Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

Einfluss einer auditiven Aufgabe (Oddball-Task) auf die Modulation der Erregbarkeit des motorischen Kortex durch statische Magnetfelder

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Birte Alex
geboren in Saalfeld (Saale)
2021

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kammer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Lewerenz

Tag der Promotion: 16.12.2022

Teile dieser Dissertation sind erschienen in:

Lorenz, S; Alex, B; Kammer, T: *Ten minutes of transcranial static magnetic field stimulation does not reliably modulate motor cortex excitability.* PLoS One 15: e0233614 (2020), DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233614 [59].

Distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II

1 Einleitung 1

1.1 Transkranielle elektrische Stimulation 1

1.2 Transkranielle Magnetstimulation 2

1.3 Transkranielle statische Magnetfeldstimulation 7

1.4 Hintergrund dieser Arbeit 9

2 Material und Methoden 13

2.1 Probanden 13

2.2 Neuronavigation 14

2.3 Erregbarkeitsmessung des motorischen Kortex 17

2.4 Statische Magnetfeldstimulation 18

2.5 Auditiver Oddball-Task 18

2.6 Ablauf des Experimentes 19

2.7 Datenanalyse 20

3 Ergebnisse 22

3.1 Reliabilität der Parameter 22

3.2 Effekt der tSMS in Abhängigkeit vom Oddball-Task 25

3.3 Zusätzliche Analysen 29

4 Diskussion 33

5 Zusammenfassung 41

6 Literaturverzeichnis 43

7 Anhang 52

8 Danksagung 59

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
APB	Musculus abductor pollicis brevis
cTBS	Kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (continuous Theta-Burst-Stimulation)
EMG	Elektromyografie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
FDI	Musculus interosseus dorsalis I (first dorsal interosseus)
iTBS	Intermittierende Theta-Burst-Stimulation
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomografie
MSO	Maximalleistung des Stimulators (maximum stimulator output)
NIBS	Nicht-invasive Gehirnstimulation (non invasive brain stimulation)
rmANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measurement analysis of variance)
RMT	Motorschwelle in Ruhe (resting motor threshold)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMF	Statisches Magnetfeld
SSEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
tACS	Transkranielle Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation)
TBS	Theta-Burst-Stimulation

tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
tSMS	Transkranielle statische Magnetfeldstimulation
VAS	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

Das menschliche Gehirn ist ein sehr komplexes Organ, das bis heute in vielen Bereichen nur teilweise bis gar nicht erforscht ist. In den letzten Jahrzehnten wurde viel an Methoden zur Stimulation von neuronalem Gewebe geforscht, besonders an den nicht-invasiven Stimulationsverfahren (non invasive brain stimulation, NIBS). Hier gibt es einige Methoden, die sich bereits als gängige Stimulationsverfahren in Forschung und Klinik etabliert haben. Dazu gehören die transkranielle elektrische Stimulation (TES) mit der transkraniellen Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) und der transkraniellen Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation, tACS) als Unterformen und die transkranielle Magnetstimulation (TMS) mit ihren verschiedenen Anwendungsformen (siehe Kapitel 1.1.2). Inzwischen gibt es außerdem die Möglichkeit der Stimulation von Nervengewebe mit einem statischen Magneten, die sogenannte transkranielle statische Magnetfeldstimulation (tSMS). Nach ersten Anwendungsversuchen an tierischem Gewebe (siehe Kapitel 1.2) waren Oliviero et al. die ersten, die erfolgreiche Experimente mit tSMS zur Modulation der Erregbarkeit des menschlichen Gehirns durchführten [71]. Nachdem eine Vorgängerstudie der vorliegenden Arbeit deren Ergebnisse nicht replizieren konnte [55], stellte sich die Frage, ob Unterschiede in der Durchführung der Studien ausschlaggebend sein könnten für die verschiedenen Ergebnisse (siehe Kapitel 1.4). Mit dieser Frage befasst sich die vorliegende Arbeit und verbindet somit die Forschung an tSMS mit dem Thema der Variabilität der Erregbarkeit des motorischen Kortex und ihren Ursachen. Zunächst erfolgt ein Überblick über die Möglichkeiten der nicht-invasiven Untersuchung bzw. Stimulation des Gehirns.

1.1 Transkranielle elektrische Stimulation

Erste Ansätze für die elektrische Reizung von neuronalem Gewebe gab es in der Tierforschung. Patton und Amassian lösten bei der elektrischen Stimulation des motorischen Kortex mit Erzeugung von Muskelzuckungen Salven von deszendierenden Pulsen in den kortikospinalen Bahnen aus [76]. Beim Menschen war die gezielte

Stimulation von Nervengewebe zunächst nur am offenen Schädel möglich [41], [58], [74]. Im Jahr 1980 konnten erste erfolgreiche elektrische Stimulationen am motorischen Kortex durch den Schädel hindurch durchgeführt werden [66]. Mit zwei auf der Kopfhaut platzierten Elektroden, einer über dem motorischen Armareal und eine 4 cm darüber, konnten Zuckungen der kontralateralen Armmuskulatur im Elektromyogramm (EMG) als motorisch evozierte Potentiale (MEP) aufgezeichnet werden. Dies erwies sich jedoch als recht schmerzhafte und unangenehme Methode, da der Stromfluss auch zu schmerzhaften Kontraktionen der Kopfhautmuskulatur führte [66]. Heute wird die TES in der beschriebenen Form deswegen noch für wenige gezielte Fragestellungen eingesetzt (siehe [86]). Weitere gebräuchliche TES Methoden sind tDCS und tACS. Hierbei wird zur Modulierung kortikaler Erregbarkeit Gleichstrom (bei tDCS) bzw. Wechselstrom (bei tACS) über auf der Kopfhaut angebrachte Elektroden appliziert [4], [68]. Die applizierten Ströme sind dabei wesentlich kleiner als bei der oben beschriebenen TES und führen nicht zu einer direkten Stimulation der Neurone. Durch die tDCS bzw. tACS kann eine vorübergehende Erregbarkeitsveränderung des motorischen Kortex induziert werden. Ausschlaggebend für den Effekt ist neben der Platzierung der Elektroden und der Stromintensität vor allem die Polarität. Dabei führt anodale tDCS zu einer Erhöhung und kathodale tDCS zu einer Verringerung der Erregbarkeit [68].

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS ist eine der wichtigsten NIBS-Methoden, die sich aus der TES als deutlich komfortablere Methode weiterentwickelt hat. Der erste Magnetstimulator entstand im Jahr 1985 [6]. Hier erfolgt ebenfalls eine elektrische Reizung von Nervenzellen des Gehirns, verantwortlich für die Reizung ist allerdings ein elektrisches Feld, das durch alternierende Magnetfelder ausgelöst wird. Die Stärke des elektrischen Felds ist dabei abhängig von der Änderungsgeschwindigkeit des magnetischen Feldes [9]. Dieses Magnetfeld wird durch eine stromdurchflossene Spule erzeugt. Die TMS hat sich in den letzten Jahrzehnten als wichtige Methode sowohl in der Diagnostik und Therapie neurologischer und psychiatrischer Symptome bzw. Krankheiten (Überblick bei [86]) als auch in der Forschung in den Gebieten der Neurologie, Neurophysiologie und Neuropsychologie etabliert [54], [83], [85].

1.2.1 Grundlagen der TMS

Die Funktion der TMS basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. In jedem stromdurchflossenen Leiter wird ein magnetisches Feld erzeugt. Bei der TMS wird in einer elektromagnetischen Spule durch Stromfluss ein magnetisches Feld erzeugt. Durch zeitliche Veränderung dieses Feldes werden elektrische Ströme senkrecht zum Magnetfeld ausgelöst. Wird die Spule tangential zur Kopfoberfläche an den Kopf gehalten, so ist die Ausrichtung des induzierten elektrischen Feldes parallel zur Spule und zur Kopfoberfläche [93]. Die Neurone, die dabei bevorzugt erregt werden, sind jene, deren Axone in horizontaler Richtung verlaufen. Dazu gehören vor allem subkortikale Axone der weißen Substanz und intrakortikal horizontal projizierende Neurone [3], [60], [67]. Aufgrund der Abschwächung des magnetischen Feldes mit zunehmender Entfernung von der Spule, und damit auch der Abschwächung des induzierten elektrischen Feldes werden durch die TMS eher kortikale Areale stimuliert, während tiefe Hirnstrukturen nicht erreicht werden [39], [93], [100]. Je nach Lage des Axons und der Richtung des induzierten elektrischen Feldes zueinander wird das Axon entweder de- oder hyperpolarisiert. Aus der Summe der stimulierten Axone ergibt sich schließlich das Ausmaß der anschließend über deszendierende Bahnen weitergeleiteten Erregung [49].

Ausschlaggebend für die Effekte der TMS auf das Gehirn ist unter anderem die Stimulationsintensität. Diese wird in % MSO (maximum stimulator output), also dem Anteil der maximalen Stimulationsintensität des Stimulators, angegeben. Die maximale Intensität variiert je nach Bauart des Stimulators, weswegen ein direkter Vergleich der Intensitäten unterschiedlicher Stimulatoren nicht möglich ist.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Spule, mit der die TMS-Pulse abgegeben werden. Hier gibt es viele verschiedene Varianten [21]. Die beiden wichtigsten sind die Rundspule und die Doppelspule oder auch achtförmige (figure-of-eight) Spule. Sie unterscheiden sich hauptsächlich darin, wie präzise ein Areal damit stimuliert werden kann. In der Rundspule befindet sich ein schneckenförmig gewundener Leiter, durch den Strom fließt. Die maximale Feldstärke des induzierten elektrischen Feldes liegt in einem Ring um das Zentrum der Spule herum, im Zentrum selbst und außerhalb des Ringes ist die Feldstärke gleich Null (siehe Abb. 1). Das bei Abgabe eines Pulses stimulierte Nervengewebe liegt also unterhalb dieses Ringes, während unterhalb des Zentrums der Spule kein Gewebe stimuliert wird. Die achtförmige Spule sieht aus wie zwei nebeneinander liegende Rundspulen und enthält zwei gewundene, nebeneinander liegende und elektrisch

gekoppelte Leiter. Ihre induzierten elektrischen Felder summieren sich in der Mitte, sodass hier das Maximum der Feldstärke erreicht wird. Dies ermöglicht eine fokalere Stimulation als mit der Rundspule [49].

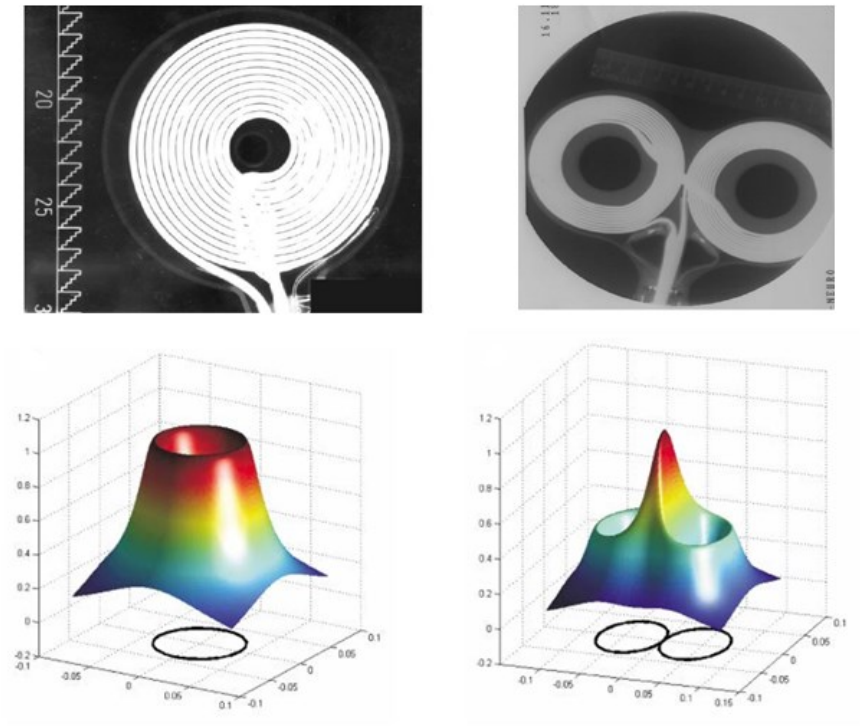

Abbildung 1: ***Darstellung der unterschiedlichen Spulen und deren Feldstärken.*** *Die oberen Bilder zeigen Röntgenbilder einer Rund- und einer Doppelspule. In den Grafiken darunter ist die jeweilige Verteilung der elektrischen Feldstärke der Spule in einer Ebene parallel zur Spule mit 1 cm Abstand dargestellt. Abbildung modifiziert aus Kammer & Thielscher 2003 [49] mit freundlicher Genehmigung vom Georg Thieme Verlag*

1.2.2 Formen der TMS

Grundsätzlich lassen sich TMS-Pulse in monophasisch und biphasisch unterteilen. Bei Abgabe eines TMS-Pulses fließt Strom vom Kondensator in die Spule, in der ein magnetisches Feld erzeugt wird. Die Ladung fließt zurück in den Kondensator, der jetzt wieder mit umgekehrter Polarität geladen ist, und anschließend wieder in die Spule. Dadurch entsteht eine sinusförmige Schwingung. Wird diese nach der ersten Periode unterbrochen, so entsteht ein biphasischer Puls. Bei monophasischen Pulsen fließt der Strom jedoch nicht zurück in den Kondensator, sondern wird nach einer Viertelschwingung abgeleitet. Im Gegensatz zu den biphasischen Pulsen verändern sie ihre

Polarität also nicht. Der Vorteil biphasischer Pulse ist, dass nach Gabe eines Pulses sehr schnell ein weiterer abgegeben werden kann, da die Energie in den Kondensator zurückfließt [49]. Dies begünstigt den Einsatz biphasischer Pulse bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS, siehe unten). Außerdem benötigen monophasische Pulse eine höhere Stimulationsintensität als biphasische, um den gleichen Effekt auszulösen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei monophasischen Pulsen lediglich ein initiales Maximum an Stromfluss für die Generierung eines Pulses verantwortlich ist, bei biphasischen ist es die Kombination aus einer ersten und einer zweiten Halbwelle [16], [49]. Interessiert man sich jedoch gezielt für Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex, empfiehlt sich dennoch die Verwendung monophasischer Pulse, da hier durch eine homogenere Stimulation die Physiologie sauberer abgebildet werden kann [86].

Einzelpuls-TMS

Die einfachste Form der TMS ist die Einzelpuls-TMS. Sie erfolgt durch die Abgabe einzelner Pulse, deren Abstand mindestens vier Sekunden betragen sollte, um Summierungseffekte zu vermeiden. Ein Puls löst eine kurze, deszendierende Erregungswelle in den stimulierten Neuronen aus. Nach der Depolarisation erholen sich diese wieder und sind nach der Refraktärzeit wieder vollständig erregbar [67], [97]. Je nach stimuliertem Gehirnareal können verschiedene Phänomene ausgelöst werden. Wird der motorische Kortex stimuliert, löst dies Erregungswellen im kortikospinalen Trakt aus und es können Muskelzuckungen der dem stimulierten Gehirnareal entsprechenden Muskelgruppen festgestellt werden [2], [6]. Diese lassen sich mithilfe eines EMG als MEP ableiten (siehe Kapitel 1.2.3). Bei der Stimulation des okzipitalen Kortex treten kurzzeitige Irritationen im visuellen System auf, was zur Wahrnehmung kurzer Lichtblitze, sogenannter Phosphene führt [6], [63]. Zum Einsatz kommt dies vor allem bei der Erforschung der Organisation des visuellen Kortex [48], [50].

Doppelpuls-TMS

Das Prinzip der Doppelpuls- oder auch Paired-pulse-TMS beruht auf der Kombination zweier Stimuli mit dem Ziel der kurzzeitigen intrakortikalen Inhibition [57] oder

Fazilitation [94]. Auf den motorischen Kortex bezogen bedeutet dies eine Verringerung bzw. Erhöhung der MEP-Amplitude des zweiten überschwelligen Pulses durch die vorherige Abgabe eines konditionierenden unterschwelligen Pulses. Ob eine Inhibition oder Fazilitation auftritt, ist dabei abhängig von dem Zeitintervall zwischen den Stimuli [94]. Die Paired-pulse-TMS kommt vor allem zur Erforschung der durch TMS stimulierten intrakortikalen motorischen Netzwerke zum Einsatz [23].

Repetitive TMS

Unter der repetitiven TMS (rTMS) versteht man die Abgabe mehrerer Einzelpulse kurz hintereinander. Dies dient dazu, die Erregbarkeit des stimulierten Kortexareals über den Zeitraum der Stimulation hinaus zu modulieren. Abhängig vom Stimulationsprotokoll kann die rTMS einen inhibierenden oder fazilitierenden Effekt auf den Kortex haben. Es gibt eine Vielzahl an rTMS-Protokollen, wobei die konventionelle rTMS aus einer kontinuierlichen Pulsabgabe mit regelmäßigen Abständen besteht. Dabei ist die Frequenz ausschlaggebend für die Richtung der Änderung der Erregbarkeit. Stimulation mit niedriger Frequenz (sog. low-frequency stimulation, ≤1 Hz) erzeugt inhibitorische Effekte [13], während die Stimulation mit höheren Frequenzen (high-frequency stimulation, ≥3 Hz) exzitatorische Effekte erzeugt [75]. Die Theta-Burst-Stimulation (TBS) ist eine weitere Art der rTMS, bei der die Reize in Form von wiederkehrenden Salven abgegeben werden. Dies kann kontinuierlich (cTBS) oder intermittierend (iTBS) sein [42]. Die rTMS kommt heute vor allem in der Forschung am Gehirn und in der Therapie neurologischer und psychiatrischer Krankheiten zum Einsatz. Durch die Möglichkeit der Modulierung der Aktivität bestimmter Kortexareale gesunder Probanden lassen sich Rückschlüsse auf deren Funktion ziehen [5], [10], [40]. Klinisch ist die rTMS bereits eine etablierte Therapie einiger Erkrankungen wie Depressionen [27], [101] oder Schizophrenie [78], [89].

1.2.3 Motorisch evozierte Potentiale

Die bei der vorliegenden Arbeit verwendete Art der TMS sind monophasische Einzelpulse zur Generierung von MEP. Diese werden durch Reizung des primären motorischen Kortex (Gyrus praecentralis) mit der Spule ausgelöst. Wie bei der TES wird dabei in den kortikospinalen Axonen eine Serie von Aktionspotentialen und damit eine absteigende

Erregungswelle generiert. Es entsteht ein erster Impuls, der durch direkte Stimulation des kortikospinalen Neurons ausgelöst wird, die sogenannte D-Welle (direkte Welle). Darauf folgen I-Wellen (indirekte Wellen). Diese entstehen durch eine transsynaptische Aktivierung der Pyramidenzellen durch vom TMS-Puls stimulierte Interneurone. Bei der TMS überwiegt dabei die Auslösung der I-Wellen, bei der TES die der D-Welle [22], [76], [102].

