDCS. Diese Erregbarkeitszunahme schien vor allem durch die Stimulation mit höheren Frequenzen (100-640 Hz) und der dadurch wiederholten Öffnung von Na (+) - Kanälen verursacht (Terney et al. 2008; Moliadze et al. 2014).

Anfänglich waren nur Exzitabilität steigernde Effekte nach tRNS bekannt, 2009 zeigte sich nach 4-minütiger tRNS eine Abnahme des *blood oxygenation level-dependent* (BOLD) im funktionellen Magnetresonanztomogramm (fMRT) bei gesunden Probanden (Chaieb et al. 2009). Nach tRNS bei Patienten mit Tinnitus kam es zu einer signifikanten Reduktion der Beschwerden, wobei sich die positiven Effekte nach mehrfachen Stimulationen weiter steigern ließen (Mohsen et al. 2018). Bei Fibromyalgie-Patientinnen kam es nach tRNS am M1 nach 10 Stimulationen in 2 Wochen, möglicherweise durch stochastische

Resonanz, zu einer signifikanten Reduktion von Schmerz, Depression und Angstzuständen (Curatolo et al. 2017). TRNS mit 100-640 Hz (weißes Rauschen) über dem okzipitalen Cortex mit 0 bis 1,5 mA führte zu einer verbesserten optischen Detektionsleistung bei schwachen visuellen Stimuli. Bei steigenden tRNS-Intensitäten änderte sich die Detektionsgenauigkeit des visuellen Stimulus gemäß einer invertierten, für stochastische Resonanz typischen, U-förmigen Funktion (van der Groen und Wenderoth 2016). Bei gesunden Probanden kam es nach 3 Sitzungen mit 20-minütiger 3mA-tRNS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex zu einer Verhaltensänderung im Sinne einer besseren Selbstkontrolle von impulsivem Verhalten (Brevet-Aeby et al. 2017).

### **1.2.5 Transkranielle Wechselstromstimulation**

#### ***(transcranial alternating current stimulation, tACS)***

Die zweite in dieser Arbeit verwendete relativ neue und nicht-invasive transkranielle elektrische Stimulation ist die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS). Die tACS ist in der Lage, durch ihre physikalischen Eigenschaften kortikale Rhythmen direkt zu beeinflussen (Antal und Paulus 2013; Tavakoli und Yun 2017).

Bei der tACS können kortikale Schwingungen durch eine einzige Resonanzfrequenz synchronisiert oder durch die Anwendung mehrerer Frequenzen desynchronisiert werden (Antal und Paulus 2013). Amplitude und Frequenz sind je nach Versuch gewählt und laufen mit einer sinusförmig variierenden Spannung. Die tACS mit 140 Hz, die ripple Frequenz, ist im Besonderen in der Lage, mit aktiven Rhythmen in der Hirnrinde zu interagieren (Antal et al. 2008; Moliadze et al. 2010; Moliadze et al. 2012; Antal und Paulus

2013).

Durch tACS können Wahrnehmung, Kognition, Bewusstsein und somatische Prozesse durch die Modulation von laufenden neuronalen synaptischen Aktivitäten und des Membranpotentials beeinflusst werden (Tavakoli und Yun 2017). Die durch tACS induzierten Effekte sind abhängig von der gewählten Frequenz und Intensität (Antal et al. 2008; Moliadze et al. 2012; Antal und Paulus 2013). 2010 konnte gezeigt werden, dass durch tACS mit der Ripple-Frequenz die Erregbarkeit in ähnlicher Weise erhöht wird wie bei einer anodischen tDCS oder bei tRNS (Moliadze et al. 2010). Bei 0,75 Hz kombiniert mit *DC-offset* hat tACS Effekte auf das deklarative Gedächtnis (Marshall et al. 2006). Bei 10-Hz-tACS zeigte sich angewandt über M1 ein Trend in Richtung MEP-Inhibition (Antal et al. 2008). TACS mit Alpha- und Beta-Frequenzen erzeugen mit hoher Wahrscheinlichkeit retinale Phosphene (Kanai et al. 2008; Kanai et al. 2010; Schutter und Hortensius 2010). In einem Bereich von 200 kHz ergeben sich Anwendungsmöglichkeiten in der Hirntumortherapie (Kirson et al. 2007).

### **1.3 Fragestellung und Ziel dieser Studie**

Eine Studie zur Bestimmung der minimal erforderlichen Stromstärke, also eines unteren Schwellenwertes, ab dem bei einer Stimulation mit 0,1-640 Hz Rauschstrom oder mit 140 Hz Wechselstrom exzitatorische Nachwirkungen messbar sind, wurde vor unserer Studie nur für die tDCS durchgeführt. Die niedrigste Stimulationsintensität mit einer noch messbaren Wirkung auf neuronale Netzwerke im menschlichen Cortex war sowohl für die 140-Hz-tACS als auch für die tRNS nicht bekannt (Nitsche und Paulus 2000).

Wir stellten die Hypothese auf, dass sich bei schrittweiser Reduktion der Stimulationsintensität von tRNS und 140-Hz-tACS nicht-lineare, intensitätsabhängige neuroplastische Nachwirkungen am M1 und ein unterer Schwellenwert, ab dem bei weiterer Reduktion kein weiterer Effekt beobachtet werden kann, nachweisen lassen. Dies aufgrund von unterschiedlichen biophysikalischen neuronalen Eigenschaften, einer Modulation der repetitiven Öffnung von Na<sup>+</sup>-Kanälen sowie aufgrund stochastischer Resonanz. Stochastische Resonanz bedeutet, dass durch Hinzufügen von Rauschen ein Signal verstärkt wird, welches selbst zu schwach ist, einen Schwellenwert zu überschreiten. Dadurch kommt es zu einer Synchronisation neuronaler Entladung durch Verstärkung unterschwelliger oszillatorischer Aktivität, sodass die Summe des endogenen Rauschens reduziert wird (Stacey und Durand 2000; Antal und Herrmann 2016).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 25 gesunde Probanden teil, davon waren 19 weiblich und 6 männlich. Die Probanden waren zwischen 23 und 30 Jahre alt (Mittelwert 25,9  $\pm$  2,35 Standardabweichung (SD)), rechtshändig (ermittelt durch das *Edinburgh Inventory* (Oldfield 1971)) und wurden weder über das Ziel der Studie noch über den verwendeten Stimulationsmodus (s. Kap. 2.3) in Kenntnis gesetzt. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch persönliche Ansprache, aus Probandendatenbanken und über Aushänge. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind gemäß den allgemeinen Sicherheitsrichtlinien für TMS eine Epilepsie, eine Migräne, intra- und extrakranielle Metallimplantate, das Tragen eines Herzschrittmachers, regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme von Kontrazeptiva, Schwangerschaft sowie neurologische, psychiatrische, schwere und/oder chronische körperliche Erkrankungen (Pascual-Leone et al. 1993; Wassermann et al. 1996; Wassermann 1998; Anand und Hotson 2002; Rossi et al. 2009). Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung. Vor Versuchsbeginn wurden die Probanden körperlich untersucht, und es erfolgte eine Aufklärung über den Versuchsablauf, die Risiken sowie die Möglichkeit, den Versuch jederzeit zu beenden (s. Anhang).

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission in domo genehmigt (14/1/00; 8/7/06; 21/3/04) und erfolgte gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 2013).



## 2.2 Elektrophysiologische Messungen

### 2.2.1 Versuchsablauf

Die Studie war in zwei Experimente aufgeteilt. In einem Experiment erfolgten an sechs Sitzungen jeweils eine Sham oder eine 140 Hz tACS in einer der fünf unterschiedlichen Intensitäten (s. Kap. 2.3), in dem anderen Experiment eine Sham oder eine tRNS in einer der fünf unterschiedlichen Intensitäten (s. Kap. 2.3.). Die Probanden nahmen an einem der beiden Experimente teil, elf bekamen tACS und 14 tRNS. Die Aufteilung der Probanden war zufällig.

Begonnen wurde mit der Vorbereitung (s. Kap. 2.2.2) und Bestimmung der Schwellenwerte (s. Kap. 2.2.4). Im Anschluss wurde die *Baseline* mit 40 MEP nach tMS im Einzelpulsmodus aufgezeichnet (s. Kap. 2.2.5). Es erfolgte die tRNS (s. Kap. 2.3.2) oder tACS (s. Kap. 2.3.3) für 10 Minuten mit einer der fünf Intensitäten (s. Kap. 2.3) oder eine Sham-Stimulation (s. Kap. 2.3.4).

Die Zuteilung der Versuchspersonen auf die Versuchsbedingungen erfolgte durch randomisierte Zuteilung auf die Zellen eines vorher aufgestellten Versuchsplans. Bei der Erstellung des Versuchsplans wurden die möglichen Reihenfolgen der sechs Stimulationsintensitäten permutiert, sodass jede Intensität gleich häufig zum Testzeitpunkt eins bis sechs verwendet wurde, tACS und tRNS wurden nicht vermischt. Der Effekt der erfolgten Stimulation wurde an neun Messzeitpunkten nach Stimulationsende gemessen (s. Kap. 2.3.1) (s. Abbildung 1). Pro Tag konnte ein Proband an nur einer experimentellen Sitzung teilnehmen. Zwischen den experimentellen Sitzungen lagen mindestens drei experimentfreie Tage, um Übertragungseffekte zu verhindern.

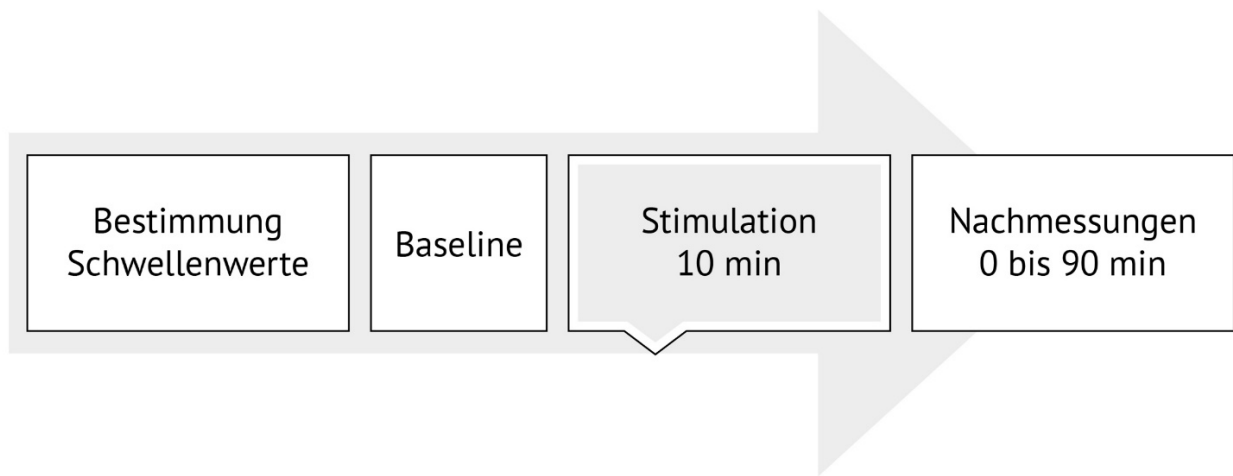


Abbildung 1 Standardisierter Versuchsablauf  
(eigene Abbildung)

### 2.2.2 Vorbereitung

Während des Versuchsablaufs saßen die Probanden in halbaufrechter Position in einem umgebauten Zahnarztsessel mit verstellbarer Liege und Kopfstütze. Mittels Elektromyogramms (EMG) wurden Muskelsummenpotentiale am *Musculus interosseus dorsalis I* (*first dorsal interosseus muscle*, FDI) abgeleitet. Hierzu wurden zwei Ag/AgCl-Oberflächenelektroden mit 9 Millimeter Durchmesser geklebt, different am Muskelbauch, indifferent am Sehnenansatz der Grundphalanx *Digiti II*. Zur Erdung der Ableitung wurde eine weitere Elektrode am rechten Unterarm positioniert. Das Rohsignal wurde verstärkt und mit einem Tiefpassfilter (2 kHz) gefiltert, im Anschluss über einen micro 1401 Analog-zu-digital-Wandler (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) mit einer Wechselrate von 5 kHz digitalisiert und unter Kontrolle der Software „Signal“ (Cambridge Electronic, Version 2.13) auf einem IBM®-kompatiblen PC gespeichert. Für die Messung ist ein entspannter Zustand des Probanden

notwendig. Durch visuelles Feedback der EMG-Aktivität wurde dies überprüft und der Proband gebeten, wann immer nötig, sich zu entspannen.

### **2.2.3 TMS-Messungen**

Mit einem Magstim 200 Magnetstimulator von Magstim Company, Whiteland, Wales, UK und einer achtförmigen Magstim-Double-70-mm-Spule (MGS) wurden monophasische Magnetimpulse generiert. Die Magnetimpulse erreichten eine maximale Feldstärke von 2,2 Tesla. Die Magstim-Double-70-mm-Spule wurde durch den Untersucher in einem Winkel von ca. 45 Grad zur sagittalen Achse und der Griff nach posterior-lateral zeigend, tangential an den Kopf des Probanden gehalten. Abbildung 2 zeigt die optimale Positionierung der MGS ist über dem Repräsentationsareal des FDI in der M1- Region. Hier können nach Induktion einer Muskelkontraktion durch Abgabe von Magnetimpulsen stabile MEP mit hoher Amplitude am FDI abgeleitet werden. Zur Lokalisation dieser MGS-Position wurden einzelne Magnetimpulse abgegeben. War die am FDI abgeleitete MEP-Amplitude gering oder ist gar keine Amplitude ableitbar, wurde die Intensität der Magnetimpulse erhöht und die MGS langsam und mäanderförmig über der M1-Region der linken Hemisphäre bewegt, bis die optimale MGS-Positionierung gefunden wurde.

