
Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Institut für Neuromodulation und Neurotechnologie

**Die Anwendung von gepaarter phasengebundener
transkranieller elektrischer Stimulation zur Induktion
assoziativer interhemisphärischer Plastizität**

**Inaugural-Dissertation
zu Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Naros, Andreas

2023

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Gharabaghi

2. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Plewnia

Tag der Disputation: 19.04.2023

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	10
1.1 Hirnplastizität im menschlichen Gehirn	11
1.2 Synaptischen Plastizität	13
1.2.1 Molekularer Mechanismus von LTP/LTD	14
1.2.3 Plastizität und motorisches Lernen	16
1.3 Nicht-invasive Hirnstimulation	17
1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	18
1.4.1 Paired associative stimulation (PAS)	21
1.4.2 Paired bihemispheric stimulation (PBS).....	23
1.6 Transkranielle elektrische Stimulation (tCS)	27
1.6.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	27
1.6.2 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS).....	30
1.6.3 Transkranielle oszillierende Gleichstromstimulation (toDCS)	33
1.7 Phasengebundene transkranielle Wechselstromstimulation	35
1.8 Wissenschaftlicher Grundgedanke der Dissertation.....	37
1.9 Ziel der Dissertation	39
2 Material und Methoden	41
2.1 Probanden und Ethikrichtlinien.....	41
2.2 Studienablauf	43
2.3 Versuchsanordnung	45
2.4 Studienbezogene Interventionen.....	46
2.4.1 Perdue Pegboard Test.....	46
2.4.2 transkranielle elektrische Stimulation (tCS)	46

2.4.3 transkranielle oszillierende Gleichstromstimulation (toDCS).....	47
2.4.4 navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)	49
2.5 Erhebung elektrophysiologischer Daten.....	51
2.5.1 Elektroenzephalographie (EEG)	51
2.5.2 Elektromyographie (EMG)	52
2.5.3 Evozierte Potentiale	52
2.6 Datenauswertung	53
2.6.1 Motor-evozierte Potentiale (MEPs)	53
2.6.2 Cortico-cortical evozierte Potentiale (CCEP)	53
2.6.4 Finite Element Modell (FEM)	55
2.6.5 Statistische Auswertung.....	56
3 Ergebnisse.....	58
3.1 Das Finite Element Modell (FEM)	58
3.2 Basisdaten der Studienpopulation.....	59
3.3 Nebenwirkungen der to-DCS Stimulation.....	59
3.4 Ergebnisse des nTMS-Mappings.....	60
3.5 toDCS Stimulationseffekte auf die MEPs	62
3.6 Analyse der cortico-cortical evozierten Potenziale (CCEP).....	64
3.7 Behaviorale Effekte der toDCS Stimulation.....	73
4 Diskussion	75
4.1. Stärkung intrakortikaler Konnektivität mittels nicht-invasiver Hirnstimulation	76
4.2 Phasengebundene transkranielle elektrische Stimulation	78
4.3 Stochastische Resonanz.....	80
4.4 Veränderung der kortikalen Physiologie.....	82
4.5 Interhemisphärische Rivalität	85
4.6 Behaviorale Auswirkung.....	86

4.7 Limitationen der Studie	87
4.8 Schlussfolgerung.....	88
5. Zusammenfassung.....	89
6 Literaturverzeichnis	91
7 Erklärung zum Eigenanteil	109
8 Danksagung.....	110

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der PBS-Stimulation.....	25
Abbildung 2: (A) Graphische Darstellung der üblichen Elektrodenposition bei transkranieller Elektrostimulation des Motorkortex. Schematische Darstellung des Stromflusses zwischen Anode und Kathode bei tDCS (B), tACS(C) und so-tDCS (D).....	28
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufes	44
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus	45
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Stimulationsparameter der transkraniellen oszillierenden Gleichstromstimulation (toDCS). Phasengebundene gepaart-oszillierende Stimulation (ds-toDCS).....	48
Abbildung 6: Finite-Elemente Modell der einseitigen ss-toDCS Stimulation.....	58
Abbildung 7: nTMS-Kartierung der bilateralen Motorkortices.	61
Abbildung 8: Graphische Darstellung der MEP-SRCs. Darstellung der Amplituden der FDI-MEPs nach TMS Stimulation.....	63
Abbildung 9: CCEPs nach TMS	64
Abbildung 10: CCEPs bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (für EP1)	66
Abbildung 11: CCEP-Amplituden bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (für EP1).....	67
Abbildung 12: CCEP-Verhalten bei PACS I (ss-toDCS)	68
Abbildung 13: CCEP-Verhalten bei PACS II (ds-toDCS: $\Delta\varphi = 0$)	69
Abbildung 14: CCEP-Verhalten bei PACS III (ds-toDCS: $\Delta\varphi = \pi$)	70
Abbildung 15: CCEP-Verhalten bei PACS IV (ds-toDCS: $\Delta\varphi = \pi/2$)	71
Abbildung 16: Darstellung der geschätzten Randmittel von N100.....	72
Abbildung 17: Relative Ergebnisse der Motorischen Leistung	73
Abbildung 18: Dargestellung der geschätzten Randmittel der relativen motorischen Leistung.	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Individuelle Motorschwellen.....	60
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der rmANOVA-Ergebnisse für die SRC-Kurven der FDI-MEPs beider Hände nach TMS Stimulation des kontralateralen Motorkortex.	62
Tabelle 3: Definition der ROIs	65
Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der rmANOVA-Ergebnisse für die relative motorische Performance der rechten und linken Hand	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BCM:	Bienenstock–Cooper–Munro Theorie
CCEP:	cortico-corticales Potential
cc-PAS:	cortico-cortical paired associative stimulation
CTC:	communication through coherence
ds-toDCS:	double source transcranial oscillating direct current stimulation
EEG:	Elektroenzephalographie
EMG:	Elektromyographie
EP:	Evaluationsperiode
FDI:	first dorsal interosseous muscle
FEM:	finite element model
GND:	ground
ISI:	interstimulus interval
LTD:	long-term depression
LTP:	long-term potentiation
M1:	primärer Motorkortex
MEP:	motorisch-evoziertes Potential
NMDA:	N-methyl-D-aspartat
nTMS:	navigated transcranial magnetic stimulation
PACS:	paired associative current stimulation
PAS:	paired associative stimulation
PBS:	paired bihemispheric stimulation
rmANOVA:	repeated-measure analysis of variance
rMT:	resting motor threshold
ROI:	region of interest
rTMS:	repetitive transcranial magnetic stimulation
SD:	standard deviation
SP:	Stimulationsperiode
SRC:	stimulus-response curve
ss-toDCS:	single source transcranial oscillating direct current stimulation
STDP:	spike-timing dependent plasticity
tACS:	transcranial alternating current stimulation
tCS:	transcranial current stimulation
tDCS:	transcranial direct current stimulation
TMS:	transcranial-magnetic stimulation
toDCS:	transcranial oscillating direct current stimulation
ZNS:	zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

Das menschliche Gehirn stellt den großen Verwaltungs- und Organisationsapparat des menschlichen Körpers dar. Es besteht aus einem elektrophysiologischen Netzwerk neuronaler Synapsen und steht zur Anpassung auf sich ständig ändernde Bedingungen in einem ständigen Wandlungs- und Reorganisationsprozess. Diese Plastizität des Gehirns ist elementare Grundlage zahlreicher Anpassungsprozesse sowie der Lern- und Gedächtnisfunktion des Organismus. Zahlreiche Erkrankungen, wie Epilepsie, Morbus Parkinson oder Schlaganfälle können das sensible neuronale Zusammenspiel empfindlich stören. Jedoch liegt wiederum in dieser Plastizität die Fähigkeit des Gehirns sich an pathologischen Veränderungen zu adaptieren. Jahrzehnte lang beschäftigt sich die Forschung nicht nur mit der Aufdeckung pathophysiologischer Ursachen neurologischer Erkrankungen, sondern auch mit der Möglichkeit der Beeinflussung und Rehabilitation derselben. Ein wichtiger Bestandteil ist dabei die Erforschung der molekularen Mechanismen kortikaler Plastizität. Die Aufgabe moderner Hirnforschung besteht darin, durch gezielte Stimulation Hirnplastizität zu induzieren und zu modulieren. Ihr Ziel muss sein, Einfluss auf die Anpassungsfähigkeit der neuronalen Netzwerke zu nehmen und somit zur Rehabilitation und Therapie neurologischer Erkrankungen beizutragen.

Bestandteil dieser Dissertation ist die Etablierung einer neuen gepaarten phasengebundenen transkraniellen elektrischen Stimulation (im Folgenden bezeichnet als ds-toDCS = dual-site transcranial oscillating current stimulation) zur Induktion interhemisphärischer assoziativer kortikaler Plastizität.

1.1 Hirnplastizität im menschlichen Gehirn

Die Plastizität des menschlichen Gehirns ist elementare Grundlage für die Fähigkeit des Menschen sich an die ständig wechselnden Gegebenheiten anzupassen. Sie basiert auf der Möglichkeit des Gehirns sich in Folge von internen oder externen Reizen zu reorganisieren und somit höchstmögliche Effizienz in der Verarbeitung von Einflussfaktoren zu erreichen. Dies betrifft sowohl Veränderungen der Umwelt (Muellbacher et al. 2000; Nilsson and Pekny 2007) als auch den Umgang mit Verletzungen des sensomotorischen System, wie es bereits bei Durchtrennung und Reizung von Nervenleitungsbahnen, Amputationen des limbischen Systems, aber vor allem auch bei fokalen Läsionen des sensomotorischen Kortex gezeigt werden konnte (Brasil-Neto et al. 1993; Chen et al. 2002; Nudo 2003; Rossini et al. 2007).

Neben der Fähigkeit der effizienten Anpassung, gilt die kortikale Plastizität ebenso als physiologische Grundlage für unterschiedliche Lernprozesse wie dem motorischen Lernen sowie der Gedächtnisbildung (Rioult-Pedotti et al. 2000; Ziemann et al. 2004). So zeigt der primär motorische Kortex des Menschen eine große Reorganisationsfähigkeit nach häufigen Wiederholungen einfacher Bewegungen und Motorikübungen (Classen et al. 1998; Karni et al. 1995; Pascual-Leone et al. 1995).

Es ist notwendig ein Verständnis für die fundamentalen neurobiologischen Prozesse zu entwickeln, um sich die Möglichkeiten und Fähigkeiten der kortikalen Reorganisation und Rehabilitation für die Entwicklung

unterschiedlicher Behandlungskonzepte nach Hirnschäden oder anderweitige neuronale Erkrankungen zu eigen zu machen.

Unter den zahlreichen diskutierten Mechanismen werden die theoretischen Annahmen des Neuropsychologen *Donald Hebb* (Hebb 1949; Cooper 2005) von vielen als Grundlage von Lernprozesse und Gedächtnisbildung sowie kortikaler Plastizität und deren Einfluss auf die Reorganisation und Rehabilitation des sensomotorischen Kortex favorisiert. Hebb legt der Hirnplastizität eine verbesserte und effizientere sowie dauerhafte synaptische Verschaltung neuronaler Kreisläufe zu Grunde:

“Cells that fire together, wire together!” (Hebb, 1949)

Die Steigerung der synaptischen Effizienz wird durch die wiederholte und dauerhafte Stimulation der postsynaptischen Zelle hervorgerufen, wobei das postsynaptische Zielneuron immer wieder zur Generierung von Aktionspotentialen animiert wird (Sejnowski 1999). In Hirnschnitten konnte diese Grundannahme durch gekoppelte Stimulation (*engl.* associative Stimulation) von prä- und postsynaptischen Neuronen belegt werden. Synapsen bei denen der präsynaptische Input vor dem postsynaptische Axon feuert, werden verstärkt, wohingegen Synapsen bei gegenläufiger Stimulation abgeschwächt werden (Levy and Steward 1983; Markram et al. 1997). Neben der Bedeutung der Reihenfolge der gekoppelten Stimulation wurde in Tierstudien die Wichtigkeit der zeitlichen Abfolge der Stimuli hervorgehoben. So wurde gezeigt, dass bei einer Zeitdifferenz von <20ms zwischen beiden Stimuli (*engl.* interstimulus intervall, ISI) synaptische Plastizität (*engl.* associative plasticity) hervorgerufen werden konnte (Bi and Poo 1998).

1.2 Synaptischen Plastizität

Die Langzeitpotenzierung (*engl.* long-term potentiation, LTP) und Langzeitdepression (*engl.* long-term depression, LTD) sind Formen synaptischen Plastizität. Sie stellen durch die veränderte Transmission chemischer Synapsen einen molekularen Mechanismus zur Veränderung synaptischer Effizienz dar (Bliss and Lomo 1973).

LTP entsteht bei zeitgleicher Aktivität von prä- und postsynaptischen Prozessen, die eine Erleichterung der chemischen Transmission an der Synapse mit sich bringen. Dieser Effekt kann *in-vitro* für Stunden anhalten oder *in-vivo* bis zu mehreren Wochen persistieren (Abraham et al. 2002; Bliss and Gardner-Medwin 1973). Wegen des langanhaltenden Effektes und der Übereinstimmung mit wesentlichen Hebb'schen Prämissen, wird LTP als Erklärungsansatz für die Plastizität des menschlichen Gehirns sowie als physiologisches Modell der Gedächtnisbildung favorisiert. LTP gilt dann als *assoziativ*, beziehungsweise den Hebb'schen Regeln entsprechend, wenn der auslösende Stimulus an der postsynaptischen Zelle entweder durch begleitende/synchrone Aktivierung von anderen Stimuli an der gleichen Zelle oder durch begleitende/synchrone postsynaptische Depolarisation bedingt ist (Buonomano and Merzenich 1998).

1.2.1 Molekularer Mechanismus von LTP/LTD

Die Bezeichnung *assoziativ* gründet auf der Tatsache, dass gleichzeitig die zusammenfallende prä- und postsynaptische Aktivität erfasst wird. LTP konnte erstmalig an glutamatergen Synapse in Hippocampi anästhesierter Kaninchen gezeigt werden (Bliss and Lomo 1973). An den meisten glutamatergen Synapsen des zentralen Nervensystems (ZNS) übernehmen N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren (NMDA), eine Untergruppe der Glutamat-Rezeptoren, die Aufgabe der gleichzeitigen Erfassung prä- und postsynaptischer Aktivität (Collingridge et al. 1983). Die postsynaptisch gelegenen NMDA-Rezeptoren binden das durch ein afferentes präsynaptisches Aktionspotential in den synaptischen Spalt ausgeschüttete Glutamat und ermöglicht bei ausreichend depolarisierter postsynaptischer Zelle den Einstrom von Natrium- und Kalzium-Ionen. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Kalzium-Einstrom LTP induziert (Lynch et al.; Malenka et al. 1988). Daraufhin werden unterschiedliche kalziumsensitive Signalmechanismen wie CaMKII oder CAMP-abhängige Leitungswege aktiviert, die ihrerseits entweder lokale LTP Expressionsmechanismen initiieren oder über Signalübertragungen im Zellkern mittels Transkriptionsfaktoren zur Veränderung der Genexpression führen (Alberini et al. 1995; Goelet et al. 1986). Ob strukturelle Veränderungen der Form und Anzahl von Synapsen (Engert and Bonhoeffer 1999), die Anzahl eingebauter Kanäle in der synaptischen Membran (Takahashi et al. 2003), Änderungen der Spannung im Kanal der Glutamatrezeptoren (Derkach, Barria, and Soderling 1999; Lee et al. 2003) oder mehrere Faktoren gleichzeitig zu LTP und damit zu synaptischer Plastizität führen, wird weiterhin kontrovers diskutiert.

Langzeitdepression (*engl.* long-term depression, LTD) ist der gegenteilige Prozess zu LTP und resultiert in einer langanhaltenden Senkung der synaptischen Effizienz. Dabei unterscheidet man zwei Formen von LTD. Entweder LTD als Reaktion, beziehungsweise Umkehr einer bestehenden LTP oder als „*de.novo*“ LTD, die zu einer Absenkung von einem nicht-potenziierten Ruhezustand führt. Ähnlich zu LTP ist auch LTD von NMDA-Rezeptoren abhängig und wird durch eine niedrige postsynaptische Kalziumkonzentrationen getriggert (Nishiyama et al. 2000). LTD könnte ein homöostatischer Mechanismus sein, der sicherstellt, dass die ZNS-Synapsen durch Lernprozesse nicht übersättigt werden. Alternativ könnte LTD auch selbst Lernprozesse, Vergessen oder Verhaltensänderungen herbeiführen (Cooke and Bliss 2006).

Es existieren zahlreiche homöostatische Regulationsmechanismen, welche die synaptische Plastizität auf zellulärer Ebene kontrollieren (Abbott and Nelson 2000; Davis 2006; Marder and Prinz 2002; Pérez-Otaño and Ehlers 2005; Turrigiano and Nelson 2000). Eine richtungsweisende theoretische Abhandlung über homöostatische Plastizität stellt die Bienenstock–Cooper–Munro (BCM) Theorie über synaptische Modifikation dar (Bienenstock et al. 1982). Gemäß der BCM-Theorie wird die postsynaptische neuronale Aktivität durch eine Modifikation der Schwelle zur Entstehung von LTP/LTD stabilisiert. Sie wird anhand der durchschnittlichen postsynaptischen Feuerungsrate angepasst. Eine anhaltende Reduktion der postsynaptischen Aktivität resultiert daher in einer niedrigeren LTP-Schwelle und umgekehrt eine erhöhte LTD-Schwelle. Dementsprechend erhöht eine anhaltende Steigerung der postsynaptischen

Aktivität die LTP-Schwelle und erniedrigt die für LTD. Diese Anpassungsprozesse der BCM-Modifikation werden durch „heterosynaptische“ Expressionsmuster gewährleistet (Bienenstock et al. 1982). In mehreren Studien konnten diese homöostatischen BCM-Mechanismen belegt werden (Iyer et al. 2003; Lang et al. 2004; Müller et al. 2007; Siebner et al. 2004; Ziemann and Siebner 2008).

1.2.3 Plastizität und motorisches Lernen

Der Einfluss von neuronaler Plastizität auf motorische Lernprozesse hat eine wesentliche Bedeutung zur Erlangung neuer oder zur Rehabilitation durch Hirnläsionen verlorengangener Fähigkeiten (Krakauer 2006; Sanes 2003). Mehrere Studien legen nahe, dass eine Vielzahl an motorischen Lernprozessen im primären Motorkortex (M1) generiert werden sowie, dass synaptische Plastizität in Form von LTP daran maßgeblich beteiligt ist (Monfils and Teskey 2004; Rioult-Pedotti et al. 2000). Aufgrund weitreichender Übereinstimmungen mit grundlegenden Eigenschaften von LTP/LTD-Studien wie Assoziativität, Inputspezifität und der Abhängigkeit von NMDA-Rezeptoren, wird im Zusammenhang von motorischen Lernprozessen ebenfalls von einer neuronalen Plastizität basierend auf LTP/LTD ausgegangen (Cooke and Bliss 2006; Jung and Ziemann 2009; Ziemann and Siebner 2008).