Die deszendierenden Erregungswellen lösen in den spinalen Motoneuronen exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) aus, die sich zu einem Aktionspotential aufsummieren können, das schließlich über den peripheren Nerv zum Zielmuskel geleitet wird. Die Muskelantwort kann im EMG als MEP aufgezeichnet werden, dessen Amplitude sich aus dem Summenaktionspotential der durch den TMS-Puls erregten Muskelfasern ergibt [93].

Für kortikale Erregbarkeitsmessungen wird meistens das primäre motorische Handareal stimuliert, da dies mit der Spule gut zu erreichen ist und die Potentiale an der Hand gut abzuleiten sind. Die Umschaltung der Neurone zur Innervation der Handmuskeln erfolgt im kontralateralen Vorderhorn des zervikalen Rückenmarks. Die beiden Muskeln, die bevorzugt zur Ableitung der Potentiale verwendet werden, sind der Musculus abductor pollicis brevis (APB) und der Musculus interosseus dorsalis I (first dorsal interosseus, FDI). Ein etabliertes Verfahren zur Messung der Erregbarkeit des motorischen Kortex ist die Messung der Motorschwelle in Ruhe (resting motor threshold, RMT). Dies ist die Stimulationsintensität, die eine minimale Kontraktion des Zielmuskels hervorruft. Die RMT wird ermittelt, indem mit einer Intensität 10 Pulse abgegeben werden. Die niedrigste Intensität, die MEP-Amplituden von mindestens 50 μV bei 5 der 10 Pulse auslöst, wird als RMT definiert [84].

1.3 Transkranielle statische Magnetfeldstimulation

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Gruppen an einer weiteren Methode zur Modulation der Erregbarkeit des Gehirns geforscht, der transkraniellen statischen Magnetfeldstimulation (tSMS). Zuerst wurde bei mehreren Tieren eine Modulierbarkeit verschiedener Organsysteme unter dem Einfluss statischer Magnetfelder (SMF) von moderater Stärke (1 mT bis 1 T) beobachtet [17], [81]. Dies ist möglicherweise damit zu

erklären, dass Membranphospholipide diamagnetische anisotropische Eigenschaften aufweisen. Daher kann die Anordnung der Lipide unter Einfluss eines SMF verändert werden, was zu einer Deformation der Ionenkanäle innerhalb der Membran führt. Somit verändert sich auch der Calciumionenfluss, was ausschlaggebend ist für den Effekt des SMF. Dieser äußerte sich bei Coots et al. [17] in einer Verringerung der Amplituden evozierter Potentiale am Rückenmark ausgewachsener Meerschweinchen [17]. Da diese Beobachtungen vor allem an neuronalem Gewebe sehr vielversprechend waren [53], [80], ergab sich die Frage, ob ein statisches magnetisches Feld auch an menschlichem neuronalem Gewebe modulatorische Effekte hervorrufen kann. Daraufhin gab es einige Studien, die eine hemmende Wirkung von tSMS auf die Erregbarkeit verschiedener Kortexareale am Menschen feststellen konnten. Oliviero et al. waren die ersten, die nach Applikation von tSMS am motorischen Kortex eine Abnahme der MEP-Amplituden beobachteten [71]. In Nachfolgestudien ließen sich diese Ergebnisse replizieren [24], [69], [91]. Außerdem erfolgten Studien zur Stimulation weiterer Kortexareale mit statischen Magnetfeldern. Kirimoto et al. beobachteten eine Reduktion somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) nach Stimulation des somatosensorischen Kortex mit einem statischen Magneten [52]. Auch durch Stimulation des visuellen Kortex konnten Veränderungen, wie ein erhöhter Alpha-Rhythmus im Elektroenzephalogramm [34] oder das Auftreten reversibler visueller Defizite bei Katzen und Affen [1] festgestellt werden. In einer weiteren Studie wurde nach Anwendung von tSMS über dem Cerebellum ein verringerter inhibitorischer Effekt des Cerebellums auf Groß- und Zwischenhirn beobachtet [65]. Vor kurzem erst wurde eine neue Studie veröffentlicht, die eine Modulierung auditorisch evozierter Potentiale nach Stimulierung des linken auditorischen Kortex des Temporallappens [38] beschreibt. Eine Studie zur Sicherheit der tSMS ergab außerdem keinen Hinweis auf Schäden an neuronalem Gewebe nach Applikation [72]. Diese Studien stellen die tSMS als eine vielversprechende neue Methode zur Beeinflussung der Erregbarkeit des Gehirns dar. Daraus ergibt sich der Anlass, die Forschung an diesem Thema auszubauen, um weitere Kenntnisse über die Wirkung von tSMS zu erlangen.

1.4 Hintergrund dieser Arbeit

Im Jahr 2011 wurde die erste Studie mit Forschungsergebnissen über tSMS am menschlichen Gehirn veröffentlicht [71]. Oliviero et al. beschrieben, dass nach der Applikation eines statischen magnetischen Feldes am motorischen Kortex dessen Erregbarkeit herabgesetzt war. Dies wurde anhand von vier verschiedenen Experimenten untersucht. Im ersten Experiment wurden ein großer Dauermagnet (45x30mm, 360g, maximale Kraft 765N) und ein kleiner Dauermagnet (30x15mm, 81g, maximale Kraft 225N) mit ihrem Nord- und Südpol für jeweils 10 Minuten über dem Gyrus praecentralis an den Kopf der Probanden gehalten und MEP des FDI zur Erregbarkeitsmessung mittels TMS-Einzelpulsen generiert und abgeleitet. Im gleichen Experiment erfolgte außerdem eine Sitzung mit Austausch des Magneten gegen einen nicht-magnetischen Metallzylinder (sham-Stimulation). Das zweite Experiment wurde zur Replikation der in Experiment 1 beobachteten Ergebnisse (Reduktion der MEP-Amplituden nach tSMS) durchgeführt. Dies erfolgte in randomisierter kontrollierter Form mit Doppelverblindung. Aufgrund der Ergebnisse aus Experiment 1 wurden nur der Südpol des großen Magneten und der nicht-magnetische Metallzylinder verwendet. Die tSMS-Applikationsdauer betrug wieder 10 Minuten und MEP des FDI sowie RMT wurden vorher und nachher gemessen. In Experiment 3 wurde durch die Variation der Applikation der tSMS zwischen 1, 5 und 10 Minuten der Einfluss der tSMS-Dauer auf den modulatorischen Effekt am motorischen Kortex untersucht. Der Ablauf jeder Sitzung war hier dem aus Experiment 2 identisch, die Sitzungen unterschieden sich nur in der Dauer der tSMS-Applikation. Verwendet wurde dafür wieder der Südpol des großen Magneten. Experiment 4 diente zum Ausschluss der Herkunft der tSMS-Effekte aus außerkortikalen Regionen, wie der kortikospinalen Axone oder dem Rückenmark. Hierfür wurde vor und nach der tSMS die Höhe der MEP-Amplituden mittels TES bestimmt. Die Studie ergab eine Reduktion der MEP-Amplituden sechs Minuten nach tSMS, nicht jedoch nach Stimulation mit dem nicht-magnetischen Metallzylinder und nur nach einer tSMS-Dauer von 10 Minuten. Außerdem konnte kein Effekt auf kortikospinale und spinale Strukturen beobachtet werden. Insgesamt lassen die Ergebnisse der Studie einen hemmenden Effekt transkranieller statischer Magnetfeldstimulation auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex vermuten [71].

Eine Nachfolgestudie zeigte ebenfalls eine reduzierte Erregbarkeit des motorischen Kortex nach der Applikation von tSMS für 15 Minuten [91]. Auch hier wurde eine randomisierte

kontrollierte Studie mit Doppelverblindung unter Verwendung eines starken Dauermagneten (45x30mm, 360g, maximale Kraft 628N) und eines identisch aussehenden, nicht-magnetischen Metallzylinders durchgeführt.

Die tSMS bietet also Potential, sich als weitere nichtinvasive Neurostimulationsmethode zu etablieren. Es gibt bereits einige etablierte Verfahren zur Modulation der Erregbarkeit der Gehirnrinde, wie die rTMS [8], [13], [36] oder die tDCS [32], [68], [92], die klinisch zum Einsatz kommen. Diese können jedoch sehr unangenehm für die Probanden bzw. Patienten sein und bringen einige mögliche Nebenwirkungen mit sich [77], [98]. Deshalb wäre die tSMS, wenn sie so funktioniert wie in o.g. Studien angegeben, eine weitere mögliche NIBS-Methode, die angenehmer ist für Patienten und weniger Nebenwirkungen mit sich bringt. Zudem benötigt sie weniger apparativen Aufwand und ist schlussendlich auch billiger. Daher nahmen sich Kufner et al. [55] zum Ziel, die Ergebnisse von Oliviero et al. [71] in einer Replikationsstudie zu evaluieren. Diese bestand aus 3 Experimenten. Beim ersten Experiment erfolgte die tSMS über dem primär motorischen Kortex mit dem Nordpol eines starken Dauermagneten für 15 Minuten. Zur Messung der Erregbarkeit wurden MEP des FDI aufgezeichnet, die durch biphasische TMS-Einzelpulse ausgelöst wurden. Experiment 2 lehnte vom Aufbau her am zweiten Experiment von Oliviero et al. [71] an, weshalb ausschließlich der Südpol des Magneten und eine tSMS Dauer von 10 Minuten Anwendung fanden. TSMS erfolgte wieder über dem primär motorischen Kortex und MEP des FDI wurden mit monophasischen TMS-Einzelpulsen generiert. In diesem Experiment kam jedoch außerdem ein dem Magneten nach außen hin identischer Stahlzylinder ohne magnetische Wirkung zum Einsatz. Das Experiment verlief als randomisierte kontrollierte Studie mit Doppelverblindung, wobei jeder Proband an 2 Sitzungen, einmal mit echtem Magneten und einmal mit unechtem Magneten, teilnahm. Das dritte Experiment befasste sich mit der tSMS des somatosensorischen Kortex als Replikationsversuch der Studie von Kirimoto et al. [52]. Hier wurde der Südpol des Magneten beidseits direkt okzipital hinter den motorischen Hotspot an den Kopf gehalten. Unmittelbar dahinter befand sich die Ableitungselektrode, von der die SSEP abgeleitet wurden. Diese wurden durch Stimulation des Nervus medianus beidseits mit gepaarten Doppelpulsen ausgelöst. In dieser Studie konnte bei keinem der drei Experimente eine signifikante Verminderung der MEP bzw. SSEP nach tSMS beobachtet werden [55]. Somit konnte kein Einfluss der tSMS auf die Erregbarkeit des motorischen und somatosensorischen Kortex nachgewiesen werden, was wiederum im Kontrast zu den Ergebnissen der o. g. Studien steht.

Die Studien von Kufner et al. [55] und Oliviero et al. [71] wurden unter sehr ähnlichen Bedingungen durchgeführt. Ein Unterschied zwischen den Studien war die Verwendung eines auditiven Oddball-Tasks während der tSMS bei Kufner et al. [55]. Dieser wurde angewendet, um die Probanden wach zu halten und die kognitive Aktivität auf einem ähnlichen Niveau zu halten. Nach Veröffentlichung der Studie [55] wurde die Verwendung des Oddball-Tasks als mögliche Ursache für das Ausbleiben eines tSMS-Effektes vorgeschlagen [29]. Dies sei damit zu erklären, dass individuelle Gewohnheiten des Menschen, mit den Fingern zu zählen, einige Gehirnareale aktivieren, unter anderem auch den motorischen Kortex [96]. Eine hohe Aufmerksamkeitsbelastung und Aktivierung des motorischen Kortex während der Stimulation des Gehirns seien außerdem stets Faktoren, die die Plastizität des motorischen Kortex beeinträchtigen können [4], [43], [47].

Gegen die Theorie von Foffani & Dileone [29] spricht, dass eine Aktivierung des motorischen Kortex beim Zählen zwar durchaus wahrscheinlich ist, jedoch hauptsächlich beim Zählen von Zahlen bis 10 erfolgt [25], [28]. Die Zahlen, die die Probanden bei Kufner et al. [55] zählen mussten, waren jedoch weitaus höher (mindestens 25). Die Studie von Floel et al. [28] macht außerdem Aussagen über den Einfluss von Sprache auf den motorischen Kortex, dessen Erregbarkeit sich durch sprachliche Aufgaben (sowohl Sprachverständnis als auch –wiedergabe) erhöhen lassen kann. Beim Zählen von Wörterpaaren, das dem Oddball-Task am nächsten kommt, war dies jedoch nicht der Fall. Domahs et al. [25] beobachteten in einer Studie mit Messung der Erregbarkeit des motorischen Kortex durch MEP außerdem eine Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Handareals beim lauten Lesen, jedoch nicht beim lauten Sprechen oder leisen Lesen. Zudem hatten Kufner et al. [55] mit der Verwendung des Oddball-Tasks die Intention, die Aufmerksamkeit und die zerebrale Aktivität unter Kontrolle zu halten, da dies wichtig ist für Experimente mit Plastizitätsinduktion [103]. Der Oddball-Task sollte die Probanden außerdem wachhalten, da diese erfahrungsgemäß bei längeren Experimenten zum Einschlafen neigen, was eine Abnahme der Erregbarkeit des motorischen Kortex zur Folge haben kann [35], [62].

Da es nun einige Argumente gab, die sowohl für als auch gegen die Theorie von Foffani & Dileone [29] sprachen [56], wurde ein direkter Vergleich der Studie von Kufner et al. [55] mit und ohne Oddball-Task notwendig.

Ziel dieser Arbeit war es nun, den Einfluss des auditiven Oddball-Tasks auf den modulierenden Effekt der tSMS auf den motorischen Kortex zu untersuchen. Dabei wurde

in einem within-subject Design der direkte Vergleich zwischen dem Versuch mit und ohne Oddball-Task hergestellt. Außerdem diente die Studie als weitere Replikationsstudie zur Wirkung von statischen Magnetfeldern auf den motorischen Kortex.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte per Aushang an der Universität Ulm (siehe Abb. 12, Abschnitt 7.1). Gesucht wurden Rechtshänder im Alter von 18 bis 30 Jahren. Die Ausschlusskriterien waren Schrittmacher jeglicher Art, vorangegangene Operationen am Gehirn, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Metallimplantate im Kopf, schwere oder chronische körperliche Erkrankungen und Schwangerschaft.

Vor Beginn der ersten Sitzung wurde jeder Proband mündlich und schriftlich über den Versuchsablauf und mögliche Risiken aufgeklärt und gab daraufhin seine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Abb. 13, Abschnitt 7.2). Alle Probanden wurden anhand einer modifizierten Version des Edinburgh Inventory Scale Fragebogens [70] auf Rechtshändigkeit überprüft (siehe Abb. 14, Abschnitt 7.3). Betrug der Wert 0,66 oder mehr, galt der Proband als Rechtshänder und konnte eingeschlossen werden. Der Durchführung der Studie wurde mit einem positiven Votum der Ethikkommission der Universität Ulm zugestimmt (Nr. 231/17).

Insgesamt wurden 24 Probanden (davon 11 männlich, Durchschnittsalter 22,3 ± 2,5 Jahre) rekrutiert, wovon der Großteil aus Studierenden an der Universität Ulm bestand. In 4 Fällen konnte die Studie nicht zu Ende geführt werden. Zwei Teilnehmer brachen ab, da sie die TMS Pulse als zu unangenehm empfanden. Bei einem weiteren Teilnehmer musste die Sitzung vorzeitig abgebrochen werden, da keine Steigerung der MEP Amplituden bei stetiger Erhöhung der Intensität bis auf 66% des MSO zu sehen war. Eine weitere Sitzung musste aufgrund technischer Probleme des MP3-Players, über den der Oddball-Task abgespielt wurde, abgebrochen werden. Die komplette Studie wurde also an 20 gesunden Probanden (davon 10 männlich, Durchschnittsalter 22,6 ± 2,5 Jahre) durchgeführt. Im Aufklärungsgespräch wurden alle o. g. Ausschlusskriterien von allen Probanden verneint. Des Weiteren wurde jeder Proband über die Risiken von TMS in Kombination mit Drogenkonsum informiert. Die Teilnahme der Probanden wurde mit jeweils 30€ Aufwandsentschädigung vergütet.

2.2 Neuronavigation

Zur Aufrechterhaltung der Spulenposition während der Messung und zum Wiederfinden des Hotspots in der zweiten Sitzung wurde ein Neuronavigationssystem (PowerMAG View!, MAG & more, München, Deutschland) verwendet. Dazu gehörten neben der Software ein Kopf-Tool, welches mit Hilfe eines Gummibandes am Kopf des Probanden angelegt wurde, und ein Spulen-Tool, welches an die für die Messung verwendete Spule angebracht wurde. Beide Tools wurden während der gesamten Messung in ihrer Position am Kopf bzw. an der Spule nicht verändert. Die Anbringung der Tools an Kopf und Spule ist in Abb. 2 dargestellt. Des Weiteren wurde ein Pointer genutzt, um Spule und Kopf in die Neuronavigation einzumessen. Vor dem Probanden wurde eine Infrarotkamera platziert, die anhand der Reflektoren, die an den Tools und am Pointer befestigt waren, die Positionen von Kopf und Spule bestimmen konnte.