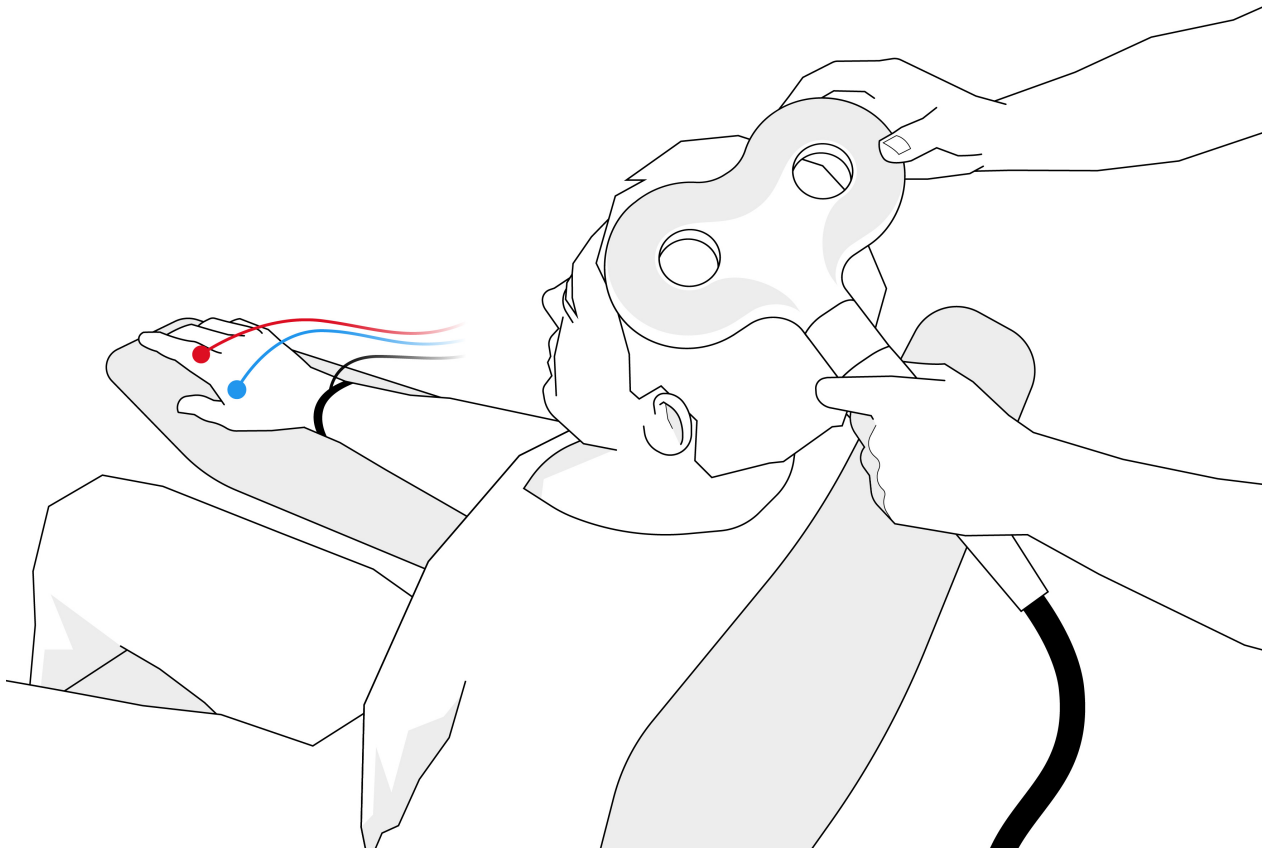


Abbildung 2 Spulenposition

Gehalten in einem Winkel von ca. 45 Grad zur sagittalen Achse und der Griff nach posterior-lateral zeigend (eigene Abbildung).

#### 2.2.4 Schwellenwerte

Entsprechend den Sicherheitsrichtlinien wurden vor Versuchsbeginn Schwellenwerte bestimmt, zuerst die motorische Ruheschwelle (*resting motor threshold*, RMT). Dafür wurde mit einem Magnetimpuls mit einer Leistung stimuliert, die sicher oberhalb der RMT lag. Die Magnet-Stimulator-Leistung wurde nun in 1 %-Schritten reduziert, bis sich bei nur vier von sechs Magnetimpulsen am FDI eine MEP-Amplitude von 50  $\mu$ V ableiten ließ. Diese Stimulator-Leistung stellt die RMT dar und wird in Prozent der maximalen Magnet-Stimulator-Leistung angegeben.

Im Anschluss wurde die aktive motorische Schwelle (*active motor threshold*, AMT) bestimmt. Hierzu hielt der Proband eine Pflasterrolle zwischen Daumen und Zeigefinger. Es kam zu einer isometrischen Kontraktion des FDI. Währenddessen wurde mit einem Magnetimpuls in einer Leistung stimuliert, die sicher oberhalb der AMT lag. Die Magnet-Stimulator-Leistung wurde in 1%-Schritten reduziert, bis sich bei vier von sechs Testreizen am FDI eine stabile MEP- Amplitude von ca. 200  $\mu$ V ableiten ließ. Dies ist die AMT, und sie wird in Prozent der maximalen Magnet-Stimulator-Leistung angegeben.

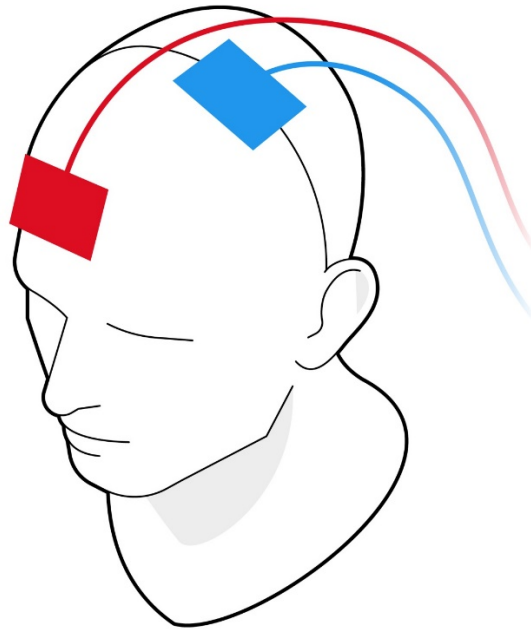
### **2.2.5 Baseline**

Nach den Schwellenwerten wurde die Magnet-Stimulator-Leistung (in Prozent der maximalen Stimulator-Leistung), die für die Aufzeichnung der *Baseline* erforderlich ist, bestimmt. Dabei wurde die Leistung so gewählt, dass sich am FDI MEP-Amplituden mit einem *Peak-to-Peak*-Wert von 1 mV ableiten ließen. Ermittelt wurde der *Peak-to-Peak*-Wert durch Analyse der in dem Programm „Signal“ dargestellten MEP Amplituden mithilfe der Software „NuCursor“. Mit dieser Magnet-Stimulator-Leistung wurde nun mit 40 Einzelmagnetimpulsen stimuliert und die MEP aufgezeichnet. Die *Peak-to-Peak*-Werte wurden analysiert. Der Mittelwert sollte bei 1 mV liegen. War dies nicht der Fall, wurde die Stimulator-Leistung angepasst, und es wurde erneut mit 40 Einzelmagnetimpulsen stimuliert. Die 40 abgeleiteten MEP bilden die Baseline. Jeder weitere Messzeitpunkt während der experimentellen Sitzung bestand ebenfalls aus 40 MEP nach Stimulation mit Einzelmagnetimpulsen mit der für die Baseline verwendeten Stimulator-Leistung.

## 2.3 Studiendesign

Bei jedem der Probanden wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren eine *Baseline* ermittelt. Im Anschluss daran erfolgte eine Stimulation in einer zufällig ausgewählten Form für 10 Minuten. Dabei handelte es sich entweder um eine *Sham*-Stimulation oder je nach Experiment eine tRNS oder eine 140 Hz tACS. TRNS und tACS erfolgten je mit einer der Stimulationsstärken 0,2 mA, 0,4 mA, 0,6 mA, 0,8 mA oder 1,0 mA. Die Probanden, nicht aber der Untersucher waren bezüglich der angewandten Stimulation und Stimulationsintensität verblindet. Als Stimulationselektroden wurden bei allen Versuchen, unabhängig von dem Modus oder der Intensität, flache Gummiplatten verwendet. Die Gummiplatten befanden sich in mit 0,9%iger Kochsalzlösung getränkten Schwämmen. Die Größe der Stimulationselektrode war 4 x 4 cm und wurde über dem Repräsentationsareal des FDI in der M1-Region positioniert. Die Referenzelektrode war 6 x 14 cm groß und wurde Frontopolar über der kontralateralen Orbita positioniert. Beide Elektroden wurden mit Gummibändern fixiert (s. Abb.3).

Der Widerstand wurde während der Stimulation durchgehend durch eine im Stimulationsgerät integrierte Widerstandsmessung überprüft.



*Abbildung 3 Anordnung der Stimulationselektroden  
(eigene Abbildung)*

### **2.3.1 Stimulationstechniken**

Zu den Zeitpunkten 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 und 90 Minuten nach Stimulationsende erfolgte eine Messung der MEP am M1 mittels TMS. Es wurde mit je 40 Einzelmagnetimpulsen mit der für die *Baseline* verwendeten Stimulator-Leistung stimuliert und die MEP aufgezeichnet (siehe Abbildung Vier).

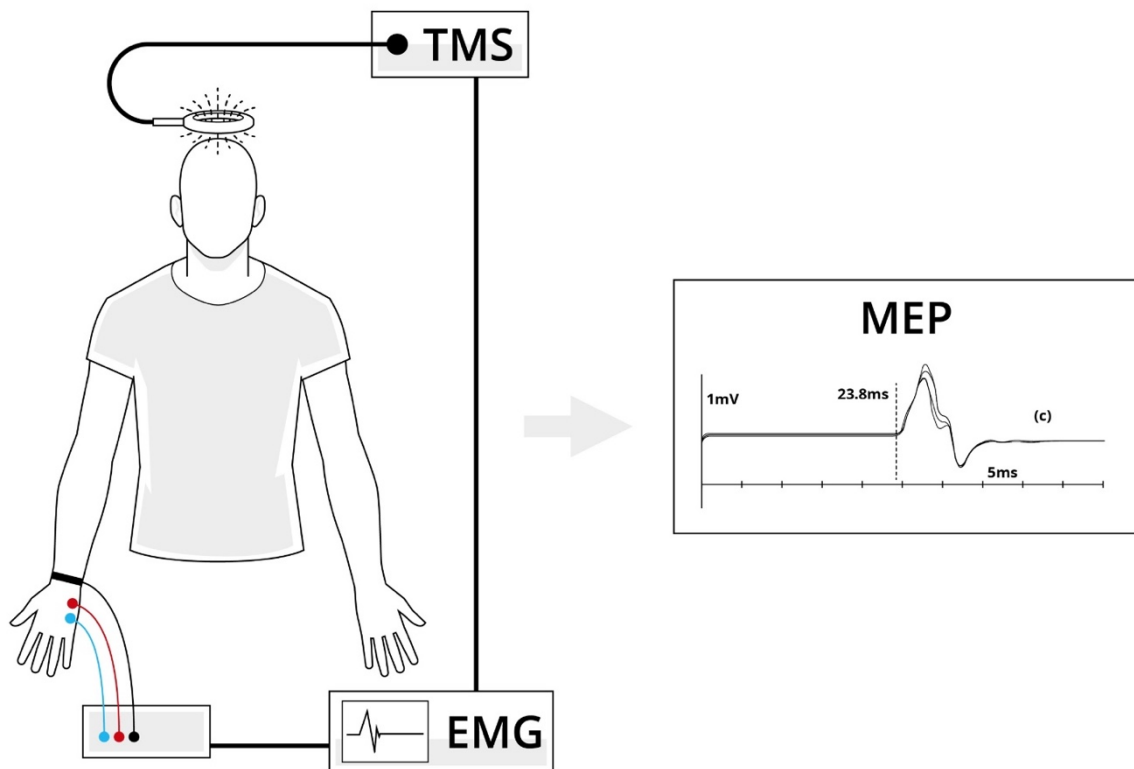


Abbildung 4 MEP-Darstellung

Nach der Abgabe des Magnetimpulses entsteht ein Muskelsummenpotential. Dieses wird durch eine EMG-Ableitung grafisch als motorisch evoziertes Potential (MEP) dargestellt (eigene Abbildung).

### 2.3.2 tRNS

Die transkranielle Rauschstromstimulation (*transcranial random noise stimulation*, tRNS) wurde durch einen batteriebetriebenen elektrischen Stimulator (Version DC-Stimulator-Plus, Neurocont GmbH, Ilmenau, Deutschland) im Stimulationsmodus "noise" erzeugt. Hierbei wurde bei einer Abtastrate von 1280 SPS zu jedem Zeitpunkt eine zufällige Stromstärke generiert. 99 % aller generierten Stromstärken lagen zwischen +500  $\mu\text{A}$  und -500  $\mu\text{A}$ , ein Prozent der Stromstärken waren größer als  $\pm 500 \mu\text{A}$ . Die maximal aufgetretenen Stromstärken lagen bei  $\pm 600 \mu\text{A}$  (s. Abb. 5).