Einige Studien konnten die oben aufgeführten homöostatischen BCM-Mechanismen in der Regulation synaptischer Plastizität im primären Motorkortex M1 und bei motorischen Lernprozessen darstellen. Nerges et al. 2009, zeigte,

dass im Falle einer ersten, die Exzitabilität des Motorkortex fördernden Intervention, die zweite Stimulation eine LTD-ähnliche Plastizität im Sinne eines homöostatischen Mechanismus hervorruft. Im Umkehrschluss wird LTP-ähnliche Plastizität beobachtet, wenn die vorangegangene Konditionierung die Exzitabilität des Motorkortex hemmt. Somit kann der Wirkungsgrad einer Exzitabilität-fördernden Stimulation durch gezielte vorangegangene Konditionierung erhöht werden (Pötter-Nerger et al. 2009). Damit konnte gezeigt werden, dass die corticospinale Exzitabilität über homöostatische BCM-analoge Mechanismen beeinflussbar ist.

1.3 Nicht-invasive Hirnstimulation

Frühzeitig entstand der Wunsch von außen durch elektrische Stimulation auf die synaptischen Abläufe bei der neuronalen Plastizität Einfluss zu nehmen. Dabei wurden mehrere nicht-invasive Stimulationstechniken entwickelt, die es uns ermöglichen durch Hirnplastizität langanhaltende Änderungen der Exzitabilität im M1-Segment zu induzieren und damit motorische Lernprozesse zu beeinflussen (Jung and Ziemann 2009; Pötter-Nerger et al. 2009). Daher haben die nichtinvasiven Stimulationsmethoden zur sicheren Modulation von Hirnaktivitäten immer größeres Interesse erlangt, sodass die Forschung an transkranieller Gleichstrom- (*engl.* transcranial direct current stimulation, tDCS) und Wechselstromstimulation (*engl.* transcranial alternating current stimulation, tACS) sowie transkranieller Magnetstimulation (TMS) einen erheblichen Schub erfahren hat.

1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Unter der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) versteht man eine nicht-invasive Stimulationsart, bei der mittels wechselnder Magnetfelder elektrische Ströme im Gehirn induziert werden. Mit Hilfe einer sogenannten Doppelspule (syn.: Aichterspule, Schmetterlingsspule) können zwei Magnetfelder präzise überlagert werden, wodurch eine fokussierte Stimulation kortikaler Areale durch die Schädelkalotte hindurch ermöglicht wird (Barker et al. 1985). Der kurze, kaum wahrnehmbare Magnetimpuls führt zu einer Depolarisation der Zellmembranen und kann so neuronale Aktivität auslösen (Barker et al. 1985; Rothwell 1993). Die Stimulation des Motorkortex durch TMS bewirkt dabei entweder eine direkte Aktivierung der postsynaptischen Neurone der kortikalen Schicht V, die *Output*-Schicht des Motorkortex, oder eine Aktivierung über horizontalverlaufenden intrakortikale Fasern (Nakamura et al. 1996; Rothwell 1997). Diese Fasern führen eventuell zu einer Aktivierung postsynaptischer pyramidalen *Output*-Zellen, die entweder direkt (Porter 1996) oder nach Verschaltung in den Schichten II/III (Kaneko et al. 1994) ebenfalls Ziel afferenter Fasern aus subkortikalen und kortikalen Regionen sind (Stefan et al. 2000). Die daraus resultierende Hyper- bzw. Depolarisationen lassen sich nach Weiterleitung über die motorischen Bahnen als elektromyographische (EMG) motorische Antworten, den motorisch evozierten Potentialen (MEP), ableiten.

Das Einsatzspektrum der TMS hat sich seit der Einführung immer praktikabler Systeme stetig erweitert. Sie dient zum Beispiel zur Diagnostik und Behandlung von Tinnitus (Meeus et al. 2009), Morbus Parkinson (Fregni et al.

2005), Epilepsie (Nitsche and Paulus 2009) und auch von affektiven Störungen wie Schizophrenie (Poulet et al. 2010) und Depression (George 2010). Darüber hinaus zeigen sich insbesondere in der Behandlung von Patienten mit motorischen Defiziten, z.B. nach Schlaganfall, vielversprechende Ergebnisse (Corti et al. 2012; Hoyer and Celnik 2011; Lefaucheur et al. 2006). Dies hängt eng mit der Entwicklung der klassischen Einzelpuls- bzw. Doppelpulsstimulation hin zur repetitiven TMS (rTMS) zusammen. Es wurde beobachtet, dass die rTMS eine Veränderung der Hirnexcitabilität induzieren kann, welche über die Dauer der Stimulation persistiert. Diese Excitabilitätsänderung basiert auf einer verbesserten synaptischen Effizienz, was einen Mechanismus kortikaler Plastizität darstellt (Hallett, 2007). Generell kann gesagt werden, dass eine Stimulation mit 1 Hz eine Reduktion neuronaler Aktivität nach sich bringt, wohingegen eine 5 Hz Stimulation die Aktivität und damit die motorische Excitabilität steigert (Hallett, 2000). Die Veränderung der kortikospinalen Excitabilität kann durch elektromyographische (EMG) Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) registriert werden.

Die Behandlung therapieresistenter Depressionen mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) zeigt vielversprechende Ergebnisse (Fitzgerald et al. 2003; George et al. 2000; Kaptsan et al. 2003; Nahas et al. 2004). Jedoch ist die rTMS noch sehr zeit- und kostenintensiv, weshalb sie sich noch nicht flächendeckend in der klinischen Anwendung etabliert hat. Neuere Spulen ermöglichen ein konzentriertes Magnetfeld und eine bessere Kontrolle über die räumliche Ausdehnung der Erregung. Zudem kann durch die

Anwendung moderner hochfrequenter Theta-Burst-Stimulationen (TBS) die Therapiedauer signifikant verringert werden (Huang et al. 2005; Blumberger et al. 2018). Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass TBS insbesondere bei der Therapie von Depressionen effektiv ist und gleichwertig mit der konventionellen rTMS (Plewnia et al. 2014; Schwippel et al. 2019). Während sich die bisherige Forschung in erster Linie auf die Behandlung therapieresistenter Depressionen konzentrierte, rückt in jüngster Zeit auch die Anwendung von rTMS bei der Behandlung von Jugendlichen mit anderen neuropsychiatrischen Störungen mehr in den Fokus, wie Störungen aus dem autistischen Formenkreis, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), Zwangsstörung, Tics und Psychosen (Bejenaru und Malhi 2022).

Ferner scheinen Epileptiker einen therapeutischen Nutzen aus der niederfrequenten TMS (0,5 Hz) zu ziehen. Möglicherweise senkt die Stimulation über LTD-abhängige Plastizität die Hyperexzitabilität des neuronalen Systems bei Epileptikern und führt so zu einer Senkung der Anfallsanzahl (Tergau et al. 1999). Ein besonderes Augenmerk bei der Erforschung nicht-invasiver Stimulationstechniken gilt der Anwendung bei der Therapie und Rehabilitation von Schlaganfallpatienten und Patienten mit Hirnläsionen. Neuere Studien belegen den positiven Einfluss sowohl von rTMS (Ziemann 2005) als auch von tDCS (Schlaug et al. 2008). Generell kann gesagt werden, dass sich unterschiedliche Stimulationsarten und -techniken durch periphere und zentrale sensomotorische Mechanismen, positiv auf die Rehabilitation motorischer Defizite nach Beschädigung des ZNS auswirkt. Als Verbesserung wird dabei eine langanhaltende Veränderung der Bewegungsfähigkeit angesehen. Außerdem

konnte gezeigt werden, dass die Intervention im Akutstadium effektiver ist als bei chronischen Schlaganfallpatienten (Popović et al. 2009). An einzelnen chronischen Schlaganfallpatienten sowie bei Patienten mit lakunärer Läsion im hinteren Ast der *Capsula interna* konnte eine gesteigerte Exzitabilität der betroffenen Hemisphäre, bei gleichzeitiger Hemmung der kontralateralen, durch rTMS erzielt werden. Diese Einzelfallstudien werden als erste Hinweise gewertet, dass rTMS bei Patienten mit Hirnläsionen vergleichbare Effekte induziert wie bei gesunden Probanden (Di Lazzaro et al. 2006).

1.4.1 Paired associative stimulation (PAS)

Wie bereits ausführlich erläutert wurde, kann LTP/LTD-abhängige Hirnplastizität entsprechend der Hebb'schen Theorie dann induziert werden, wenn es zu einer wiederholten *assoziativen* prä- und postsynaptischen Aktivierung kommt (Kapitel 1.2). Sowohl in Hirnschnitten als auch an anästhesierten Versuchstieren konnte LTP durch die gekoppelte (engl. paired) Stimulation unterschiedlicher afferenter kortikaler Leitungsbahnen mit der Depolarisation (Baranyi and Szente 1987) oder Stimulation der postsynaptischen Zelle (Baranyi and Fehér 1981) induziert werden. Dies gelang außerdem noch durch Kopplung der Stimulation „vertikaler“ Fasern (thalamokortikale und kortikokortikale) mit der Stimulation „horizontalen“ Fasern (interkortikalen) in den kortikalen Schicht II/III (Hess et al., 1996; Hess & Donoghue, 1994), was in gleicher Weise an wachen Katzen demonstriert werden konnte (Baranyi et al., 1991). Assoziativ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Stimulation über verschiedene Leitungsbahnen.

Basierend auf den Erkenntnissen aus Hirnschnitten und Versuchstieren, dass die Plastizität von der gleichzeitigen Aktivität somatosensorischer Afferenzen und intrinsischer neuronaler Kreisläufe im Motorkortex abhängig ist, versuchten Stephan et al. (2000) assoziative LTP durch die Kopplung peripherer Stimulation und niedrigfrequente TMS zu induzieren. Hierfür folgt der peripheren Stimulation des *Nervus medianus* (afferentes Signal) in einem definierten Zeitintervall die transkranielle Magnetstimulation des entsprechenden kontralateralen Handareals (engl. hand knob) auf dem primär motorischen Kortex (M1) (efferentes Signal). Die elektromyographische Erfassung der MEPs dient hierbei als Maß der Exzitabilitätsänderung (Stefan et al., 2000).

Wie bereits gezeigt wurde, besteht eine große Abhängigkeit zwischen der Zeitdifferenz beider Stimuli (*engl.* interstimulus intervall, ISI) und der Effizienz in der Induktion synaptischer Plastizität (*engl.* associative plasticity) (Bi and Poo 1998). Da das afferente Signal etwa 20 ms benötigt, um vom Nervus medianus zum somatosensorischen Kortex zu gelangen und etwa weitere 3 ms um über interkortikale Fasern den Motorkortex zu erreichen, beschlossen Stephan et al. durch näherungsweise synchrone Stimulation, den ISI auf 25 ms festzulegen. Wie weitere Versuchsreihen bestätigten, lieferte der ISI von 25 ms die signifikantesten Ergebnisse.

Während die zusammenfallende prä- und postsynaptische Stimulation des Kortex, durch periphere Stimulation gefolgt von TMS, zu einer schnell eintretenden, persistierenden, irreversiblen und topographisch spezifischen

Exzitabilitätssteigerung führt (Stefan et al., 2000), resultiert eine Verkürzung des Intervall zwischen beiden Stimulationen in einer langanhaltenden Senkung der kortikalen Exzitabilität (Wolters et al. 2003). Diese hier dargestellten Eigenschaften der PAS-Stimulation (*engl.* paired associative stimulation) sowie die Möglichkeit der Effektunterdrückung mittel NMDA-Rezeptorantagonisten (Kandel & Spencer, 1961; Wolters et al., 2003), legen assoziative LTP/LTD-abhängige Prozesse in der Bildung PAS-induzierter Hirnplastizität nahe.

Durch der Möglichkeit mittels PAS zuverlässig Plastizität im Motorkortex zu induzieren, wurde diese Stimulationsart zur Erforschung kortikaler Plastizität in verschiedenen motorischen Dysfunktionen wie Dystonie (Quartarone et al. 2003) und Parkinson (Morgante et al., 2006) genutzt. Darüber hinaus wirkt PAS-induziertes kortikale Plastizität in homeostatischer und nichthomeostatischer Weise förderlich auf die kortikospinale Exzitabilität (Pötter-Nerger et al. 2009) und motorische Lernprozesse (Jung and Ziemann 2009). Damit stellt die PAS-Stimulation eine mögliche therapeutische Anwendung zur Steigerung der motorischen Lernfähigkeit durch gezielte Hirnstimulation bei neurologischen Patienten mit motorischen Defiziten dar.

1.4.2 Paired bihemispheric stimulation (PBS)

Es konnte dargestellt werden, dass die peripher-corticale PAS (pc-PAS), in strenger Abhängigkeit vom ISI, ein wirksames Instrument zur Erzeugung kortikaler Plastizität im primär motorischen Kortex darstellt und entsprechend der Hebb'schen Theorie, auf der Induktion assoziativer LTP-abhängiger Prozesse

beruht (siehe oben). Neben der peripheren Stimulation und somit der somatosensorischen Bahn, kann jedoch auch die Stimulation des kontralateralen primären Motorkortex (M1) als afferentes Signal genutzt werden (Rizzo et al. 2009). Wie die komplexe bimanuelle Koordination zeigt, bedarf es einer intensiven funktionellen Verbindung zwischen den bilateralen M1-Arealen. Studien bei Patienten mit Kallosotomie oder erworbenen kallosalen Läsionen verdeutlichten die Bedeutung transkallosaler Fasern für die bimanuelle Koordination (Kennerley et al., 2002; Seitz et al., 2004; Serrien et al., 2001). Bei Primaten konnten Hinweise auf die Existenz schneller interhemisphärischer Leitungsbahnen für die Hand-M1-Areale durch transkallosale Fasern gefunden werden (Brown et al., 1991; Hanajima et al., 2001; Shibasaki et al., 1978; Wilkins et al., 1984). Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass es bisher nicht gelungen ist eine direkte kortiko-kortikale interhemisphärische Projektion zwischen den Pyramidenzellen beider M1 darzustellen. Die kortiko-spinalen Neurone liegen in der kortikalen Zellschicht V, die *Output*-Schicht des Motorkortex, wohingegen die transkallosalen Neurone des M1 in den Schichten II-VI lokalisiert sind (Catsman-Berrevoets et al., 1980; Jacobson & Trojanowski, 1974). Darauf basierend wurde angenommen, dass entsprechend der Hebb'schen Theorie, eine kortiko-kortikale (cc-PAS) oder bihemisphärisch gekoppelte TMS-Stimulation (PBS) bei Einhaltung eines exakten ISI zur Induktion assoziativer LTP-abhängiger kortikaler Plastizität führt. Hierfür folgt auf die Stimulation des M1 nach einem exakten Zeitintervall (ISI) die Stimulation des kontralateralen M1 (Rizzo et al., 2009; Koganemaru et al., 2009) (Abbildung 1).

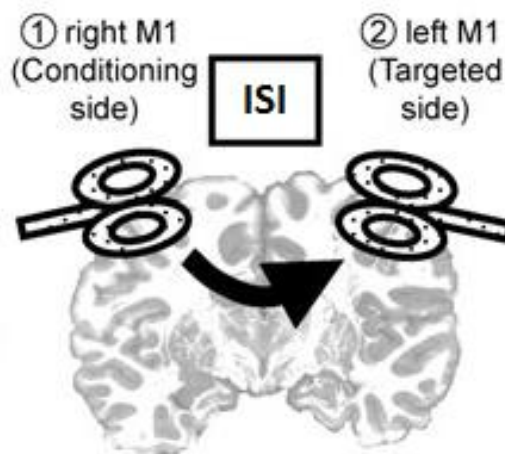


Abbildung 1: Schematische Darstellung der PBS-Stimulation (entnommen und verändert aus Koganemaru et al. 2009)

Vergleichbar mit den Ergebnissen mit PAS-Stimulation gelang es Koganemaru et al. (2009) mittels PBS-Stimulation eine signifikante Erhöhung der Exzitabilität des Motorkortex zu induzieren. Diese wurde mittels EMG erfasst und durch MEPs bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten sowie Zeitabständen verglichen. Der Effekt konnte bei einer Intensität von 120% rMT bis zu 20 Minuten nach PBS nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Rizzo et al. (2009) konnten diese Effekte sowohl durch links-rechts als auch umgekehrt durch rechts-links Stimulation und damit eine Exzitabilitätssteigerung in beiden Hemisphären induziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass dies auf die Anwendung unterschiedlicher PBS-Protokolle (Unterschiede in Frequenz und ISI) zurückgeführt werden kann, sodass ein ausreichend effektives Stimulationsprotokoll sowohl im linken wie auch im rechten M1 modulierende Effekte auslösen kann (Koganemaru et al. 2009). Betrachtet man den Einfluss der PBS-Stimulation auf ein behaviorales Maß, so zeigt sich eine signifikante Veränderung komplexer Feinmotorik der Finger, welche durch einen 9HPT (9

hole peg-board test) bestimmt wurde. Die Verbesserung kann direkt nach PBS nachgewiesen werden und hält über 40 Minuten nach Stimulation noch an. Dabei ist noch unklar, weshalb eine signifikant erhöhte motorische Performance 40 Minuten nach PBS noch nachgewiesen werden kann, ohne dass die MEPs der betroffenen Hand erhöht sind. Es wird davon ausgegangen, dass die PBS-induzierte Plastizität möglicherweise die Lernfähigkeit oder den Lerneffekt durch das mehrmalige Wiederholen des Testes steigert (Koganemaru et al. 2009). Dieser Lerneffekt wird sehr gut an der signifikant verbesserten Performance der linken, nicht stimulierten Hand bei 40min post-PBS deutlich.

Wie im Zusammenhang mit der Hebb'schen Theorie oder LTP-Mechanismen mehrmals erläutert wurde, verdeutlichen Tierexperimente (Bi and Poo 1998) sowie die dargelegten Ergebnisse durch PAS-Stimulation, die wesentliche Bedeutung des ISI zu Induktion assoziativer Plastizität. In einer weiteren Versuchsreihe verdeutlichten Koganemaru et al. (2009), dass bei ihrer Versuchsanordnung nur bei einem ISI von 15 ms signifikante Veränderungen der Exzitabilität auslösbar waren. Aufgrund dieser Abhängigkeit vom exakten Zeitintervall, wird der PBS-Stimulation eine assoziative, LTP-abhängigen Plastizität zugrunde gelegt (Koganemaru et al. 2009; Rizzo et al. 2009).

1.6 Transkranielle elektrische Stimulation (tCS)

Die Grundidee der Elektrostimulation (*engl.* transcranial current stimulation, tCS) des Gehirns liegt in dem Bestreben durch die Applikation elektrischer Ströme auf synaptische Mechanismen und neuronale Kreisläufe dahingehenden Einfluss zu nehmen, das neuronale Netzwerk auf eine gewünschte Art und Weise zu modulieren und gegebenenfalls zu steuern. Große Hoffnung wird neben der neurologischen Grundlagenforschung auf eine therapeutische Anwendung gelegt. Bereits im 18. und 19. Jahrhundert gab es Anstrengungen und erste therapeutische Effekte in der Behandlung von Depression oder der bis heute eingesetzten Methode der Elektrokonvulsionstherapie (Priori 2003). Zur Jahrhundertwende kam aufgrund der Verbreitung der TMS-Stimulation neues Interesse an den Möglichkeiten nicht-invasiver transkranieller Hirnstimulation auf, da nun dank TMS-evozierter MEPs ein objektives Maß existiert, kortikale Exzitabilitätsänderungen schmerzfrei und nicht-invasiv zu quantifizieren.