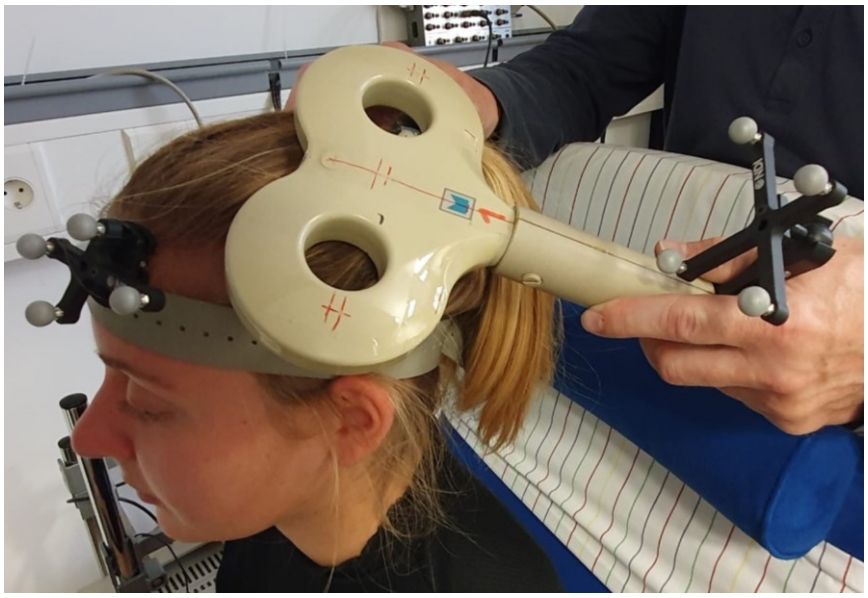

Abbildung 2: ***Kopf und Spule mit angebrachten Tools der Neuronavigation.*** *Zu sehen ist der Kopf eines Probanden während des Experimentes und die Magnetspule, die über dem motorischen Hotspot an den Kopf gehalten wird. Die am Griff der Spule und am Kopf des Probanden befestigten Tools der Neuronavigation sind so ausgerichtet, dass sie von der vor dem Probanden platzierten Infrarotkamera erkannt werden können. Die roten Markierungen auf der Spule dienen der Einmessung in die Neuronavigation. Eigene Aufnahme*

Zuerst musste der Proband in das System eingemessen werden. Hierfür wird normalerweise ein MRT-Bild des Kopfes benötigt. Da für die von uns gewählte Art, den motorischen Hotspot zu bestimmen, kein MRT des Gehirns erforderlich war, wurde vor Beginn der Studie das MR-Bild eines Kopfmodells aus Glas in die Neuronavigation eingespielt, welches für jeden Probanden verwendet werden konnte. Im nächsten Schritt wurden von jedem Probanden von der Navigationssoftware vorgegebene Bezugspunkte (Fiducials) eingespeichert. Sie befinden sich am tiefsten Punkt des Nasenbeins und am linken und rechten Ohr, jeweils oberhalb des Tragus. Sie wurden einmalig am eingespielten Modell des Kopfes per Mausklick definiert und unter Verwendung des Pointers am Kopf des Probanden zu Beginn jeder Sitzung im System eingespeichert. Auch die Spule wurde durch Zeigen des Pointers auf festgelegte Punkte eingemessen. So konnten die Positionen von Kopf und Spule zueinander berechnet werden. Um die gleiche Platzierung in beiden Sitzungen sicherzustellen, wurden nach dem Einmessen in der ersten Sitzung Screenshots mit Sicht auf die Lage der Fiducials des Glaskopfes und des entsprechenden Probanden zueinander erstellt (siehe Abb. 3). In der zweiten Sitzung wurde nach dem Einmessen diese Lage mit dem Screenshot verglichen. Stimmten sie nicht überein, so wurde der Kopf des Probanden neu eingemessen.

Kopf und Spule wurden in einem Koordinatensystem mit 3 Achsen dargestellt. Spulenpositionen konnten als sogenannte Targetpoints gespeichert werden. Auf dem Bildschirm der Navigation wurden neben der Darstellung des Kopfes und der Spule 4 Parameter angezeigt, die die Abweichung der aktuellen Spulenposition von der des angesteuerten Targetpoints beschrieben. Mithilfe der bildlichen Darstellung und der Parameter konnte also während der Messung die Spulenposition stets visuell kontrolliert und eventuell korrigiert werden. Targetpoints konnten nach erneutem Einmessen in der zweiten Sitzung aufgerufen und angesteuert werden. Abb. 4 zeigt die Darstellung von Kopf und Spule in der Neuronavigation.

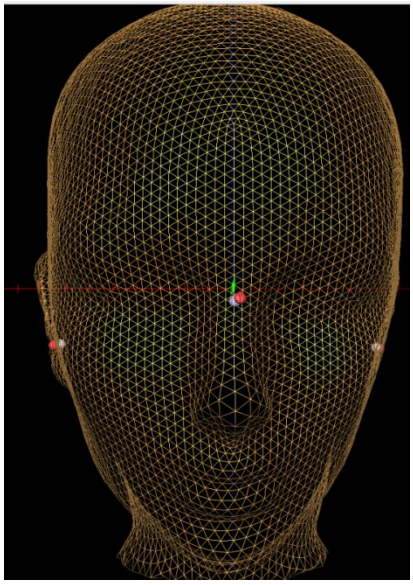

Abbildung 3: ***Darstellung des in die Navigation eingemessenen Glaskopfes.*** *Rote, blaue und grüne Linie sind die Achsen des Koordinatensystems der Neuronavigation. Die weißen Punkte entsprechen den festgelegten Fiducials des Glaskopfmodells, die roten Punkte denen des eingemessenen Probanden. Screenshot vom Programm PowerMAG View!, MAG & more, München, Deutschland*

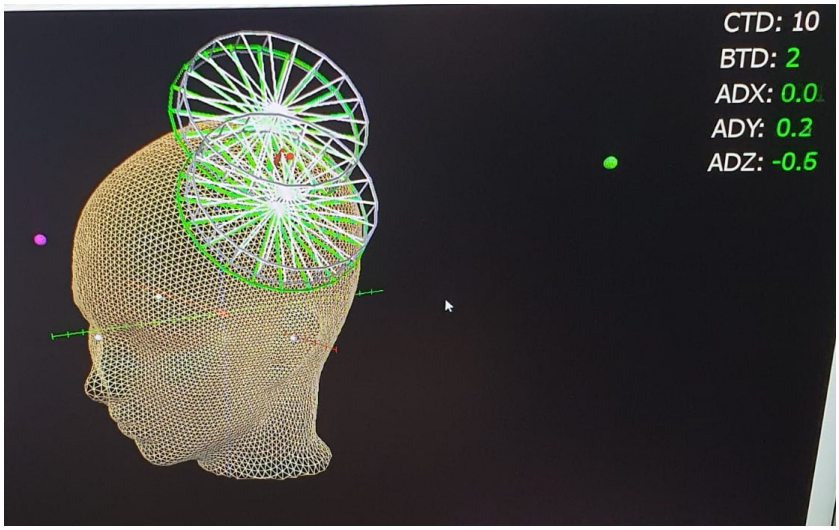

Abbildung 4: ***Darstellung der Neuronavigation während der Messung.*** *Zu sehen ist das Modell des in der Neuronavigation eingemessenen Glaskopfes. Die weißen Punkte entsprechen den festgelegten Fiducials des Glaskopfmodelles. Der violette Punkt zeigt die Position des von der Kamera erkannten Kopf-Tools, der grüne Punkt die des Spulen-Tools. Das grüne Spulenmuster über dem Kopf zeigt die Position der zuvor eingespeicherten Spulenposition. Das weiße dreidimensionale Muster darüber stellt die aktuelle Position der Spule dar. Anhand der Koordinaten auf der rechten Bildseite lässt sich die Abweichung der aktuellen Spulenposition zur eingespeicherten ablesen. Die farbigen Linien stellen das Koordinatensystem dar. Screenshot vom Programm PowerMAG View!, MAG & more, München, Deutschland*

2.3 Erregbarkeitsmessung des motorischen Kortex

Zur Messung der Erregbarkeit des motorischen Kortex wurden MEP des FDI der rechten Hand aufgezeichnet. Um die gleichen Bedingungen wie in der Studie von Oliviero et al. 2011 [71] zu schaffen, wurden monophasische Einzelpulse zur Generierung der MEP verwendet. Diese wurden durch den Stimulator MagStim 200 (Magstim Co., Whitland, UK) in Verbindung mit einer achtförmigen Doppelspule (Double 70mm Alpha Coil, Magstim Co., Whitland, UK) erzeugt. Der gleiche Stimulator wurde auch von Oliviero et al. [71] verwendet.

Zur Erfassung der MEP des rechten FDI wurde jeweils eine Oberflächenelektrode sowohl über dem Muskelbauch als auch über der Sehne des Muskels angebracht. Die Erdungselektrode wurde mit einem angefeuchteten Band am Handgelenk befestigt. Die Signale wurden mit einem Toennies Universalverstärker (Erich Jaeger GmbH, Höchberg, Deutschland) verstärkt (10 – 2000 Hz), mit 5000 Hz abgetastet und auf einem PC gespeichert. Mithilfe von DasyLab 13.0 (measX GmbH und Co. KG, Mönchengladbach, Deutschland) wurden die Signale in Echtzeit präsentiert und graphisch auf einem Bildschirm vor dem Probanden angezeigt. Somit konnten nicht nur die MEP direkt beurteilt, sondern auch ein stetiges visuelles Feedback über die Relaxation des Muskels gewährleistet werden. Zusätzlich gab es ein akustisches Feedback, das in Form eines je nach Anspannung in der Lautstärke variierenden Rauschens über einen Lautsprecher zu hören war. Die Probanden wurden darüber informiert und konnten somit auch selbst reagieren, falls zu viel Vorinnervation zu sehen bzw. zu hören war. In dem Fall, dass der Muskel während der Messung vor einem Impuls angespannt war, wurde dies notiert und in der Auswertung der Daten berücksichtigt.

Zu Beginn der ersten Sitzung wurde der motorische Hotspot des rechten FDI bestimmt. Der Hotspot ist als jener Punkt des motorischen Kortex definiert, bei dessen Stimulation im Zielmuskel MEP mit der höchsten Amplitude erzeugt werden. Er befindet sich im Gyrus praecentralis der linken Hemisphäre meist wenige Zentimeter lateral der Mantelkante. Unter der Applikation mehrerer Einzelpulse an mehreren Stellen wurde dieses Gebiet mit der Spule abgesucht, bis der entsprechende Punkt gefunden wurde. Die Spule wurde tangential zum Kopf gehalten, während ihr Griff im 45° Winkel zur Sagittalachse nach hinten zeigte [9]. Mithilfe der Neuronavigation wurde die Spulenposition gespeichert,

damit diese im Verlauf der Messung aufrechterhalten und zur zweiten Sitzung wiederverwendet werden konnte. Außerdem wurde der Hotspot mit Hilfe der Neuronavigation auf der Kopfhaut markiert, um später den Magneten an genau diese Stelle halten zu können.

Anschließend erfolgte die Messung der Motorschwelle in Ruhe (Resting Motor Threshold, RMT). Dabei wurden über dem Hotspot 10 TMS-Pulse gleicher Intensität abgegeben. Die niedrigste Intensität, die bei 5 der 10 MEP Amplituden von mindestens 50 µV generierte, wurde als RMT definiert.

Für die Messung der Erregbarkeit wurden TMS Intensitäten verwendet, die MEP mit Amplituden von durchschnittlich ca. 1 mV auslösen. Um diese herauszufinden, wurden 10 Pulse gleicher Intensität gegeben. Befand sich der Mittelwert der Amplituden im Bereich von 0,8 mV bis 1,3 mV, so wurde diese Intensität als 1-mV-Intensität definiert.

2.4 Statische Magnetfeldstimulation

Für die statische Magnetfeldstimulation wurde ein zylinderförmiger Neodymium-Magnet (NdFeB) mit einer Höhe von 30 mm und einem Durchmesser von 45 mm (Modell S-45-30-N, Webcraft GmbH, Gottmadingen, Deutschland) verwendet. Dieser Magnet hat ein maximales Energieprodukt $B \cdot H_c$ von 358 kJ/m³. Sein ihn umgebendes Magnetfeld hat eine Kraft von 628 N (64 kg). Dieser Magnet wurde auch in vorherigen tSMS Studien verwendet [55], [71], [91]. Angelehnt an die tSMS Anwendung in Experiment 2 von Kufner et al., wurde der Magnet 10 Minuten lang manuell über dem zuvor bestimmten motorischen Hotspot an die Kopfhaut gehalten. Dabei zeigte der Südpol stets zur Kopfhaut.

2.5 Auditiver Oddball-Task

Der Oddball-Task ist eine Aufgabe, die die Probanden in jeweils einer Sitzung während der tSMS lösen mussten. Dabei hörten sie über in-ear-Kopfhörer Töne zweier unterschiedlicher Frequenzen (300 und 500 Hz, jeweils 0,2 s, alle 2,5 s). Die hohen Töne

waren häufiger als die tiefen und die Probanden wurden aufgefordert, die tiefen Töne zu zählen, ohne dabei die Finger zu benutzen. Verwendet wurden dafür 5 verschiedene Audiodateien mit einer Länge von jeweils 10 Minuten, deren Verwendung in den Sitzungen randomisiert wurde. Die Anzahl der tiefen Töne betrug je nach Audiodatei zwischen 20 und 30.

2.6 Ablauf des Experimentes

Das Experiment erfolgte bei jedem Probanden in zwei Sitzungen in abwechselnder Reihenfolge. Die Sitzungen fanden im Abstand von mindestens einer Woche statt. Jeweils eine Sitzung wurde unter Verwendung des Oddball-Tasks durchgeführt, die andere ohne. In jeder Sitzung nahmen die Probanden auf einem bequemen Stuhl Platz und wurden dazu aufgefordert, während der gesamten Messung und der tSMS still und wach zu bleiben, sich nicht zu bewegen und die Augen offen zu halten. Zuerst wurde der motorische Hotspot des FDI bestimmt und gespeichert. Anschließend erfolgte die Messung der RMT und 1-mV-Intensität am Hotspot. Der aus der ersten Sitzung gespeicherte Hotspot wurde in der zweiten Sitzung wieder verwendet. RMT und 1-mV-Intensität wurden in jeder Sitzung neu ermittelt. Nach Bestimmung der Intensitäten gaben die Probanden ihre aktuelle Müdigkeit auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 10 cm Länge, zunächst als „Graphic Rating Scale“ bekannt, an (siehe Abb. 15, Abschnitt 7.4) [31], [37]. Danach erfolgte die Basismessung der MEP. Um den Effekt der tSMS auf die Amplituden der MEP zu messen, wurden jeweils vor und nach der tSMS MEP-Messungen durchgeführt. Dabei wurden Einzelpulse verwendet, deren Frequenz randomisiert zwischen 0,125 und 0,2 Hz lag. Somit betrug das Zeitintervall zwischen zwei Pulsen 5 bis 8 Sekunden. Die prä-Messung dauerte 4 Minuten. Im Anschluss wurde 10 Minuten lang tSMS appliziert, indem eine dritte Person den Magneten an den vorher auf der Kopfhaut markierten Hotspot hielt. In beiden Sitzungen erhielten die Probanden in-ear-Kopfhörer angeschlossen an einen MP3-Player. In nur einer der beiden Sitzungen lief während der Stimulation der Oddball-Task. Nach der tSMS erfolgte die post-Messung der MEP, welche 10 Minuten dauerte. Der Zeitraum zwischen tSMS und post-Messung betrug genau eine Minute. Diese Zeit wurde benötigt zum sicheren Verstauen des Magneten, Entfernen der Kopfhörer und Wiederfinden des Hotspots mit der Spule. Im Anschluss gaben die Probanden erneut ihre Müdigkeit auf der

VAS an. Die Gesamtdauer der Messung betrug ca. 1,5 Stunden in Sitzung 1 und eine Stunde in Sitzung 2. Eine schematische Darstellung des Versuchsablaufes befindet sich in Abb. 5.

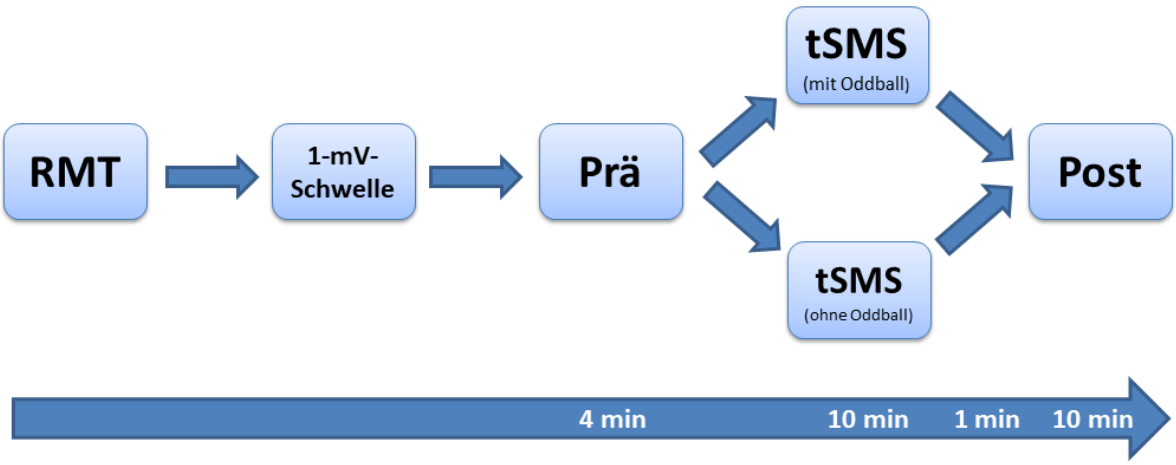

Abbildung 5: ***Versuchsablauf des Experimentes:*** *Nach der Bestimmung von RMT und 1-mV-Schwelle erfolgte eine 4-minütige Aufzeichnung der MEP des FDI (Prä). Anschließend erfolgte die Stimulation des Hotspots mit dem Dauermagneten für 10 Minuten (tSMS). Nach einer Pause von einer Minute wurden für weitere 10 Minuten erneut MEP des FDI aufgezeichnet (Post). RMT = resting motor threshold; tSMS = transkranielle statische Magnetfeldstimulation.*

2.7 Datenanalyse

Die zur Erfassung der Müdigkeit VAS wurde zunächst in Daten überführt, indem bei der 10 cm langen Linie der Abstand vom linken Ende gemessen wurde. Um spontane motorische Aktivitäten auszuschließen, wurden alle Daten 800 ms vor und nach jedem MEP überprüft. MEP mit offensichtlicher Vorinnervation sowie die während der Messung als vorinnerviert vermerkten Pulse wurden ausgeschlossen. Ab einem Anteil der ausgeschlossen Daten von 7% an den Gesamtdaten des Probanden wurde der Proband ganz von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Dies führte zum Ausschluss zweier Probanden aufgrund einer zu hohen Anzahl vorinnervierter MEP. Die Peak-to-Peak Amplituden der MEP jeder Sitzung wurden in zwei Prä- und fünf Post-Werte

zusammengefasst, sodass jeder Zeitpunkt die durchschnittliche Amplitude aller MEP von zwei Minuten widerspiegelt. Daraufhin wurde für jeden Probanden individuell jeder der Prä- und Post-Werte über dem Prä-Mittelwert der entsprechenden Sitzung normiert.

Die statistische Analyse der Effekte von tSMS und des Oddball-Tasks auf die MEP-Amplituden erfolgte mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures analysis of variance, rmANOVA) mit den within-Faktoren SESSION (mit, ohne Oddball-Task) und TIME (1-7). Obwohl die Daten nicht normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnov-Verfahren: $d=0{,}129$, $p<0.01$) wurde die rmANOVA eingesetzt, da sie als relativ robust bei Daten, die nicht normalverteilt sind, gilt [73]. Zur Überprüfung der Sphärizität bei Daten mit Messwiederholungen wurde ein Mauchly Test durchgeführt und im Falle einer Verletzung eine Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt. Weiterhin wurden verschiedene Parameter anhand von zweiseitigen t-Tests sowohl für gepaarte Stichproben als auch für verschiedene Stichproben untersucht. Korrelationskoeffizienten wurden nach Pearson berechnet und zweiseitig getestet. Die Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms Statistica (V.13, StatSoft GmbH, Hamburg, Germany).