Die zufällig erzeugten Stromstärken waren normal verteilt. Die



Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion folgte einer Gauß'schen-Glockenkurve. Das Rauschsignal enthielt alle Frequenzen bis zur Hälfte der Abtastrate, das heißt ein Maximum von 640 Hz. In dem erzeugten Frequenzbereich war das Leistungsdichtespektrum konstant, dementsprechend haben im Frequenzspektrum alle Koeffizienten eine ähnliche Größe. Es entsteht ein weißes Rauschen. Aufgrund der statistischen Eigenschaften hatte das Signal keinen DC-Offset. Die Stromstärke nahm in den ersten fünf Sekunden der Stimulation zu und in den letzten fünf Sekunden ab. Da hochfrequente Schwingungen kein unangenehmes Empfinden an der Haut des Probanden hervorrufen, waren die Versuchspersonen hinsichtlich der Art des Experiments auch bei Stimulation mit tRNS verblindet.

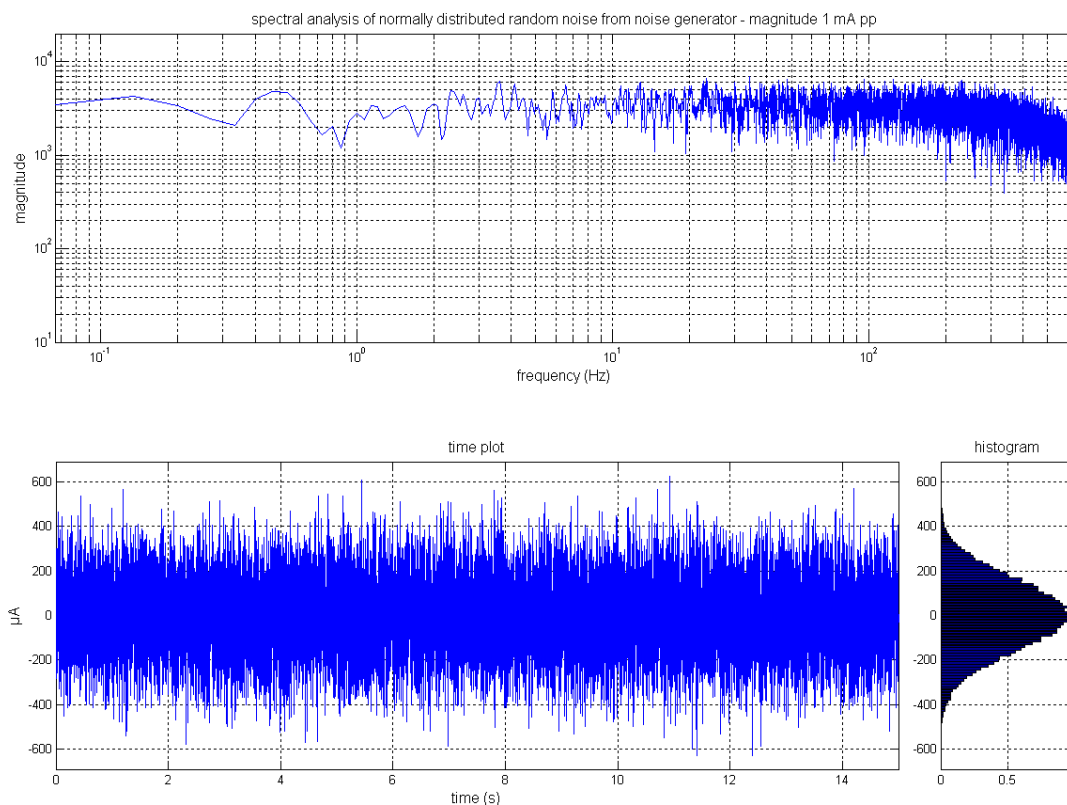


Abbildung 5 Ausgangssignal des DC-Stimulator PLUS im Modus tRNS  
Frequenzverteilung (oben) und zeitlicher Verlauf (unten) (Terney et al. 2008).

### **2.3.3 140 Hz tACS**

Die 140 Hz transkranielle Wechselstromstimulation (*transcranial alternating current stimulation*, tACS) wurde durch einen batteriebetriebenen elektrischen Stimulator (Version DC-Stimulator-Plus, Neurocont GmbH, Ilmenau, Deutschland) mit einer sinusförmigen Wellenform und 140 Hertz (Hz) erzeugt. Die tACS erfolgte nach Aufzeichnung der *Baseline* für 10 Minuten. Die Stromstärke nahm während der Stimulation in den ersten fünf Sekunden zu und in den letzten fünf Sekunden ab. Da hochfrequente Schwingungen kein Empfinden an der Haut des Probanden hervorrufen, waren die Versuchspersonen hinsichtlich der Art des Experiments auch bei Stimulation mit tACS verblindet.

### **2.3.4 Sham-Stimulation**

Der Begriff „*Sham*-Stimulation“ bezeichnet eine nicht aktive, also nur scheinbar stattfindende Stimulation, um beispielsweise den Placebo-Effekt zu kontrollieren. Die *Sham*-Stimulation wurde durch einen batteriebetriebenen elektrischen Stimulator (Version DC-Stimulator-Plus, Neurocont GmbH, Ilmenau, Deutschland) im Stimulationsmodus "*Sham*" erzeugt.

Gleichstrom wurde für acht Sekunden rampenförmig auf 1 mV aufgebaut und dann wieder ausgeschaltet. Es kommt zu Kribbeln an den Elektroden, sodass die Probanden eine tRN, eine 140 Hz oder eine Sham-Stimulation nicht unterscheiden konnten. Die Sham-Stimulation erfolgte nach Aufzeichnung der *Baseline* für 10 Minuten.

## 2.4 Datenauswertung

Es wurden an der Baseline und an jedem der im Kapitel 2.3.1 genannten neun Messzeitpunkte jeweils 40 MEP aufgezeichnet. Vor der Auswertung wurden artifizielle Werte entfernt, welche unter anderem durch willkürliche Bewegung des Probanden entstanden. In den im Programm „Signal“ dargestellten MEP wurde mit „NuCursor“ die Differenz zwischen dem oberen und unteren Umschlagpunkt, die *Peak-to-Peak*-Amplitude, in einem durch den Untersucher vorgegebenen Intervall ermittelt. Aus den 40 ermittelten *Peak-to-Peak*-Amplituden pro Messzeitpunkt und der *Baseline* wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung bestimmt. Die Werte für die einzelnen Messzeitpunkte wurden gegenüber der Baseline nicht standardisiert.

### 2.4.1 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung nutzten wir das Programm Statistica® (StatSoft Europe GmbH, Hamburg, Deutschland). Für beide Studien wurde zunächst die TMS-Intensität ermittelt, die zu MEP-Amplituden von 1 mV führte. Wiederholte Varianzanalysen für Untersuchungen mit Messwiederholungen wurden durchgeführt (ANOVA). (Definierte Stimulationsintensität vs. SHAM-Stimulation der aufgezeichneten MEP; abhängige Variable: mittlere Amplitude von MEP) und „Messzeitpunkt“ (neun Ebenen: 0 – 90 min) wurden berechnet. Wenn ein signifikanter Haupteffekt der Intensität der Stimulation oder der Wechselwirkung von Zeit und Intensität der Stimulation auftrat, wurde ein Fisher-LSD-Test durchgeführt. Ein p - Wert von  $< ,05$  wurde als signifikant gewertet. Zum Vergleich der nicht-normalisierten MEP-Amplituden der einzelnen Nachmessungen zu der jeweiligen *Baseline* vor der Stimulation wurde ein Students-t-Test durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Wie erwartet, induzierten 140 Hz tACS und das volle Spektrum tRNS, über dem M1 angewandt, bei einer Intensität von 1 mA mit einer Stimulationsdauer von 10 min eine Erregbarkeitserhöhung.

Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie ist, dass die tRNS sowie die 140 Hz-Stimulation bei einer Intensität von 0,4 mA, MEP-Amplituden im Vergleich zur Baseline und zur Sham-Stimulation signifikant vermindern, also eine Hemmung induzieren. Bei 0,2 mA, 0,6 mA und 0,8 mA konnten keine signifikanten Nachwirkungen gemessen werden (s. Tabelle 1).

*Tabelle 1 Stimulationsparadigmen, Probanden-Eigenschaften und Baseline-Werte der Experimente (eigene Tabelle)*

Experiment	Anzahl der Probanden	Baseline (einzel-TMS) Amplituden (mV) ± SEM	Geschlecht (W/M)
Experiment 1 tRNS mit vollem Spektrum	Sham: 14	1.06 ± 0.04	11/3
	0.2 mA: 14	1.03 ± 0.03	
	0.4 mA: 14	1.03 ± 0.03	
	0.6 mA: 14	1.01 ± 0.03	
	0.8 mA: 14	1.02 ± 0.02	
	1.0 mA: 14	1.05 ± 0.02	
Experiment 2 140 Hz tACS	Sham: 11	1.06 ± 0.04	8/3
	0.2 mA: 11	1.03 ± 0.02	
	0.4 mA: 11	1.07 ± 0.03	
	0.6 mA: 11	1.04 ± 0.03	
	0.8 mA: 11	1.02 ± 0.03	
	1.0 mA: 11	0.95 ± 0.02	
Die Baseline MEP-Amplitude wurde gemittelt aus 40 TMS-Einzelpulsen für jede experimentelle Sitzung. Die Intensität der TMS-Einzelpulse wurden so gewählt, dass die Amplitude der abgeleiteten MEP bei 1 mV lag, sodass sich eine gemittelte Baseline um 1 mV ergibt. W: weiblich; M: männlich.			

Bei 0,6 mA und 0,8 mA war die individuelle Datenvariabilität größer als bei allen anderen Intensitäten (s. Abb.6).

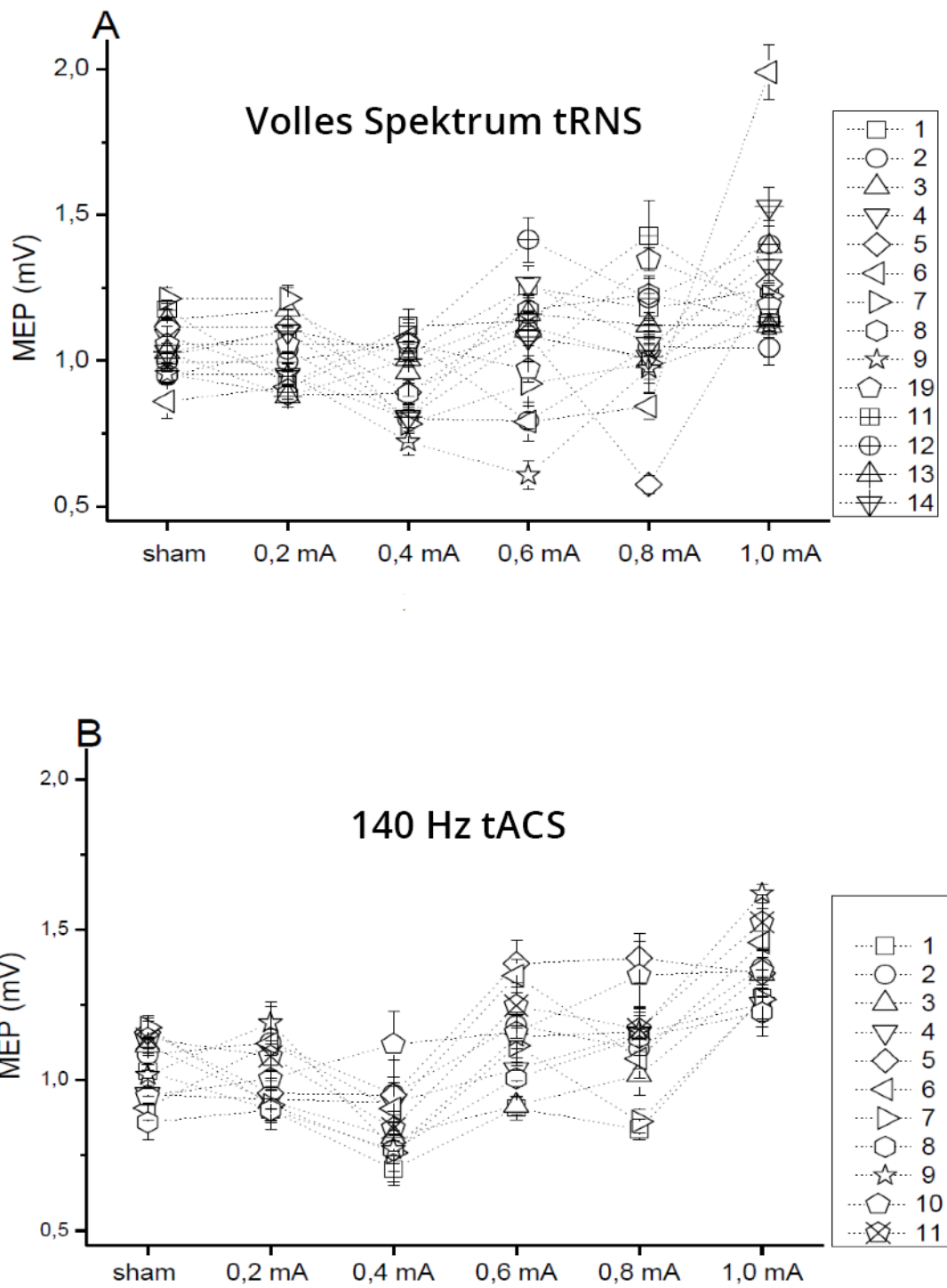


Abbildung 6 Individuelle MEP-Amplituden (Moliadze et al. 2012)

Die individuellen MEP-Amplituden ändern sich bei jeder Stimulationsintensität bei jedem Probanden.  
Die größte interindividuelle Variabilität zeigt sich bei den Übergangintensitäten 0,6 und 0,8 mA.