1.6.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS = transcranial direct current stimulation) wird ein schwacher, konstanter Strom über eine kathodale und anodale Elektrode direkt auf die Kopfhaut appliziert (Abbildung 2). Dabei penetriert ein Strom geringer Amplitude den Schädel und erreicht so das Gehirn, wo er durch die Modifikation des transmembranen neuronalen Potenzials die Exzitabilität beeinflusst sowie die Feuerungsraten einzelner Neuronen moduliert (Miranda et al., 2006; Wagner et al., 2007).

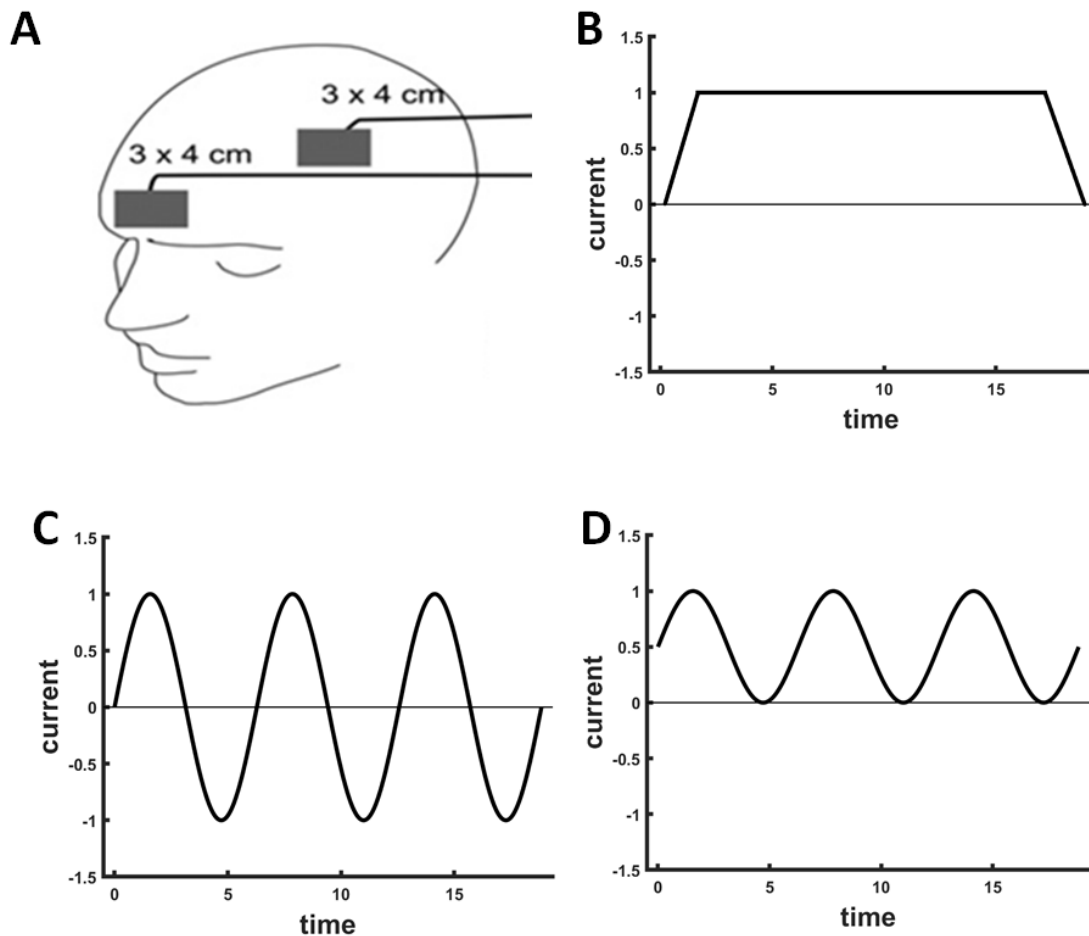


Abbildung 2: (A) Graphische Darstellung der üblichen Elektrodenposition bei transkranieller Elektrostimulation des Motorkortex. Schematische Darstellung des Stromflusses zwischen Anode und Kathode bei tDCS (B), tACS(C) und so-tDCS (D) (entnommen und verändert aus Groppa et al. 2010)

Wie bereits früher an Tierexperimenten gezeigt werden konnte, induziert die DC-Stimulation selbst keine Aktionspotentiale sondern wirkt über die Modulation der spontanen neuronalen Aktivität (Artola et al., 1990; Bindman et al., 1964; Creutzfeldt et al., 1962; Eccles et al., 1962; Malenka & Nicoll, 1999; Purpura & McMurtry, 1965; Terzuolo & Bullock, 1956). Die Gleichstromstimulation hat abhängig von der Polarität spezifische Wirkung, sodass bereits in Tierversuchen kathodale Stimulation durch hyperpolarisation der Neuronen zu einer Verminderung der Exzitabilität geführt hat, wohingegen

die anodale Stimulation durch neuronale Depolarisation zu einer erhöhten Exzitabilität führt (Bindman et al., 1962; Purpura & McMurtry, 1965). Hierbei ist die Orientierung der Axone und Dendriten im induzierten elektrischen Feld entscheidend.

Nitsche und Paulus (2000) ist es gelungen durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) diese Ergebnisse auch beim Menschen zu bestätigen. Dabei verwendeten sie TMS-evozierte MEPs zur Quantifizierung der Exzitabilitätsänderung des motorischen Systems (Nitsche & Paulus, 2000). Außerdem wurde gezeigt, dass der Erfolg der Stimulation zusätzlich von der Lage der Elektroden der Stimulationsdauer und Stimulationsintensität abhängig ist (Nitsche & Paulus, 2000). Nur die Kombination Motorkortex-kontralaterale Stirn ergab signifikante Veränderungen. Folgestudien belegten, dass tDCS außerdem in der Lage ist motorische Lernprozesse zu unterstützen (Nitsche et al., 2003; Reis et al., 2009). Zudem wurde tDCS ebenfalls erfolgreich im Gebiet der Rehabilitation motorischer Fähigkeiten nach Schlaganfall erprobt. So zeigt die Kombination aus bihemisphärischer tDCS und periphere sensomotorischer Aktivität eine signifikante Verbesserung der Motorik von Schlaganfallpatienten. Die positive Wirkung wird dabei auf die kathodale Exzitabilitätsminderung der kontraläsionalen Hemisphäre und damit auf die Modulation ihres unbeherrschten inhibitorischen Einflusses auf die ipsiläsionale Region zurückgeführt (Cramer 2008; Schlaug et al. 2008). Gleichzeitig kommt es zur anodalen Steigerung der Exzitabilität noch intakter Areale des betroffenen Motorkortex (Lindenberg et al. 2010).

Entgegen der initialen Annahme, dass die polarisierenden Effekte der tDC-Stimulation auf das Gebiet unterhalb der Elektroden begrenzt sind (Nitsche et al., 2004; Nitsche et al., 2003), konnten Effekte durch Beeinflussung neuronaler Netzwerke auch darüber hinaus festgestellt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die entfernten Effekte über Netzwerke interneuronaler Kreisläufe vermittelt werden (Lefaucheur, 2008). Sie können auch Einfluss auf höhere kortikale Prozesse nehmen (Zaghi et al., 2010). Sowohl fMRT als auch EEG-Studien unterstreichen diese Erkenntnisse (Ardolino et al., 2005; Lang et al., 2005; Marshall et al., 2004).

Dennoch wird der exakte Wirkmechanismus der tDCS-Stimulation weiterhin kontrovers diskutiert. Offen bleibt immer noch die Frage, ob die beobachteten Veränderungen auf Änderungen der Erregbarkeit von neuronalen Membranen, synaptischer Transmission oder anderen molekularen Mechanismen basieren und ob die langanhaltende Wirkung der tDCS wie angenommen durch die Aktivierung von NMDA-Kanälen (Nitsche et al., 2004) hervorgerufen wird.

1.6.2 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)

Oszillierende neuronale Aktivitäten sind im Gehirn allgegenwärtig. Ihre Bedeutung und Funktion in der Kognition und Bewusstsein sind hinreichend diskutiert worden (Engel et al., 2001; Singer, 1999). Bei der transkraniellen Wechselstromstimulation (*engl.* transcranial alternating current stimulation, tACS) wird das neuronale Membranpotential durch den alternierenden

kathodalen und anodalen Stromfluss abwechselnd hyper- und depolarisiert (Artola et al., 1990; Bindman et al., 1964; Creutzfeldt et al., 1962; Eccles et al., 1962; Malenka & Nicoll, 1999; Purpura & McMurtry, 1965; Terzuolo & Bullock, 1956). Dadurch soll sich die mittlere Feuerungsrate der Neurone erhöhen und erniedrigen, so dass sich die Hirnoszillationen schließlich der angelegten Stimulationsfrequenz annähert (Pogosyan et al. 2009).

In den Anfängen der transkraniellen Wechselstromstimulation konzentrierte man sich auf hochfrequente Stimulationsparameter wie dem Beta-Frequenzband (20 Hz) da die Bedeutung der oszillierende Aktivität in diesem Frequenzbereich für den Motorkortex bereits bekannt war (Pogosyan et al. 2009; Khademi et al. 2018) und sowohl physiologische als auch behaviorale Effekte bei Schlaganfallpatienten zeigte (Naros und Gharabaghi 2017). Antal et al. (2008) wollten mittels hochfrequenter tACS-Stimulation die Exzitabilität des Motorkortex modulieren und griffen dafür auf die bereits etablierten tDCS Stimulationsprotokolle zurück (Antal et al. 2008). Sie übernahmen hierfür die Elektrodenposition und versuchten die Exzitabilitätsänderung mittels TMS-evozierter MEPs und EEG bei 1, 10, 15, 30 und 45 Hz Stimulation zu detektieren, wobei zu beachten ist, dass unterschiedliche Stimulationsparameter die Wahrscheinlichkeit von Empfindungen beeinflussen, die durch tACS ausgelöst werden (Raco et al. 2014). Außer einer Verbesserung des impliziten motorischen Lernens bei einer 5-minütigen 10 Hz tACS Stimulation, konnten weder Veränderungen der analysierten EEG-Frequenzbänder noch ein Einfluss auf die gemessenen MEPs, bei keiner der getesteten Frequenz, nachgewiesen werden

(Antal et al. 2008). Es konnte also einen vergleichbar geringen Effekt der transkraniellen Applikation der AC-Stimulation auf die kortikale Exzitabilität des Menschen gezeigt werden. Wegen der ständig wechselnden Flussrichtung und Polarität bei AC-Stimulation scheint es unwahrscheinlich mittels geringer Ströme eine Polarisierung des Hirngewebes zu erzielen. Daher werden die Möglichkeiten der tACS eher in einer Synchronisierung und Verstärkung der Effektivität endogener neurophysiologischer Aktivität gesehen (Zaghi et al. 2010).

Kanai et al. (2010) konnten diese Interaktion bestehender dominanter oszillierender Aktivität mit der Stimulationsfrequenz belegen. Sie konnten durch die tACS-Stimulation des visuellen Kortex visuelle Phosphene induzieren. Die 20 Hz Stimulation erwies sich dabei am effektivsten in der Senkung des TMS-evozierten Phosphengrenzwertes und damit ein der Steigerung der Exzitabilität des visuellen Kortex (Kanai et al., 2010).

Erste direkte Evidenz auf einen kausalen Zusammenhang zwischen physiologischer oszillierender Hirnaktivität und gleichzeitigem motorischen Verhalten in gesunden Probanden lieferte eine Studie von Pogosyan et al. (2009). Da die Aktivität des Beta-Frequenzbandes (20 Hz) bei Vermeidung oder willentlicher Unterdrückung einer Bewegung gesteigert ist, gingen die Autoren davon aus, dass eine tACS-Stimulation mit 20 Hz spontane Bewegungen verlangsamen müsse. Sie deuten ihre Ergebnisse als mögliche Erklärung, warum eine überhöhte Beta-Aktivität, wie sie bei Parkinsonpatienten gesehen wird, bei dieser Erkrankung zur einer motorischen Verlangsamung führt (Pogosyan et al. 2009).

1.6.3 Transkranielle oszillierende Gleichstromstimulation (toDCS)

Im Gegensatz zur tACS Stimulation, bei der es auf Grund der Oszillation zu einer Umpolung und damit zu einer Spannungsumkehrung kommt, findet bei der anodalen transkranielle oszillierende Gleichstromstimulation (*engl.* transcranial oscillating direct current stimulation, toDCS) eine Verschiebung in den positiven Spannungsbereich statt. Damit ist die toDCS eine Sonderform der tACS (Fig.2). In der Fachliteratur werden häufig auch die Begriffe „slow-oscillatory transcranial electric stimulation“ (so-tDCS) oder „pulsed electrical stimulation (tPCS)“ synonym verwendet (Groppa et al. 2010). Der entscheidende Unterschied zur tACS liegt in der zwar alternierenden, jedoch stets gleichgerichteten (d.h. anodalen oder kathodalen) Stimulation bei toDCS, so dass man sowohl Effekte der tDCS als auch der tACS erwartet (Bergmann et al. 2009).

Bei schlafenden Probanden konnte die 0,75 Hz toDCS Stimulation die langsamen endogenen kortikalen Oszillationen fördern und steigerte damit das schlafabhängige deklarative Gedächtnis (Marshall et al., 2006). Im Wachzustand bewirkte das gleiche Stimulationsprotokoll eine Steigerung des endogenen Theta-Rhythmus und erleichterte die deklarative Gedächtnisbildung während des Lernens (Kirov et al., 2009). Groppa et al. (2010) verglichen den Effekt konventioneller tDCS Stimulation über M1 mit 0.8 Hz toDCS Stimulation. In allen drei Versuchsreihen wurde die gleiche Elektrodenposition (M1-kontralateral frontal) verwendet. Die Erfassung der Exzitabilitätsänderung erfolgte mittels TMS-evozierter MEPs vor und nach 10-minütiger Stimulation. Während die tDCS

Stimulation die erwartete polabhängige Verschiebung der Exzitabilität aufweist, konnte bei der 0,75 mA, 0,8 Hz toDCS Stimulation weder anodal noch kathodal ein Einfluss auf die kortikospinale Exzitabilität nachgewiesen werden. Erst in einem zweiten Versuch und der Verdoppelung der Amplitude auf 1,5 mA induzierte die toDCS Stimulation vergleichbare Effekte, wie sie bei der klassischen tDCS Stimulation beobachtet werden.

Die Autoren erklären diese Ergebnisse mit der insgesamt verabreichten „Dosis“ an Strom (Groppa et al. 2010). Wegen der sinusoidalen Oszillation der toDCS Stimulation wird nur 50% der Gesamtmenge Strom appliziert. Erst nach einer Verdoppelung der Amplitude und damit der Anpassung Gesamtdosis konnten vergleichbare Effekte erzielt werden. Es wird daraus geschlossen, dass toDCS und klassisches tDCS bei gleicher Gesamtdosis vergleichbare Effekte auf die kortikospinale Exzitabilität haben (Groppa et al. 2010).

1.7 Phasengebundene transkranielle Wechselstromstimulation

Die neurobiologischen Prinzip der „Spike-timing-dependent plasticity“ (STDP)- Theorie (Caporale and Dan 2008) lässt erwarten, dass sich die Konnektivität zwischen zwei Knotenpunkten eines neuronalen Netzwerkes dann am effektivsten steigern lässt, wenn die neuronale Aktivität in diesen Knotenpunkten synchronisiert ist. Daher wächst in den letzten Jahren das Interesse durch multi-lokalen tACS die interregionale neuronale Kommunikation zu modulieren (Helfrich, Knepper, et al. 2014; Polanía et al. 2012, 2015; Saturnino et al. 2017; Strüber et al. 2014; Violante et al. 2017). Allerdings gibt es bisher nur wenige entsprechende Studien mit phasengebundener Stimulation fronto-parietaler (Polanía et al. 2012, 2015; Violante et al. 2017) und interhemisphärischer parieto-occipitale Netzwerke (Helfrich, Knepper, et al. 2014; Strüber et al. 2014), wobei ohne Phasenverschiebung (in-Phase; $\Delta\phi = 0$) im Allgemeinen eine Synchronisation der interregionalen Kommunikation und bei anti-phasische Stimulationen ($\Delta\phi = \pi$) eine Desynchronisation und Entkoppelung der betreffenden Hirnareale beobachtet werden.

Die bisherigen Studien zielten jedoch hauptsächlich auf eine Erforschung komplexer kognitiver Prozesse ab, z.B. des Gedächtnisses. Interessanterweise wurden in diesen Studien bisher lediglich die zwei diametralen Phasen ($\Delta\phi = 0$ und $\Delta\phi = \pi$) angewandt. Untersuchungen zu weiteren Phasenzusammenhängen sind bisher nicht durchgeführt worden.

Im Gegensatz zu den weitreichend erforschten neurophysiologischen und behavioralen Effekte einseitiger Stimulation (Bergmann et al. 2009; Chung et al. 2015; Groppa et al. 2010; Veniero et al. 2015; Vossen et al. 2015; Weinrich et al. 2017), liegen für die phasengebundene Stimulation des motorischen Systems bisher kaum Daten vor. Nach unserem Kenntnisstand ist bisher nur in einer resting-state fMRI Studie gezeigt worden, dass eine phasengebundene tACS Stimulation die interhemisphärische Konnektivität des motorischen Systems stärken kann (Bächinger et al. 2017). Obwohl diese Studie streng genommen keine phasengebundene Stimulation entsprach (lediglich die Amplitude der tACS war phasengebundene), zeigt diese Studie die grundsätzliche Effektivität von bilateraler tACS in der Stärkung bihemisphärischer Interaktion im motorischen System. Eine aktuelle tierexperimentelle Studie unterstützt diese Annahme und zeigt zusätzlich wie eine phasenverschobene Stimulation (d.h. $0 < \Delta\phi < \pi$) für eine zielgerichtete Verschiebung der neuronalen Aktivität genutzt werden kann (Alekseichuk et al. 2019).

1.8 Wissenschaftlicher Grundgedanke der Dissertation

Die Grundidee dieser Arbeit besteht darin, dass die synaptische Interaktion miteinander verbundener Hirnareale durch gepaarte, multi-lokalen phasengebundenen transkraniellen oszillierenden Gleichstromstimulation (*engl.* dual-site transcranial oscillating direct current stimulation, ds-toDCS) gesteuert werden kann.