3 Ergebnisse

Die endgültige Analyse involvierte die Daten von 18 Probanden, wovon 8 männlich waren. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 22,8 ± 2,4 Jahre.

3.1 Reliabilität der Parameter

Zuerst wurde der Unterschied zwischen den Werten der RMT in den Sitzungen mit und ohne Oddball-Task untersucht. Die mittlere RMT betrug 36,9 ± 5,3% MSO in den Sitzungen mit und 37,1 ± 5,7% MSO in den Sitzungen ohne Verwendung des Oddball-Tasks. Unter Anwendung eines gepaarten t-Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den RMT Werten in beiden Sitzungen festgestellt werden ($t=0,36$, $p=0,73$). Eine Korrelationsanalyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Werten (Pearson's Korrelationstest: $r=0,89$, $p<0,001$). Diese ist in Abb. 6 dargestellt.

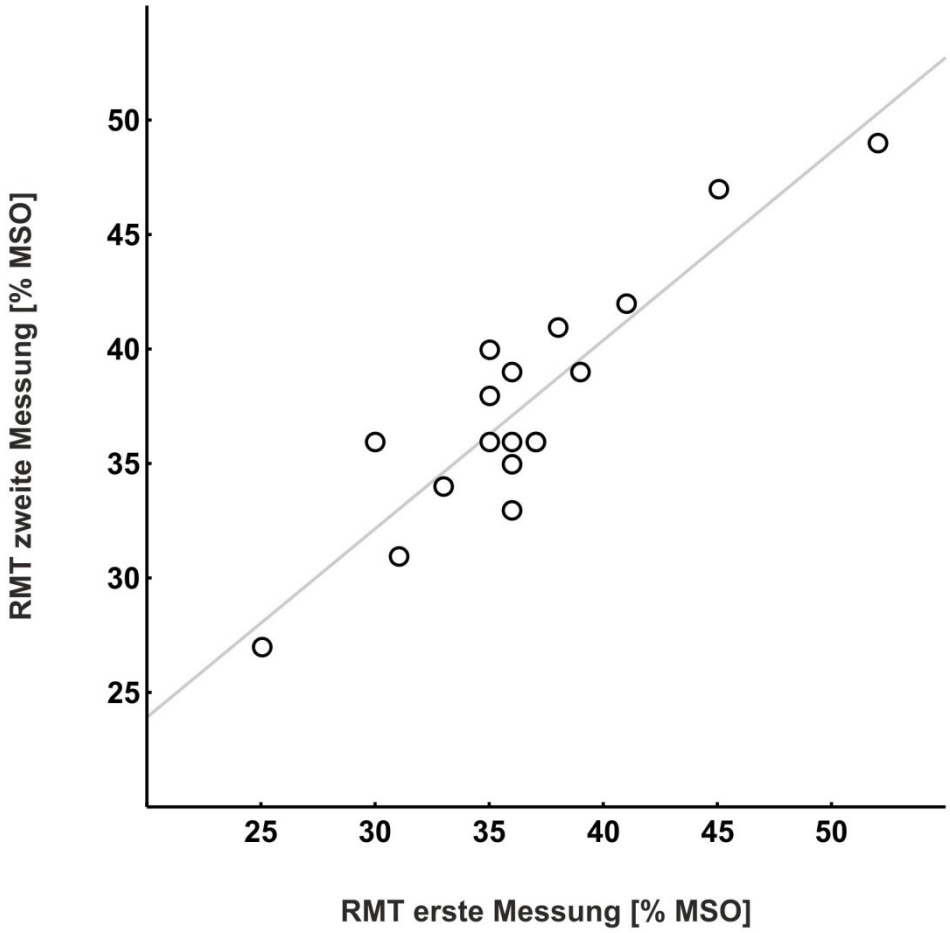

Abbildung 6: ***Korrelation der RMTs beider Sitzungen.*** *Die Kreise stellen die Werte der RMTs für die einzelnen Probanden in der ersten (x-Achse) und zweiten Messung (y-Achse) in % MSO dar. Die graue Linie zeigt die lineare Anpassung der beiden Werte. RMT = resting motor threshold; MSO = maximum stimulator output.*

Auch der Unterschied zwischen den 1-mV-Schwellen in den Sitzungen mit und ohne Oddball-Task wurde untersucht. Die mittlere 1-mV-Schwelle in den Sitzungen mit Oddball-Task betrug 50,6 ± 9,4% MSO und in den Sitzungen ohne Oddball-Task 51,6 ± 10,4% MSO. Auch hier ergab ein t-Test keinen signifikanten Unterschied ($t=0,77$, $p=0,45$), aber eine Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation ($r=0,87$, $p<0,001$).

Ein weiterer Faktor, der überprüft wurde, ist die Korrelation zwischen RMTs und 1-mV-Schwellen eines Probanden innerhalb einer Sitzung. Hierfür wurden aufgrund der Korrelationen von RMTs und 1-mV-Schwellen zwischen den Sitzungen nur Werte aus der ersten Sitzung verwendet. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der RMT und

1-mV-Schwelle eines Probanden innerhalb einer Sitzung beobachtet werden (r=0,62, p<0,01).

Als nächstes wurde der Unterschied zwischen den beiden prä-Werten der Basismessung der MEP Amplituden einer Sitzung getestet. $Prä_1$ ist der Mittelwert aller MEP-Amplituden der ersten beiden Minuten der prä-Messung, $prä_2$ der der MEP-Amplituden der letzten beiden Minuten. In den Sitzungen mit Verwendung des Oddball-Tasks betrug die mittlere MEP-Amplitude 1,08 ± 0,49 mV am Zeitpunkt $prä_1$ und 1,13 ± 0,61 mV am Zeitpunkt $prä_2$. In den Sitzungen ohne Verwendung des Oddball-Tasks betrug die mittlere MEP-Amplitude 1,07 ± 0,39 mV am Zeitpunkt $prä_1$ und 1,11 ± 0,44 mV am Zeitpunkt $prä_2$. Unter der Durchführung von gepaarten t-Tests konnte sowohl in den Sitzungen mit als auch in den Sitzungen ohne Oddball-Task kein signifikanter Unterschied der MEP-Amplituden zwischen den Zeitpunkten festgestellt werden (mit Oddball-Task: t=0,87, p=0,40, ohne Oddball-Task: t=0,58, p=0,57). Deshalb wurde für weitere Analysen jeweils der Mittelwert der gesamten Basismessung $prä_{gesamt}$ verwendet. Dieser betrug 1,10 ± 0,54 mV in den Sitzungen mit und 1,09 ± 0,4 mV in den Sitzungen ohne Oddball-Task. Auch der Unterschied zwischen den $prä_{gesamt}$-Werten der MEP-Amplituden in den Sitzungen mit und ohne Oddball-Task wurde mit Hilfe eines gepaarten t-Tests überprüft. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied (t=0,07, p=0,94). Dennoch ergab eine Korrelationsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Werten (r=0,03, p=0,92). Diese ist in Abb. 7 dargestellt.

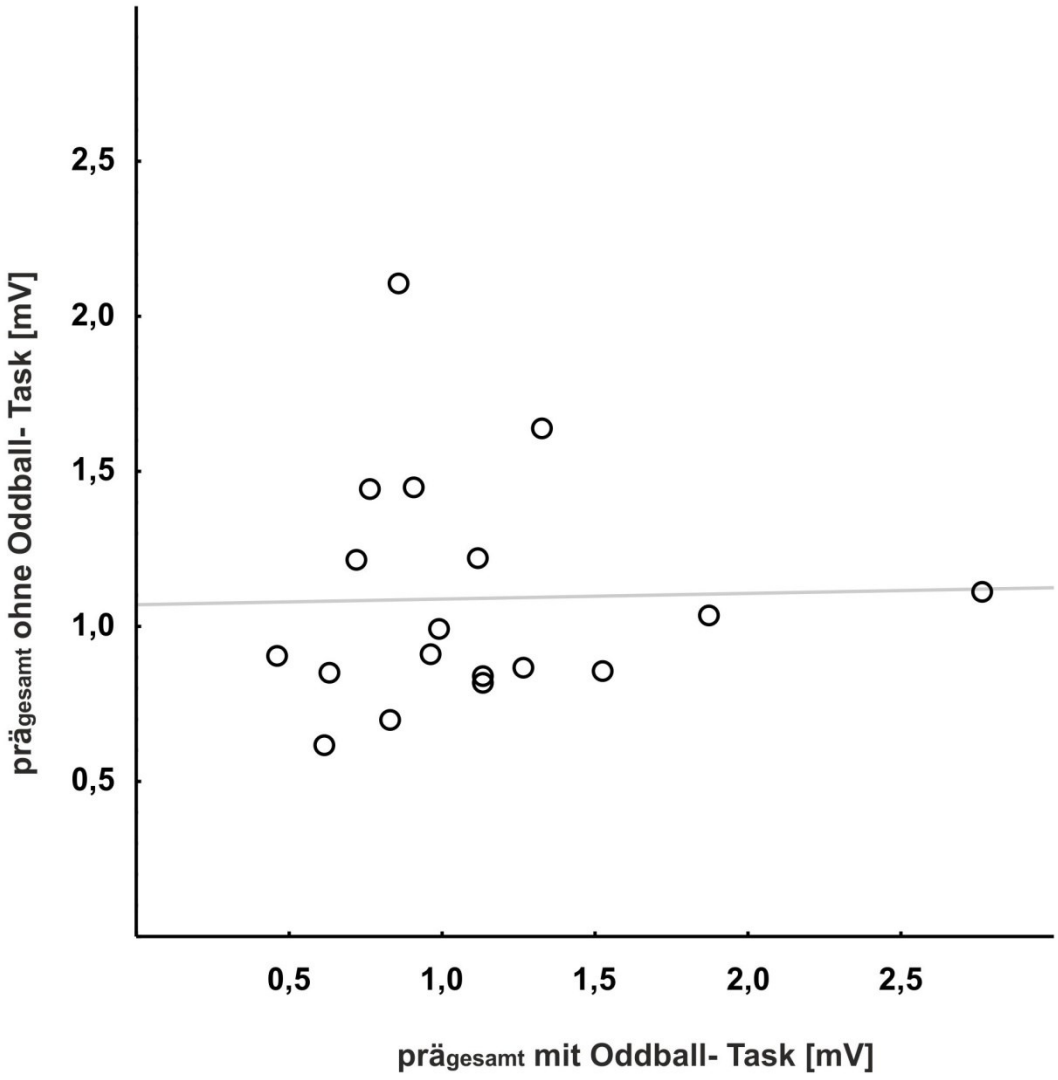

Abbildung 7: ***Korrelation der prägesamt-Werte der Sitzungen mit und ohne Oddball-Task.*** *Die Kreise repräsentieren die prägesamt-Werte der einzelnen Probanden in den Sitzungen mit (x-Achse) und ohne (y-Achse) Oddball-Task. Die Abweichung der Werte von der Anpassungsgerade (graue Linie) veranschaulicht die fehlende Korrelation zwischen den Werten.*

3.2 Effekt der tSMS in Abhängigkeit vom Oddball-Task

Für die weitere Analyse wurden die MEP-Amplituden der einzelnen Zeitpunkte für jeden Probanden individuell über dem prägesamt-Wert der MEP-Amplituden der entsprechenden Sitzung normiert. Auch für die post-Erregbarkeitsmessung nach der tSMS wurden die

MEP-Amplituden in zwei-Minuten-Mittelwerten zusammengefasst, sodass es insgesamt 7 Zeitpunkte ergab, 2 für die prä- und 5 für die post-Messung.

Um nun den Effekt der tSMS und des Oddball-Task auf die MEP-Amplituden zu analysieren, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA, rmANOVA) mit den within-Faktoren SESSION (mit, ohne Oddball-Task) und TIME (1-7) verwendet. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt, weder für den Faktor SESSION ($F_{(1,17)}$=0,04, p=0,84) noch für den Faktor TIME ($F_{(6,102)}$=1,02, p=0,42) und keine Interaktion ($F_{(6,102)}$=0,27, p=0,95). Die Sphärizitätsannahme war verletzt (Mauchly p<0,05), da aber keine signifikanten Effekte vorlagen, musste auch keine Korrektur der Freiheitsgrade durchgeführt werden. Abb. 8 zeigt die Ergebnisse der Hauptanalyse, Abb. 9 und 10 zeigen die Mittelwerte der MEP-Amplituden jedes einzelnen Probanden in den verschiedenen Sitzungen.

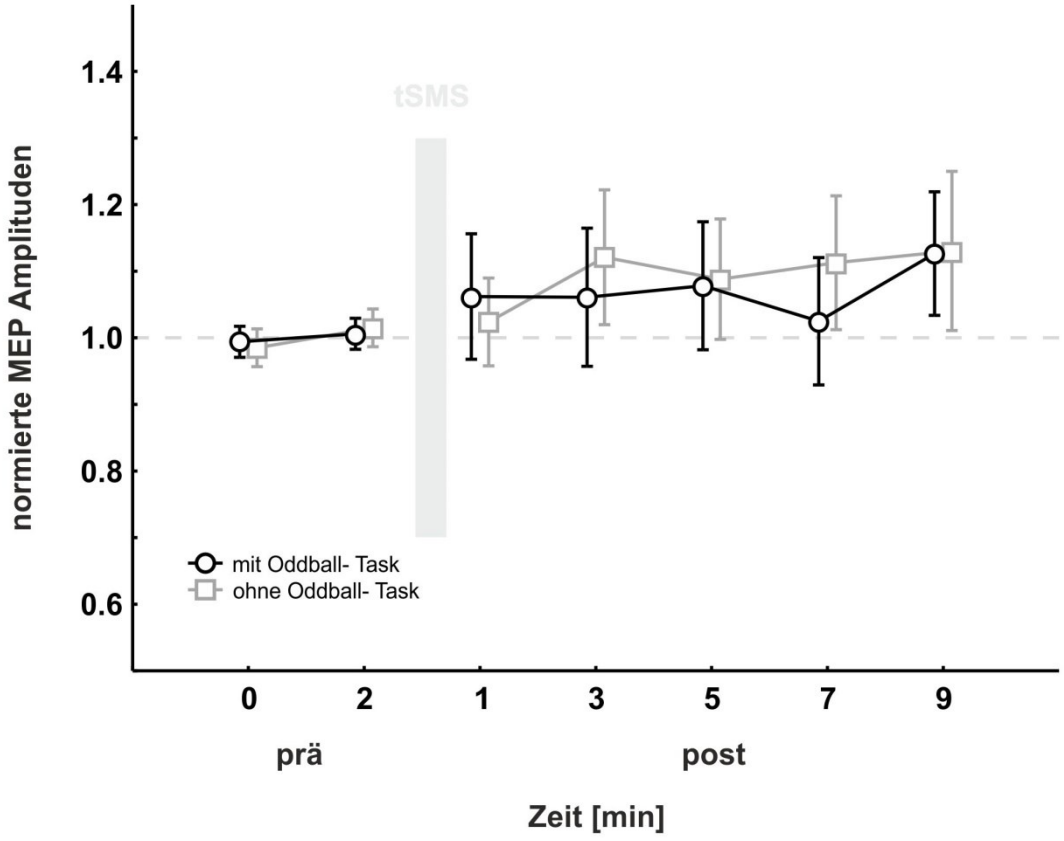

Abbildung 8: ***Abhängigkeit der MEP-Amplituden von tSMS und Oddball-Task.*** *Dargestellt sind die normierten Mittelwerte der MEP-Amplituden, angegeben in mV, der Messungen mit und ohne Oddball-Task, aufgeteilt in zwei prä- und fünf post-Werte (jeweils Mittelwerte aus zwei Minuten). Der graue Balken dazwischen stellt die tSMS-Intervention dar. Diese dauerte zehn Minuten, der Zeitraum zwischen tSMS und Post-Messung eine Minute. tSMS = transkranielle statische Magnetfeldstimulation; MEP = motorisch evozierte Potentiale. Abbildung bereits veröffentlich: aus Lorenz et al. 2020 [59], für die vorliegende Arbeit leicht modifiziert. Lizenz: Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

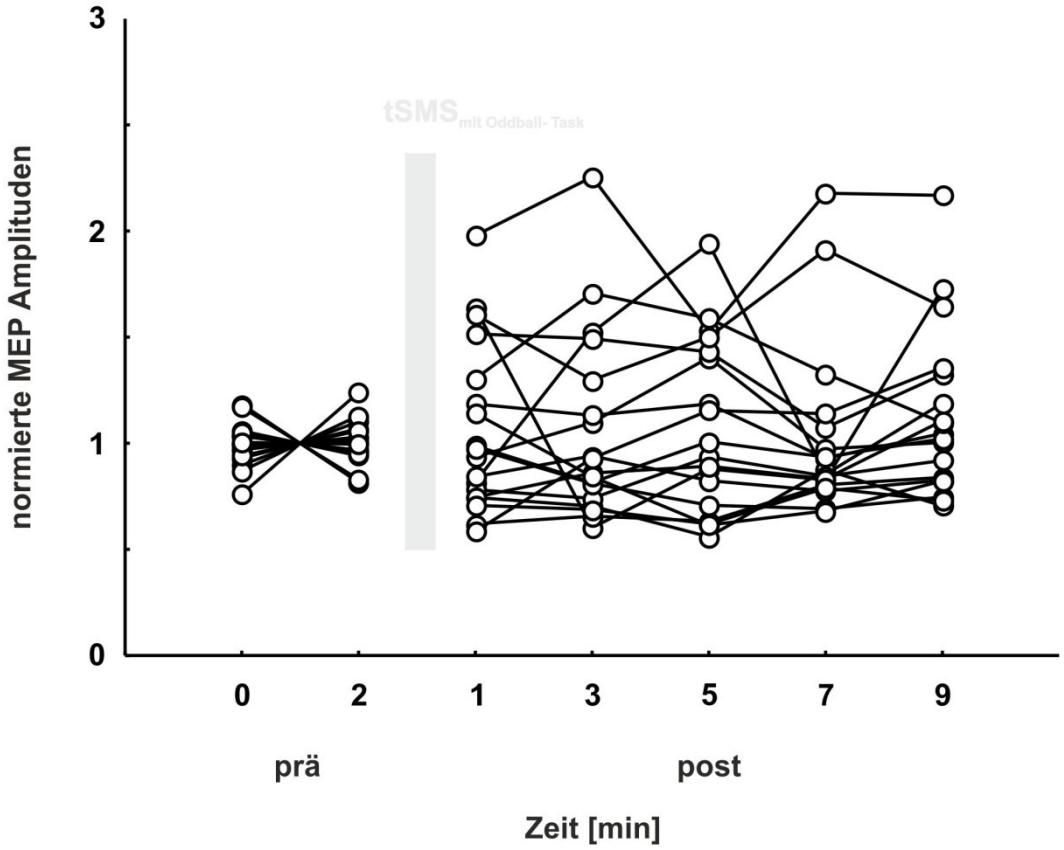

Abbildung 9: ***Einzeldaten der Sitzungen mit Oddball-Task.*** *Gezeigt sind die Mittelwerte der MEP-Amplituden, angegeben in mV, von jeweils zwei Minuten für jeden Probanden in der Sitzung mit Oddball-Task. Der graue Balken repräsentiert die tSMS-Intervention, die zehn Minuten dauerte. Der Zeitraum zwischen tSMS und post-Messung betrug eine Minute. Die prä-Messung vor tSMS beinhaltet zwei zwei-Minuten-Mittelwerte, die post-Messung nach tSMS fünf. tSMS = transkranielle statische Magnetfeldstimulation; MEP = motorisch evozierte Potentiale.*