### 3.1 Experiment 1: tRNS

Für die 1 mA-Stimulation zeigte die ANOVA mit Messwiederholung signifikante Haupteffekte für die Intensität der Stimulation ( $F_{1,13} = 10,36$ ,  $p = 0,007$ ) und Zeit ( $F_{9,12} = 2,66$ ,  $p = 0,008$ ). Die Interaktion zwischen Intensität der Stimulation und der Zeit war ebenfalls signifikant ( $F_{9,12} = 2,13$ ,  $p = 0,03$ ). Nach der Fisher-LSD-Analyse induzierte eine 1 mA-Stimulation eine signifikante Erhöhung der MEP gegenüber der Sham-Stimulation und den Ausgangswerten zu den Zeitpunkten PST0-PST90 (Fisher LSD,  $p < 0,05$  (s. Abb. 7 E).

Für die Stimulation mit 0,4 mA zeigte die ANOVA mit Messwiederholung signifikante Haupteffekte für die Intensität der Stimulation ( $F_{1,13} = 6,01$ ,  $p = 0,03$ ) und Zeit ( $F_{9,12} = 2,31$ ,  $p = 0,02$ ). Die Interaktion zwischen Intensität der Stimulation und Zeit war ebenfalls signifikant ( $F_{9,12} = 2,56$ ,  $p = 0,01$ ). Nach Fisher-LSD-Test-Auswertung wurden signifikant verringerte MEP bei 0,4 mA tRNS zwischen 20 min und 90 min nach Stimulation (PST20-PST90) im Vergleich zur Sham-Stimulation ( $p < 0,005$ ) beobachtet.

Wir verglichen MEP-Amplituden an den einzelnen Messzeitpunkten während und nach der Stimulation mit der Baseline MEP-Amplituden. 0,4 mA tRNS induzierte eine signifikante Abnahme der MEP-Amplituden im Vergleich zu den Ausgangswerten zu den Zeitpunkten PST20-PST90, (Fisher LSD,  $p < 0,05$ ) (s. Abb. 7 B). Im Gegensatz zu der Wirkung der Stimulation bei 0,4 mA und 1 mA hatte die Stimulation bei 0,2 mA und 0,6 mA sowie mit 0,8 mA keinen signifikanten Effekt auf die MEP-Amplituden im Vergleich zur Sham-Stimulation.

Bei der Stimulation bei 0,2 mA gab es keinen signifikanten Effekt der „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,13} = 0,64$ ,  $p = 0,4$ ) und „Zeit“ ( $F_{9,12} = 1,13$ ,  $p = 0,3$ ). Die Interaktion zwischen „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls nicht

signifikant ( $F_{9,12} = 0,7$ ,  $p = 0,7$ ).

Bei 0,6 mA-Stimulation gab es keine signifikanten Auswirkungen auf die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,13} = 0,03$ ,  $p = 0,9$ ) und „Zeit“ ( $F_{9,12} = 0,96$ ,  $p = 0,5$ ). Die Interaktion zwischen „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls nicht signifikant ( $F_{9,12} = 0,57$ ,  $p = 0,8$ ).

Bei der 0,8 mA-Stimulation gab es keine signifikanten Auswirkungen auf die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,13} = 0,17$ ,  $p = 0,7$ ) und „Zeit“ ( $F_{9,12} = 1,53$ ,  $p = 0,1$ ). Die Interaktion zwischen „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls nicht signifikant ( $F_{9,12} = 1,89$ ,  $p = 0,06$ )

(s. Abb. 7 A, 7 C und 7 D).

## Volles Spektrum tRNS

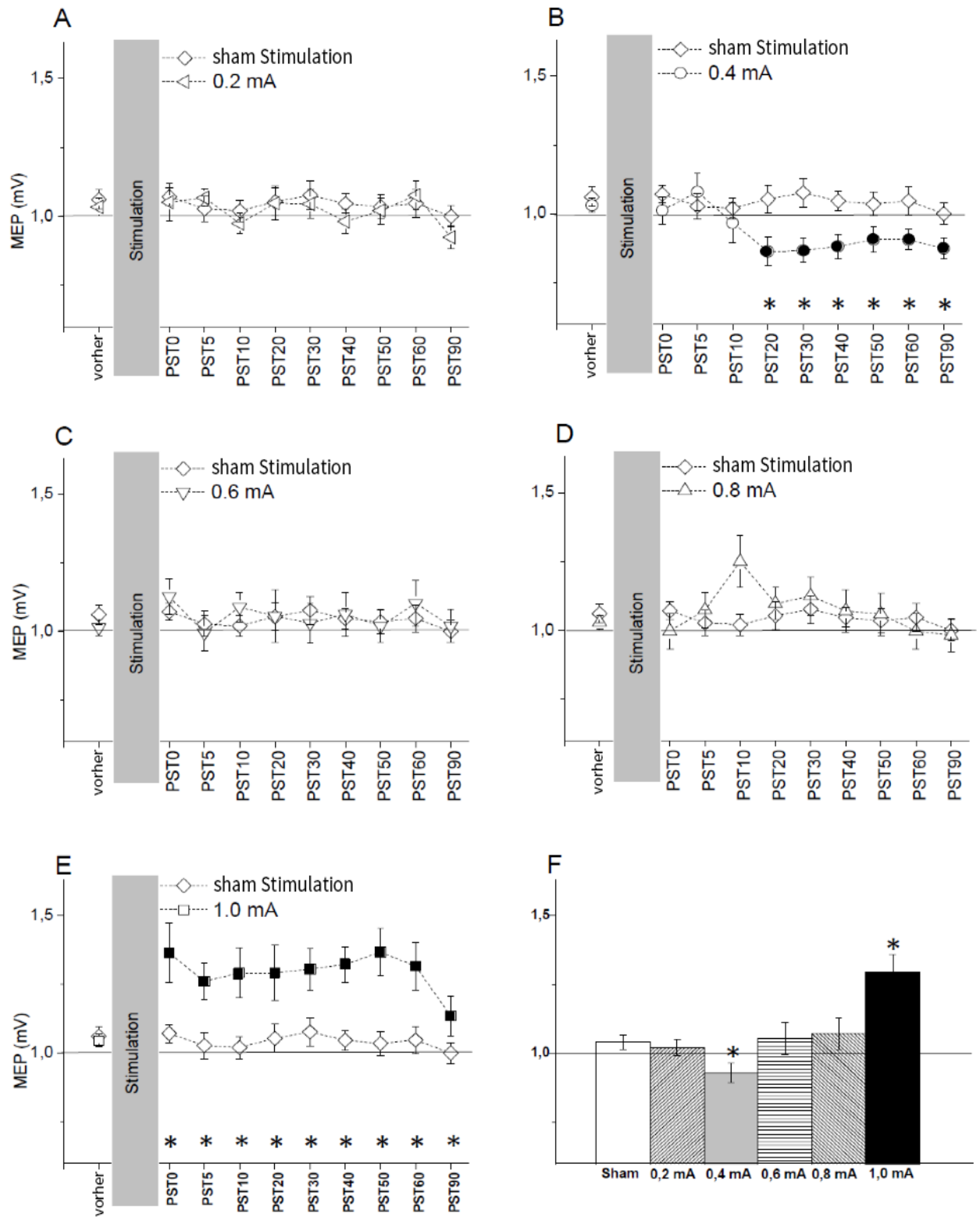


Abbildung 7 Voll-Spektrum tRNS (Moliadze et al. 2012)



Abbildung 7 zeigt von A-E die mittleren Amplituden der MEP und ihrer SEM vor und bis 90 Minuten nach der Stimulation bei unterschiedlichen Stromstärken; A=0,2 mA, B=0,4 mA, C=0,6 mA, D=0,8 mA, E=1 mA. F ist ein Balkendiagramm, in dem die summierten, induzierten Nachwirkungen der einzelnen tRNS Stimulationsintensitäten (Sham, 0,2 mA, 0,4 mA, 0,6 mA, 0,8 mA, 1 mA) zur Darstellung kommen. tRNS mit 0,4 mA (B): signifikant verringerte MEPs im Vergleich zur Sham-Stimulation (Fischer-LSD-Test, \*  $p < 0,05$ ) zwischen 20 und 90 Minuten nach Stimulation (PST20-PST90). tRNS mit 1 mA (E): Erhöhte Signifikanz der MEPs zu den Zeitpunkten PST0-PST90 im Vergleich zur Sham-Stimulation. tRNS mit 0,2 und 0,6 oder 0,8 mA (A, C und D): Keine Nachwirkungen messbar. (F): 1 mA-tRNS: Signifikante (\*) Erhöhung der MEP im Vergleich zur Sham-Stimulation 0,4 mA tRNS: Signifikante Verringerung (Fishers LSD  $p < 0,05$ ). Die Fehlerbalken zeigen die Standardfehler an. Die Balkendiagramme zeigen die summierten MEP-Amplitudenwerte von PST0 bis PST90. \*  $P < 0,05$ . Abkürzungen: Voll-Spektrum tRNS: transkranielle Rauschstromstimulation MEP: motorisch evozierte Potentiale SEM: Standardfehler des Mittelwerts mA: Milliampere Fishers LSD: Fishers Least Significant Difference

## 3.2 Experiment 2: 140 Hz-Stimulation

Nachwirkungen unterschiedlicher Intensitäten bei 140 Hz-Stimulation sind in Abbildung 8. dargestellt. Erfolgte eine 140 Hz tAC Stimulation mit einer Intensität von 1 mA am M1, erhöhte sich die kortikale Erregbarkeit um bis zu 40 % über den Ausgangswert. Wiederholte Messungen mit ANOVA ergaben signifikante Haupteffekte für die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,10} = 47,46$ ,  $p < 0,001$ ) und „Zeit“ ( $F_{9,90} = 3,10$ ,  $p = 0,003$ ). Die Interaktion zwischen der „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls signifikant ( $F_{9,90} = 3,81$ ,  $p < 0,001$ ).

Eine Stimulation mit 1 mA Intensität induzierte eine signifikante Erhöhung der MEP zu den Zeitpunkten PST0-PST90 gegenüber der Sham-Stimulation ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zu den Ausgangswerten waren die MEP zu den Zeitpunkten PST0-PST90 (Fisher LSD,  $p < 0,005$ ) erhöht (s. Abb. 8 E). Bei 0,4 mA Stimulation zeigten wiederholte ANOVA-Messungen signifikante Haupteffekte für die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,10} = 9,14$ ,  $p = 0,01$ ) und „Zeit“ ( $F_{9,90} = 7,76$ ,  $p < 0,001$ ). Die Interaktion zwischen „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls signifikant ( $F_{9,90} = 7,5$ ,  $p < 0,001$ ). Nach der Auswertung des Fisher-LSD-Tests wurden signifikant verringerte MEP bei 0,4 mA tACS zwischen 20 min und 90 min nach Stimulation (PST20-PST90) im Vergleich zur Sham-Stimulation ( $p < 0,005$ ) beobachtet (s. Abb. 8 B). 140 Hz tAC Stimulation mit 0,2, 0,6 und 0,8 mA hatte keinen signifikanten Einfluss auf die MEP-Amplituden, verglichen mit den MEP- Amplituden der Sham-Stimulation. Bei der Stimulation mit 0,2 mA ergaben sich keine signifikanten Auswirkungen auf die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,10} = 0,43$ ,  $p = 0,5$ ) und die „Zeit“ ( $F_{9,90} = 1,65$ ,  $p = 0,1$ ). Die Interaktion zwischen „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls nicht signifikant ( $F_{9,90} =$

0,55,  $p = 0,8$ ). Bei der 0,6 mA Stimulation gab es keine signifikanten Auswirkungen auf die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,10} = 2,77$ ,  $p = 0,1$ ) und die „Zeit“ ( $F_{9,90} = 0,66$ ,  $p = 0,7$ ). Die Interaktion zwischen „Art der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls nicht signifikant ( $F_{9,90} = 1,09$ ,  $p = 0,4$ ). Bei der 0,8 mA Stimulation gab es keine signifikanten Auswirkungen auf die „Intensität der Stimulation“ ( $F_{1,10} = 1,30$ ,  $p = 0,3$ ) und „Zeit“ ( $F_{9,90} = 0,63$ ,  $p = 0,8$ ). Die Interaktion zwischen der „Intensität der Stimulation“ und „Zeit“ war ebenfalls nicht signifikant ( $F_{9,90} = 0,98$ ,  $p = 0,5$ ) (s. Abb. 8 A, C, D).