An jedem der miteinander verbundenen Hirnareale (hier: die motorischen Kortizes beider Hemisphären) werden die durch toDCS stimulierte Neurone in einen synchronisierten Zustand überführt. Wenn nun die jeweiligen neuronalen Synchronisationen beider Hemisphären zeitliche aufeinander abgestimmt werden, kann sich die Wahrscheinlichkeit für intrinsische synaptischen Interaktionen zwischen den Hemisphären erhöhen. Wenn diese Stimulation repetitiv erfolgt, können plastischen Veränderungen auftreten, auch ohne, dass Aktionspotentiale (z.B. durch TMS) ausgelöst werden müssen. Wenn nach einer solchen Intervention länger anhaltende Modifikationen der Konnektivität auftreten, werden diese LTP/LTD-basierten Veränderungen der synaptischen Interaktion als spike-timing dependent plasticity (STDP) bezeichnet. Neuere Studien weisen nämlich darauf hin, dass STDP bei der Vermittlung der tACS/toDCS Effekte involviert ist (Vogeti et al. 2022). Eine vergleichbare repetitive Modulation neuronaler Aktivität findet beispielsweise bei Neurofeedback-Interventionen (Bauer und Gharabaghi 2015a, 2015b) statt und führt auch dort zu behavioralen Effekten (Naros und Gharabaghi 2015; Naros et al. 2016) und Veränderungen der kortiko-kortikalen Konnektivität (Vukelić et al. 2014; Vukelić und Gharabaghi 2015), ohne dass Aktionspotentiale ausgelöst

werden. Getestet werden in dieser Arbeit unterschiedliche Phasenverschiebung zwischen den toDCS-Stimulationen des rechten und linken Motorkortex.

Angesichts der gleichgerichteten Veränderung der neuronalen Aktivität gehen wir davon aus, dass dieses Ziel mit einer toDCS Stimulation eher zu erreichen ist als mit einer tACS Stimulation, die klassischerweise für eine neuronale Synchronisation verwendet wird. Falls dies in dieser Arbeit gelingt, kann man die transkranielle elektrische Stimulation zukünftig gezielt zur Stärkung verschiedener kortikaler Netzwerke nutzen.

1.9 Ziel der Dissertation

Ziel dieser Dissertation ist es, einen innovative Stimulationsansatz bei gesunden Probanden zu untersuchen. Die von uns angewandte Stimulationsart (ds-toDCS) soll zu assoziativer Hirnplastizität führen, indem repetitiv mittels Mehrkanalstimulation der rechte und linke Motorkortex in einer definierten zeitlichen Abfolge stimuliert werden. Angesichts der bisherigen Literatur wird davon ausgegangen, dass eine Stimulation ohne Phasenverschiebung (In-Phase; $\Delta\phi = 0$) zu einer Verstärkung der interhemisphärischen Interaktion und die anti-phasische Stimulation ($\Delta\phi = \pi$) zu einer Schwächung der interhemisphärischen Interaktion führt. Die navigierte TMS-Stimulation sowie elektrophysiologische Aufzeichnungen ermöglichen es uns, den Einfluss der ds-toDCS-Stimulation auf die kortikospinale (mittels MEPs) als auch die kortikokortikale (über CCEPs) Konnektivität zu untersuchen. Als behaviorales Maß diente der bewährte Purdue Pegboard Test. Getestet wurden in einer prospektiven, einfach verblindeten Studie vier unterschiedliche Stimulationsparameter, die sich lediglich in Ihrer Phasenverschiebung unterschieden.

In Abhängigkeit der gewählten Stimulationsparameter wurden unterschiedliche Einflüsse auf die Modulation kortiko-spinaler und kortiko-kortikaler Konnektivität erwartet. Durch die neurophysiologischen Untersuchungen direkt nach Stimulation sowie nach 20 Minuten, sollten Hinweise auf langanhaltende, LTP-ähnliche Prozesse gewonnen werden. Die Erfassung von CCEPs ermöglicht zusätzlich einen detaillierteren Blick auf

1. Einleitung

interhemisphärische Signaltransduktionen und Verbindungen zwischen den beiden primär motorischen Kortices.

Sollte eine gezielte assoziative Hirnplastizität zwischen zwei verschiedenen Hirnregionen mittels ds-toDCS erreicht werden können, ist dies ein neuartiger nicht-invasiver Stimulationsansatz, der z.B. im Rahmen der Schlaganfallrehabilitation zum Einsatz kommen könnte.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden und Ethikrichtlinien

Auswahlkriterien

Zur Studienteilnahme berechtigt waren nur gesunde volljährige Probanden. Voraussetzung war die selbstständige Einwilligungsfähigkeit und Rechtshändigkeit der Probanden. Die Händigkeit der Probanden wurde mit dem weitverbreiteten „Edinburgh Handedness Inventory“ bestimmt (Oldfield 1971). Es handelt sich um einen Fragebogen, den die Probanden selbst ausfüllen. In der Instruktion werden diese aufgefordert, 10 Items zu ihrer Präferenz für die rechte oder linke Hand anzugeben, indem sie ein „+“ für die entsprechende Seite eintragen. Bei starker Präferenz (d.h. die Tätigkeit würde nie mit der anderen Hand durchgeführt werden), sind „++“ gefordert. Bei Beidhändigkeit wird ein „+“ für beide Seiten eingetragen. Bei fehlender Erfahrung werden die Felder leer gelassen.

Die Auswertung des Fragebogens basiert auf der Berechnung eines Lateralitätsquotienten (LQ) nach folgender Formel:

$$LQ = \frac{(\text{Summe der Rechtsantworten} - \text{Summe der Linksantworten})}{\text{Summe aller Antworten}} \times 100$$

LQ kann somit Werte zwischen -100 (alle Tätigkeiten werden mit der linken Hand ausgeführt) und +100 (alle Tätigkeiten werden mit der rechten Hand ausgeführt) annehmen. Ab +/- 40 wird eine Links- und Rechtshändigkeit angenommen. Eingeschlossen wurden nur Probanden, die an allen fünf Studientagen teilgenommen haben.

Ausschlusskriterien

Von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen wurden Probanden mit vorangegangenem oder aktuell vorhandenem Anfallsleiden (Epilepsie) bei sich oder in der näheren Verwandtschaft (Eltern, Geschwister). Weitere Ausschlusskriterien stellen zudem die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, Drogen oder anderweitigen neuromodulativen Substanzen, die die Anfallsschwelle herabsetzen, dar. Personen mit strukturellen Schäden des Gehirns (Kontusion, TIA, Schlaganfall) sowie schwangere Frauen und Personen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen wurden nicht zur Teilnahme zugelassen.

Aufklärung und Einwilligung

Im Vorfeld wurden alle Probanden eingehend ärztlich untersucht sowie über den Ablauf des Experiments und mögliche Risiken informiert. Die informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und wurde in schriftlicher Form festgehalten. Ein Abbruch der Studienteilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen erfolgen. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass Ihnen hierdurch keine Nachteile entstehen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen genehmigt (136/2013 B02).

2.2 Studienablauf

Alle Teilnehmer wurden an fünf verschiedenen Tagen eingeladen. Um Überlagerungen mit langanhaltenden Stimulationseffekten auszuschließen, mussten mindestens 7 Tage zwischen den einzelnen Versuchstagen liegen. Am ersten Studientag wurde von jedem Teilnehmer mittels eines 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Deutschland), ein T1-gewichtetes MRT-Bild des Gehirns (176 Einzelbilder; 1x1x1 mm Voxel) im Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen angefertigt. Jeder Proband gab nach ausführlichem ärztlichem Aufklärungsgespräch sein schriftliches Einverständnis. Auf Grundlage dieser Aufnahmen wurden noch am gleichen Tag die Kartierung des Motorkortex mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) durchgeführt (Kapitel 2.4.4).

Die darauf folgenden 4 Studientage entsprachen dem in Abbildung 3 dargestellten Ablauf und unterschieden sich lediglich in der Art der applizierten oszillierender transkranieller Stromstimulation (toDCS). Die Auswahl der Stimulationsparameter erfolgte randomisiert.

Jeder Studientag bestand aus drei aufeinanderfolgenden „Evaluationsperioden“ (EP1, EP2 und EP3) von je 20 Minuten Dauer. Zwischen EP1 und EP2 erfolgte eine 10-minütige „Stimulationsperiode“ (SP), wohingegen zwischen EP2 und EP3 eine 20-minütige „Ruhepause“ lag.

Die Evaluationsperioden bestanden aus einem behavioralen Test (Purdue Pegboard) sowie den unterschiedlichen elektrophysiologischen Aufzeichnungen: die Stimulus-Response-Kurven (SRC) der evozierten elektroenzephalographischen (CCEPs) und elektromyographischen (MEPs) Potentiale nach nTMS (Kapitel 2.5). Jede Erhebung wurde somit dreimal pro Studientag durchgeführt. An jedem Studientag wurde in der Stimulationsperiode eines der vier Stimulationsprotokolle (Abbildung 5) angewendet. Die Reihenfolge der angewandten Protokolle wurde vor dem ersten Studientag randomisiert.

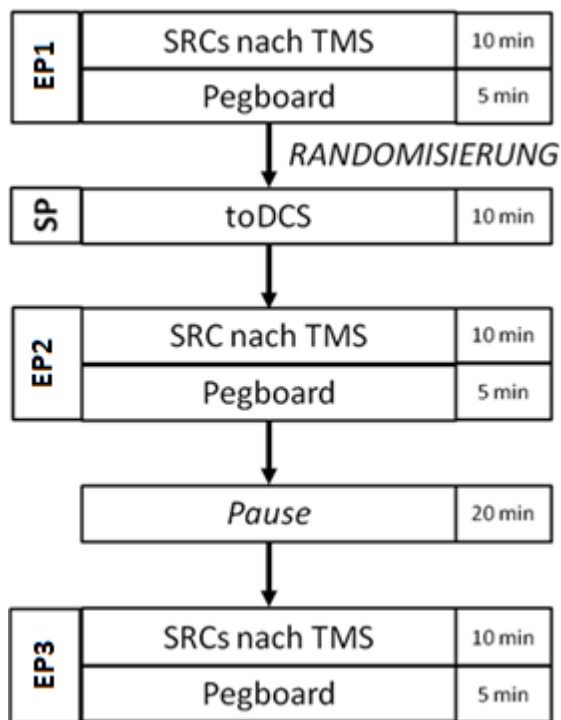


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufes. EP= Evaluationsperiode, SP=Stimulationsperiode, SRC= stimulus response curves.

2.3 Versuchsanordnung

Das experimentelle Setup (Abbildung. 4) besteht im Wesentlichen aus 5 Bestandteilen:

- 1) Mehrkanal-Stimulator für die transkranielle Stromstimulation (tCS).
- 2) 32-Kanal EEG-Ableitung
- 3) 2-Kanal EMG Ableitung
- 4) navigierte TMS-Stimulation (nTMS)
- 5) Datenerhebung über Vision-Recorder (Brain Products GmbH)

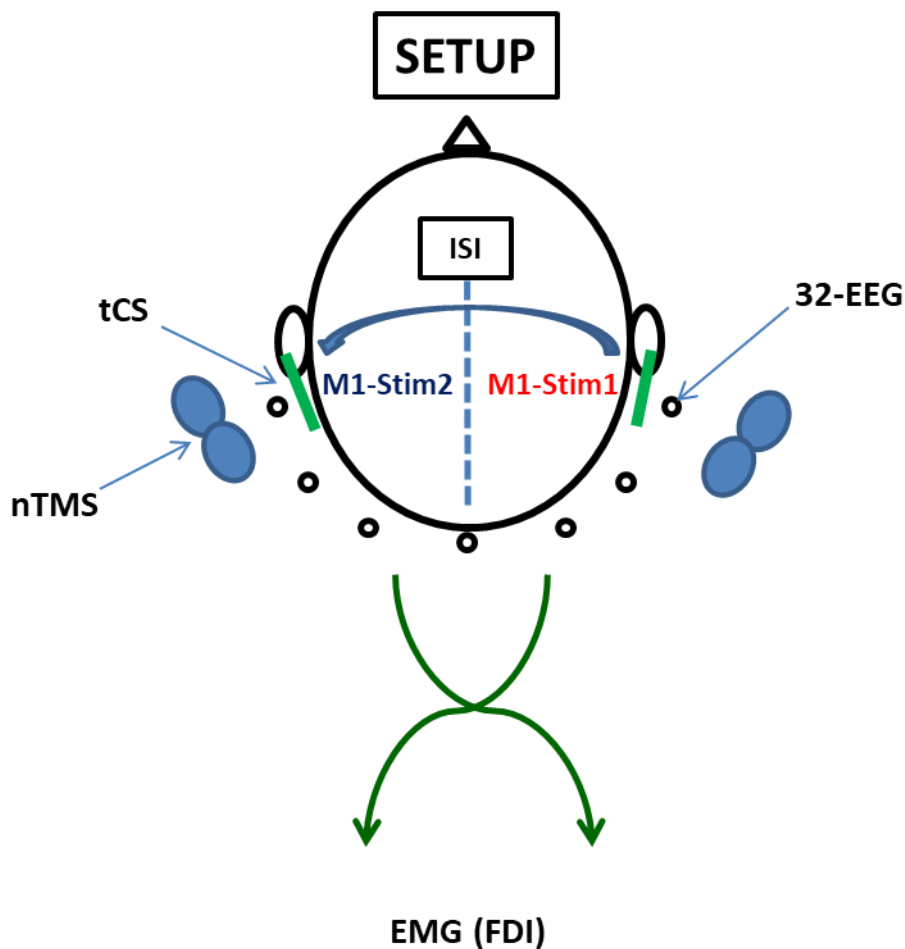


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus bestehend aus einem Mehrkanal-Stimulator für die transkranielle Stromstimulation (tCS), der navigierten transkraniellen Magnetstimulation (nTMS) und 32-Kanal EEG sowie 2-Kanal EMG Ableitungen.

2.4 Studienbezogene Interventionen

2.4.1 Perdue Pegboard Test

Zu Erhebung des behavioralen Effektes der phasengebundener ds-toDCS Stimulation verwendeten wir einen Standard Purdue Pegboard Test (Lafayette Instruments model 32020, Lafayette, IN, USA). Hierfür wurden die Probanden in einen Stuhl gesetzt mit freier Lagerung des Testarmes. Den Pegboard Test mussten allen Probanden randomisiert mit beiden Händen durchführen. Während der Testung wurde das Pegboard auf einen Tisch vor dem Teilnehmer platziert. Dieser mussten 25 Metallstifte (*engl. peg*) mit dem Pinzettengriff (Daumen, Zeigefinger) greifen und in der richtigen Reihenfolge und Ausrichtung in die achsenkodierte Führungsschienen eingesetzt. Dabei darf nur mit einer Hand gearbeitet und immer nur ein Stift genommen werden. Die Probanden wurden ermutigt den Test so schnell wie möglich durchzuführen. Die Zeit wurde gestoppt ab dem Moment, wenn der erste Stift in die Hand genommen wurde, bis der letzte Stift wieder in den Behälter zurückgelegt wurde.

2.4.2 Transkranielle elektrische Stimulation (tCS)

Stimuliert wurde über einen Mehrkanal tCS-Stimulator (NeuroConn, Ilmenau, Germany) unter Zuhilfenahme von zwei Elektrodenpaaren. Jedes Paar wurde unabhängig voneinander angeschlossen und über den Mehrkanalstimulator synchronisiert (Georgios Naros et al. 2016). Die anodale Elektroden wurden beidseits über M1 positioniert. Die Orientierung hierfür erfolgte über das internationale 10-20 EEG-System (M1 ~ lateral C3/4). Die

dazugehörigen kathodalen Elektroden wurden kontralateral an der Stirn positioniert. Alle Elektroden wurden mit Ten20 Paste beschichtet und über die EEG-Kappe (EasyCap, BrainProducts, Munich, Germany) in ihrer Position gehalten. Zum Zweck der Verblindung wurde sowohl bei einseitiger (siehe ss-toDCS) als auch bei beidseitiger (siehe ds-toDCS) Stimulation die gleiche Elektrodenkonfiguration gewählt. Die Stimulationselektroden wurden auf 3x4 cm (16cm²) zugeschnitten und die Stromdichte auf 62,5 µA/cm² begrenzt. Um Summationseffekte an der Stirn zu verringern, wurden Frontelektroden der Größe 7x5cm (35 cm², 26,8 µA/cm²) ausgewählt.

2.4.3 Transkranielle oszillierende Gleichstromstimulation (toDCS)

In der vorliegenden Studie wurden 4 unterschiedliche Stimulationsprotokolle (PACS I-IV, *paired associative current stimulation*) untersucht (Abbildung 5). Die Auswahl der Stimulationsparameter erfolgte randomisiert und ohne Kenntnis der Probanden (Einfachblind). Drei Stimulationsprotokolle waren gepaart, d.h. bihemisphärisch (*engl.* dual-site, ds-toDCS). Diese unterschieden sich lediglich in ihrer Phasenverschiebung ($\Delta\phi$) zwischen beiden oszillierenden Stimulationen, Stim1 (rechte Hemisphäre) und Stim2 (linke Hemisphäre). Bei ds-toDCS waren beide Elektroden aktiv mit einer Phasenverschiebung von $\Delta\phi = 0$ (in-Phase) oder $\Delta\phi = \pi$ (anti-Phase). Im Falle von $\Delta\phi = \pi/2$ war die rechtseitige Stimulation führend.

Als Kontrollgruppe diente die einseitige Stimulation (*engl.* single-site, ss-toDCS) bei der lediglich über dem rechten M1 stimuliert wurde (Groppa et al. 2010).

In allen Stimulationen wurden die Impedanzen auf unter 17 k Ω gehalten. Für die oszillierenden transkranielle Gleichstromstimulation (toDCS) wurde eine wellenförmige sinusoidale Stimulation appliziert. Die angewandten Parameter wurden unter Berücksichtigung vorangegangener Studien gewählt (Bergmann et al. 2009; Groppa et al. 2010). Die Frequenz betrug 1 Hz, die Amplitude (peak-to-peak intensity) 1.5 mA sowie das DC offset von 0,75 mA.

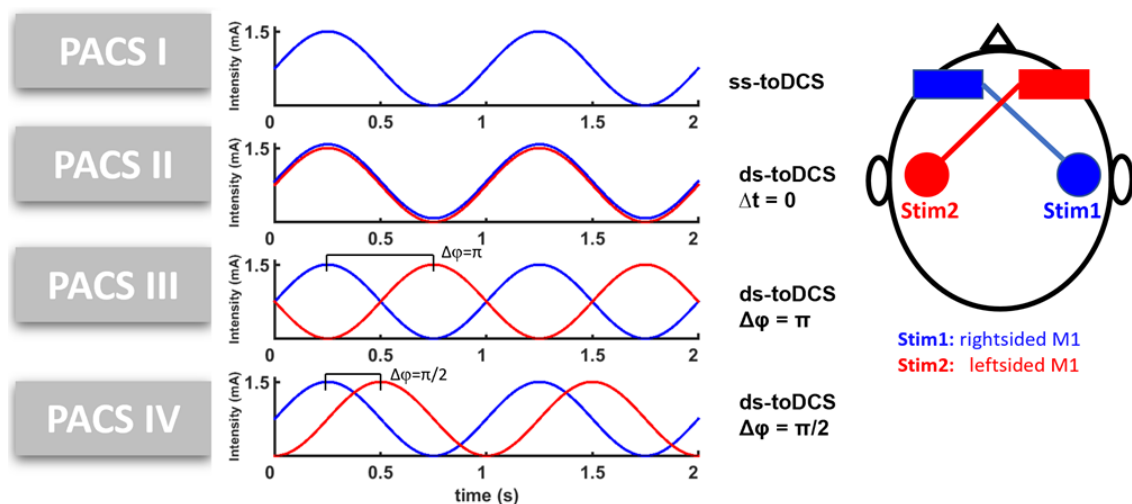


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Stimulationsparameter der transkraniellen oszillierenden Gleichstromstimulation (toDCS). Phasengebundene gepaart-oszillierende Stimulation (ds-toDCS) mit keiner Phasenverschiebung ($\Delta\phi = 0$), anti-phasisch ($\Delta\phi = \pi$) oder phasenverschoben um $\Delta\phi = \pi/2$ sowie einseitige Stimulation ss-toDCS.