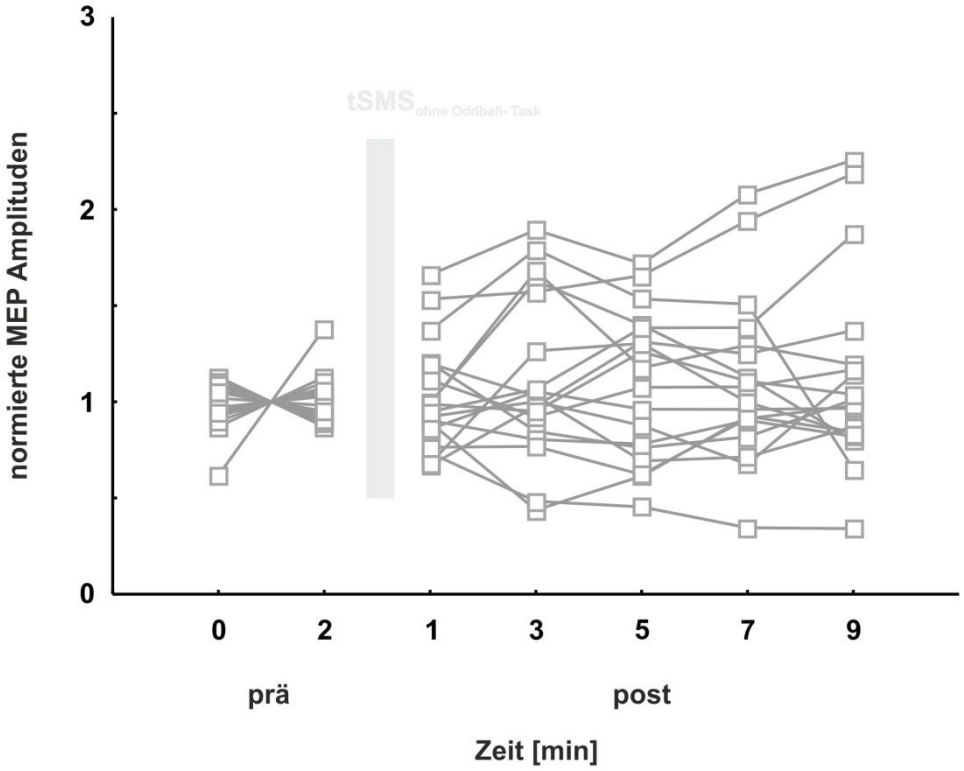

Abbildung 10: ***Einzeldaten der Sitzungen ohne Oddball-Task.*** *Gezeigt sind die Mittelwerte der MEP-Amplituden, angegeben in mV, von jeweils zwei Minuten für jeden Probanden in der Sitzung ohne Oddball-Task. Der graue Balken repräsentiert die tSMS-Intervention, die zehn Minuten dauerte. Der Zeitraum zwischen tSMS und post-Messung betrug genau eine Minute. Die prä-Messung vor tSMS beinhaltet zwei zwei-Minuten-Mittelwerte, die post-Messung nach tSMS fünf. tSMS = transkranielle statische Magnetfeldstimulation; MEP = motorisch evozierte Potentiale.*

3.3 Zusätzliche Analysen

Neben der Hauptanalyse ließen sich anhand der vorhandenen Daten noch weitere Faktoren prüfen, die von Interesse waren.

3.3.1 Reliabilität der Parameter in Sitzungsreihenfolge

Wie auch schon zwischen den Sitzungen mit und ohne Oddball-Task durchgeführt, erfolgten außerdem Analysen der RMTs und 1-mV-Schwellen zwischen Sitzung eins und Sitzung zwei. Die mittlere RMT betrug 36,5 ± 5,8% MSO in Sitzung eins und 37,5 ± 5,2% MSO in Sitzung zwei. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten ($t=1,73$, $p=0,10$) und eine signifikante Korrelation ($r=0,91$, $p<0,001$). Die mittlere 1-mV-Schwelle betrug 51,2 ± 10,7% MSO in Sitzung eins und 50,9 ± 9,1% MSO in Sitzung zwei. Auch hier war kein signifikanter Unterschied ($t=0,22$, $p=0,83$) und eine signifikante Korrelation zu sehen ($r=0,87$, $p<0,001$).

Aufgrund der Korrelation zwischen den RMTs und 1-mV-Schwellen der beiden Sitzungen wurden zur weiteren Analyse der Daten nur RMT und 1-mV-Schwelle der ersten Sitzung verwendet.

3.3.2 Zusammenhang von Alter und Schwellen

Ein Faktor, der für die Ergebnisse eine Rolle spielen kann, ist ein möglicher Zusammenhang zwischen der Erregbarkeit des motorischen Kortex und dem Alter der Probanden. Von den 18 Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, war der jüngste 18 und der älteste 28 Jahre alt bei einem Mittelwert von 22,78 ± 2,4 Jahren. Eine Korrelationsanalyse zeigte weder zwischen Alter und RMT ($r=-0,07$, $p=0,78$) noch zwischen Alter und 1-mV-Schwelle ($r=-0,005$ $p=0,99$) eine signifikante Korrelation.

3.3.3 Zusammenhang von Geschlecht und Schwellen

Zur Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht der Probanden und RMT bzw. 1-mV-Intensität wurden t-Tests durchgeführt. Diese ergaben keine mit dem Geschlecht assoziierten signifikanten Unterschiede zwischen RMTs ($t=0,48$, $r=0,64$) oder 1-mV-Schwelle ($t=1,2$, $p=0,25$).

3.3.4 Einfluss der Müdigkeit auf die MEP-Amplituden

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Höhe der MEP-Amplituden haben könnte, ist die Müdigkeit der Probanden während der Messung. Deshalb wurde vor der prä-MEP-Messung und nach Ende der post-MEP-Messung die Müdigkeit anhand eines VAS-Wertes ermittelt. Zum Ausschluss eines unterschiedlichen Müdigkeitsniveaus der Probanden zwischen den Sitzungen wurde mit Hilfe eines gepaarten t-Tests der Unterschied zwischen dem prä-VAS-Wert in den Sitzungen mit und ohne Oddball-Task analysiert. Hier konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($t=1,6$, $p=0,13$).

Weiterhin wurden jeweils für die Sitzungen mit und ohne Oddball-Task sowohl die Korrelationen zwischen dem prä-VAS-Wert und den prä-MEP-Amplituden als auch jene zwischen dem post-VAS-Wert und den post-MEP-Amplituden berechnet. Hier ergaben sich keine signifikanten Korrelationen, weder für die prä-Werte (mit Oddball-Task: $r=-0,22$, $p=0,37$, ohne Oddball-Task: $r=0,17$, $p=0,49$) noch für die post-Werte (mit Oddball-Task: $r=-0,13$, $p=0,61$, ohne Oddball-Task: $r=-0,22$, $p=0,38$).

Ein weiterer Faktor, der analysiert wurde, ist der Unterschied zwischen dem prä- und post-VAS-Wert mit Rücksicht auf die Verwendung des Oddball-Tasks. Insgesamt war eine höhere Müdigkeit der Probanden am Ende der Messung unabhängig von der Verwendung des Oddball-Tasks zu beobachten (VAS prä mit Oddball-Task: 5,31 ± 1,73, VAS post mit Oddball-Task: 4,47 ± 1,45, VAS prä ohne Oddball-Task: 6,04 ± 2,36, VAS post ohne Oddball-Task: 4,98 ± 2,21). Ein gepaarter t-Test zeigte einen signifikanten Unterschied der VAS- Werte zwischen dem Beginn und dem Ende der Sitzung sowohl in den Sitzungen mit ($t=2,28$, $p=0,036$) als auch in den Sitzungen ohne Oddball-Task ($t=2,7$, $p=0,015$).

3.3.5 Ergebnisse in Abhängigkeit der MEP-Variabiliät

Da die Möglichkeit bestand, dass die hohe Variabilität der MEP-Amplituden in einer Sitzung mögliche Effekte der tSMS oder des Oddball-Tasks maskiert, wurden für eine weitere Analyse die Daten der Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Dafür wurde die Standardabweichung (Standard Deviation, SD) der $prä_{gesamt}$-Werte der ersten Sitzung ermittelt. Je nachdem, ob der Wert über oder unter dem Median aller Probanden lag, wurden die Probanden der Gruppe „SD hoch“ oder „SD niedrig“ zugeordnet. Im Anschluss wurde wieder eine rmANOVA mit den within-Faktoren SESSION (mit, ohne Oddball-

Task) und TIME (1-7) und dem between-Faktor SD (hoch, niedrig) durchgeführt (siehe Abb. 11). Hier ergab sich kein signifikanter Effekt, weder für den Faktor SD ($F_{(1,16)}$=0,15, p=0,70) noch für den Faktor SESSION ($F_{(1,16)}$=0,04, p=0,85) oder TIME ($F_{(6,96)}$=0,97, p=0,45). Auch keine der möglichen Interaktionen war signifikant. Der Mauchly-Test auf Sphärizität ergab zwar ein p<0,05, allerdings ist eine Korrektur der Freiheitsgrade aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse nicht erforderlich.

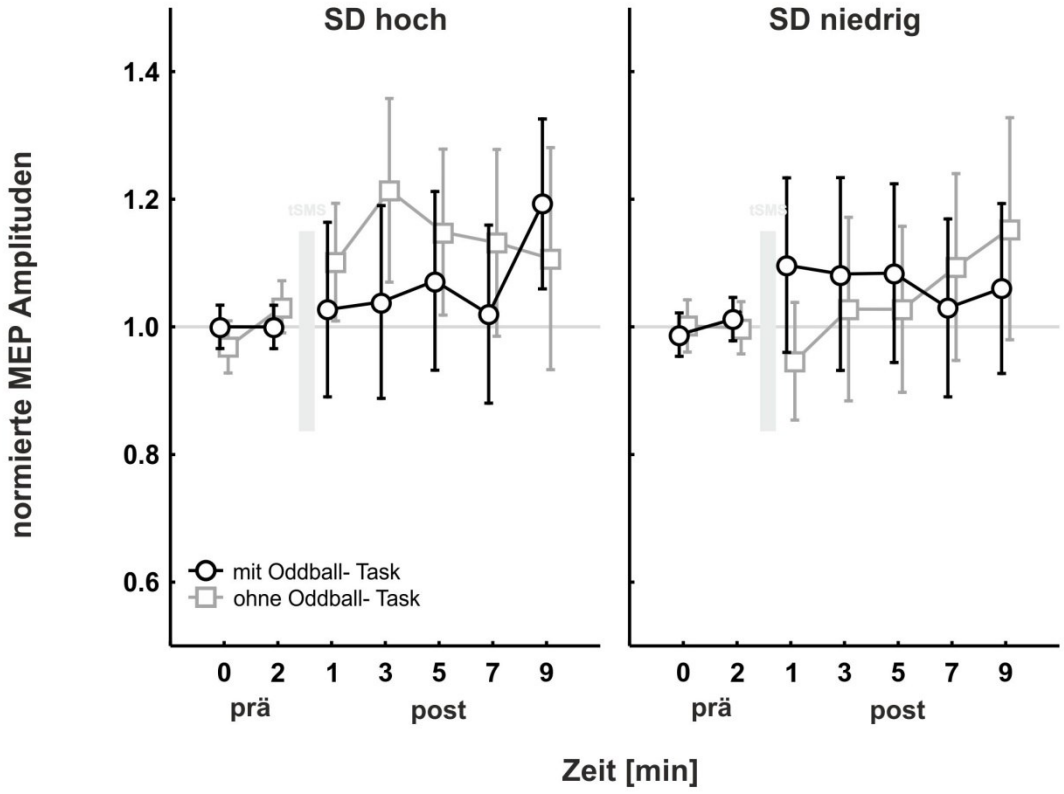

Abbildung 11: ***Ergebnisse sortiert nach Standardabweichung.*** *Dargestellt sind zwei Grafiken mit normierten Mittelwerten der MEP-Amplituden, angegeben in mV, von jeweils zwei Minuten. Die linke Grafik zeigt die Werte der Gruppe mit hoher Standardabweichung, die rechte Grafik die der Gruppe mit niedriger Standardabweichung. Der graue Balken repräsentiert die tSMS-Intervention (Dauer: zehn Minuten). Der Zeitraum zwischen tSMS und post-Messung betrug eine Minute. Die prä-Messung vor tSMS beinhaltet zwei zwei-Minuten-Mittelwerte, die post-Messung nach tSMS fünf. tSMS = transkranielle statische Magnetfeldstimulation; MEP = motorisch evozierte Potentiale; SD = Standardabweichung.*

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob ein auditiver Oddball-Task Einfluss hat auf den möglicherweise modulierenden Effekt statischer Magnetfelder auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex. Dies erfolgte durch einen direkten Vergleich zwischen der Durchführung des Experimentes mit und ohne Oddball-Task. Gleichzeitig galt die Studie als Replikationsversuch vorheriger Studien zur Modulierbarkeit kortikaler Strukturen durch statische Magnetfeldstimulation. Es konnte weder durch den Einfluss der tSMS noch durch den des Oddball-Tasks eine Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex beobachtet werden. In den Vorgängerstudien zur tSMS wurde nach der Stimulation des motorischen Kortex mit einem Dauermagneten eine Verringerung der MEP-Amplituden für mindestens 6 Minuten beobachtet [71], [91]. In der vorliegenden Arbeit jedoch war ein solcher Effekt nicht zu sehen, was die Ergebnisse von Kufner et al. 2017 bekräftigt, in deren Studie dieser Effekt ebenfalls nicht zu replizieren war [55]. Da in der vorliegenden Studie kein Unterschied der Ergebnisse mit und ohne Verwendung des Oddball-Tasks vorliegt, stellt sich dieser als sehr unwahrscheinlicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den verschiedenen tSMS-Studien dar. Dies wirft die Frage auf, welche weiteren Faktoren Ursache sein könnten. Für einen Überblick über die Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie, Experiment 1 und 2 der Studie von Kufner et al. [55] sowie Experiment 2 der Studie von Oliviero et al. [71] siehe Tabelle 1, Abschnitt 7.5.

Genauer zu betrachten sind besonders die starken Schwankungen der MEP-Amplituden, die im Verlauf der Studie stets auffällig waren. Diese Schwankungen können Zeichen hoher Variabilität der kortikospinalen Erregbarkeit sein. Obwohl sowohl RMT als auch 1-mV-Schwellen beider Sitzungen jedes Probanden miteinander korrelierten, gab es große Unterschiede zwischen den Amplituden der Baseline-MEP-Messungen der einzelnen Sitzungen. Da die Generierung von MEP mittels Einzelpuls-TMS eine etablierte Methode der Erregbarkeitsmessung in vielen Studien zu neuromodulatorischen Verfahren ist, stellt sich die Frage nach dem Ursprung der Variabilität der MEP-Amplituden und deren Auswirkung auf die Reliabilität der Messung. In der Literatur gibt es einige Erklärungsansätze dafür, wovon einer besagt, dass die Gründe für schwankende MEP-Amplituden unter anderem spontan fluktuierende Erregbarkeiten kortikospinaler und segmentaler Motoneurone sind [51]. Laut den Autoren lässt sich die MEP-Variabilität

jedoch durch Erhöhung des Erregbarkeitslevels, zum Beispiel durch willkürliche Kontraktion des Muskels vor Stimulation, oder Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Feuerns der Motoneurone, beispielsweise durch Generierung eines größeren magnetischen Feldes, verringern. Eine weitere Ursache für die schwankenden MEP-Amplituden könnte sowohl die variierende Anzahl an Motoneuronen sein, die durch die TMS erregt werden, als auch variierende Synchronisationen der Motoneuron-Entladungen [82] und Desynchronisationen auf spinaler Ebene [46].

Besonders auffällig in der vorliegenden Studie war die hohe Reliabilität sowohl der RMT als auch der 1-mV-Schwelle zwischen den Sitzungen. Diese Reliabilität konnte auch in einer Studie von Schilberg et al. [87] festgestellt werden. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in der die MEP-Amplituden der Prä-tSMS-Erregbarkeitsmessung zwischen den Sitzungen eine hohe Variabilität aufwiesen, wurde hier eine hohe Korrelation der MEP-Amplituden der Baseline-Erregbarkeitsmessungen der einzelnen Sitzungen beobachtet. Auffällig waren jedoch starke Schwankungen der MEP-Amplituden an verschiedenen Zeitpunkten nach iTBS-Intervention. Die Autoren stellen die Messung von MEP als geeignete Methode zur Abbildung von Modulationseffekten infrage.