## 140 Hz tACS

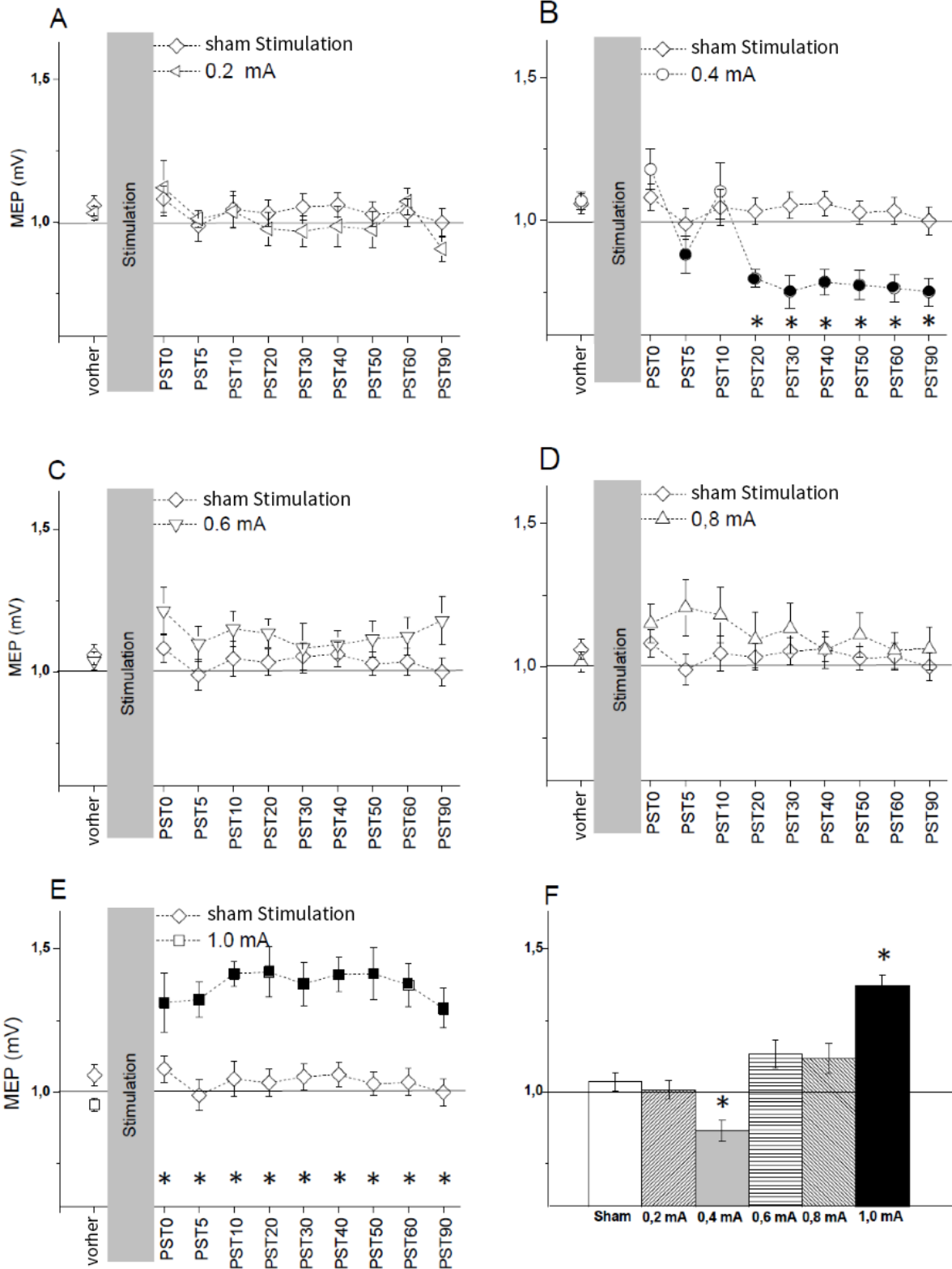


Abbildung 8 140 Hz-Wechselstromstimulation (Moliadze et al. 2012)

Abbildung 8 zeigt von A-E die mittleren Amplituden der MEP und ihrer SEM vor und bis 90 Minuten nach der Stimulation bei unterschiedlichen Stromstärken; A=0,2 mA, B=0,4 mA, C=0,6 mA, D=0,8 mA, E=1 mA. F ist ein Balkendiagramm, in dem die summierten, induzierten Nachwirkung der einzelnen 140 Hz tACS Stimulationsintensitäten (Sham, 0,2 mA, 0,4 mA, 0,6 mA, 0,8 mA, 1 mA) zur Darstellung kommen. 140 Hz tACS mit 0,4 mA (B): signifikant verringerte MEPs im Vergleich zur Sham-Stimulation (Fisher-LSD-Test, \*  $p < 0,05$ ) zwischen 20 und 90 Minuten nach Stimulation (PST20-PST90). 140 Hz tACS mit 1 mA (E): Erhöhte Signifikanz der MEPs zu den Zeitpunkten PST0-PST90 im Vergleich zur Sham-Stimulation. 140 Hz tACS mit 0,2 und 0,6 oder 0,8 mA (A, C und D): Keine Nachwirkungen messbar.

(F): 1 mA-140 Hz tACS: Signifikante (\*) Erhöhung der MEP im Vergleich zur Sham-Stimulation 0,4 mA 140 Hz tACS: Signifikante Verringerung (Fishers LSD  $p < 0,05$ ). Die Fehlerbalken zeigen die Standardfehler an. Die Balkendiagramme zeigen die summierten MEP-Amplitudenwerte von PST0 bis PST90. \*  $P < 0,05$ . Abkürzungen: 140 Hz tACS: 140 Hz-Wechselstromstimulation MEP: motorisch evozierte Potentiale SEM: Standardfehler des Mittelwerts mA: Milliampere Fishers LSD: Fishers Least Significant Difference

## 4. Diskussion

### 4.1 Ergebnisdiskussion

Diese Studie wurde konzipiert, um die minimal erforderliche Stromstärke, also den unteren Schwellenwert zu bestimmen, ab dem bei einer Stimulation mit 0,1- 640 Hz *random-noise*-Strom und 140 Hz-Wechselstrom exzitatorische Nachwirkungen messbar sind. Unerwartet zeigte sich kein einfacher unterer Schwellenwert, sondern eine Inhibition bei 0,4 mA. Bei 1,0 mA kam es zu exzitatorischen Nachwirkungen, bei 0,2, 0,6 und 0,8 mA konnten keine Effekte gemessen werden.

Wie im Kapitel 1.1.3 erwähnt, sind die physiologischen Mechanismen, durch die bei tRNS und tACS eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit erzeugt wird, nicht vollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung (Snowball et al. 2013; Fertoni und Miniussi 2016; Looi et al. 2017). Exzitabilitäts-Steigerungen wie bei der 1 mA-tRNS in dieser Arbeit wurden bereits beschrieben (Moliadze et al. 2010; Moliadze et al. 2014).

Ein potenzieller Mechanismus, der zu einer Exzitabilitäts-Steigerung nach tRNS und tACS führt, könnte mit der gesteigerten, repetitiven Öffnung von Na<sup>+</sup>-Kanälen assoziiert sein (Schoen und Fromherz 2008; Terney et al. 2008; Moliadze et al. 2014). Weitere Hinweise hierfür ergaben sich in einer Studie von 2015. Nach Gabe des Na<sup>+</sup>-Kanalblockers Carbamazepin zeigte sich eine Tendenz zur Hemmung der MEP nach tRN Stimulation (Chaieb et al. 2015).

Ein zweiter Mechanismus zur Modulation der kortikalen Erregbarkeit könnte auf stochastischer Resonanz beruhen (siehe Kap.1.3). Wie in Kapitel 1.1.3 erwähnt, zeigten sich nach tRNS über dem okzipitalen Cortex eine verbesserte

optische Detektionsleistung bei schwachen visuellen Stimuli, welche bei steigenden tRNS-Intensitäten einer invertierten, für stochastische Resonanz typischen U-förmigen Funktion folgte sowie nach tRNS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex eine Verhaltensänderung i. S. einer besseren Selbstkontrolle von impulsivem Verhalten. Auch diese Ergebnisse sind Hinweise für nichtlineare neuronale Verarbeitung auf Netzwerkebene im menschlichen Cortex, welche empfindlich ist für stochastische Resonanz (Van der Groen und Wenderoth 2016; Brevet-Aeby et al. 2017).

Der Grund für die beobachtete Umkehr von exzitatorischer zu inhibitorischer Nachwirkung nach tRNS und 140 Hz tACS in unserer Studie ist ebenfalls nicht geklärt. Die Heterogenität der Neurone im menschlichen Cortex lässt die Vermutung zu, dass jede Zell-Art eigene biophysikalische Eigenschaften besitzt und somit die Stimulations-Art, -Stärke und -Dauer bzw. die entstehende Stromdichte an der Nervenzelle entscheidend dafür ist, welche Zelle stimuliert wird und welche nicht (Gupta et al. 2000; Markram et al. 2004).

Es ist möglich, dass 140 Hz und tRNS bei geringeren Intensitäten nur intrakortikal inhibitorische Netzwerke der kortikospinalen Motoneurone bahnt, wodurch es zu einer Netto-Inhibition kommt (Pashut et al. 2011). Bezogen auf stochastische Resonanz könnte es bei geringer Stimulationsintensität vor allem zur Verstärkung von inhibitorischen Signalen kommen (Antal und Herrmann 2016).

Aus der aktuellen Datenlage lässt sich zudem die Möglichkeit nicht ausschließen, dass Stimulationen mit niedriger Intensität intrakortikale faszilitatorische Einflüsse auf die kortikospinalen Motoneurone hemmt. Tatsächlich scheint die unterschiedliche Empfindlichkeit von erregenden und hemmenden Synapsen auf unterschiedliche Frequenzen und Intensitäten von

Stimulation entscheidend zu sein. Die Vernetzung nicht linearer Exzitation und Inhibition, verursacht durch *Shunten* exzitatorischer synaptischer Ströme durch aktivierte GABA-A-Kanäle, wurde in verschiedenen Studien experimentell (Fatt und Katz 1953; Borg-Graham et al. 1998; Hao et al. 2009) und theoretisch (Blomfield 1974; Koch et al. 1983; Hao et al. 2009) bewiesen. Daten aus in-vitro-Experimenten an Schnittpräparaten aus dem visuellen Cortex der Ratte legen nahe, dass die Reaktion von afferenten neuronalen Signalwegen auf einen Reiz, hier eine hochfrequente (tetanische) Magnetstimulation, in Richtung LTD oder LTP entscheidend vom Niveau der postsynaptischen Depolarisation abhängt (Artola et al. 1990). Insbesondere LTD wird induziert, wenn das Niveau der postsynaptischen Depolarisation den für LTD benötigten Schwellenwert überschreitet, aber unter einem zweiten, höheren Schwellenwert bleibt, welcher von entscheidender Bedeutung für die Aktivierung von NMDA-Rezeptor-gesteuerten afferenten neuronalen Signalwegen ist (Artola et al. 1990).

Auch in weiteren Studien zeigten sich Belege für ein Überwiegen von Inhibition nach elektrischer Stimulation. Nach elektrischer Stimulation pyramidalen Neurone in verschiedenen Schichten des Ratten-Cortex resultierte die zusammengesetzte Reaktion der verschiedenen Cortex-Schichten (2-3, 4 oder 6), aufgezeichnet in der 5. Nervenschicht des NeoCortex, in 20 % Exzitation und 80 % Inhibition, unabhängig davon, welche Schicht stimuliert wurde. Wurden die Schichten 2, 3, 4 oder 6 mit *high-frequency*- oder die 4. Schicht mit *low-frequency*-Protokollen stimuliert, zeigte sich eine langfristige parallele Zu- bzw. Abnahme von Exzitation und Inhibition. Das Gleichgewicht von Exzitation zu Inhibition blieb jedoch unverändert. Wurden die Schichten 2-3 oder 6 mit *low-frequency*-Protokollen stimuliert, kam es zu einer Abnahme der Exzitation,



nicht aber der Inhibition, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das regulatorische Gleichgewicht von Neuronen-Netzwerken hauptsächlich von inhibitorischen Interneuronen und durch die Modulation von GABA (A)-*Shunting* in der 5. Schicht des NeoCortex aufrechterhalten wird (Le Roux et al. 2006; Le Roux et al. 2008). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass exzitatorische Neuronen-Netzwerke stark von inhibitorischen Interneuronen (Maffei et al. 2004) unterschiedlicher Arten (Gibson et al. 1999) durch *Feedback*- und *Forward*-Schleifen gesteuert werden (Bannister 2005).

Abgesehen von der Stimulationsintensität sind die Stimulationsdauer und der Stimulationszeitpunkt weitere wichtige Parameter. Die motorische Lernleistung wurde weiter gesteigert, wenn tDCS vor einer Fingerübung appliziert wurde, nicht aber währenddessen oder danach (Cabral et al. 2015). Eine 13-minütige anodische tDCS war notwendig, um eine 90-minütige Erregbarkeitssteigerung nach Stimulation zu erzeugen (Nitsche und Paulus 2001). Im Gegensatz dazu war bei kathodaler tDCS eine nur 9-minütige Stimulation erforderlich, um eine ähnlich lange Erregbarkeitsabnahme zu erreichen. Dies könnte für eine höhere Wirksamkeit der kathodalen im Gegensatz zur anodalen Stimulation sprechen (Nitsche et al. 2003b). Nach periodischer tDC-Stimulation an Schnittpräparaten von Tieren kam es zu Erregbarkeitsveränderungen, die für Tage und Wochen stabil waren und Spätphasen-Langzeitpotenzierungen genannt werden (l-LTP))(Huang et al. 2004; Reymann und Frey 2007; Valero-Cabré et al. 2008). Nach zwei aufeinander folgenden tDCS-Sitzungen, angewandt am M1 von gesunden Probanden, wobei die zweite Sitzung während den Nachwirkungen der ersten erfolgte, kam es zu einer anfänglich reduzierten, aber dann signifikant verlängerten Erregbarkeitsverstärkung, also einer l-LTP-ähnlichen Induktion von Neuroplastizität im motorischen Cortex (Monte-Silva et al. 2013).