2.4.4 Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)

Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) erfolgte mit dem eXimia TMS-Stimulator der Firma Nexstim (Helsinki, Finnland) zum Einsatz. Für die TMS-Stimulation verwendeten wir eine biphasische „Figure-8“ Spule mit 50 mm Durchmesser sowie einem Fokus von 0,68cm² und einer räumlichen Abweichung von kleiner 2mm. Die MRT-gesteuerten Navigation ermöglicht eine exakte Repositionierung und Inklination der TMS-Spule über einen vorher definierten Stimulationspunkt, im vorliegenden Fall dem „hotspot“ des M. interosseus dorsalis I (*engl.* first dorsal interosseous, FDI). Das System erlaubt eine exakte Einstellung der Leistung („Output“ in %) und Intensität des elektrischen Feldes (in V/m) sowie über das integrierte Monitoring die synchrone Darstellung von EMG-Signal und berechneter intrakranielle elektrische Feldintensität und Richtung. Die Navigation auf den „hotspot“ ermöglicht eine zuverlässige Erhebung reproduzierbarer und vergleichbarer Daten.

Für die Navigation wurde die am ersten Studientag angefertigte MRT in das eXimia-System hochgeladen und der Kopf des Probanden über 12 anatomische Registrierungspunkte registriert. Dieser Registrierungsvorgang erfolgte mit Hilfe eines speziellen Registrierungsstabes und erzielt eine hohe Genauigkeit (< 2 mm). Die räumliche Registrierung des Patienten ermöglicht die gezielte Stimulation auch bei Bewegung des Probanden. Für die Stimulation des FDI „hotspot“ erfolgte noch am selben Tag das sogenannte Motor-Mapping zur Lokalisation des FDI auf beiden primär motorischen Kortex (M1). Unter dem sogenannten „Mapping“ des prämotorischen, primär motorischen und des

sensorischen Kortex, versteht man die somatotopische Zuordnung kortikaler Areale zu ihrer entsprechenden motorischen Repräsentation im Bereich der Muskeln (Kraus und Gharabaghi 2016). Zunächst wurde versucht am anatomisch definierten Handareal (*engl.* hand knob) auf M1 MEPs auszulösen. Hierfür wurde der „Output“ schrittweise um 5% gesteigert und darauf geachtet, dass die Spule immer senkrecht zum *Sulcus centralis* orientiert bleibt. Als FDI „hotspot“ wurde der Punkt definiert, an dem durchweg die höchsten MEP-Amplituden in der EMG-Ableitung ausgelöst wurden. Daraufhin wurde die Orientierung der Spule in $\sim 10^\circ$ Schritten verändert, um sicherzustellen welche Inklination die größten MEPs auslöst. Die hierdurch bestimmte Lokalisation und Inklination des FDI „hotspots“ wurde für alle weiteren Studientage übernommen. Darüber hinaus wurde die motorischen Ruheschwelle (*engl.* resting motor treshold, rMT) durch die 5-aus-10 Methode bestimmt (Groppa et al. 2012; Ziemann et al. 1996).

Die motorische Ruheschwelle (*engl.* resting motor treshold, rMT) ist definiert als die Stimulationsintensität, bei der in 5 von 10 Versuchen MEPs kleiner Amplitude generiert werden (Groppa et al. 2012; Rossini et al. 1999; Ziemann et al. 1996). Sie ist ein Maßstab für die Erregbarkeit spinaler Motoneurone sowie für die Erregbarkeit der exzitatorischen Interneurone und kortikaler Neurone in M1 (Hallett, 2000; Ziemann et al., 1996). In der vorliegenden Studie wurde eine Schwelle von $50\mu\text{V}$ in der EMG-Ableitung festgelegt.

2.5 Erhebung elektrophysiologischer Daten

Alle elektrophysiologischen Daten wurden mittels BrainAmp DC/ExG Verstärker für EEG und EMG erhoben (Brain Products, Munich, Germany). Die Kontrolle und Verbesserung der Impedanzen sowie die kontinuierliche Aufzeichnung der EEG- und EMG-Signale erfolgte über die Vision-Recorder-Software der Brain Products GmbH (Gilching, Deutschland).

Vor jeder Untersuchung wurden die Impedanzen aller 32 Datenelektroden sowie der Referenz(REF) und Erdungs-(GND) Elektrode auf Werte von unter 5 kOhm eingestellt (Ilmoniemi & Kicić, 2010).

2.5.1 Elektroenzephalographie (EEG)

Die EEG-Signale wurden über 32 Ag/AgCl EEG-Elektroden (EasyCap, BrainProducts, Munich, Germany) aufgezeichnet (sampling rate 5000 Hz, bandpass: DC-1000 Hz). Diese wurden entsprechend dem internationalen 10-20 EEG-System (FP1, FP2, F3, Fz, F4, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, P3, POz, P4, POz, O1, O2. GND: AFz) auf einer EEG-Haube angebracht. Nach Fixierung der EEG-Haube und Anordnung der Elektroden auf dem Kopf des Probanden, wurde ein Elektrodengel zur Verringerung des elektrischen Widerstandes unter die Elektroden appliziert sowie die beiden Referenzelektroden (REF) an den Ohrläppchen beklebt.

2.5.2 Elektromyographie (EMG)

Zur Bestimmung der MEPs wurden aufklebbare EMG-Elektroden der Firma Ambu GmbH (Bad Nauheim, Deutschland) auf dem Muskelbauch sowohl am linken als auch rechten Arm der Probanden angebracht. Der Abstand zwischen beiden Elektroden betrug jeweils 2 cm (Ag/AgCl AmbuNeuroline 720 wet gel surface electrodes, AmbuGmbH, Germany). Zur Verringerung des elektrischen Widerstandes zwischen Haut und Elektroden wurde zuvor ein abrasives Gel (Nuprep, USA) unter Reibung auf die Haut aufgebracht. Das elektrische Potenzial wurde jeweils zwischen zwei Elektroden am Musculus interosseus dorsalis I (FDI= first dorsal interosseous) abgenommen. Weitere spezielle EMG-Elektroden wurden an FDI angebracht und dienten der direkten Verbindung mit dem TMS-Gerät. Die Erdung (*engl.* ground, GND) erfolgte beide Male über dem Olecranon.

2.5.3 Evozierte Potentiale

In jedem Block wurden evozierte Potentiale bestehend aus MEPs und CCEPs erhoben. Diese Erhebung wird mittels nTMS jedes Mal am exakt gleichen Punkt, mit exakt gleicher Orientierung der TMS-Spule durchgeführt („hotspot-Stimulation“). Der FDI „hotspot“ wurde am ersten Versuchstag durch das Motor-Mapping bestimmt und für alle weiteren übernommen (Kapitel 2.4.4). Sowohl die motorisch-evozierten Potentiale (MEPs) als auch die cortico-corticalen Potentiale (CCEP) wurden über den Vision-Recorder (Brain Products GmbH) erfasst und gespeichert. Das Mapping der Hemisphären wurde randomisiert durchgeführt.

2.6 Datenauswertung

2.6.1 Motor-evozierte Potentiale (MEPs)

Die durch die TMS erzeugte Hyper- bzw. Depolarisation führt über die motorischen Bahnen zu elektromyographisch (EMG) ableitbaren motorischen Antworten, den motorisch evozierten Potentialen (MEP). Die MEPs werden üblicherweise über die Amplitude (in μV), d.h. der Unterschied zwischen dem negativen und positiven Maximum (*engl.* peak-to-peak), definiert. Hierbei zeigt sich ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Reizintensität der TMS und dem peripher abgeleiteten MEP (Devanne et al., 1997). Trägt man in einem Schaubild die MEP-Amplitude über die Reizintensität auf, so ergibt sich nach der Boltzmann-Funktion eine sigmoidale Korrelation, die sog. Stimulus-Response Kurve (siehe Kapitel 2.6.3). Im Bereich der motorischen Ruheschwelle kommt es zunächst zur Erregung kortikospinaler Neurone mit sehr niedriger Reizschwelle. Die weitere Intensitätskurve beruht auf der Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Netze mit höherer Reizschwelle durch die TMS des Motorkortex.

2.6.2 Cortico-cortical evozierte Potentiale (CCEP)

Nach der TMS Stimulation kommt es zu einer kortikalen Antwort auf den magnetischen Impuls, das sog. cortico-corticale Potential (CCEP), welches über das EEG abgegriffen werden kann. Die Datenanalyse erfolgte „offline“ über MATLAB (Mathworks Ltd, USA, R2017a) sowie EEGlab (Delorme und Makeig, 2004), TESA (Rogasch et al. 2017) und Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Der TESA-Algorithmus wurde verwendet, um den TMS-Puls im Rohdatensignal zu lokalisieren. Die EEG-Daten wurden in Epochen von -1 bis 1s relativ zum TMS-

Puls segmentiert. Das Pulsartefakt wurde entfernt und es wurde eine kubische Interpolation zwischen -10 und 10 ms relativ zum Stimulationsartefakt angewendet. Ein Butterworth-Bandpassfilter (1- 80 Hz, Filterordnung 4) wurde angewendet. Die halbautomatische Artefaktunterdrückung basierte auf der Varianz des EEG-Signals mit Hilfe einer Fieldtrip-Funktion (`ft_rejectvisual`). Durch Artefakte verunreinigte Durchläufe wurden entfernt und schlechte Kanäle gelöscht. Artefaktfreie Segmente wurden auf den Durchschnitt aller Kanäle (*engl.* Common average reference) digital referenziert und für jeden Kanal gemittelt. Die resultierenden cortico-cortical evozierte Potentiale (CCEP) und deren kortikale Verteilung werden beispielhaft in Abbildung 9 dargestellt. Drei charakteristische Peaks wurden identifiziert: P60, N100 und P180.

2.6.3 Stimulus-Response-Kurven (SRC)

Für die Bestimmung der Stimulus-Response-Kurven wurden insgesamt 25 Pulse (Stimulationsfrequenz 0,5 Hz) pro Stimulationsintensität über den jeweiligen Hotspot appliziert und die dazugehörige MEP- und CCEP Amplitude registriert. Insgesamt wurden randomisiert 9 verschiedene Stimulationsintensitäten (20, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 V/m) und somit pro Evaluationsperiode 225 TMS-Pulse appliziert.

2.6.4 Finite Element Modell (FEM)

Die Verteilung des elektrischen Feldes wurde auf Grundlage eines anatomisch korrekten finite Elemente Modells simuliert. Dieses Modell, entsprechend einem repräsentativen Kopf, wird von SimNIBS Software (<http://www.simnibs.de>) zur Verfügung gestellt. Unterschiedliche Gewebearten wie weißer und grauer Substanz, Liquor, Haut und Schädel wurden automatisch durch SimNIBS (Windhoff et al. 2013) prozessiert. Für die vorliegende Simulation wurden folgende Leitfähigkeiten angewandt (Opitz et al. 2015): $\sigma_{\text{scalp}} = 0.465 \text{ S/m}$, $\sigma_{\text{compactbone}} = 0.008 \text{ S/m}$, $\sigma_{\text{spongybone}} = 0.025 \text{ S/m}$, $\sigma_{\text{CSF}} = 1.654 \text{ S/m}$, $\sigma_{\text{GM}} = 0.275 \text{ S/m}$ und $\sigma_{\text{WM}} = 0.126 \text{ S/m}$, $\sigma_{\text{eyeball}} = 0.50 \text{ S/m}$ und $\sigma_{\text{eyeregion}} = 0.25 \text{ S/m}$, $\sigma_{\text{electrodes}} = 1.0 \text{ S/m}$ und $\sigma_{\text{gel}} = 1.0 \text{ S/m}$. Für die toDCS Stimulation wurde die Anode (4x4cm) entsprechend der Position C4 platziert und die Kathode (7x5cm) kontralateral an der Stirn. Die Dicke beider Elektroden wurde mit 1 mm angegeben sowie eine 5 mm dicke Gelschicht. Eine Stromstärke von 1,5mA wurde für jede Elektrode berechnet. Es bleibt zu erwähnen, dass die benutzte Software nicht für die Verwendung zweier Stimulationsquellen, wie der hier angewandten ds-toDCS-Stimulation konzipiert wurde. Jedoch weisen vorhergegangene theoretische (Datta et al. 2013) und experimentelle (Georgios Naros et al. 2016) Daten darauf hin, dass das resultierende elektrische Feld mehrere Stromquellen als Summation elektrischer Feldern unabhängiger Quellen betrachtet werden kann.

2.6.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp.) und Matlab-Skripte einschließlich der FieldTrip-Toolbox und der Matlab-Statistik-Toolbox durchgeführt.

Zum Mittelwertvergleich der individuelle Motorschwelle (*engl.* resting motor threshold, rMT) zwischen rechter und linker Hand führten wir einen gepaarten t-test durch. Die Evaluation der Stimulationseffekte auf die MEPs erfolgte mittels „repeated measures ANOVA“ (rmANOVA). Untersucht wurden die Faktoren ZEIT (EP1, EP2, EP3), tCS (PACS I-IV) und INTENSITÄT (20, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 V/m).

Die Signifikanz der Potentialschwankungen nach der TMS-Applikation (CCEP) wurde mittels gepaartem t-Test im Vergleich zum durchschnittlichen Potential vor der Stimulation (*engl.* „baseline“) verglichen. Veränderungen der CCEPs zwischen den verschiedenen Evaluationsperioden (EP1vsEP2, EP1vsEP3) wurden mit Hilfe eines Cluster-basiertem Permutationstests durchgeführt, wie er in FieldTrip implementiert ist (<http://fieldtrip.fcdonders.nl/>). Bei der Cluster-basierten Permutationsanalyse wurden für jede Elektrode pro Zeitpunkt gepaarte t-Tests durchgeführt, bei denen die zwei verschiedenen Evaluationsperioden (EP1, EP2, EP3) miteinander verglichen wurden. Die t-Werte, die einen a-priori-Schwellenwert von $p < 0,05$ überschritten, wurden anschließend auf der Grundlage benachbarter räumlicher (d.h. benachbarter

Kanäle) und zeitlicher (d.h. Zeitfenster) Parameter in miteinander verbundenen Sets geclustert. Anschließend wurden die Statistiken auf Cluster-Ebene berechnet, indem die Summe der t-Werte innerhalb jedes Clusters gebildet wurde. Durch Randomisierung der Daten und die 10000-malige Wiederholung des statistischen Tests mit Hilfe des Permutationstests wurde die Referenzverteilung summierten t-Werte innerhalb des Clusters erfasst. Cluster mit einem Alpha-Level $< 5\%$ wurde als signifikant angesehen. Zudem erfolgte in der statistischen Analyse eine rmANOVA für die N100-Komponente. Hierfür berechneten wir die minimale N100-Amplitude der linksseitigen sensomotorischen Elektroden (C1, C3, C4, CP1, CP3, CP5) nach rechtsseitige TMS. Diese Amplitude wurde einer rmANOVA unterzogen mit dem Stimulationsparadigma (PACS I-IV) als unabhängige Variable mit wiederholten Messungen bezüglich der Evaluationsperiode (EP1-3).

Die Evaluation der Stimulationseffekte (PACS I-IV) auf die relative Veränderung der motorischen motorische Performance im Purdue Pegboard Test wurde mittels gepaarten t-Tests evaluiert. *P*-Werte kleiner 0.05 werden als signifikant betrachtet.

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (mean \pm SD) angegeben.

3 ERGEBNISSE

3.1 Das Finite Element Modell (FEM)

Das Finite Elemente Modell der einseitigen ss-toDCS Stimulation zeigt vorwiegend eine Stimulation der ipsilateralen Motor- und Prämotorregion. Gleichzeitig kommt es jedoch zusätzlich zur Stimulation kommissuraler Fasern des Corpus callosum. Hierdurch könnte die ss-toDCS Stimulation als oszillierender Input auf kontralaterale Hirnareale einwirken (Abbildung 6). Die angewandte Software ist nicht für die Simulation mehrere unabhängiger ds-toDCS Stromquellen ausgelegt, sodass auf ein FEM der ds-toDCS verzichtet werden musste.

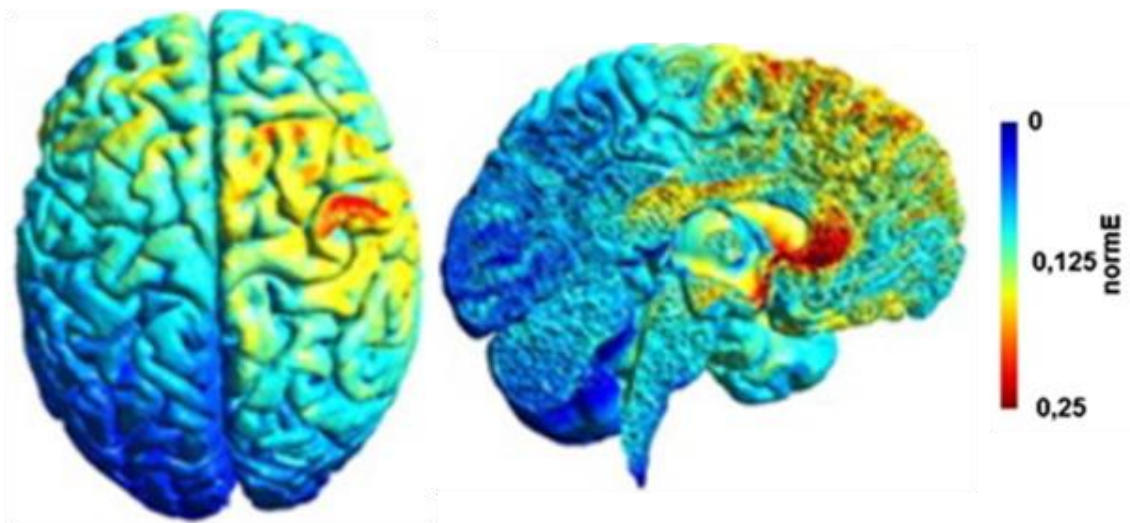


Abbildung 6: Finite-Elemente Modell der einseitigen ss-toDCS Stimulation.

3.2 Basisdaten der Studienpopulation

Es konnten insgesamt 11 Probanden zu dieser Studie akquiriert werden, wobei ein Proband nach der ersten Messung die Teilnahme an der Studie beendete. Damit konnten 10 Probanden eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter betrug 23.8 ± 2.7 [19 - 28] Jahre. 5 Probanden waren weiblich. Alle Probanden waren gemäß des Edinburgh Handedness Test rechtshändig. Der mittlere Lateralitätsquotienten (LQ) betrug bei unserer Probandenkohorte 90 ± 10.5 . Jedes Experiment dauerte 202.1 ± 33.8 [126 - 284] min.