Die Ursachen für die Variabilität der MEP-Amplituden können also auf kortikospinaler Ebene liegen und wären damit nur schwer zu beeinflussen. Dennoch gibt es Faktoren bei der Durchführung von MEP-Messungen, die auch von Bedeutung für deren Reliabilität sein können. Einer davon ist die Anzahl der abgegebenen TMS-Einzelpulse. Es gibt verschiedene Studien mit Vorschlägen für eine bestimmte Anzahl an Pulsen, die mindestens abgegeben werden sollten, um eine gewisse Konstanz der Ergebnisse zu schaffen. Cuypers et al. 2014 [18] haben in einer Studie zur Optimierung von TMS-Protokollen an einem eigenen Experiment untersucht, wie viele TMS-Einzelpulse notwendig sind um vertrauenswürdige Schätzungen kortikospinaler Erregbarkeit durchzuführen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei der Stimulation mit einer Intensität von 110% der RMT mindestens 26 Pulse und bei der Stimulation mit einer Intensität von 120% der RMT mindestens 30 Pulse notwendig sind, um hohe Reliabilität der MEP-Amplituden zu erreichen. Jedoch ist diese auch abhängig von der RMT an sich. Bei Probanden mit einer höheren RMT waren weniger Stimuli notwendig, um stabile MEP-Amplituden zu schaffen. Außerdem gab es einen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei männlichen Probanden wurden 26 konsekutive Pulse benötigt, bei Frauen 30 [18]. In einer retrospektiven Studie mit Auswertung der Daten verschiedener vorausgegangener

TMS-Studien fanden Chang et al. [12] mittels zweier verschiedener statistischer Analysen heraus, dass bei Verwendung von 18 bzw. 21 Pulsen eine Reliabilität der MEP-Amplituden erreicht werden kann. Außerdem berechneten sie die Mindestanzahl an Pulsen für stabile MEP-Amplituden nach rTMS und stabile Effekte bei paired-pulse TMS. Zusammenfassend schlagen die Autoren allgemein eine Applikation von mindestens 25 Pulsen vor, um möglichst einheitliche Protokolle mit hoher Reliabilität zu schaffen [12].

In der vorliegenden Studie wurden für jede Erregbarkeitsmessung durchschnittlich 35 Pulse (zufällige Anzahl zwischen 34 und 38) abgegeben, was über der in den o. g. Studien empfohlenen Anzahl liegt, um hohe Reliabilität der MEP-Amplituden zu erreichen. Die Basismessung der kortikalen Erregbarkeit involvierte in anderen tSMS-Studien eine Anzahl von 20 [71] bzw. 30 [91] Pulsen. Schmidt et al. [88] haben in einer Studie von 2009 außerdem beobachtet, dass bei der Erregbarkeitsmessung des motorischen Kortex im Rahmen von TMS-Studien ein initiales Übergangsstadium der kortikospinalen Erregbarkeit zu sehen ist, in dem die Amplituden der MEP höher sind als die der MEP im weiteren Verlauf der Messung. Nachdem die Autoren jegliche anderen Ursachen, wie Stimulator, Stimulation mit oder ohne Neuronavigation oder Spulentyp ausschließen konnten, ist die Ursache dieses initialen Übergangsstatus am wahrscheinlichsten physiologischen Ursprungs. Demnach empfehlen die Autoren, die ersten 20 MEP bei Erregbarkeitsmessung mit Einzelpuls-TMS zu verwerfen, um eine Verfälschung der Daten zu verhindern. Die Anzahl der TMS-Pulse, die in der vorliegenden Arbeit zu einem Zeitpunkt zusammengefasst werden, beträgt im Durchschnitt nur 18 Pulse (zufällige Anzahl zwischen 16 und 19), jedoch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren MEP-Amplituden der beiden Zeitpunkte der Prä-Messung festgestellt. Somit bestätigt der vorliegende Datensatz nicht die Beobachtung von Schmidt et al., 2009 [88]. Zwar ist nicht auszuschließen, dass eine höhere Pulszahl eine höhere Reliabilität der MEP-Erregbarkeitsmessung zur Folge gehabt hätte, jedoch kann die Wahrscheinlichkeit als sehr gering eingeschätzt werden, zumal auch die Verwendung von zu vielen Pulsen für die Basismessung kritisch diskutiert wird.

Andere Studien zeigten beispielsweise, dass auch durch niederfrequente repetitive Stimulation die Erregbarkeit des motorischen Kortex beeinflusst werden kann. Fitzgerald et al. [26] konnten nach repetitiver Stimulation mit einer Frequenz von 1 Hz eine Verringerung der kortikalen Erregbarkeit beobachten. Delvendahl et al. [20] beobachteten diese bereits nach Stimulation mit einer Frequenz von 0,1 Hz, was ungefähr der Frequenz

entspricht, die unter Verwendung von Einzelpulsen für Hotspot-Suche, Schwellenbestimmung und prä-Messung angewandt wird. In ihrer Studie [20] applizierten die Autoren 250 Pulse mit einer Frequenz von 0,1 Hz. In der vorliegenden Arbeit betrug die Anzahl der Pulse allein der prä-Messung durchschnittlich 35 bei einer Frequenz zwischen 0,125 und 0,2 Hz. Insgesamt überschreitet unsere Pulsanzahl mit Einschluss der für Hotspot-Suche und Bestimmung von RMT und 1-mV-Intensität applizierten Pulse jedoch nicht die von Delvendahl et al. [20] verwendeten 250 Pulse. Außerdem unterscheidet sie sich nur unwesentlich von der von Oliviero et al. [71], da diese bei ähnlichem Protokoll zwar nur 20 Pulse für die prä-Erregbarkeitsmessung applizierten, die restlichen Vorbereitungen (Hotspot, RMT, 1mV- Intensität) sich jedoch von der nötigen Pulsanzahl her nicht wesentlich von der in der vorliegenden Arbeit verwendeten unterscheiden können.

Eine umstrittene Rolle in Bezug auf den Einfluss auf MEP-Messungen hat außerdem die Verwendung eines Neuronavigationssystems. Dies wurde in dieser Studie sowie in der Studie von Kufner et al. [55] verwendet, während die Experimente von Oliviero et al. [71] und Silbert et al. [91] ohne Neuronavigation stattfanden. In der Literatur gibt es unterschiedliche Aussagen über die Auswirkung der Verwendung von Neuronavigation auf die Variabilität der MEP-Amplituden. Naheliegend ist die Annahme, dass die Spulenposition mit Neuronavigation stabiler gehalten werden kann. Somit besteht theoretisch eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass stets dieselben Neurone stimuliert werden und damit die MEP-Amplituden weniger schwanken. Zu dieser Problematik gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Jung et al. [46] konnten in 2 Experimenten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Variabilität und Reliabilität der MEP-Amplituden eines Probanden in Sitzungen mit und ohne Neuronavigation beobachten. Sie vermuteten physiologische Ursachen wie undulierende kortikale Erregbarkeit und spinale Desynchronisationen für die Variabilität der MEP-Amplituden [46]. Im Gegensatz dazu stehen jedoch die Ergebnisse von Julkunen et al. 2009 [45], die ebenfalls in einer Studie mit direktem Vergleich der Experimente mit und ohne Neuronavigation Motorschwellen bestimmt und MEP-Messungen durchgeführt haben. Hier zeigten sich bei navigierter TMS signifikant höhere MEP-Amplituden mit niedrigerer Latenzzeit und geringeren Schwankungen. Jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Motorschwellen, die mit bzw. ohne Neuronavigation bestimmt wurden [45]. Die Frage, ob die Verwendung einer Neuronavigation ein Grund für die Unterschiede der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie der Studie von Kufner et al. [55] und den vorausgegangenen

tSMS-Studien [71], [91] sein kann, lässt sich somit also nicht vollständig klären. Es ist aber durchaus möglich, dass der Verzicht auf die Navigation Ungenauigkeiten in der Platzierung der Spule am Kopf und somit reduzierte bzw. schwankende MEP-Amplituden hervorrufen kann. Demnach ist es eher unwahrscheinlich, dass sich die stark schwankenden MEP-Amplituden in dieser Studie durch die Verwendung der Neuronavigation erklären lassen.

Neben der Verwendung der Neuronavigation ist ein weiterer Unterschied zwischen der vorliegenden Arbeit und vorherigen tSMS-Studien am motorischen Kortex die Wahl der exponierten Hemisphäre. Während sowohl in dieser Studie, als auch in einigen vorherigen [55], [69], [91] die Messungen am linken motorischen Kortex stattfand, stimulierten Oliviero et al. [71] den motorischen Kortex der rechten Hemisphäre. Dabei ist zu beachten, dass an der vorliegenden Studie sowie an denen von Nojima et al. und Kufner et al. [55], [69] ausschließlich Rechtshänder teilnahmen, während Oliviero et al. und Silbert et al. keine Angaben zur Händigkeit ihrer Probanden machten [71], [91]. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass in den beiden zuletzt genannten Studien sowohl Rechts- als auch Linkshänder involviert wurden. Dies würde bedeuten, dass die Messung bei einem Teil der Probanden an der dominanten und dem anderen Teil an der nicht-dominanten Hand stattgefunden hat. Aufgrund dieses Unterschiedes stellt sich die Frage, ob die Lateralität Einfluss hat sowohl auf die MEP-Messung als auch auf den Effekt der tSMS. Es gibt einige Studien bezüglich Lateralitätsunterschieden bei Erregbarkeitsmessungen. Die einen sagen aus, dass die motorischen Schwellen zur Messung der Erregbarkeit der Handmuskeln auf der dominanten Seite geringer sind als auf der nicht-dominanten Seite [11], [61]. In anderen Studien konnte dieser Unterschied nicht beobachtet werden [15], [90], [95]. Des Weiteren gibt es in zahlreichen Studien keinen Anhalt für einen signifikanten Unterschied der MEP-Amplituden zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand [90], [95], [99]. Ebenfalls keinen Unterschied zwischen den MEP-Amplituden der linken und rechten Hand sahen Garry et al. [33] in ihrer Studie zur Untersuchung hemisphärischer Unterschiede bei kortikaler motorischer Erregbarkeitsänderung nach einer feinmotorischen Aufgabe und motorischem Lernen. Bei der Durchführung der motorischen Aufgabe konnten sie außerdem sowohl links als auch rechts eine Fazilitation der MEP der Handmuskeln beobachten. Diese Fazilitation nahm ab, je besser die Probanden in der Aufgabe wurden, jedoch nur bei der dominanten Hand. Dies führt zu einem weiteren wichtigen Punkt, der bei der Frage nach Lateralität berücksichtigt

werden sollte. Diese kann nicht nur in Bezug auf Erregbarkeitsmessungen am motorischen Kortex eine Rolle spielen, sondern auch in Bezug auf Neuromodulationsverfahren.

Bezüglich eines möglichen Unterschiedes der Wirkung der tSMS oder anderer inhibierender Neuromodulationsverfahren auf die dominante bzw. nicht-dominante Hemisphäre gibt es in der Literatur bisher noch keine Studie. Jedoch gibt es Hinweise auf unterschiedliche Modulationseffekte in Abhängigkeit von der Wahl der Hemisphäre bei exzitatorischen NIBS-Methoden. Im Jahr 2005 konnte in zwei verschiedenen Studien eine Verbesserung der motorischen Leistung der paretischen Hand nach anodaler tDCS der betroffenen Hemisphäre beobachtet werden [30], [44]. In einer weiteren Studie von Boggio et al. 2006 [7] wurde das Ausmaß anodaler tDCS auf die motorische Leistung der Handmuskeln getestet. Diese verbesserte sich nach Stimulation der nicht-dominanten Hemisphäre signifikant, jedoch nicht nach Stimulation der dominanten Hemisphäre. Als Erklärungsmöglichkeit nennen sie die geringere Nutzung der nicht-dominanten Hand, die zu funktionellen Veränderungen des motorischen Kortex der entsprechenden Hemisphäre führt. Die tDCS könne dem schließlich durch Fazilitation entgegenwirken. Dies vergleichen sie auch mit den o.g. Ergebnissen von Fregni et al. [30] und Hummel et al. [44] und interpretieren den exzitatorischen Effekt ähnlich wie bei den Unterschieden bezüglich der Hemisphären als Aufhebung des modulierenden Effekts der geringeren Nutzung der betroffenen Hand. Auch unter Verwendung der Paired Associative Stimulation, einem weiteren Verfahren zur Induktion motorischer Plastizität, konnte nach Stimulation der nicht-dominanten Hemisphäre eine wesentlich deutlichere Verbesserung der motorischen Funktion der Hand festgestellt werden als nach Stimulation der dominanten Hemisphäre [79]. Darüber hinaus gibt es eine Studie, in der ebenfalls eine stärkere Induktion von Plastizität auf der nicht-dominanten Seite zu beobachten war. In dieser Studie übten die Probanden ein motorisches Training des APB beider Hände aus. Die davor und danach abgeleiteten MEP zeigten auf der nicht-dominanten Seite einen stärkeren Amplitudenanstieg nach dem Training. Dennoch zeigte die dominante Seite eine stärkere Verbesserung in der motorischen Aufgabe, was die Autoren als höheren Effekt des motorischen Lernens auf der dominanten Seite interpretieren [14]. Im Jahr 2015 führten Marquez et al. [64] eine weitere Studie zur Evaluierung der motorischen Funktion der Hand nach Stimulation der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre durch. Sie testeten mit zwei verschiedenen Methoden die motorische Funktion der Hand vor und nach anodaler tDCS der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre und konnten ebenfalls

eine Verbesserung bei Stimulation der nicht-dominanten, nicht jedoch der dominanten Hemisphäre beobachten.

Ein anderer Aspekt bezüglich der Lateralität wurde bereits im Jahr 1999 entdeckt. Triggs et al. [95] beobachteten eine Asymmetrie der Repräsentation des APB und FCR (Musculus flexor carpi radialis) auf dem motorischen Kortex der verschiedenen Hemisphären. Auf der dominanten Hemisphäre erschien dieses Areal signifikant größer, was sich durch mehr Orte zur Stimulation der Muskeln der dominanten Hand äußerte. Daraus ließe sich schließen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine MEP-Messung mit stabilen Amplituden bei Verwendung der dominanten Seite höher ist, da bei Verrutschen der Spule (besonders bei nicht navigierten Versuchen) die Abgabe des Pulses mit höherer Wahrscheinlichkeit noch über dem Handareal erfolgt. Da die MEP-Messungen in dieser Studie sowohl an der dominanten Hand als auch unter Neuronavigation stattfanden, scheinen sich die Schwankungen der MEP-Amplituden weniger durch den Versuchsaufbau sondern am ehesten durch schwankende Erregbarkeit der Neurone erklären zu lassen.

Zum Thema der Lateralität lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Wahl der Hemisphäre womöglich kein Grund ist für die unterschiedlichen Ergebnisse der tSMS-Studien in Bezug auf die Variabilität der MEP-Amplituden. Außerdem liefern die Studien zwar interessante Ergebnisse zum Thema der Lateralitätsunterschiede neuromodulatorischer Verfahren und deuten eine bessere Modulierbarkeit der nicht-dominanten Hemisphäre an, jedoch bleibt die Frage nach dem Lateralitätsunterschied bei inhibierenden Verfahren, insbesondere der tSMS, weiterhin ungeklärt. Eine Beantwortung würde als ein bedeutender Schritt sowohl zur Klärung der unterschiedlichen Ergebnisse bisheriger als auch zur Verbesserung der Durchführung weiterer tSMS-Experimente dienen.

Worin sich die verschiedenen tSMS-Studien außerdem unterscheiden, ist die Dauer der tSMS. Sowohl in der vorliegenden und der Studie von Oliviero et al. [71], als auch in Experiment 2 von Kufner et al. [55] betrug sie 10 Minuten, während Silbert et al. [91] und Kufner et al. [55] in Experiment 1 tSMS für 15 Minuten applizierten. Bei jeweils gleicher Stimulationsdauer konnten also sowohl modulierende als auch keine Effekte beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass im Falle einer Wirkung eine Applikationsdauer von 10 Minuten ausreichend sein sollte. Außerdem zeigt eine neuere Studie von Dileone et al. [24] bei einer tSMS-Dauer von 30 Minuten sogar einen langanhaltenden modulierenden Effekt von mindestens 30 Minuten auf die kortikale Erregbarkeit, während dieser bei 10-

minütiger tSMS nur für ca. 6 Minuten zu beobachten war [71]. Sollte die tSMS-Wirkung sich also mit Erhöhung der Applikationsdauer verlängern, ist nicht auszuschließen, dass auch bei der vorliegenden Studie bei längerer Stimulationszeit ein Effekt sichtbar gewesen wäre.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Davila-Perez et al. [19] untersuchten die Autoren den Effekt der tSMS auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex mit Hilfe unterschiedlicher Pulsformen und Stromrichtungen. Dabei untersuchten sie neben einigen anderen Parametern auch MEP-Amplituden, die nach 15-minütiger tSMS Applikation nur bei Verwendung monophasischer TMS-Pulse mit posterior-anteriorem Stromfluss eine Verringerung zeigten, jedoch nicht bei Verwendung biphasischer Pulse oder monophasischer Pulse mit anterior-posteriorem Stromfluss oder nach sham-Stimulation. Dies erklärt jedoch nicht die unterschiedlichen Ergebnisse dieser und der vorausgehenden tSMS-Studien, da sowohl in dieser und der Studie von Kufner et al. [55], in denen kein tSMS-Effekt sichtbar wurde, als auch in den Studien von Oliviero et al., Silbert et al. und Nojima et al. [69], [71], [91], die durchaus einen tSMS-Effekt auf den motorischen Kortex feststellen konnten, monophasische Pulse mit posterior-anteriorer Stromrichtung verwendet wurden. Die einzige Ausnahme ist dabei Experiment 1 der Studie von Kufner et al. [55].

Als weiterer potentiell beeinflussender Faktor der Erregbarkeit des motorischen Kortex und deren Modulierbarkeit wurde während der Durchführung der Studie außerdem die Müdigkeit der Probanden erfasst. Da zwischen den prä-VAS-Werten in der Sitzung mit und in der Sitzung ohne Oddball-Task kein signifikanter Unterschied zu sehen war, kann eine Maskierung bzw. das Ausbleiben des tSMS-Effektes durch ein unterschiedliches Müdigkeitsniveau der Probanden zwischen den Sitzungen ausgeschlossen werden. Zudem ist davon auszugehen, dass die Müdigkeit nicht als Erklärung für die schwankende Erregbarkeit des motorischen Kortex gewertet werden kann, da keine Korrelation sowohl zwischen dem prä-VAS-Wert und den prä-MEP-Amplituden als auch zwischen dem post-VAS-Wert und den post-MEP-Amplituden zu beobachten war. Auffällig war außerdem eine Zunahme der Müdigkeit im Verlauf des Experimentes. Der Oddball-Task hatte dabei keinen Einfluss auf diese Zunahme, da kein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und post-VAS-Werten mit Rücksicht auf die Verwendung des Oddball-Tasks festzustellen war.

5 Zusammenfassung

In der Vergangenheit konnte in einigen Studien ein modulierender Effekt von transkranieller statischer Magnetstimulation (tSMS) auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex beobachtet werden. Nachdem dieser in der Vorgängerstudie zu dieser Arbeit nicht repliziert werden konnte, war das Ziel dieser Arbeit, zu evaluieren, ob ein auditiver Oddball-Task der Grund dafür ist.