Interessanterweise trat in unserem Experiment bei 0,4 mA 140 Hz und Vollspektrum-tRNS die Inhibition verzögert ein und war ab 20 Minuten nach Stimulation maximal. Im Gegensatz zur Stimulation mit 1 mA, hier zeigte sich sowohl bei 140 Hz tACS, als auch bei der Vollspektrum tRNS der maximale exzitatorische Effekt unmittelbar nach der Stimulation (Moliadze et al. 2012).

Daten aus Tierversuchen zeigen, dass *intermittent theta-burst stimulation* (ITBS) und *continuous theta-burst stimulation* (CTBS) die Aktivität von verschiedenen hemmenden kortikalen Systemen modulierten: ITBS beeinflusst in erster Linie die hemmende Wirkung der pyramidalen Ausgangsaktivität von parvalbumin-exprimierenden Interneuronen, während die CTBS vor allem die hemmende Aktivität der Calbindin D-28k-exprimierenden Interneurone beeinflusst (Benali et al. 2011). Zudem zeigte sich ebenfalls o. g. zeitlicher Unterschied des Eintrittes exzitatorischer und inhibitorischer Nachwirkungen (Huang et al. 2005; Gamboa et al. 2010). Der Grund hierfür ist letztendlich nicht geklärt, offensichtlich haben Inhibitions-Mechanismen einen verzögerten Beginn, verglichen mit Exzitations-Mechanismen.

Die beobachtete Umkehr von exzitatorischer zu inhibitorischer Nachwirkung nach tRN- und 140 Hz tAC Stimulation in unserer Studie war unerwartet, dieses Ergebnis ist neu. Retrospektiv können sich Hinweise und Tendenzen für die von uns gezeigte, intensitätsabhängige Umkehr von exzitatorischen zu inhibitorischen Nachwirkungen auch schon in früheren Studien finden. Diese können nun, in Anbetracht der uns vorliegenden Ergebnisse, neu überdacht werden. In den Originaldaten einer Studie aus dem Jahr 2000 lässt sich ein ähnlicher, jedoch nicht signifikanter Trend in Richtung inhibitorischer

Nachwirkung bei 0,4 mA tDCS erkennen (Nitsche und Paulus 2000). Eine intensitätsabhängige Umkehr induzierter Nachwirkungen zeigte sich nach tDCS. Hier kam es nach 1mA und 20-minütiger kathodaler Stimulation zu einer Abnahme und anodischer Stimulation zu einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit. Jedoch führten 20-minütige anodale sowie kathodale tDCS mit 2 mA zu einer signifikanten Erhöhung der MEP-Amplitude (Batsikadze et al. 2013). Intensitätsabhängige Nachwirkungen von NIBS scheinen nicht linear zu sein (Jamil et al. 2016).

Priori et al. fanden inhibitorische Nachwirkungen nach einer tDC- Stimulation für 7 s mit  $< 0,5$  mA (Priori et al. 1998). Als möglicher Wirkungsmechanismus für die Inhibition wurde eine Hyperpolarisation der oberflächlichen exzitatorischen Interneurone vermutet.

## **4.2 Methodendiskussion**

In den oben aufgeführten und früheren Studien unterscheiden sich die Elektrodenmontage, Elektrodengröße und Stimulationsdauer.

In früheren tDCS Studien wurden Elektrodengrößen von bis zu  $35 \text{ cm}^2$  verwendet. Priori et al. nutzten 1998  $25 \text{ cm}^2$  große Elektroden. 2007 zeigten Nitsche et al., dass die durch tDCS erzeugte Modulation der kortikalen Erregbarkeit fokussiert werden kann, indem die Größe der Stimulationselektrode verringert und die Größe der Referenzelektrode erhöht wird (Nitsche et al. 2007). Sowohl in der Studie von Priori et al. als auch in der Studie von Nitsche und Paulus war die Stimulationsdauer kürzer.

Vergleiche mit unserer Studie sind dennoch gerechtfertigt, da sich ein direkter Zusammenhang zwischen der erzeugten Stromdichte und Verteilung an der stimulierten Hirnregion und dem gemessenen Stimulationseffekt nachweisen lässt, nicht jedoch zwischen der reinen Angabe der Stimulationsstärke und den

Stimulationseffekten (Kim et al. 2014).

Die Stromdichte und Stromverteilung an der stimulierten Hirnregion wird entscheidend von interindividuellen Unterschieden der Schädel- und Gehirnanatomie wie die Schädeldicke (Opitz et al. 2015), Liquor- Beschaffenheit (Opitz et al. 2015), Beschaffenheit des subkutanen Fettgewebes (Truong et al. 2013), Gyrierungsmuster (Datta et al. 2011; Halko et al. 2011; Opitz et al. 2015) und Gewebeübergängen, inhomogener Leitfähigkeit der Schädelkalotte (Rush und Driscoll 1968; Miranda et al. 2006; Russell et al. 2013; Shahid et al. 2013) sowie durch die Ausrichtung der stimulierten Neurone im Raum (Arlotti et al. 2012) beeinflusst.

Radialer Stromfluss führt vor allem zu einer Polarisierung des Somas, bei tangentialem Stromfluss überwiegt die Polarisierung an der Synapse (Bikson et al. 2004; Rahman et al. 2013). In der anatomischen Anordnung von Neuronen zeigt sich große interindividuelle Variabilität (Ono et al. 1990; Rademacher et al. 1993).

Die Dicke des subkutanen Fettgewebes verändert zwar die Ausbreitung des tDCS-Stroms, dieser Effekt ist aber in Bezug auf die Stimulationseffekte nach tDCS im Vergleich mit anderen anatomischen Einflüssen vernachlässigbar (Truong et al. 2013).

Hwang et al. zeigten 1999 enorme interindividuelle Unterschiede in der Schädeldicke. So variierte die gemessene Schädeldicke bei den Probanden am Scheitelbein, welches nahe am motorischen Cortex liegt, um etwa 35 %: links 4,78 mm + - 1,19 mm, rechts: 4,64 + - 0,92 mm (Hwang et al. 1999). In Studien mit EEG-Alphaleistung im Vergleich zur Schädeldicke an der Frontal-, Temporal- und Parietalseite zeigte sich zudem eine nur moderate Assoziation mit einer Korrelation im Bereich zwischen  $r = - 0.36$  und  $r = 0.10$  (Hagemann et al. 2008). Law (1993) betrachtete die Schädeldicke und die Variationen ihres

spezifischen elektrischen Widerstandes über der Oberfläche an Schädeln von erwachsenen menschlichen Probanden. Die spezifischen Widerstände variierten von 1360 bis 21400 Ohm-cm mit einem Gesamtmittelwert von 7560 +/- 4130 Ohm-cm. An Suturen schien der Widerstand deutlich geringer zu sein. Opitz et al. zeigten, dass der größere Anteil an hochleitfähigem spongiösem Knochen in dickeren Schädelbereichen nicht umgekehrt proportional zur Schädeldicke ist, sondern eine komplexe Auswirkung auf die Stromdichte hat (Opitz et al. 2015).

Computersimulationen, basierend auf anatomischen Daten, haben hier nützliche Einblicke in diese Einflussfaktoren geliefert (Bikson et al. 2012a; Bikson et al. 2012b; Wagner et al. 2014).

Interessanterweise ist in unserem Experiment die individuelle Daten-Variabilität bei 0,6 und 0,8 mA größer als bei allen anderen Intensitäten. Die interindividuellen Unterschiede scheinen somit vor allem bei diesen "Übergangsintensitäten" eine Rolle zu spielen, nicht jedoch bei 0,4 und 1,0 mA (s. Abb.1).

### **4.3 Limitation unserer Studie**

Ein limitierender Faktor bei der Interpretation unserer Daten ist, dass der Untersucher in Bezug auf die angewandte Stimulationsintensität nicht verblindet war. Darüber hinaus wäre die Verwendung von Neuronavigation wünschenswert gewesen, um die Spulenposition objektiv zu überwachen und jedes mögliche Bias durch den Untersucher zu reduzieren. Da die Ergebnisse, also die Hemmung bei 0,4 mA und das Vorhandensein von "Übergangsintensitäten" ohne signifikante Nachwirkung bei 0,6 und 0,8 mA, völlig unerwartet waren, erscheint ein systemisches Bias sehr unwahrscheinlich.

## 4.4 Klinische Bedeutung und praktische Anwendung

TACS kann besonders bei Erkrankungen mit abnormalen neuronalen Oszillationsmustern wie Morbus Parkinson (MP) oder Schizophrenie eine Rolle spielen (Gonzalez-Burgos und Lewis 2008; Burns et al. 2011; Shamsi et al. 2017). Bei Patienten mit MP ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang von abnormaler prominenter Betabandaktivität im Bereich der Basalganglien und klinischen Symptomen der Erkrankung (Levy et al. 2002; Kühn et al. 2008; Kühn et al. 2009; Crowell et al. 2012; Heinrichs-Graham et al. 2014; Herz et al. 2014). Sowohl nach einer Behandlung mit Dopamin als auch nach Tiefenhirnstimulation zeigten sich mit klinischem Symptommrückgang eine Reduktion der Betabandaktivität (Brown et al. 2001; Levy et al. 2002; Kühn et al. 2008; Ray et al. 2008; Kühn et al. 2009). Auch auf Cortexebene wurden bei Parkinsonpatienten dysfunktionale neuronale Oszillationen im Betabereich beobachtet (Praamstra und Pope 2007), welche bei MP insbesondere im Zusammenhang mit motorischen Dysfunktionen stehen (Stein und Bar-Gad 2013). TACS scheint hier ein möglicher Ansatzpunkt für eine Modulation dieser abnormalen kortikalen Oszillationen zu sein (Teo et al. 2017), so zeigte sich nach TACS ein positiver Einfluss auf den Ruhetremor (Brittain et al. 2013). Bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden eine veränderte Oszillation im Alpha- und Gammafrequenzspektrum sowohl bei Ruhe als auch bei kognitiver Tätigkeit (Barr et al. 2010; Andreou et al. 2015; Mitra et al. 2017). Nach TACS bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich eine Modulation abnormaler Oszillationen in beiden Frequenzbereichen (Mulert et al. 2011; Ahn et al. 2018).

Bei 200 kHz angewandt, ergaben sich positive Tendenzen in der Therapie von Glioblastom-Rezidiven (Kirson et al. 2007). TDCS, tACS und vor allem tRNS sind

stabile und sichere Methoden zur Modulation von kortikaler Exzitabilität. Im Vergleich zu tDCS und tACS scheint die tRNS in den meisten Anwendungsbereichen die stabilere Methode zu sein (Inukai et al. 2016). TRNS zeigte bei Tinnitus eine höhere suppressive Wirkung als tDCS und tACS (Vanneste et al. 2013).

## **4.5 Ausblick**

Die Daten unserer Studie können eine Bedeutung für klinische Stimulationsprotokolle, zum Beispiel in der Epilepsiebehandlung, haben. Bei der Epilepsiebehandlung ist es unabdingbar, unerwünschte Übererregbarkeit und ihr Risiko, selbst epileptische Anfälle auszulösen zu vermeiden. Elektrische *low-dose-Stimulation* scheint der Weg zu diesem Ziel zu sein. Die hier untersuchten Hochfrequenz-Methoden vermeiden das mögliche Risiko der tDCS mit ihrem polaritätsempfindlichen Stromfluss (Paulus 2003). Die zeitlichen Verläufe der sich in unserer Studie gezeigten Nachwirkungen müssen allerdings noch bestimmt werden, wenn man längere Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit Epilepsie oder anderen neurologischen Erkrankungen in Betracht zieht.

## **4.6 Zusammenfassung**

Wie eingangs erwähnt, sind NIBS ein unverzichtbares Werkzeug im Bereich der Neurowissenschaften (Polanía et al. 2018). Neben den seit über 20 Jahren etablierten nicht-invasiven transkraniellen Stimulationsverfahren wie tDCS, TMS und ihren Unterformen sind neue Methoden wie tACS und tRNS in den Fokus der Forschung gerückt. Verschiedene Stimulationsverfahren, ihre spezifischen Eigenheiten und physikalischen Eigenschaften sowie ihre

unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten wurden im Rahmen dieser Arbeit besprochen. Vor unserer Studie konnte gezeigt werden, dass tRNS und 140-Hz-tACS, angewandt über dem M1 mit einer 10-minütigen Stimulationsdauer und 1 mA Intensität, zu einer kortikalen Erregbarkeitssteigerung führten, gemessen an MEP (Terney et al. 2008; Moliadze et al. 2010; Moliadze et al. 2014). Ein unterer Schwellenwert, ab dem bei einer Stimulation mit 0,1-640-Hz-tRNS oder 140-Hz-tACS exzitatorische Nachwirkungen messbar sind, war vor unserer Studie nicht bekannt.