3.3 Nebenwirkungen der to-DCS Stimulation

Die Probandinnen und Probanden wurden in der vorliegenden Studie an insgesamt vier verschiedenen Tagen (+ 1 Tag MRT) gemessen. Das ergibt insgesamt 40 Messzeitpunkte. Schwerwiegende Nebenwirkungen, welche einen Abbruch des Experiments bedürft hätten traten nicht auf. An 41/50 (82 %) der Experimente berichtete der Patient über eine unilaterale oder bilaterale lokale Dysästhesie (d.h. Kribbeln oder Ziehen) im Bereich der Stimulationselektroden während der Stimulation. Interessanterweise klagten die Probanden v.a. bei bilateraler phasenverschobener Stimulation über Schwindel über die Dauer der Stimulation (ss-toDCS: 0/10, 0%; ds-toDCS $\Delta\varphi=0$: 2/10, 0%; ds-toDCS $\Delta\varphi=\pi$: 7/10, 90%; ds-toDCS $\Delta\varphi=\pi/2$: 6/10, 60%). Bei einer Patientin wurde das Experiment deswegen unterbrochen und an einem anderen Tag weitergeführt.

3.4 Ergebnisse des nTMS-Mappings

Zu Beginn des Experimentes wurde am ersten Versuchstag eine Kartierung der bilateralen Motorkortices mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) durchgeführt. Als erster Schritt wurde entsprechend der 5- aus-10-Technik die individuelle Motorschwelle (*engl.* resting motor threshold, rMT) bestimmt. Die Ergebnisse der einzelnen Probanden sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die rMT wird in diesem Fall bezogen auf die Stimulatoreinstellung (% der maximalen Stimulatorleistung) als auch bezogen auf die resultierende tatsächliche Stärke des elektrischen Feldes (in V/m) angegeben. Die mittlere rMT lag bei $46.4 \pm 7.5\%$ oder 66.4 ± 7.0 V/m. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hemisphären (rechts: $45.7 \pm 8.2\%$ und 68.3 ± 5.8 V/m; links: $47.1 \pm 6.7\%$ und 64.4 ± 7.6 V/m; $p=0.614$ und $p=0.144$, gepaarter t-test).

Tabelle 1: individuelle Motorschwellen

Pat-ID	rechte Hemisphäre		linke Hemisphäre	
1	46%	72 V/m	43%	72 V/m
2	48%	71 V/m	51%	71 V/m
3	52%	71 V/m	49%	72 V/m
4	45%	69 V/m	43%	65 V/m
5	45%	73 V/m	51%	51 V/m
6	59%	74 V/m	42%	62 V/m
7	54%	66 V/m	62%	71 V/m
8	33%	54 V/m	39%	52 V/m
9	42%	71 V/m	40%	68 V/m
10	53%	62 V/m	51%	60 V/m

Nach der Bestimmung der individuellen Motorschwelle erfolgte eine systematische Kartierung beider Motorkortices. Hier zeigte sich die erwartete

Repräsentation des FDI-Muskels im Bereich des anatomischen Handknobs. Der Punkt mit der stärksten motorischen Antwort wurde als „Hot-Spot“ für die weitere Stimulation gewählt.

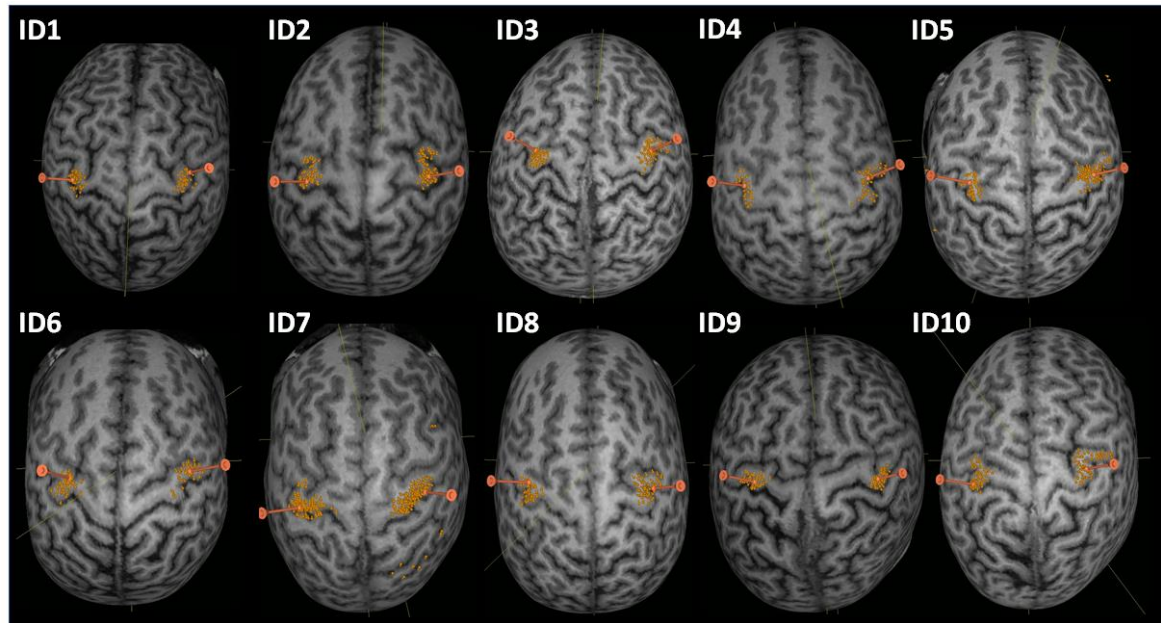


Abbildung 7: nTMS-Kartierung der bilateralen Motorkortices. Die roten Punkte entsprechen den Punkten der TMS-Stimulation, während die Pfeile den Ort mit der stärksten motorischen Antwort (d.h. den Hot-Spot) repräsentieren. Bei allen Probanden war der Hot-Spot im Bereich des anatomischen Handknobs zu finden.

3.5 toDCS Stimulationseffekte auf die MEPs

Untersucht wurden die SRC-Kurven der FDI-MEP-Amplituden beider Hände nach TMS Stimulation des kontralateralen Motorkortex. Die rmANOVA Ergebnisse zeigten für beide Seiten einen signifikanten Effekt der angewandten INTENSITÄT ($F_{(8, 72)} = 47.04, p < 0.001$ bzw. $F_{(8, 72)} = 59.01, p < 0.001$) jedoch keine Signifikanz für die Faktoren tCS (PACS I-IV), ZEIT (EP1,2,3) und deren Interaktionen miteinander und mit der INTENSITÄT (Tabelle 2).

Tabelle 2 toDCS Stimulationseffekte auf die MEPs

	Linke Hand	Rechte Hand
INTENSITÄT	$F_{(8, 72)} = 47.04, p < 0.001$	$F_{(8, 72)} = 59.01, p < 0.001$
tCS	$F_{(3, 27)} = 0.21, p = 0.889$	$F_{(3, 27)} = 0.32, p = 0.810$
ZEIT	$F_{(2, 18)} = 0.25, p = 0.781$	$F_{(2, 18)} = 0.59, p = 0.567$
tCS x ZEIT	$F_{(6, 54)} = 0.85, p = 0.539$	$F_{(6, 54)} = 0.16, p = 0.987$
tCS x INTENSITÄT	$F_{(24, 216)} = 0.54, p = 0.962$	$F_{(24, 216)} = 0.92, p = 0.572$
ZEIT x INTENSITÄT	$F_{(16, 144)} = 1.31, p = 0.201$	$F_{(16, 144)} = 1.49, p = 0.111$
tCS x ZEIT x INTENSITÄT	$F_{(48, 432)} = 0.84, p = 0.769$	$F_{(48, 432)} = 0.52, p = 0.998$

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der rmANOVA-Ergebnisse für die SRC-Kurven der FDI-MEPs beider Hände nach TMS Stimulation des kontralateralen Motorkortex.

Die SRC der FDI MEPs zu den Zeitpunkten EP1, EP2 und EP3 werden in Abbildung 8 abgebildet. Die MEP Amplituden der einzelnen Probanden, wurden auf die maximale MEP Amplitude normiert (rel. MEP Amplitude). Es zeigten sich jedoch unabhängig von der angewandten toDCS Stimulation keine signifikanten Stimulationseffekte auf die Amplituden der FDI-MEPs.

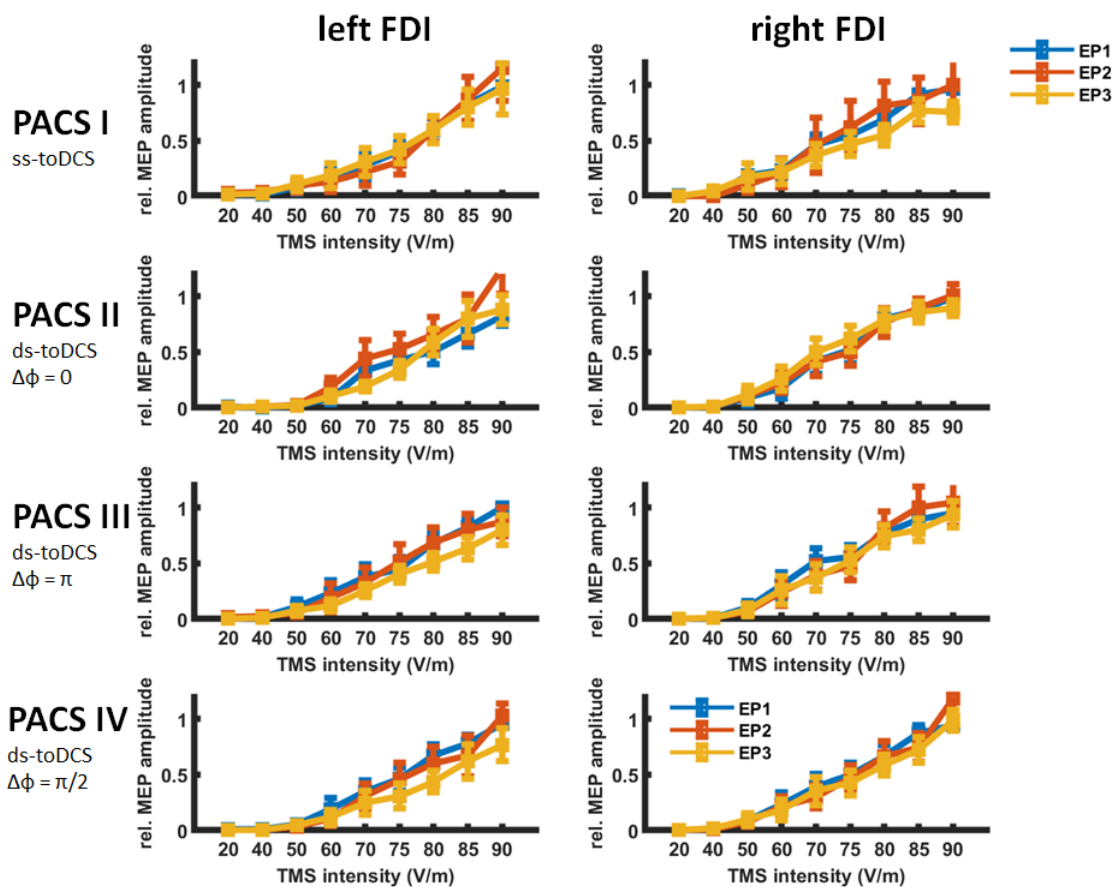


Abbildung 8: Graphische Darstellung der MEP-SRCs. Darstellung der Amplituden der FDI-MEPs nach TMS Stimulation bezogen auf neun unterschiedliche Stimulationsintensitäten (x-Achse). Abgebildet sind die relativen Amplituden der MEP-SRCs vor Stimulation (EP1), direkt nach Stimulation (EP2) sowie 20 min nach Stimulation (EP3) bezogen auf die verschiedenen Stimulationsprotokolle (PACS I-IV). Die rmANOVA ergab keine signifikante Modulation der kortikalen Exzitabilität, bei keiner der angewandten Stimulationen ($p > 0.05$).

3.6 Analyse der cortico-cortical evozierten Potenziale (CCEP)

Es kann gezeigt werden, dass die TMS-Stimulation eines der Motorkortices charakteristische CCEPs evoziert. Die gepoolte Analyse der CCEPs nach einem TMS-Impuls der Intensität von 90V/m in der ersten Evaluationsperiode (EP1), also noch vor der tDCS weist einen charakteristischen Verlauf auf. Die gepoolte CCEP Kurve nach TMS-Stimulation der rechten und linken Hemisphäre zeigt drei charakteristische Spitzen (*engl. peak*) P60, N100 und P180, die sich in der weiteren Analyse auf den ipsilateralen sensomotorischen Kortex und auf die fronto-zentrale Region projizieren. Es soll hier ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die N100-Komponente die interhemisphärische Kommunikation repräsentiert (Abbildung 9).

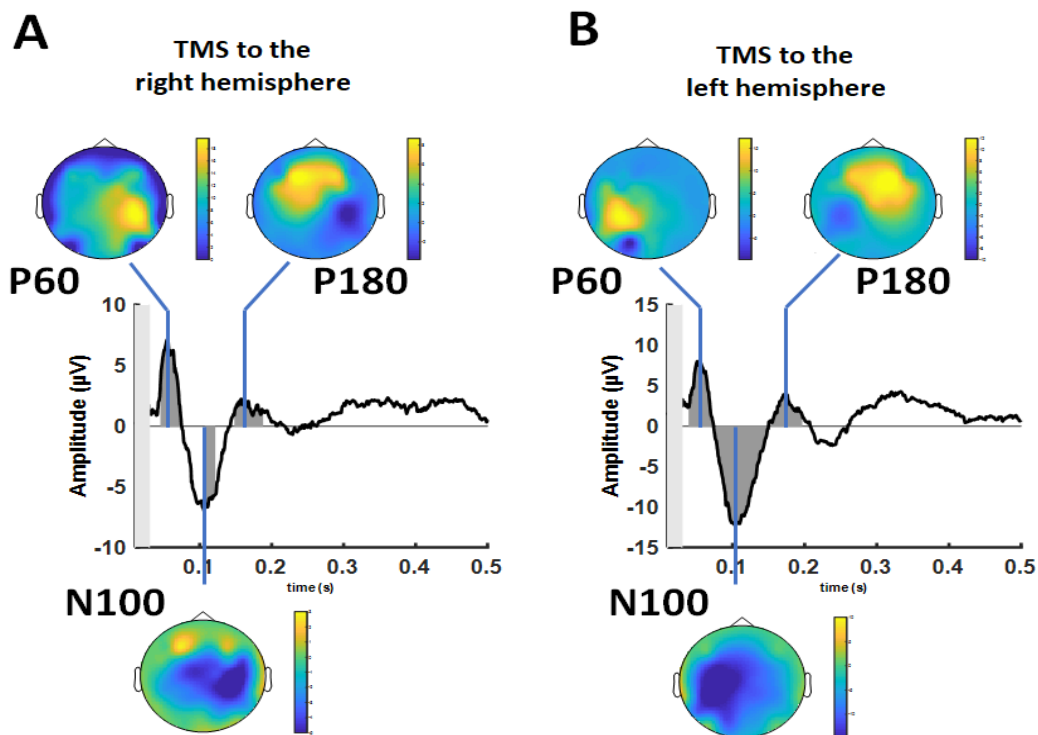


Abbildung 9: CCEPs nach TMS. Darstellung der gepoolten CCEP Kurve nach einem TMS-Impuls der Intensität von 90V/m in der ersten Evaluationsperiode (EP1). Es zeigen sich drei charakteristische Peaks P60, N100 und P180, die sich auf den ipsilateralen sensomotorischen Kortex und auf die fronto-zentrale Region projizieren. Grau hinterlegt sind die signifikanten Abweichungen von der Grundlinie ($p < 0.05$, gepaarter t-test).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde drei Elektrodenregionen (*engl.* region-of-interest, ROI) definiert, welche im Weiteren weiter untersucht werden. Die entsprechenden Elektrodenregionen werden in Tabelle 3 im Detail beschrieben.

Tabelle 3: Definition der ROIs

	ROI Beschreibung	Elektrodenregionen	
		bei TMS rechts	bei TMS links
1	ipsilateraler sensomotorischer Kortex	<i>C2, C4, C6, CP2, CP4, CP6</i>	<i>C1, C3, C5, CP1, CP3, CP5</i>
2	fronto-zentraler Kortex	<i>F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2</i>	<i>F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2</i>
3	kontralateraler sensomotorischer Kortex	<i>C1, C3, C5, CP1, CP3, CP5</i>	<i>C2, C4, C6, CP2, CP4, CP6</i>

3 Ergebnisse

Die CCEPs wurden insgesamt für 9 unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (20, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 V/m) gemessen. Um die Abhängigkeit der CCEPs von der Stimulationsintensität zu evaluieren, wurden zunächst die Daten der ersten Evaluationsperiode (EP1), d.h. noch vor der toDC Stimulation, betrachtet. Das mittlere CCEP den ipsi- sowie kontralateralen sensomotorischen als auch für den fronto-zentralen Kortex änderte bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten nicht die generelle Form, zeigten allerdings eine Abhängigkeit der Amplitude von der Stimulationsintensität (Abbildung 10).

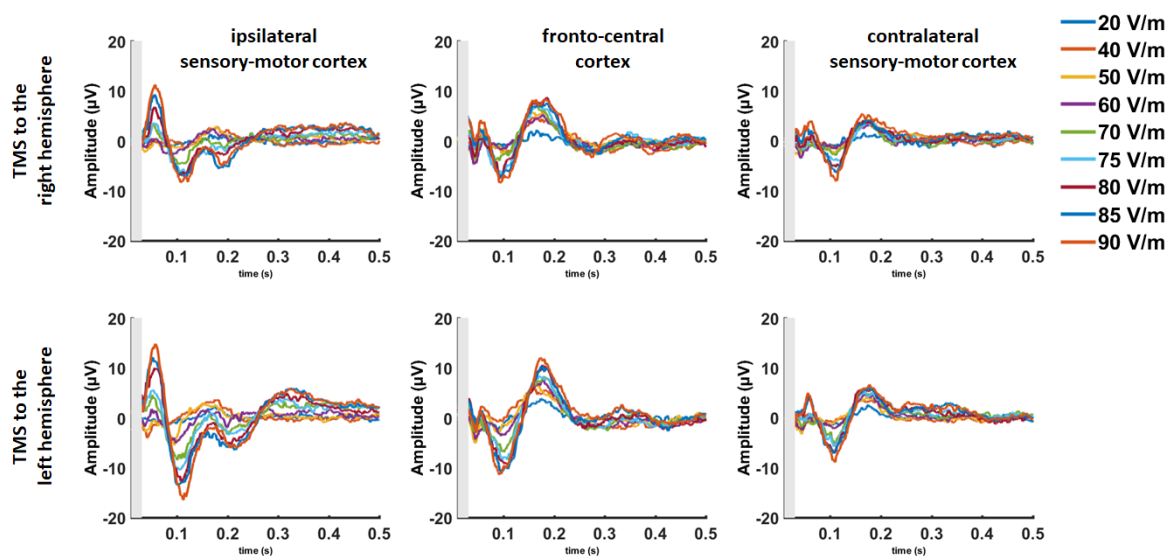


Abbildung 10: CCEPs bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (für EP1). Die CCEPs wurden für 9 unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (20, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 V/m) gemessen. Das mittlere CCEP für den ipsi- sowie kontralateralen sensomotorischen als auch für den fronto-zentralen Kortex zeigte eine Abhängigkeit von der Stimulationsintensität.