Die Evaluierung des Effektes des Oddball-Task erfolgte anhand eines Experimentes in einem within-subject Design mit direktem Vergleich der Stimulation mit und ohne Verwendung des Oddball-Task. Dabei fanden pro Proband 2 Sitzungen statt. In jeder Sitzung wurde ein starker Dauermagnet 10 Minuten lang an den Kopf des Probanden gehalten. In einer der beiden Sitzungen lösten die Probanden während der tSMS einen auditiven Oddball-Task, wobei sie Töne zählen mussten, ohne dabei zu reden oder die Finger zu benutzen. In der anderen Sitzung gab es keine Aufgabe, sodass die Probanden nur dazu angehalten wurden, still zu sitzen und nicht zu reden. Vor und nach tSMS wurde die Erregbarkeit des motorischen Kortex gemessen. Dafür wurden motorisch evoziert Potentiale (MEP) des rechten Musculus interosseus dorsalis I (first dorsal interosseous, FDI) mittels Einzelpulse transkranieller Magnetstimulation (TMS) generiert und abgeleitet.

Es konnte weder in den Sitzungen mit noch in den Sitzungen ohne Oddball-Task eine Verringerung der MEP-Amplituden nach tSMS beobachtet werden. Demzufolge konnte der Oddball-Task nicht als Grund für ausbleibende tSMS-Effekte bestätigt werden. Außerdem konnte erneut der modulierende Effekt der tSMS auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex nicht repliziert werden. Auffällig waren jedoch starke Schwankungen der MEP-Amplituden, die einen modulierenden Effekt möglicherweise verbergen könnten.

Neben dem Oddball-Task gibt es verschiedene weitere Unterschiede zwischen den Vorgänger-tSMS-Studien und der vorliegenden Arbeit, darunter die Verwendung eines Neuronavigationssystems, die Wahl der Hemisphäre, die stimuliert wurde, die Pulsform und die Dauer der tSMS. Von diesen Faktoren scheint keiner ausschlaggebend für die unterschiedlichen Ergebnisse zu sein. Um den tSMS-Effekt unterschiedlicher Studien vergleichen zu können, sollten alle anderen Faktoren, die die Erregbarkeit potentiell beeinflussen können, möglichst einheitlich gehalten werden. Auch in Bezug auf die Fluktuationen bei MEP-Messungen lässt die Studienlage keine eindeutigen Aussagen zur

Verbesserung dieser Problematik erkennen. Somit ist es schwer, einheitliche Protokolle zur Erregbarkeitsmessung bei neuromodulatorischen Verfahren zu schaffen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein modulierender Effekt transkranieller statischer Magnetfeldstimulation auf den motorischen Kortex in dieser Arbeit nicht repliziert werden konnte. Die vorgeschlagene mögliche Ursache, die Verwendung eines auditiven Oddball-Tasks, konnte nicht als tatsächlicher Grund für die Unterschiede bestätigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1 Aguila J, Cudeiro J, Rivadulla C: Effects of Static Magnetic Fields on the Visual Cortex: reversible Visual Deficits and Reduction of Neuronal Activity. Cereb Cortex 26: 628-638 (2016)

2 Amassian V E, Quirk G J, Stewart M: A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 77: 390-401 (1990)

3 Amassian V E, Cracco R Q, Maccabee P J, Cracco J B: Cerebello-frontal cortical projections in humans studied with the magnetic coil. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 85: 265-272 (1992)

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

5 Bagherzadeh Y, Khorrami A, Zarrindast M R, Shariat S V, Pantazis D: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory. Exp Brain Res 234: 1807-1818 (2016)

6 Barker A T, Jalinous R, Freeston I L: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1: 1106-1107 (1985)

7 Boggio P S, Castro L O, Savagim E A, Braite R, Cruz V C, Rocha R R, Rigonatti S P, Silva M T, Fregni F: Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. Neurosci Lett 404: 232-236 (2006)

8 Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen L G: Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. Neurology 54: 1529-1531 (2000)

9 Brasil-Neto J P, Cohen L G, Panizza M, Nilsson J, Roth B J, Hallett M: Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. J Clin Neurophysiol 9: 132-136 (1992)

10 Brückner S, Kiefer M, Kammer T: Comparing the after-effects of continuous theta burst stimulation and conventional 1 Hz rTMS on semantic processing. Neuroscience 233: 64-71 (2013)

11 Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis M S, Mutani R: Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. Neurology 41: 1449-1456 (1991)

12 Chang W H, Fried P J, Saxena S, Jannati A, Gomes-Osman J, Kim Y H, Pascual-Leone A: Optimal number of pulses as outcome measures of neuronavigated transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 127: 2892-2897 (2016)

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

14 Cirillo J, Rogasch N C, Semmler J G: Hemispheric differences in use-dependent corticomotor plasticity in young and old adults. Exp Brain Res 205: 57-68 (2010)

15 Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R: Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. Clin Neurophysiol 111: 624-629 (2000)

16 Claus D, Murray N M, Spitzer A, Flugel D: The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 75: 342-349 (1990)

17 Coots A, Shi R, Rosen A D: Effect of a 0.5-T static magnetic field on conduction in guinea pig spinal cord. J Neurol Sci 222: 55-57 (2004)

18 Cuypers K, Thijs H, Meesen R L: Optimization of the transcranial magnetic stimulation protocol by defining a reliable estimate for corticospinal excitability. PLoS One 9: e86380 (2014)

19 Davila-Perez P, Pascual-Leone A, Cudeiro J: Effects of Transcranial Static Magnetic Stimulation on Motor Cortex Evaluated by Different TMS Waveforms and Current Directions. Neuroscience 413: 22-30 (2019)

20 Delvendahl I, Jung N H, Mainberger F, Kuhnke N G, Cronjaeger M, Mall V: Occlusion of bidirectional plasticity by preceding low-frequency stimulation in the human motor cortex. Clin Neurophysiol 121: 594-602 (2010)

21 Deng Z D, Lisanby S H, Peterchev A V: Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimul 6: 1-13 (2013)

22 Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell J C: Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 109: 397-401 (1998)

23 Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali P A, Rothwell J C: The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. Clin Neurophysiol 115: 255-266 (2004)

24 Dileone M, Mordillo-Mateos L, Oliviero A, Foffani G: Long-lasting effects of transcranial static magnetic field stimulation on motor cortex excitability. Brain Stimul 11: 676-688 (2018)

25 Domahs F, Moeller K, Huber S, Willmes K, Nuerk H C: Embodied numerosity: implicit hand-based representations influence symbolic number processing across cultures. Cognition 116: 251-266 (2010)

26 Fitzgerald P B, Fountain S, Daskalakis Z J: A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clinical Neurophysiology 117: 2584-2596 (2006)

27 Fitzgerald P B, Grace N, Hoy K E, Bailey M, Daskalakis Z J: An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression. Brain Stimul 6: 292-297 (2013)

28 Floel A, Ellger T, Breitenstein C, Knecht S: Language perception activates the hand motor cortex: implications for motor theories of speech perception. Eur J Neurosci 18: 704-708 (2003)

29 Foffani G, Dileone M: No modulatory effects by tSMS when delivered during a cognitive task. Brain Stimul 10: 867 (2017)

30 Fregni F, Boggio P S, Mansur C G, Wagner T, Ferreira M J, Lima M C, Rigonatti S P, Marcolin M A, Freedman S D, Nitsche M A, Pascual-Leone A: Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neuroreport 16: 1551-1555 (2005)

31 Freyd M: The graphic rating scale. Journal of Educational Psychology 14: 83-102 (1923)

32 Furubayashi T, Terao Y, Arai N, Okabe S, Mochizuki H, Hanajima R, Hamada M, Yugeta A, Inomata-Terada S, Ugawa Y: Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. Exp Brain Res 185: 279-286 (2008)

33 Garry M I, Kamen G, Nordstrom M A: Hemispheric differences in the relationship between corticomotor excitability changes following a fine-motor task and motor learning. J Neurophysiol 91: 1570-1578 (2004)

34 Gonzalez-Rosa J J, Soto-Leon V, Real P, Carrasco-Lopez C, Foffani G, Strange B A, Oliviero A: Static Magnetic Field Stimulation over the Visual Cortex Increases Alpha Oscillations and Slows Visual Search in Humans. J Neurosci 35: 9182-9193 (2015)

35 Grosse P, Khatami R, Salih F, Kuhn A, Meyer B U: Corticospinal excitability in human sleep as assessed by transcranial magnetic stimulation. Neurology 59: 1988-1991 (2002)

36 Harpaz Y, Levkovitz Y, Lavidor M: Lexical ambiguity resolution in Wernicke's area and its right homologue. Cortex 45: 1097-1103 (2009)

37 Hayes, M.H.S. and Patterson, D.G.: Experimental development of the graphic rating method. Psychological Bulletin 18: 98-99 (1921)

38 Heimrath K, Sproggel A, Repplinger S, Heinze H J, Zaehle T: Transcranial Static Magnetic Field Stimulation Over the Temporal Cortex Modulating the Right Ear Advantage in Dichotic Listening. Neuromodulation 23: 335-340 (2019)

39 Heller L, van Hulsteyn D B: Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. Biophys J 63: 129-138 (1992)

40 Hilgetag C C, Theoret H, Pascual-Leone A: Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. Nat Neurosci 4: 953-957 (2001)

41 Horsley V: A note on the means of topographical diagnosis of focal disease affecting the so-called motor region of the cerebral cortex. Am J M Sc 186: 342 (1887)

42 Huang Y Z, Edwards M J, Rounis E, Bhatia K P, Rothwell J C: Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 45: 201-206 (2005)

43 Huang Y Z, Rothwell J C, Edwards M J, Chen R S: Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. Cereb Cortex 18: 563-570 (2008)

44 Hummel F, Cohen L G: Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. Neurorehabil Neural Repair 19: 14-19 (2005)

45 Julkunen P, Saisanen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, Kononen M: Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. Neuroimage 44: 790-795 (2009)

46 Jung N H, Delvendahl I, Kuhnke N G, Hauschke D, Stolle S, Mall V: Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. Brain Stimul 3: 87-94 (2010)

47 Kamke M R, Hall M G, Lye H F, Sale M V, Fenlon L R, Carroll T J, Riek S, Mattingley J B: Visual attentional load influences plasticity in the human motor cortex. J Neurosci 32: 7001-7008 (2012)

48 Kammer T: Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. Neuropsychologia 37: 191-198 (1999)

49 Kammer T, Thielscher U: Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. Nervenheilkunde 22: 168-176 (2003)

50 Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W: Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. Exp Brain Res 160: 129-140 (2005)

51 Kiers L, Cros D, Chiappa K H, Fang J: Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89: 415-423 (1993)

52 Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Sugawara K, Suzuki M, Oyama M, Onishi H: Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. Brain Stimul 7: 836-840 (2014)

53 Klimovskaia L D, Smirnova N P: Change in the evoked potentials of the brain exposed to a constant magnetic field. Biull Eksp Biol Med 82: 907-910 (1976)

54 Kobayashi M, Pascual-Leone A: Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol 2: 145-156 (2003)

55 Kufner M, Brückner S, Kammer T: No modulatory effects by transcranial static magnetic field stimulation of human motor and somatosensory cortex. Brain Stimul 10: 703-710 (2017)

56 Kufner M, Brückner S, Kammer T: Reply to the letter to the editor on "No modulatory effects by tSMS when delivered during a cognitive task". Brain Stimul 10: 868-869 (2017)

57 Kujirai T, Caramia M D, Rothwell J C, Day B L, Thompson P D, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden C D: Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol 471: 501-519 (1993)

58 Lloyd J H, Deaver J B, Lloyd D: A case of focal epilepsy successfully treated by trephining and excision of he motor centres. The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924) 96: 477 (1888)

59 Lorenz S, Alex B, Kammer T: Ten minutes of transcranial static magnetic field stimulation does not reliably modulate motor cortex excitability. PLoS One 15: e0233614 (2020)

60 Maccabee P J, Amassian V E, Eberle L P, Cracco R Q: Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. J Physiol 460: 201-219 (1993)

61 Macdonell R A, Shapiro B E, Chiappa K H, Helmers S L, Cros D, Day B J, Shahani B T: Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. Neurology 41: 1441-1444 (1991)

62 Manganotti P, Fuggetta G, Fiaschi A: Changes of motor cortical excitability in human subjects from wakefulness to early stages of sleep: a combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalographic study. Neurosci Lett 362: 31-34 (2004)

63 Marg E: Magnetostimulation of vision: direct noninvasive stimulation of the retina and the visual brain. Optom Vis Sci 68: 427-440 (1991)

64 Marquez J, Conley A, Karayanidis F, Lagopoulos J, Parsons M: Anodal direct current stimulation in the healthy aged: Effects determined by the hemisphere stimulated. Restor Neurol Neurosci 33: 509-519 (2015)

65 Matsugi A, Okada Y: Cerebellar transcranial static magnetic field stimulation transiently reduces cerebellar brain inhibition. Funct Neurol 32: 77-82 (2017)

66 Merton P, Morton H: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 285: 227-227 (1980)

67 Moliadze V, Zhao Y, Eysel U, Funke K: Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. J Physiol 553: 665-679 (2003)

68 Nitsche M A, Paulus W: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol 527 Pt 3: 633-639 (2000)

69 Nojima I, Koganemaru S, Fukuyama H, Mima T: Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. Clin Neurophysiol 126: 2314-2319 (2015)

70 Oldfield R C: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9: 97-113 (1971)

71 Oliviero A, Mordillo-Mateos L, Arias P, Panyavin I, Foffani G, Aguilar J: Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. J Physiol 589: 4949-4958 (2011)

72 Oliviero A, Carrasco-Lopez M C, Campolo M, Perez-Borrego Y A, Soto-Leon V, Gonzalez-Rosa J J, Higuero A M, Strange B A, Abad-Rodriguez J, Foffani G: Safety Study of Transcranial Static Magnetic Field Stimulation (tSMS) of the Human Cortex. Brain Stimul 8: 481-485 (2015)

73 Pagano R R: Understanding statistics in the behavorial sciences (9th ed.). Australia, Belmont, CA: Thomas Wadsworth (2010)

74 Parker R: A Case of Focal Epilepsy: Trephining: Electrical Stimulation and Excision of Focus: Primary Healing: Improvement. Br Med J 1: 1101-1103 (1893)

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

76 Patton H D, Amassian V E: Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. J Neurophysiol 17: 345-363 (1954)

77 Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W: Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. Brain Res Bull 72: 208-214 (2007)

78 Quan W X, Zhu X L, Qiao H, Zhang W F, Tan S P, Zhou D F, Wang X Q: The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on

negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. Neurosci Lett 584: 197-201 (2015)

79 Ridding M C, Flavel S C: Induction of plasticity in the dominant and non-dominant motor cortices of humans. Exp Brain Res 171: 551-557 (2006)

80 Rosen A D, Lubowsky J: Magnetic field influence on central nervous system function. Exp Neurol 95: 679-687 (1987)

81 Rosen A D: Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. Cell Biochem Biophys 39: 163-173 (2003)

82 Rosler K M, Roth D M, Magistris M R: Trial-to-trial size variability of motor-evoked potentials. A study using the triple stimulation technique. Exp Brain Res 187: 51-59 (2008)

83 Rossi S, Rossini P M: TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. Trends Cogn Sci 8: 273-279 (2004)

84 Rossini P M, Barker A T, Berardelli A, Caramia M D, Caruso G, Cracco R Q, Dimitrijevic M R, Hallett M, Katayama Y, Lucking C H: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91: 79-92 (1994)

85 Rossini P M, Rossi S: Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. Neurology 68: 484-488 (2007)

86 Rossini P M, Burke D, Chen R, Cohen L G, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald P B, George M S, Hallett M, Lefaucheur J P, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche M A, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell J C, Siebner H R, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol 126: 1071-1107 (2015)

87 Schilberg L, Schuhmann T, Sack A T: Interindividual Variability and Intraindividual Reliability of Intermittent Theta Burst Stimulation-induced Neuroplasticity Mechanisms in the Healthy Brain. J Cogn Neurosci 29: 1022-1032 (2017)

88 Schmidt S, Cichy R M, Kraft A, Brocke J, Irlbacher K, Brandt S A: An initial transient-state and reliable measures of corticospinal excitability in TMS studies. Clin Neurophysiol 120: 987-993 (2009)

89 Shi C, Yu X, Cheung E F, Shum D H, Chan R C: Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 215: 505-513 (2014)

90 Shibuya K, Park S B, Howells J, Huynh W, Noto Y I, Shahrizaila N, Matamala J M, Vucic S, Kiernan M C: Laterality of motor cortical function measured by transcranial magnetic stimulation threshold tracking. Muscle Nerve 55: 424-427 (2017)

91 Silbert B I, Pevcic D D, Patterson H I, Windnagel K A, Thickbroom G W: Inverse correlation between resting motor threshold and corticomotor excitability after static magnetic stimulation of human motor cortex. Brain Stimul 6: 817-820 (2013)

92 Stagg C J, O'Shea J, Kincses Z T, Woolrich M, Matthews P M, Johansen-Berg H: Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. Eur J Neurosci 30: 1412-1423 (2009)

93 Tofts P S: The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. Phys Med Biol 35: 1119-1128 (1990)

94 Tokimura H, Ridding M C, Tokimura Y, Amassian V E, Rothwell J C: Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 101: 263-272 (1996)

95 Triggs W J, Subramanium B, Rossi F: Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. Brain Res 835: 324-329 (1999)

96 Tschentscher N, Hauk O, Fischer M H, Pulvermuller F: You can count on the motor cortex: finger counting habits modulate motor cortex activation evoked by numbers. Neuroimage 59: 3139-3148 (2012)

97 Valero-Cabre A, Amengual J L, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard O A: Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. Neurosci Biobehav Rev 83: 381-404 (2017)

98 Wassermann E M: 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 (1998)

99 Wolf S L, Butler A J, Campana G I, Parris T A, Struys D M, Weinstein S R, Weiss P: Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. Clin Neurophysiol 115: 1740-1747 (2004)

100 Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M: Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. Clin Neurophysiol 116: 775-779 (2005)

101 Zhang Y Q, Zhu D, Zhou X Y, Liu Y Y, Qin B, Ren G P, Xie P: Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Braz J Med Biol Res 48: 198-206 (2015)

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

103 Ziemann U, Siebner H R: Inter-subject and Inter-session Variability of Plasticity Induction by Non-invasive Brain Stimulation: Boon or Bane? Brain Stimul 8: 662-663 (2015)