In unserer Studie untersuchten wir, inwieweit die induzierte Nachwirkung von der Stimulationsintensität abhängt. Dafür senkten wir die Stimulationsintensität in 0,2-mA-Schritten von 1,0 mA auf 0,2 mA ab, sodass sich fünf unterschiedliche Stimulationsintensitäten ergaben. Eine Sham-Stimulation wurde als Kontrolle verwendet. Es nahmen 25 Probanden an zwei Experimenten mit jeweils 6 Stimulationstagen teil. In einem Experiment erfolgte eine 140-Hz-tACS, in dem anderen eine Vollspektrum-tRNS. An einem Stimulationstag erfolgte jeweils eine Stimulation mit einer der fünf Intensitäten oder eine Sham-Stimulation. Jeder Proband erhielt eine Intensität einmal. Zwischen den Stimulationstagen lagen mindestens 2 stimulationsfreie Tage, um Übertragungseffekte zu vermeiden. Es zeigte sich kein einfacher unterer Schwellenwert. In beiden Experimenten kam es bei 0,4 mA zu einer Inhibition und bei 1,0 mA zu den erwarteten exzitatorischen Nachwirkungen. Stimulationen mit 0,2, 0,6 und 0,8 mA zeigten in beiden Experimenten keine Effekte. Fasst man zusammen, so haben wir in unserer Studie eine Möglichkeit gezeigt, das M1-Erregbarkeitsniveau durch eine Stimulation mit hochfrequenten transkraniellen elektrischen Stimulationen mit unterschiedlichen Intensitäten selektiv zu steigern oder zu senken. Die Daten sind relevant für klinische Stimulationsprotokolle, akzeptiert in der



Fachliteratur, leisten einen Beitrag zum Verständnis von Neuroplastizität und geben Hinweise für unterschiedliche biophysikalische Eigenschaften verschiedener neuronaler Zellarten (Antal und Paulus 2013; Antal und Herrmann 2016; Inukai et al. 2016; Erro et al. 2017; Thusharika et al. 2017; Polanía et al. 2018). Die genauen Mechanismen durch die tRNS und 140-Hz-tACS neuronale Exzitabilität modulieren sind nicht bekannt und Gegenstand aktueller Studien. Stochastische Resonanz, unterschiedliche biophysikalische Eigenschaften von Neuronen sowie eine Modulation der Öffnungswahrscheinlichkeit von Na<sup>+</sup>-Kanälen werden als mögliche Mechanismen diskutiert (Antal und Herrmann 2016; Fertoni und Miniussi 2016; Inukai et al. 2016; Polanía et al. 2018).

# 5. Anhang

## 5.1 Einverständniserklärung

### **Einverständniserklärung Proband/innen zur Teilnahme an der Untersuchung: Einfluss von schwachem transkortikal applizierten Gleichstrom und randomisierten Stroms auf die zerebrale Exzitabilität und dessen Modulierbarkeit durch transkranielle Magnetstimulation**

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

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

**Ich bin damit einverstanden, dass Daten, welche sich aus der Studie ergeben, ohne Erwähnung meiner Identität anonym veröffentlicht oder an zuständige Behörden weitergeleitet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt. Zudem dürfen die Untersuchungstermine, mein Name und der Name der Studie in einer abteilungsinternen Datenbank dokumentiert werden.**

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Name des aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

## 5.2 Informationsblatt für Teilnehmerinnen und Teilnehmer

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

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

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

In den Sitzungen werden zwei Schwammelektroden auf Ihrem Kopf angebracht. Über diese Elektroden fließt dann für 10 min ein schwacher Gleichstrom oder ein schwacher randomisierter Strom. Dieser Strom ist für Sie nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar. Dieses nicht invasive (=nicht verletzende) und schmerzfreie Verfahren wurde bereits in mehreren Untersuchungen angewendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen. Selten und lediglich nach kontinuierlicher Stromapplikation über Stunden traten leichte Kopfschmerzen und Hautreizungen im Bereich der Elektroden auf, die sich relativ schnell vollständig zurückbildeten.

Des Weiteren wollen wir in diesen Sitzungen mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkranial) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzelreizen und Salvenreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich der für die Arme zuständigen Gehirnzellen messen. Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode.

Zu einer Stimulationstermin werden Sie eine wirksame, zu einem anderen eine nicht wirksame Stimulation erhalten, eine sogenannte Placebo-Stimulation. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird Ihnen die Art der Stimulation nicht mitgeteilt. Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Nachhaltige Wirkungen werden durch diese Untersuchung nicht angestrebt und sind auch nicht zu erwarten.

Eine Untersuchung umfasst voraussichtlich 4-5 Sitzungen, von jeweils 2-2,5 Stunde Gesamtdauer. Ein Abstand von mindestens einer Woche wird zwischen den Sitzungen eingehalten. *Die Entlohnung beträgt 7 Euro pro begonnener Stunde.* Wir streben an, dass jeder Proband/jede Probandin alle Untersuchungen durchläuft.

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

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

*Herzschrittmacher*

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

*Alter < 18 oder > 55 Jahre.*

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

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

*Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.*

*Hinweise auf Migräne*

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

*Schwangerschaft oder Stillperiode*

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Zudem werden die Untersuchungstermine, Ihr Name und der Name der Studie in einer abteilungsinternen Datenbank dokumentiert. Sollten Sie als Folge der Studie Gesundheitsschädigungen erleiden, bitten wir Sie, uns dies unverzüglich mitzuteilen."

---

Prof. Dr. med. W. Paulus  
Leiter der Abteilung  
Klinische Neurophysiologie

---

Dr Michael Nitsche  
Klinische Neurophysiologie

---

PD Dr Andrea Antal  
Klinische Neurophysiologie

## 6. Literaturverzeichnis

Ahn S, Mellin JM, Alagapan S, Alexander ML, Gilmore JH, Jarskog LF, Fröhlich F (2018): Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation. *NeuroImage* 186, 126–136

Albert D (1966): The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia* 4, 49–64

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL (1987): Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20, 74–93

Anand S, Hotson J (2002): Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn* 50, 366–386

Andersen P, Soleng AF (1998): Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Res Brain Res Rev* 26, 353–359

Andreou C, Nolte G, Leicht G, Polomac N, Hanganu-Opatz IL, Lambert M, Engel AK, Mulert C (2015): Increased Resting-State Gamma-Band Connectivity in First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull* 41, 930–939

Antal A, Paulus W (2013): Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* 7, 317

Antal A, Herrmann CS (2016): Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast* 2016, 3616807

Antal A, Nitsche MA, Kruse W, Kincses TZ, Hoffmann K-P, Paulus W (2004): Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 16, 521–527

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

Aristoteles: Über die Seele / De Anima. Griechisch-Deutsch; übersetzt, mit einer Einleitung und Anmerkung von Klaus Corcilius. Felix Meiner Verlag, Hamburg 2017

Arlotti M, Rahman A, Minhas P, Bikson M (2012): Axon terminal polarization induced by weak uniform DC electric fields: A modeling study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012, 4575–4578

Artola A, Bröcher S, Singer W (1990): Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 347, 69–72

Bannister AP (2005): Inter- and intra-laminar connections of pyramidal cells in the neocortex. *Neurosci Res* 53, 95–103

Baratas Diaz LA (1997): [The neurological and embryological studies of Santiago Ramon y Cajal]. *Dynamis Granada Spain* 17, 259–279

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

Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA (1987): Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20, 100–109

Barr MS, Farzan F, Tran LC, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2010): Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. *Schizophr Res* 121, 146–152

Basser PJ (1994): Focal magnetic stimulation of an axon. *IEEE Trans Biomed Eng* 41, 601–606

Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA (2013): Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 591, 1987–2000

Benali A, Trippe J, Weiler E, Mix A, Petrasch-Parwez E, Girzalsky W, Eysel U, Erdmann R, Funke K (2011): Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Alters Cortical Inhibition. *J Neurosci* 31, 1193–203

Bikson M, Rahman A, Datta A (2012a): Computational Models of Transcranial Direct Current Stimulation. *Clin EEG Neurosci* 43, 176–183

Bikson M, Rahman A, Datta A, Fregni F, Merabet L (2012b): High-resolution Modeling Assisted Design of Customized and Individualized Transcranial Direct Current Stimulation Protocols. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 15, 306–315

Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, Jefferys JGR (2004): Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557, 175–190

Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, et al. (2016): Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 9, 641–661

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

Bliss TVP, Lømo T (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331–356

Blomfield S (1974): Arithmetical operations performed by nerve cells. *Brain Res* 69, 115–24

Borg-Graham LJ, Monier C, Frégnac Y (1998): Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons. *Nature* 393, 30735

Brevet-Aeby C, Padovan C, Poulet E, Brunelin J (2017): Long-term effect of transcranial random noise stimulation (tRNS) on inhibitory control. *Brain Stimul* 10, 462

Brittain J-S, Probert-Smith P, Aziz TZ, Brown P (2013): Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Curr Biol CB* 23, 436–440



Broca P (1861): Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la moitié postérieure des deuxième et troisième circonvolutions frontales. Bull Mém Société Anat Paris 6, 398–407

Brodmann K: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. J. A. Barth, Leipzig 1909

Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V (2001): Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. J Neurosci 21, 1033–1038

Buch ER, Santarnecchi E, Antal A, Born J, Celnik PA, Classen J, Gerloff C, Hallett M, Hummel FC, Nitsche MA, et al. (2017): Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. Clin Neurophysiol 128, 589–603

Burns SP, Xing D, Shapley RM (2011): Is gamma-band activity in the local field potential of V1 cortex a „clock“ or filtered noise? J Neurosci 31, 9658–9664

Cabral ME, Baltar A, Borba R, Galvão S, Santos L, Fregni F, Monte-Silva K (2015): Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? Neuroreport 26, 618–622

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

Chaieb L, Antal A, Paulus W (2015): Transcranial random noise stimulation-induced plasticity is NMDA-receptor independent but sodium-channel blocker and benzodiazepines sensitive. *Front Neurosci* 9, 125

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398–1403

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

Ciechanski P, Kirton A (2017): Transcranial Direct-Current Stimulation Can Enhance Motor Learning in Children. *Cereb Cortex* 27, 2758–2767

Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R (1995): Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94, 19–25

Corthout E, Barker AT, Cowey A (2001): Transcranial magnetic stimulation. Which part of the current waveform causes the stimulation? *Exp Brain Res* 141, 128–132

Crowell AL, Ryapolova-Webb ES, Ostrem JL, Galifianakis NB, Shimamoto S, Lim DA, Starr PA (2012): Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study. *Brain J Neurol* 135, 615–630

Curatolo M, La GB, Cosentino G, Baschi R, Salemi G, Talotta R, Romano M, Triolo G, De MT, Fierro B, Brighina F (2017): Motor cortex tRNS improves pain,

affective and cognitive impairment in patients with fibromyalgia: preliminary results of a randomised sham-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 105, 100–105

Datta A, Baker JM, Bikson M, Fridriksson J (2011): Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain Stimul* 4, 169–174

Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A (1991): Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 41, 1067–1067

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

Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1997): Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain J Neurol* 120 ( Pt 5), 839–853

Ekici B (2015): Transcranial Direct Current Stimulation–Induced Seizure: Analysis of a Case. *Clin EEG Neurosci* 46, 169–169

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995): Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270, 305–307

Erro R, Tinazzi M, Morgante F, Bhatia KP (2017): Non-invasive brain stimulation for dystonia: therapeutic implications. *Eur J Neurol* 24, 1228-e64

Fatt P, Katz B (1953): The effect of inhibitory nerve impulses on a crustacean muscle fibre. *J Physiol* 121, 374–389

Ferrier D (1875): The Croonian Lecture: experiments on the brain of monkeys (second series). *Philos Trans R Soc Lond* 165, 433–488

Fertonani A, Miniussi C (2016): Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 8, 111–123

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J (2002): Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 113, 1136–1141

Fleming GWTH (1938): Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Br J Psychiatry* 84, 868–868

Foerster O (1936): The Motor Corte in man in the light of Hughlings Jackson's doctrines. *Brain* 59, 135–159

Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermanpohl F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MTA, Paulus W, Pascual-Leone A (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166, 23–30

Fritsch G, Hitzig E (2009): Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy Behav EB* 15, 123–130

Furshpan EJ, Potter DD (1959): Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J Physiol* 145, 289–325

Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W (2010): Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res* 204, 181–187

Gibson JR, Beierlein M, Connors BW (1999): Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402, 75–79

Gillick BT, Gordon AM, Feyma T, Krach LE, Carmel J, Rich TL, Bleyenheuft Y, Friel K (2018): Non-Invasive Brain Stimulation in Children With Unilateral Cerebral Palsy: A Protocol and Risk Mitigation Guide. *Front Pediatr* 6, 56

Gonzalez-Burgos G, Lewis DA (2008): GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34, 944–961

Gupta A, Wang Y, Markram H (2000): Organizing Principles for a Diversity of GABAergic Interneurons and Synapses in the Neocortex. *Science* 287, 273–8

Hagemann D, Hewig J, Walter C, Naumann E (2008): Skull thickness and magnitude of EEG alpha activity. *Clin Neurophysiol* 119, 1271–1280

Halko M, Datta A, Plow E, Scaturro J, Bikson M, Merabet L (2011): Neuroplastic changes following rehabilitative training correlate with regional electrical field induced with tDCS. *NeuroImage* 57, 885–891

Hao J, Wang X, Dan Y, Poo M, Zhang X (2009): An arithmetic rule for spatial

summation of excitatory and inhibitory inputs in pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 21906–21911

Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y (1990): Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 116, 320–324

Hebb D: *The organisation of behaviour: a neurophysiological theory*. Wiley, New York 1949

Heinrichs-Graham E, Wilson TW, Santamaria PM, Heithoff SK, Torres-Russotto D, Hutter-Saunders JAL, Estes KA, Meza JL, Mosley RL, Gendelman HE (2014): Neuromagnetic evidence of abnormal movement-related beta desynchronization in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 24, 2669–2678

Herz DM, Florin E, Christensen MS, Reck C, Barbe MT, Tscheuschler MK, Tittgemeyer M, Siebner HR, Timmermann L (2014): Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 24, 2873–2883

Huang Y-Y, Pittenger C, Kandel ER (2004): A form of long-lasting, learning-related synaptic plasticity in the hippocampus induced by heterosynaptic low-frequency pairing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 859–864

Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206

Hwang K, Kim JH, Baik SH (1999): The thickness of the skull in Korean adults. *J Craniofac Surg* 10, 395–399

Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J (1999): Transcranial magnetic stimulation-- a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng* 27, 241–284

Inukai Y, Saito K, Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, Masaki M, Otsuru N, Onishi H (2016): Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability. *Front Hum Neurosci* 10

Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y (1995): Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 684, 206–208

Jahanshahi M, Rothwell J (2000): Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 131, 1–9

Jamil A, Batsikadze G, Kuo H-I, Labruna L, Hasan A, Paulus W, Nitsche MA (2016): Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 595, 1273–1288

Kaas JH (1991): Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci* 14, 137–167

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

Kanai R, Paulus W, Walsh V (2010): Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds. *Clin Neurophysiol* 121, 1551–1554

Kim J-H, Kim D-W, Chang WH, Kim Y-H, Kim K, Im C-H (2014): Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: Electric field simulation using individual MRI data. *Neurosci Lett* 564, 6–10

Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, Mordechovich D, Steinberg-Shapira S, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. (2007): Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10152–10157

Koch C, Poggio T, Torre V (1983): Nonlinear interactions in a dendritic tree: localization, timing, and role in information processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80, 2799–2802

Kratz O, Studer P, Barth W, Wangler S, Hoegl T, Heinrich H, Moll GH (2011): Seizure in a Nonpredisposed Individual Induced by Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation. *J ECT* 27, 48–50

Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider G-H, Hariz MI, et al. (2008): High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 28, 6165–6173

Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, Schneider G-H, Brown P (2009): Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* 215, 380–387



Law SK (1993): Thickness and resistivity variations over the upper surface of the human skull. *Brain Topogr* 6, 99–109

Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, Booth L, Loftus AM (2018): Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Park Dis* 2018, 4318475

Le Roux N, Amar M, Baux G, Fossier P (2006): Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci* 24, 3507–3518

Le Roux N, Amar M, Moreau A, Baux G, Fossier P (2008): Impaired GABAergic transmission disrupts normal homeostatic plasticity in rat cortical networks. *Eur J Neurosci* 27, 3244–3256

Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO (2002): Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 125, 1196–1209

Leyton ASF, Sherrington CS (1917): Observations on the Excitable Cortex of the Chimpanzee, Orang-Utan, and Gorilla. *Q J Exp Physiol* 11, 135–222

Lippold OC, Redfearn JW (1964): Mental Changes resulting from the passage of small direct currents through the human Brain. *Br J Psychiatry* 110, 768–772

Looi CY, Lim J, Sella F, Lolliot S, Duta M, Avramenko AA, Cohen Kadosh R (2017): Transcranial random noise stimulation and cognitive training to improve learning and cognition of the atypically developing brain: A pilot study. *Sci Rep* 7, 4633

Maffei A, Nelson SB, Turrigiano GG (2004): Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. *Nat Neurosci* 7, nn1351

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD (2000): Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 4398–4403

Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C (2004): Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5, nrn1519

Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J (2004): Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 24, 9985–9992

Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613

Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227

Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D (1983): Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8, 33–55

Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992): Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85, 17–21

Miranda PC, Lomarev M, Hallett M (2006): Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 1623–1629

Mitra S, Nizamie SH, Goyal N, Tikka SK (2017): Electroencephalogram alpha-to-theta ratio over left fronto-temporal region correlates with negative symptoms in schizophrenia. *Asian J Psychiatry* 26, 70–76

Mohsen S, Pourbakht A, Farhadi M, Mahmoudian S (2018): The efficacy and safety of multiple sessions of multisite transcranial random noise stimulation in treating chronic tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol*

Moliadze V, Antal A, Paulus W (2010): Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *J Physiol* 588, 4891–4904

Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W (2012): Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul* 5, 505–511

Moliadze V, Fritzsche G, Antal A (2014): Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials. *Neural Plast* 2014, 837141

Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013): Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimul* 6, 424–432

Mulert C, Kirsch V, Pascual-Marqui R, McCarley RW, Spencer KM (2011): Long-range synchrony of  $\gamma$  oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 79, 55–63

Nikolin S, Huggins C, Martin D, Alonzo A, Loo CK (2018): Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Brain Stimul* 11, 278–288

Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633–639

Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901

Nitsche MA, Bikson M (2017): Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation. *Brain Stimul* 10, 541–542

Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003a): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15, 619–626

Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003b): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600–604

Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W (2003c): Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 255–276

Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2007): Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *J Neurophysiol* 97, 3109–3117

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

Ono M, Kubik S, Abernathey CD: *Atlas of the Cerebral Sulci*. Thieme, Stuttgart 1990

Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A (2015): Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage* 109, 140–150

Pascual-Leone A (2001): The brain that plays music and is changed by it. *Ann N Y Acad Sci* 930, 315–329

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M (1993): Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 89, 120–130

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J Neurol* 117 ( Pt 4), 847–858

Pashut T, Wolfus S, Friedman A, Lavidor M, Bar-Gad I, Yeshurun Y, Korngreen A (2011): Mechanisms of Magnetic Stimulation of Central Nervous System Neurons. *PLOS Comput Biol* 7, e1002022

Paulus W (2003): Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 249–254

Paulus W, Siebner HR: Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In: Siebner HR, Ziemann U (Hrsg.): *Das TMS Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer-Verlag, Berlin 2007, 47–56

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

Penfield W, Rasmussen T: *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function*. Macmillan, New York 1950

Pereda AE, Curti S, Hoge G, Cachope R, Flores CE, Rash JE (2013): Gap junction-mediated electrical transmission: Regulatory mechanisms and plasticity. *Biochim Biophys Acta* 1828, 134–146

Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC (2018): Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat Neurosci* 21, 174–187

Praamstra P, Pope P (2007): Slow brain potential and oscillatory EEG manifestations of impaired temporal preparation in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 98, 2848–2857

Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998): Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9, 2257–60

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

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

Rademacher J, Caviness VS, Steinmetz H, Galaburda AM (1993): Topographical Variation of the Human Primary Cortices: Implications for Neuroimaging, Brain Mapping, and Neurobiology. *Cereb Cortex* 3, 313–329

Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, Bikson M (2013): Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol* 591, 2563–2578

Ramón y Cajal S (1893): Neue Darstellung vom histologischen Bau des Centralnervensystems. *His-Braunes Arch* 5 u. 6, 319–428

Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK, Wu AD, Iaconi M, Helleman G, Green MF (2018): Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLOS ONE* 13, e0197023

Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T (2008): Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients

with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp Neurol* 213, 108–113

Raymond CR, Thompson VL, Tate WP, Abraham WC (2000): Metabotropic glutamate receptors trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *J Neurosci* 20, 969–976

Reymann KG, Frey JU (2007): The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, „synaptic tagging“, „late-associativity“ and implications. *Neuropharmacology* 52, 24–40

Roncero C, Kniefel H, Service E, Thiel A, Probst S, Chertkow H (2017): Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in amnestic Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv* 3, 247–253

Rosen SC, Stamm JS (1972): Transcortical polarization: facilitation of delayed response performance by monkeys. *Exp Neurol* 35, 282–289

Rösler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP (1989): Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett* 100, 347–352

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, Pauri F (2000): Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas „plastic“ reorganisation. *Brain Res*



Brain Res Rev 33, 131–154

Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD (1991): Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. Brain Res 567, 111–119

Roth BJ, Basser PJ (1990): A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. IEEE Trans Biomed Eng 37, 588–597

Ruohonen J: Transcranial Magnetic Stimulation: Modelling and New Techniques. Med. Diss. Espoo 1998

Rush S, Driscoll DA (1968): Current Distribution in the Brain From Surface Electrodes. Anesth Analg 47, 717

Russell MJ, Goodman T, Pierson R, Shepherd S, Wang Q, Groshong B, Wiley DF (2013): Individual differences in transcranial electrical stimulation current density. J Biomed Res 27, 495–508

Schoen I, Fromherz P (2008): Extracellular Stimulation of Mammalian Neurons Through Repetitive Activation of Na<sup>+</sup> Channels by Weak Capacitive Currents on a Silicon Chip. J Neurophysiol 100, 346–357

Schubert M (1997): Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation. Klin Neurophysiol 28, 114–119

Schutter DJLG, Hortensius R (2010): Retinal origin of phosphenes to transcranial alternating current stimulation. Clin Neurophysiol 121, 1080–1084

Semon RW: Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens. Engelmann, Leipzig 1904

Shahid S, Wen P, Ahfock T (2013): Numerical investigation of white matter anisotropic conductivity in defining current distribution under tDCS. *Comput Methods Programs Biomed* 109, 48–64

Shamsi F, Hosseini S, Tahamtan M, Bayat M (2017): Methodology Report: The Impaired Theory of Mind in Autism Spectrum Disorders and the Possible Remediative Role of Transcranial Direct Current Stimulation. *J Adv Med Sci Appl Technol* 3, 175-178–178

Siebner HR, Rothwell J (2003): Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148, 1–16

Simione M, Fregni F, Green JR (2018): The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Jaw Motor Function Is Task Dependent: Speech, Syllable Repetition and Chewing. *Front Hum Neurosci* 12, 83–96

Snowball A, Tachtsidis I, Popescu T, Thompson J, Delazer M, Zamarian L, Zhu T, Cohen Kadosh R (2013): Long-term enhancement of brain function and cognition using cognitive training and brain stimulation. *Curr Biol CB* 23, 987–992

Spencer H: First Principles of a New System of Philosophy. Williams and Norgate, London 1862

Stacey WC, Durand DM (2000): Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons. *J Neurophysiol* 83, 1394–1402

Stein E, Bar-Gad I (2013):  $\beta$  oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Exp Neurol* 245, 52–59

Tanzi E (1893): I fatti e la induzioni nell 'odierna istologia del sistema nervoso. *Riv Sper Fren Med Leg* 19, 419–472

Tavakoli AV, Yun K (2017): Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols. *Front Cell Neurosci* 11, 214–232

Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, Kocagoncu E, Kucuk Z, Kinay D, Yapici Z, Aksu S, Baykan B, Karamursel S (2016): Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis. *Epileptic Disord* 18, 58–66

Teo W-P, Hendy AM, Goodwill AM, Loftus AM (2017): Transcranial Alternating Current Stimulation: A Potential Modulator for Pathological Oscillations in Parkinson's Disease? *Front Neurol* 8, 55–78

Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W (2008): Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation. *J Neurosci* 28, 14147

Thusharika D, Maryam Z, Michael F, F EG, Shapour J (2017): Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurosci* 46, 1968–1990

Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Bron CR, Muller D (1999): LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a

dendrite. *Nature* 402, 421–425

Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC (2001): Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 112, 2138–2145

Tremblay S, Lepage J-F, Latulipe-Loiselle A, Fregni F, Pascual-Leone A, Théoret H (2014): The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimul* 7, 773–783

Truong DQ, Magerowski G, Blackburn GL, Bikson M, Alonso-Alonso M (2013): Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *NeuroImage Clin* 2, 759–766

Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Rushmore RJ (2008): Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions. *Eur J Neurosci* 27, 765–774

Van der Groen O, Wenderoth N (2016): Transcranial Random Noise Stimulation of Visual Cortex: Stochastic Resonance Enhances Central Mechanisms of Perception. *J Neurosci* 36, 5289–5298

Vanneste S, Fregni F, De Ridder D (2013): Head-to-Head Comparison of Transcranial Random Noise Stimulation, Transcranial AC Stimulation, and Transcranial DC Stimulation for Tinnitus. *Front Psychiatry* 4, 105–129

Wagner S, Rampersad SM, Aydin Ü, Vorwerk J, Oostendorp TF, Neuling T, Herrmann CS, Stegeman DF, Wolters CH (2014): Investigation of tDCS volume conduction effects in a highly realistic head model. *J Neural Eng* 11, 016002

Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108, 1–16

Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallett M (1996): Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101, 412–417

Weyh T, Siebner HR: Hirnstimulation - Technische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U (Hrsg.): *Das TMS Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer-Verlag, Berlin 2007, 18–26

World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013) *JAMA* 310, 2191–2194

Yuste R, Bonhoeffer T (2001): Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 24, 1071–1089

Ziemann U, Rothwell JC (2000): I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol* 17, 397–405

## **Danksagung**

Mein Dank gilt meiner Doktormutter, Frau apl. Prof. Dr. A. Antal sowie Prof. Dr. med. W. Paulus für die Vergabe des Themas, die Bereitstellung der Laborräume und der technischen Geräte sowie für die wertvolle Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Vera Moliadze für ihre unermüdliche und unersetzbare fachliche Hilfe und persönliche Unterstützung mit ihrer Geduld und den vielen lieben Worten während der Erarbeitung meiner Dissertation.