3 Ergebnisse

Zur besseren Übersicht wurden die Amplituden der drei charakteristischen CCEP-Komponenten (P60, N100, P180) separat in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität untersucht (Abbildung 11). Hierbei zeigt sich eine Abhängigkeit der CCEP-Amplitude von der Stimulationsintensität. Bemerkenswert ist, dass es zu einer deutlichen Zunahme der CCEP-Amplitude kommt, sobald überschwellig (d.h. oberhalb der Motorschwelle, ca. 66V/m) stimuliert wird.

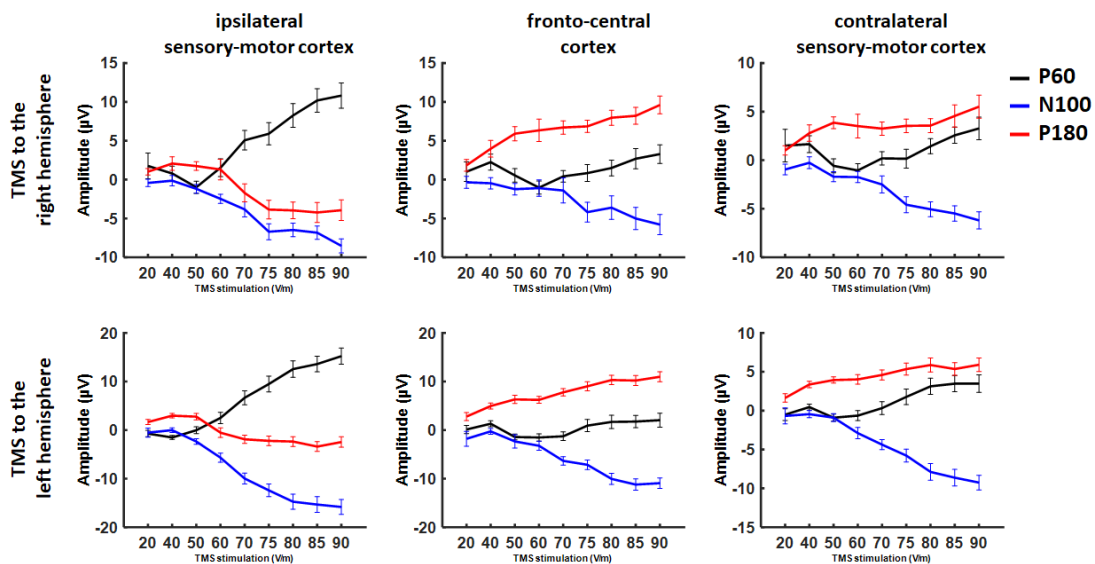


Abbildung 11: CCEP-Amplituden bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (für EP1). Die charakteristischen CCEP-Peaks (P60, N100, P180) wurden für 9 unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (20, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 V/m) und die unterschiedlichen ROIs (ipsi-/kontralateraler und fronto-zentraler Kortex) evaluiert. Das mittlere CCEP den ipsi- sowie kontralateralen sensomotorischen als auch für den fronto-zentralen Kortex zeigte eine Abhängigkeit von der Stimulationsintensität.

Nachdem durch diese Analyse die Reproduzierbarkeit der CCEP-Komponenten und deren Abhängigkeit von der Stimulationsintensität gezeigt wurde, erfolgte die Analyse der CCEP-Modulation durch die unterschiedlichen toDC-Stimulationsregime (PACS I-IV).

Die Cluster-basierte Permutationsanalyse offenbarte eine signifikante Suppression der fronto-zentraler P180 CCEP-Komponenten durch die unilaterale ss-toDC Stimulation (PACS I), sowohl nach rechtshemisphärischer als auch nach linkshemisphärischer TMS (Abbildung 12, *EP1vsEP2*). Dieser Effekt war nach 20 min jedoch nicht mehr nachweisbar (Abbildung 12, *EP1vsEP3*).

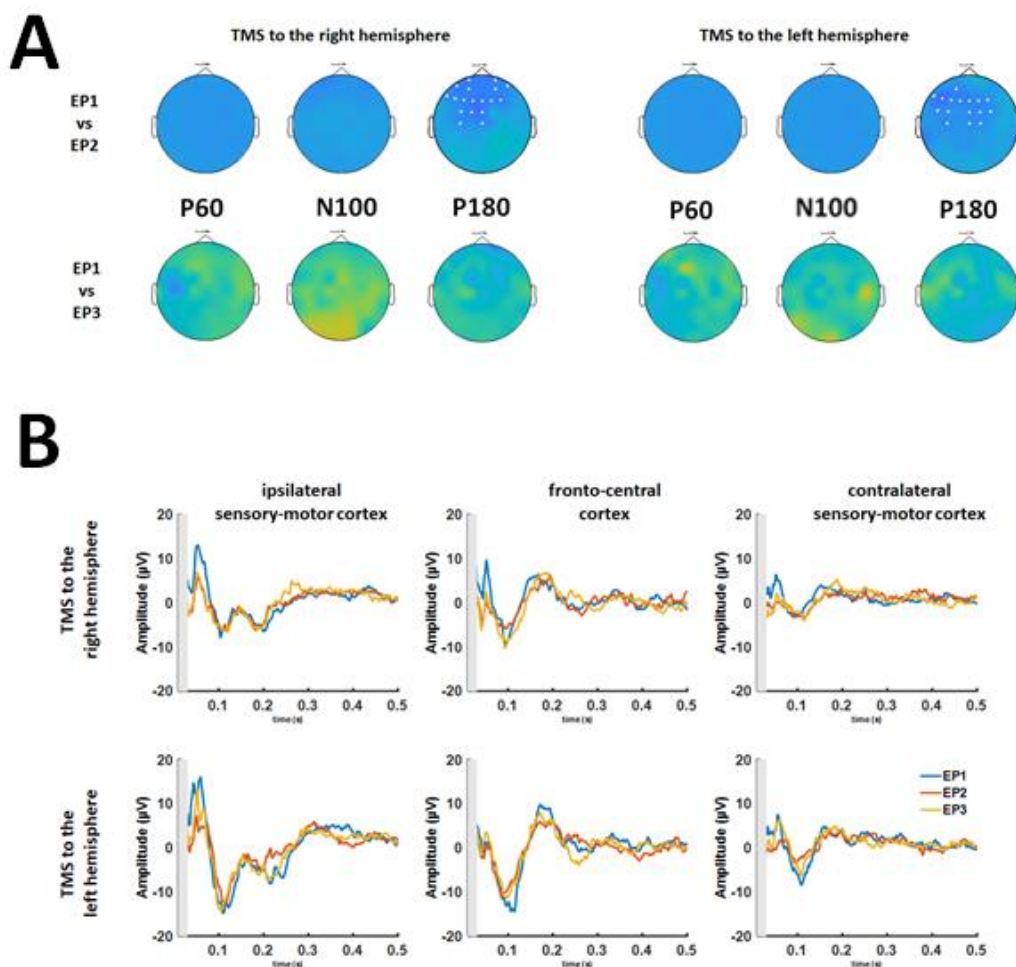


Abbildung 12: CCEP-Verhalten bei PACS I (ss-toDCS).

(A) Darstellung der relativen Veränderungen von P60, N100 und P180 nach Cluster-basierter Permutationsanalyse zwischen den Zeitpunkten *EP1vsEP2* und *EP1vsEP3*. Links: nach TMS der rechten Hemisphäre; Rechts: nach TMS der linken Hemisphäre. Signifikante Elektroden ($p < 0.05$) werden durch weiße/schwarze Punkte angezeigt.

(B) Darstellung der gepoolten CCEPs für die unterschiedlichen ROIs (ipsi-/kontralateraler und fronto-zentraler Kortex) an den Zeitpunkten EP1, EP2, EP3. Oben: nach TMS der rechten Hemisphäre; Unten: nach TMS der linken Hemisphäre.

Im Gegensatz dazu konnte die Cluster-basierte Permutationsanalyse keine signifikanten Veränderungen der CCEP-Komponenten durch eine bilaterale nicht phasenverschobene toDCS ($\Delta\phi = 0$, PACS II) detektieren, weder nach rechts- noch nach linkshemisphärischer TMS (Abbildung 13).

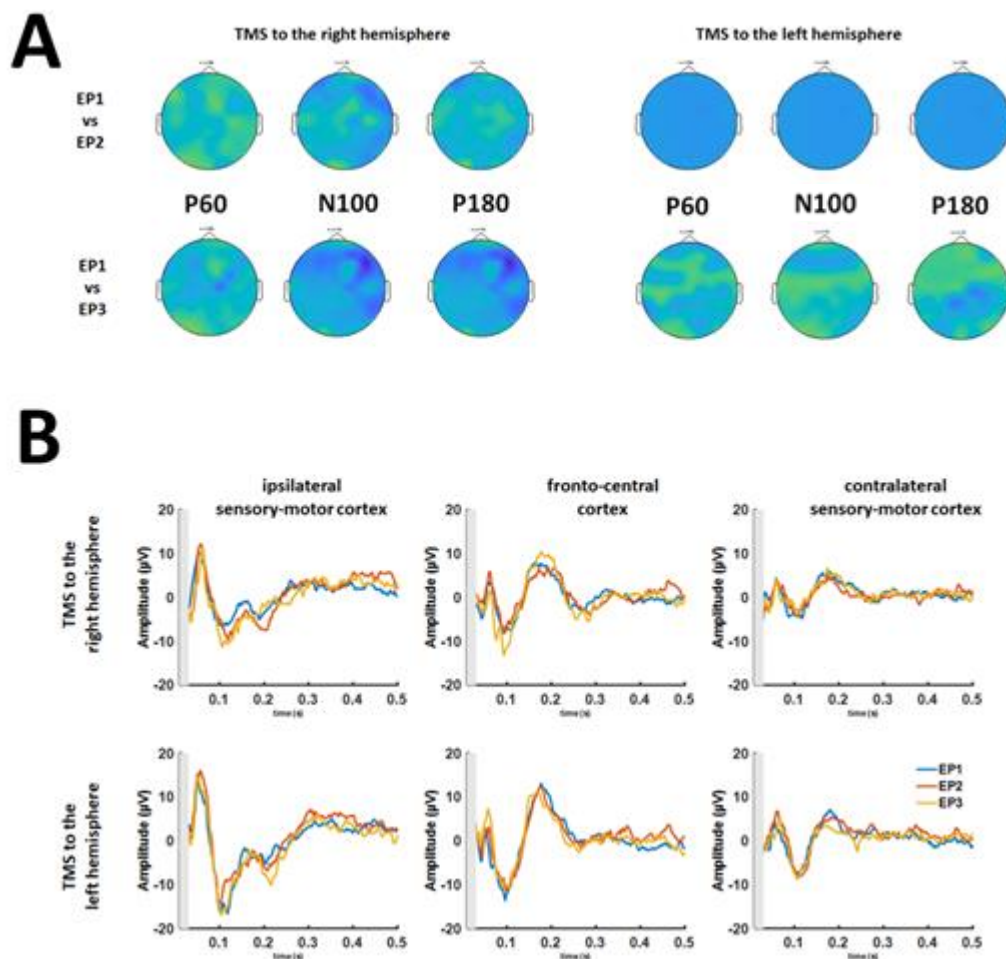


Abbildung 13: CCEP-Verhalten bei PACS II (ds-toDCS: $\Delta\phi = 0$)

(A) Darstellung der relativen Veränderungen von P60, N100 und P180 nach Cluster-basierter Permutationsanalyse zwischen den Zeitpunkten $EP1vsEP2$ und $EP1vsEP3$. Links: nach TMS der rechten Hemisphäre; Rechts: nach TMS der linken Hemisphäre. Signifikante Elektroden ($p < 0.05$) werden durch weiße/schwarze Punkte angezeigt.

(B) Darstellung der gepoolten CCEPs für die unterschiedlichen ROIs (ipsi-/kontralateraler und fronto-zentraler Kortex) an den Zeitpunkten EP1, EP2, EP3. Oben: nach TMS der rechten Hemisphäre; Unten: nach TMS der linken Hemisphäre.

Nach anti-phasischer bilateraler ds-toDCS ($\Delta\phi=\pi$, PACS III) konnte nach rechtshemisphärischer TMS eine kurzfristige Zunahme der N100-Komponente festgestellt werden (Abbildung 14, *EP1vsEP2*). Dieser Effekt war jedoch nach 20 min nicht mehr nachweisbar (Abbildung 14, *EP1vsEP3*).

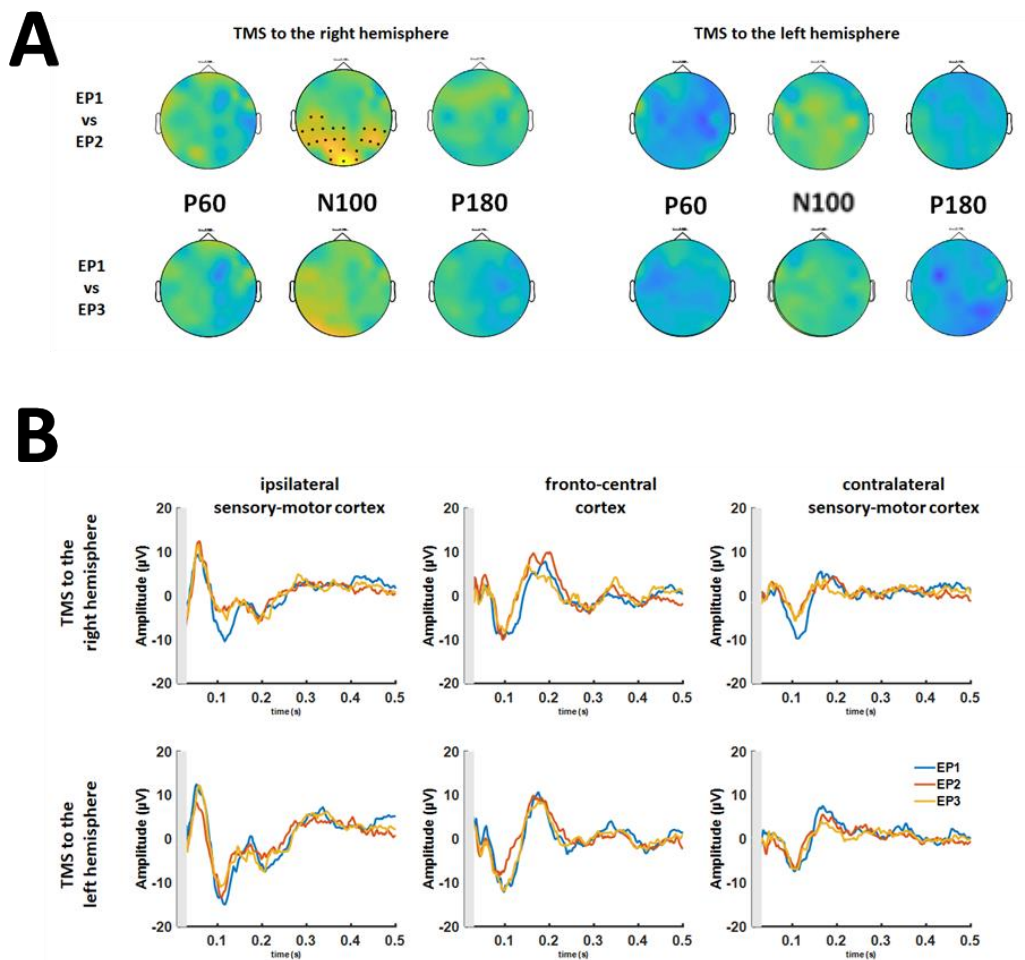


Abbildung 14: CCEP-Verhalten bei PACS III (ds-toDCS: $\Delta\phi = \pi$)

(A) Darstellung der relativen Veränderungen von P60, N100 und P180 nach Cluster-basierter Permutationsanalyse zwischen den Zeitpunkten *EP1vsEP2* und *EP1vsEP3*. Links: nach TMS der rechten Hemisphäre; Rechts: nach TMS der linken Hemisphäre. Signifikante Elektroden ($p < 0.05$) werden durch weiße/schwarze Punkte angezeigt.

(B) Darstellung der gepoolten CCEPs für die unterschiedlichen ROIs (ipsi-/kontralateraler und fronto-zentraler Kortex) an den Zeitpunkten EP1, EP2, EP3. Oben: nach TMS der rechten Hemisphäre; Unten: nach TMS der linken Hemisphäre.

Für die phasenverschobene bilaterale ds-toDCS ($\Delta\phi=\pi/2$, PACS IV) zeigte die Cluster-basierte Permutationsanalyse nach rechtsseitiger TMS eine Suppression der ipsilateralen P60-Komponente bei gleichzeitiger Negativierung (d.h. Verstärkung) der N100 im kontralateralen M1. Gleichzeitig zeigte sich eine Suppression der P180-Komponente nach linksseitiger TMS. Bemerkenswerterweise war dieser Effekt auch 20 min nach der ds-toDC Stimulation nachweisbar (Abbildung 15).

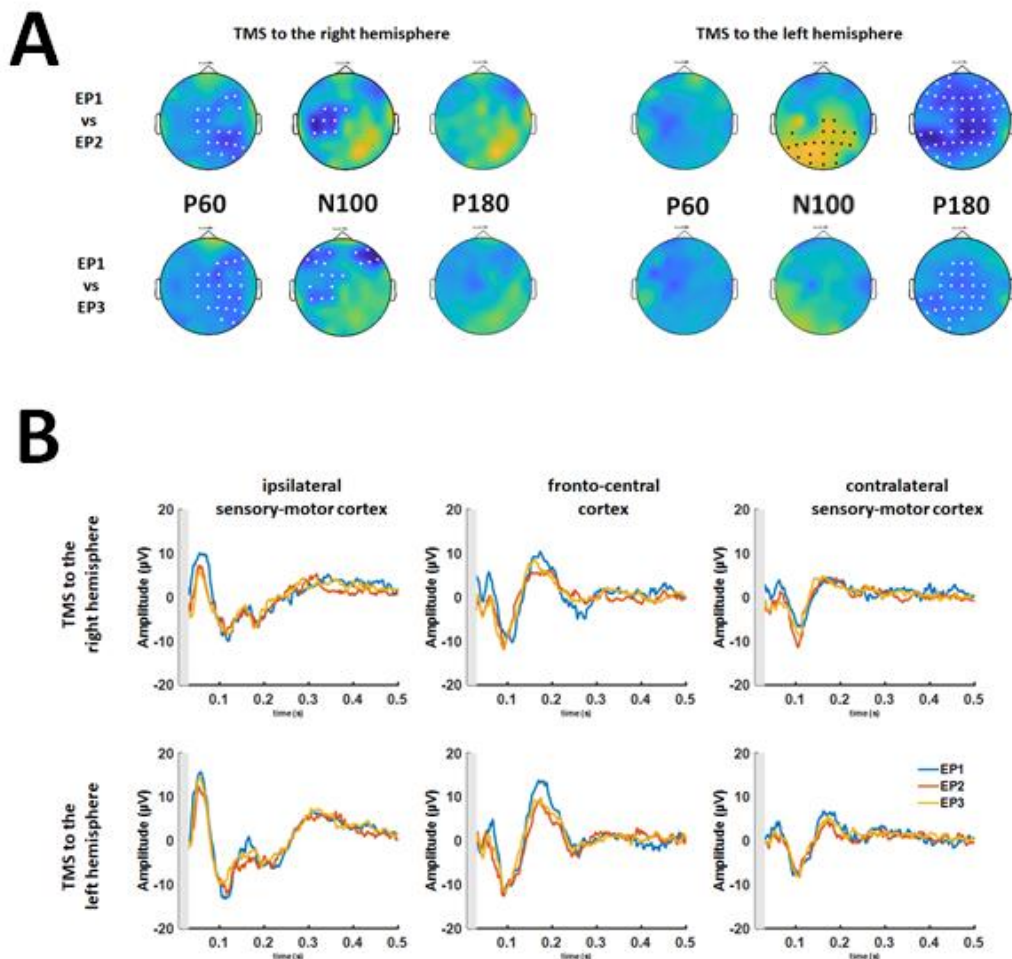


Abbildung 15: CCEP-Verhalten bei PACS IV (ds-toDCS: $\Delta\phi = \pi/2$)

(A) Darstellung der relativen Veränderungen von P60, N100 und P180 nach Cluster-basierter Permutationsanalyse zwischen den Zeitpunkten *EP1vsEP2* und *EP1vsEP3*. Links: nach TMS der rechten Hemisphäre; Rechts: nach TMS der linken Hemisphäre. Signifikante Elektroden ($p<0.05$) werden durch weiße/schwarze Punkte angezeigt. (B) Darstellung der gepoolten CCEPs für die unterschiedlichen ROIs (ipsi-/kontralateraler und fronto-zentraler Kortex) an den Zeitpunkten EP1, EP2, EP3. Oben: nach TMS der rechten Hemisphäre; Unten: nach TMS der linken Hemisphäre.