7 Anhang

7.1 Aushang zur Rekrutierung von Probanden

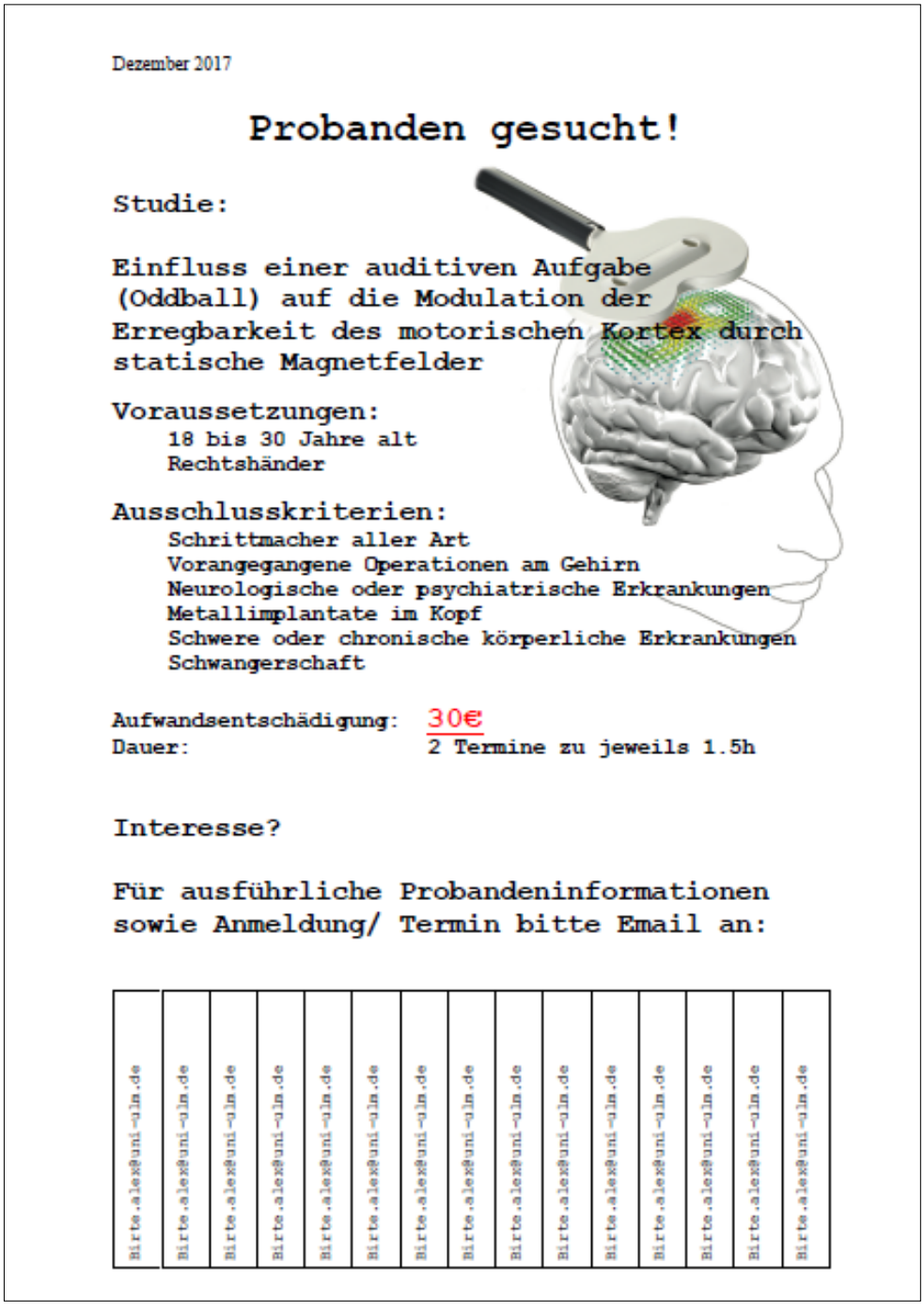

Abbildung 12: ***Aushang zur Rekrutierung von Probanden.*** *Der Aufruf zur Studienteilnahme erfolgte hauptsächlich über den dargestellten Aushang. Über die unten angegebene E-Mail-Adresse konnte ein Termin vereinbart werden. Universitätsklinikum Ulm, Sektion für Neurostimulation 2021*

7.2 Probandeninformation mit Fragebogen Ausschlusskriterien

DIE DEUTSCHEN UNIVERSITÄTSKLINIKA

UNIVERSITÄTS KLINIKUM ulm

KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE III
Sektion für Neurostimulation

Sektionsleiter
Prof. Dr. med. Thomas Kammer

Probandeninformation

Einfluss einer auditiven Aufgabe (Oddball) auf die Modulation der Erregbarkeit des motorischen Kortex durch statische Magnetfelder

Verehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie einladen, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Bei der statischen Magnetfeldstimulation (SMS) wird ein starker Dauermagnet an den Schädel gehalten, und die darunter liegenden Hirnareale werden diesem Magnetfeld für 10 Minuten ausgesetzt. Im Jahre 2011 wurde erstmals gezeigt, dass dies zu einer Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex (Hirnrinde) führt. Für die Dauer von etwa 15 Minuten nach Applikation waren die gemessenen Antworten auf Stimulation des motorischen Kortex, ein Muskelzuckung in der Hand, etwas abgeschwächt. Nach diesem Zeitraum kehrten die Antworten zu den Ausgangswerten zurück.

Dies wurde daraufhin im Rahmen einer Studie in unserer Sektion erneut getestet. Der abschwächende Effekt konnte jedoch nicht repliziert werden. Der Unterschied zur vorangegangenen Studie bestand im Einsatz einer auditiven Aufgabe, dem akustischen Oddball. Die Probanden hören über einen Kopfhörer etwa alle 2 Sekunden einen von zwei verschiedenen kurzen Pieptönen. Der höhere Piepton wird häufig gespielt, der tiefere seltener. Die Aufgabe besteht darin, die tiefen Töne mitzuzählen. Dadurch konnten wir sicherstellen, dass sich die Probanden während der Anwendung des Dauermagneten gleichmäßig konzentrieren mussten.

Ziel dieser Untersuchung ist es nun, den Einfluss dieser auditiven Aufgabe auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex genauer zu testen. Dazu möchten wir zwei Untersuchungen an verschiedenen Tagen durchführen. Wie oben beschrieben wird jedes Mal der Dauermagnet für 10 Minuten am Schädel verwendet. Während dieser Zeit müssen die Probanden entweder die auditive Oddball-Aufgabe lösen oder sich einfach ruhig verhalten. Vorher und nachher wird die Erregbarkeit des motorischen Kortex mit Hilfe von elektrophysiologischen Methoden gemessen.

Der motorische Kortex wird mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) untersucht. Es wird durch eine an den Kopf gehaltene Spule ein kurz anhaltendes Magnetfeld erzeugt, welches in der Hirnrinde unter der Spule Nervenzellen erregen kann. Stimuliert man das motorische System, so zucken die Handmuskeln unwillkürlich. Die Erregbarkeit lässt sich über die Größe der Antwort bestimmen, die mit Hilfe von Oberflächenelektroden an der Hand erfasst wird.

Die Untersuchung erfolgt an zwei Terminen, die mindestens 7 Tage auseinanderliegen. An einem Tag erfolgt die Messung mit und an dem anderen ohne auditive Aufgabe.

Der Ablauf der Untersuchung gestaltet sich wie folgt:

Sitzung 1:

1. Der optimale Stimulationsort wird bestimmt (Dauer 10 – 20 Minuten):

   Die Messelektroden werden an der Hand mit Pflaster befestigt. Die Spule der TMS wird links mittig über dem Schädel platziert und der optimale Ort zum Auslösen von Muskelzuckungen in der rechten Hand bestimmt. Der Proband wird mit einem Neuronavigationssystem erfasst und der Stimulationsort wird exakt mit Hilfe dieses Systems gespeichert.

2. Es erfolgt die Erregungsmessung unter Ausgangsbedingung (10 Minuten): Messung der motorischen Schwelle sowie von überschwelligen Antworten mit Hilfe von TMS-Einzelimpulsen
3. Der Dauermagnet wird 10 Minuten lang mit Hilfe eines Fahrradhelmes an den Schädel gehalten. Dabei löst der Proband entweder die auditive Oddball-Aufgabe, oder verhält sich einfach ruhig.
4. Nach der Magnetanwendung werden über die kommenden 20 Minuten alle 5 Minuten die jeweiligen Erregungsmessungen wiederholt.

Sitzung 2:

1. Der Proband wird erneut im Neuronavigationssystem eingemessen.
2. Es erfolgt eine erneute Messung von überschwelligen Antworten mit Hilfe von TMS-Einzelimpulsen am bereits gespeicherten optimalen Stimulationsort. (5 Minuten)
3. Der Dauermagnet wird 10 Minuten lang an den Schädel gehalten ohne oder mit auditiver Oddball-Aufgabe.
4. Nach der Magnetanwendung werden über die kommenden 20 Minuten alle 5 Minuten die jeweiligen Erregungsmessungen wiederholt.

Mögliche Nebenwirkungen der statischen Magnetfeldstimulation (SMS)

Bei den bisherigen Messungen am Menschen sind keinerlei Nebenwirkungen aufgetreten. Eine potentielle Verletzungsgefahr liegt in der Anziehungskraft des Magneten. In der Nähe muss alles Metallische gemieden werden. Der Magnet darf nicht unbedacht durch den Raum bewegt werden. Vor der Anwendung müssen alle beweglichen Metallteile am Kopf und Hals entfernt werden.

Mögliche Nebenwirkungen der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Die TMS-Methode (Einzelpulse zur Messung der Erregbarkeit) gilt als sicher und nebenwirkungsarm. Die häufigste Nebenwirkung ist die als unangenehm oder schmerzhaft empfundene lokale Muskelanspannung in der Kopfhaut unter der Spule. Diese ist völlig harmlos, aber gewöhnungsbedürftig. Selten können Kopfschmerzen auftreten, diese sprechen auf normale Kopfschmerzmittel an. Weiterhin kann der beim Aufbau des Magnetfeldes entstehende Knall störend sein. Daher sollen die Probanden einen Gehörschutz (Oropax) tragen.

Bleibende Schäden nach TMS sind seit der Einführung im Jahre 1985 nicht beobachtet worden.

Generell gilt: Bei subjektiver Unverträglichkeit gegenüber der Magnetstimulation kann die Untersuchung jederzeit abgebrochen werden. Kopfschmerzen oder Müdigkeit können Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen. Sie müssen dann bis zum Abklingen der Beschwerden im Forschungsbereich verweilen.

Probandeninformation, Seite 3

Bestimmte Personen können wir nicht mit SMS und TMS untersuchen, daher beantworten Sie uns bitte folgende Fragen:

1.	Hatten Sie jemals einen epileptischen Anfall?	o ja	o nein
2.	Leiden Sie unter Migräne oder Spannungskopfschmerz?	o ja	o nein
3.	Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers?	o ja	o nein
4.	Mussten Sie sich jemals einer Operation am Gehirn unterziehen?	o ja	o nein
5.	Sind Sie Träger eines Hydrocephalus-Shunts?	o ja	o nein
6.	Befinden sich bei Ihnen Metallimplantate oder –fremdkörper im Kopf oder im Körper?	o ja	o nein
7.	Tragen Sie am Kopf oder Oberkörper ein Piercing, welches Sie nicht entfernen können?	o ja	o nein
8.	Sind Sie allergisch gegen Nickel?	o ja	o nein
9.	Leiden Sie aktuell unter den Nachwirkungen eines Schädel-Hirn-Traumas?	o ja	o nein
10.	Leiden Sie aktuell an einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung?	o ja	o nein
11.	Leiden Sie an einer schweren oder chronischen körperlichen Erkrankung?	o ja	o nein
12.	Leiden Sie aktuell an einem Tinnitus?	o ja	o nein
13.	Für Frauen: Sind Sie schwanger?	o ja	o nein

Weitere allgemeine Hinweise:

FREIWILLIGKEIT:
An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Alle bis dahin erhobenen Daten und Proben werden vernichtet.

ERREICHBARKEIT DES PROJEKTLEITERS:
Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgenden Ansprechpartner unter der Telefonnummer erreichen:
Prof. Dr. Thomas Kammer: 500-61544

VERSICHERUNG:
Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießen Sie Versicherungsschutz bei der HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Riethorst 2, 30659 Hannover (Nummer 5701031503015) bis zu einer Höhe von € 250000. Dieser Schutz umfasst Gesundheitsschäden, die durch die Teilnahme an der Studie verursacht wurden. Zusätzlich ist eine Wege-Unfallversicherung bei der Sparkassen-Versicherung AG Hessen-Nassau-Thüringen (Nummer 50 045 164/063) abgeschlossen.
Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf die Untersuchung zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Projektleiter.

SCHWEIGEPFLICHT/DATENSCHUTZ:
Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.
Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.
Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in Aufzeichnungen nehmen.
Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Datum Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Abbildung 13: ***Probandeninformation für Studienteilnehmer.*** *Zu sehen ist der Aufklärungsbogen für Studienteilnehmer über Ablauf und Risiken der Studie. Auf Seite 3 befindet sich außerdem ein Fragebogen zu Ausschlusskriterien. Wurde eines dieser Kriterien erfüllt, war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich. Universitätsklinikum Ulm, Sektion für Neurostimulation 2021*

7.3 Fragebogen zur Händigkeit

Abbildung 14 wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

7.4 Visuelle Analogskala zur Erfassung der Müdigkeit

Datum:_____ Oddball:_____ Proband:_____

PRE

Markieren Sie mit einem Strich, wie müde Sie sich im Moment fühlen



Todmüde Hellwach

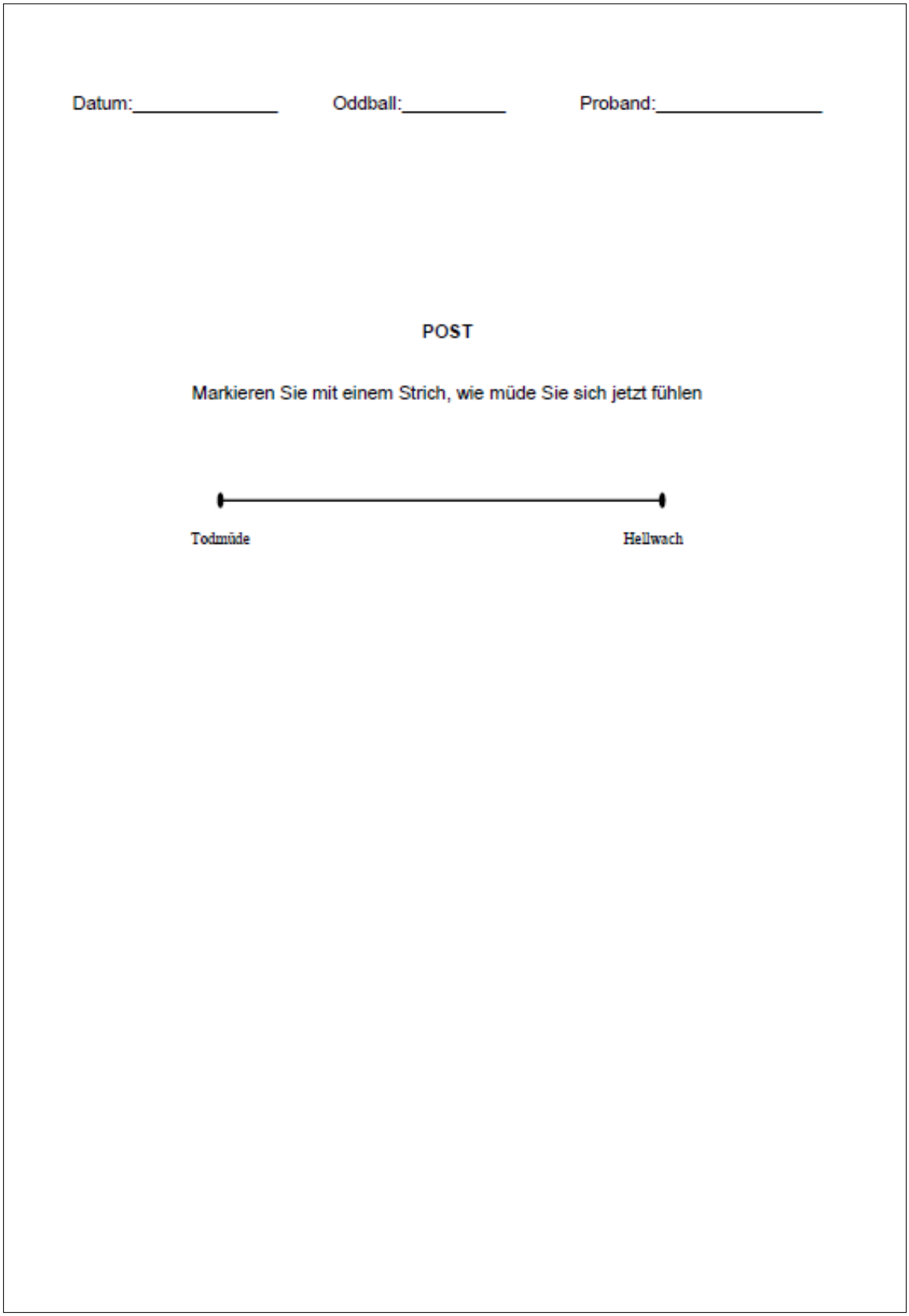

Abbildung 15: ***Visuelle Analogskala zur Erfassung der Müdigkeit.*** *Die Probanden gaben mit einem Strich auf der Skala ihre aktuelle Müdigkeit an. PRE: Müdigkeit unmittelbar vor der Messung, POST: Müdigkeit unmittelbar nach der Messung. Im Nachhinein wurde das Feld „Oddball" mit ja/ nein, das Feld „Proband" mit der jeweiligen anonymisierten Kennung ausgefüllt. Universitätsklinikum Ulm, Sektion für Neurostimulation 2021*

7.5 Unterschiede zwischen den Studien zur statischen Magnetfeldstimulation am motorischen Kortex

Tabelle 1: Unterschiede zwischen den Studien zur statischen Magnetfeldstimulation am motorischen Kortex. tSMS = transkranielle statische Magnetfeldstimulation; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; EMG = Elektromyographie; FDI = Musculus interosseus dorsalis I (first dorsal interosseus). Quelle: Universitätsklinikum Ulm, Sektion für Neurostimulation 2021

	Oliviero et al. 2011 [69] Experiment 2	**Kufner et al. 2017 [55] Experiment 1**	**Kufner et al. 2017 [55], [71] Experiment 2**	**Diese Arbeit**
Anzahl Probanden	11	15	20	18
Durchschnittsalter	ca. 33 Jahre	ca. 23 Jahre	ca. 22 Jahre	ca. 23 Jahre
tSMS Dauer	10 min	15 min	10 min	10 min
TMS-Pulse	Monophasisch	Biphasisch	Monophasisch	Monophasisch
Pulsanzahl bei Erregbarkeitsmessung	20	100	ca. 36	ca. 35
Neuronavigation	Ohne	Mit	Mit	Mit
Stimulator	MagStim 200	Magpro X100	Magpro X100	MagStim 200
Spule	Doppelspule (keine genauere Angabe)	MC-B70	MC-B70	Double 70 mm Alpha Coil
Stimulierte Hemisphäre	Rechts	Links	Links	Links
EMG-Ableitort	FDI links	FDI rechts	FDI rechts	FDI rechts

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.