Die durchgeführte rMANOVA Analyse für die N100-Komponente zeigte keine signifikante Haupteffekte für EP ($F(2,72)=0.878$; $p=0.420$) und PACS ($F(3,36)=1.052$; $p=0.381$). Allerdings zeigte sich eine signifikante Interaktion EP x PACS ($F(6,72)=2.314$; $p=0.042$). Die geschätzten Randmittel dieser Analyse werden in Abbildung 16 abgebildet. Unter geschätzten Randmittel versteht man die aus den Regressionsfunktionen zu erwartenden Mittelwerte auf deren Grundlage bei der Varianzanalyse die Effekte auf Signifikanz geprüft werden. Sie zeigen die Zunahme der linksseitige N100 nach rechtseitiger Stimulation und bestätigt damit grundsätzlich die Ergebnisse der Cluster-basierten Analyse.

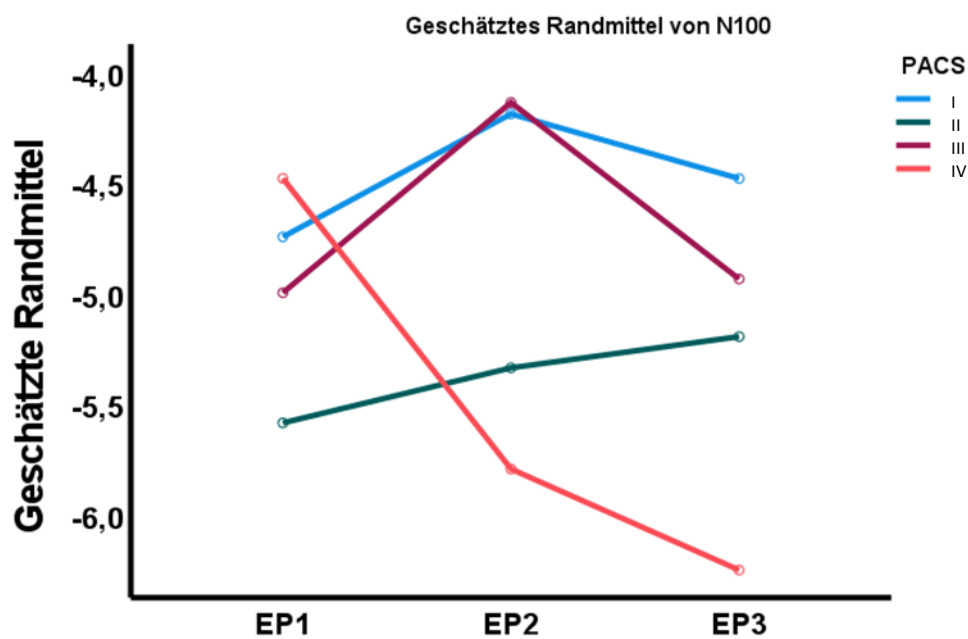


Abbildung 16: Dargestellt wird das geschätzte Randmittel von N100 für die Stimulationsarten PACS I-IV (siehe Farbkodierung) zu den Evaluationsperioden (EP) 1-3.

3.7 Behaviorale Effekte der toDCS Stimulation

Die relativen Veränderungen der Motor-Performance im Purdue Pegboard Test sind in Abbildung 17 abgebildet. Alle Werte wurden auf die Grundperformance vor Stimulation (EP1) genormt und miteinander verglichen. Alle Probanden zeigen eine Verbesserung der motorischen Leistung, die auf zu erwartende Lerneffekte zurückgeführt werden kann. Kein Unterschied besteht in den relativen Veränderungen zwischen linker und dominanter rechter Hand. Jedoch zeigt sich direkt nach phasenverschobener ds-toDCS ($\Delta\phi=\pi/2$) Stimulation eine signifikante Verbesserung des behavioralen Maßes der linken Hand. Auch nach 20 Minuten ist die Performance phasenverschobener ds-toDCS ($\Delta\phi=\pi/2$) besser als bei phasensynchroner ($\Delta\phi=0$) oder anti-phasischer Stimulation ($\Delta\phi=\pi$).

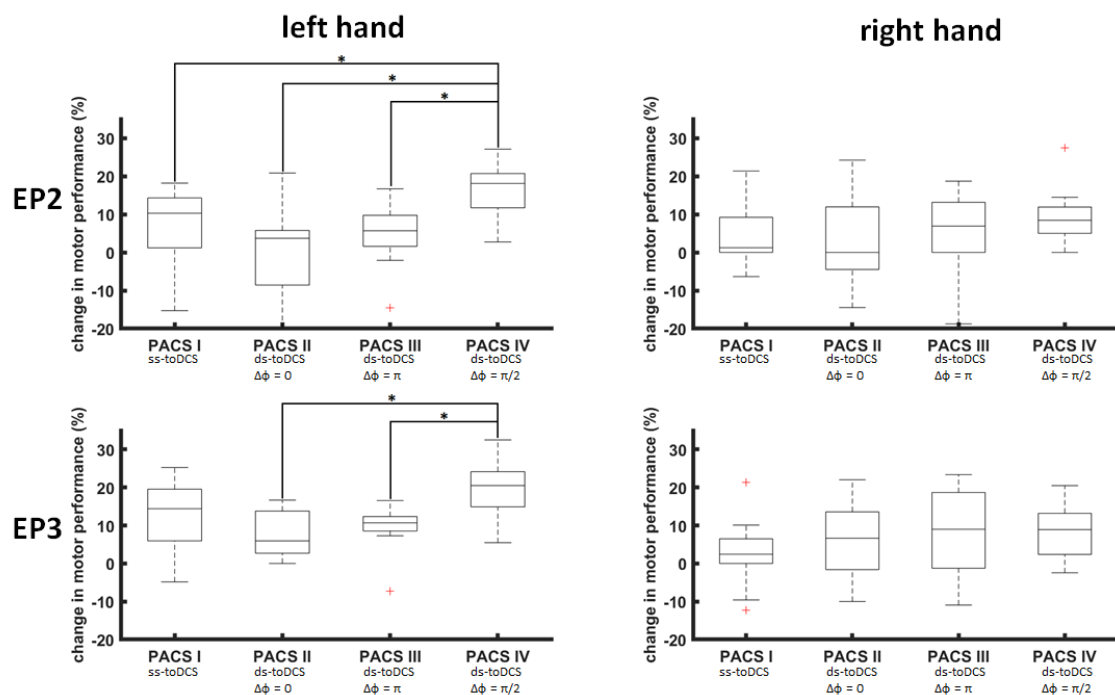


Abbildung 17: Relative Ergebnisse der Motorischen Leistung

Darstellung der relativen motorischen Performance der rechten und linken Hand im Purdue Pegboard Test, genormt auf die Grundperformance vor Stimulation (EP1). * signifikanter Unterschied ($p < 0.05$; gepaarter t-Test)

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der durchgeführten rmANOVA Analyse für die motorische Leistung der rechten und linken Hand werden in Tabelle 4 dargestellt.

	Linke Hand	Rechte Hand
PACS	$F(3,27)=6.13, p = 0.003$	$F(3,27)=0.864, p = 0.472$
EP	$F(2,18)=38.55, p <0.001$	$F(2,18)=11.972, p <0.001$
PACS x EP	$F(6,54)=3.17, p = 0.01$	$F(6,54)=1.089, p = 0.381$

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der rmANOVA-Ergebnisse für die relative motorische Performance der rechten und linken Hand im Purdue Pegboard Test.

Die geschätzten Randmittel dieser Analyse werden in Abbildung 18 abgebildet.

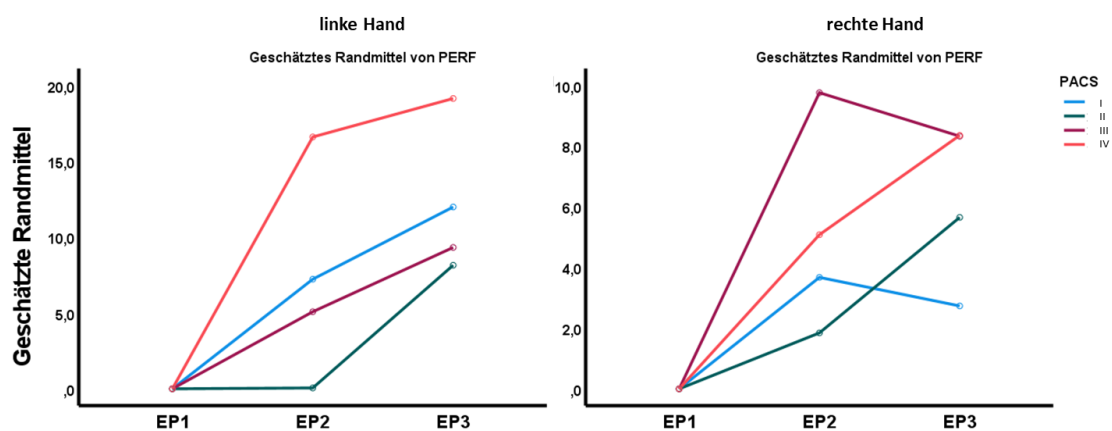


Abbildung 18: Dargestellt wird das geschätzte Randmittel der relativen motorischen Performance der rechten und linken Hand im Purdue Pegboard Test, genormt auf die Grundperformance vor Stimulation (EP1), für die Stimulationsarten PACS I-IV (siehe Farbkodierung) zu den Evaluationsperioden (EP) 1-3.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie möchte die behavioralen und neurophysiologischen Effekte der bilateralen transkraniellen oszillierenden Gleichstromstimulation (toDCS) beider primärer Motorkortices, als sog. ds (dual-site) -toDCS mit einer festen Phasenverschiebung ($\Delta\varphi = 0$, $\Delta\varphi = \pi$, $\Delta\varphi = \pi/2$) untersuchen. Die phasenverschobene bilaterale Stimulation ($\Delta\varphi = \pi/2$) führt zu einer Verstärkung des interhemisphärischen Netzwerkes, welches sich in der anhaltenden Zunahme (für 20 min) der kortikokortikalen TMS-evozierten Potentiale (CCEP) widerspiegelte. Dieser Effekt war nicht auf eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit zurückzuführen, was sich in den unveränderten Input-Output-Kurven der MEPs zeigte. Die Modifikation der kortikalen Physiologie wurde durch eine Verbesserung der motorischen Leistung der kontralateralen Hand begleitet. Bei der phasenverschobenen bilateralen Stimulation ($\Delta\varphi = \pi/2$) gingen wir davon aus, dass die *links-hemisphärisch* Stimulation zeitlich der *rechts-hemisphärisch* Stimulation um $\Delta\varphi = \pi/2$ vorausgeht (siehe Abbildung 4 & 5). Diese Stimulation hat, gemäß unseren Daten, zu einer Veränderung der interhemisphärischen Inhibition geführt. Im Detail zeigt sich eine Zunahme der N100-CCEP Komponente *links-hemisphärisch* nach TMS *rechts-hemisphärisch*. Wir interpretieren dies, als verstärkte Inhibition der *linken* Hemisphäre durch die *rechte* Hemisphäre mit einer konsekutiven Disinhibition der *rechten* Hemisphäre im Sinne der „interhemispheric rivalry“ Hypothese (Grefkes et al. 2008; Takeuchi et al. 2012). Als Folge kommt es zu einer Verbesserung der motorischen Leistung der kontralateral (d.h. *linken*) Hand. Wieso sich gleichzeitig die Motorik der *rechten* Hand nicht verschlechtert, bleibt unklar. Wir spekulieren, dass der

Purdue Pegboard Test nicht sensitiv genug war, diesen Effekt auf der rechten (d.h. dominanten) Seite nachzuweisen. Vergleichbare Daten zur phasengebundenen transkraniellen elektrischen Stimulation des kortikalen Motorsystems zur Stärkung interhemisphärischer Konnektivität bestehen unseres Wissens in der aktuellen Literatur nicht. Bisher existieren nur wenige Studien mit phasengebundener Stimulation, die sich jedoch auf die fronto-parietaler (Polanía et al. 2012, 2015; Violante et al. 2017) und interhemisphärischer parieto-occipitale Netzwerke (Helfrich, Knepper, et al. 2014; Strüber et al. 2014) konzentrieren. Eine aktuelle tierexperimentelle Studie zeigt wie eine phasenverschobene Stimulation (d.h. $0 < \Delta\phi < \pi$) für eine zielgerichtete Verschiebung der neuronalen Aktivität genutzt werden kann (Alekseichuk et al. 2019).

4.1. Stärkung intrakortikaler Konnektivität mittels nicht-invasiver Hirnstimulation

Für unser Projekt standen Studien aus dem Bereich der bihemisphärisch gekoppelte TMS-Stimulation (PBS) Pate (siehe Kapitel 1.4.2), in denen gezeigt werden konnte, dass bei Einhaltung eines exakten ISI (*engl.* interstimulus interval) eine assoziative LTP-abhängige kortikaler Plastizität ausgelöst werden kann. Hierfür folgt auf die Stimulation des M1 nach einem exakten Zeitintervall (ISI) die Stimulation des kontralateralen M1 (Koganemaru et al. 2009; Rizzo et al. 2009), was zu einer signifikanten bis zu 20 Minuten anhaltenden Erhöhung der Exzitabilität des Motorkortex führte. Gleichzeitig konnte man eine signifikante

Veränderung komplexer Feinmotorik der Finger mittels 9HPT (*9 hole peg-board test*) feststellen.

Die TMS führt über einen starken magnetischen Puls zur Induktion kurzfristiger axonaler Aktivität. Dadurch kann durch zwei magnetische Impulse die prä- und postsynaptische Aktivität in einem sehr engen Zeitfenster gepaart werden. In der Tat konnten Koganemaru et al. (2009) zeigen, dass die synaptische Plastizität lediglich bei einem ISI von ca. 15 ms induziert wird.

Die transkranielle elektrische Stimulation basiert jedoch auf einer anderen Wirkweise im Vergleich zur TMS (siehe Kapitel 1.6). Verschieden tierexperimentelle Arbeiten zeigen, dass die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) die neuronale Feuerungsrate polaritätsspezifisch über eine Verschiebung des Membranpotentials moduliert kann. So erhöht die anodale tDCS die Feuerungsrate, während die kathodale Stimulation die Feuerungsrate verringert (Bindman et al. 1962; Purpura & McMurtry, 1965). Im Gegensatz dazu reguliert die alternierende transkranielle elektrische Stimulation (tACS) entsprechend der Stimulationsfrequenz die Feuerungsrate stochastisch nach oben und unten, ohne die durchschnittliche Feuerungsrate über ein längeres Zeitintervall zu ändern (Reato et al. 2010, 2013). Die Anpassung der Feuerungsrate an die externe Stimulationsfrequenz wird bei tACS/toDCS als „entrainment“ bezeichnet (Hanslmayr et al. 2014; Helfrich, Schneider, et al. 2014; Thut et al. 2011). Jüngste Tierstudien zeigen, dass elektrische Pulse mit niedriger Stimulationsfrequenz und langer Pulsbreite exzitatorische Neuronen aufgrund ihrer dendritischen Anatomie und der längeren Membranzeitkonstanten eher aktivieren als die tACS (Khatoun et al., 2017). Daher geht man davon aus, dass

die niederfrequente toDCS im Gegensatz zur tACS die neuronale Feuerungsrate über dem Ausgangswert oszillatorisch erhöht (Herrmann et al. 2013). Wir haben uns aus diesen Überlegungen heraus für diese Studie explizit für die toDCS entschieden um eine möglichst effektive Aktivierung der Neurone im Stimulationsbereich zu erreichen.

Die synaptische Aktivität, welche schließlich für die assoziative LTP-ähnliche Prozesse verantwortlich ist, wird über NMDA-Rezeptoren vermittelt. Die Zeitkonstante der NMDA-Rezeptoren entspricht ca. 200-300 ms (Spruston et al. 1995). Wir haben daher für die PACS IV Stimulation eine Phasenverzögerung von 250 ms festgelegt, was bei einer 1 Hz-Stimulation $\Delta\varphi = \pi/2$ entspricht.

4.2 Phasengebundene transkranielle elektrische Stimulation

Die neurobiologischen Prinzipien „Communication through coherence“ (CTC)-Theorie (Fries 2015) und die „Spike-timing-dependent plasticity“ (STDP)-Theorie (Caporale and Dan 2008) lassen erwarten, dass sich die Konnektivität zwischen zwei Knotenpunkten eines neuronalen Netzwerkes dann am effektivsten steigern lässt, wenn die neuronale Aktivität in diesen Knotenpunkten synchronisiert ist. Daher wächst in den letzten Jahren das Interesse durch multi-lokale tACS die interregionale neuronale Kommunikation zu modulieren (Helfrich, Knepper, et al. 2014; Polanía et al. 2012, 2015; Saturnino et al. 2017; Strüber et al. 2014; Violante et al. 2017).

Phasengebundene tACS-Protokolle wurden auf fronto-parietale (Polanía et al. 2012, 2015; Violante et al. 2017) und interhemisphärische parieto-occipitale

Netzwerke (Helfrich, Knepper, et al. 2014; Strüber et al. 2014) angewendet. Dabei wird bei Stimulation ohne Phasenverschiebung (in-Phase; $\Delta\phi = 0$) im Allgemeinen eine Synchronisation der interregionalen Kommunikation beobachtet, wohingegen anti-phasische Stimulationen ($\Delta\phi = \pi$) mit Desynchronisation und Entkoppelung der betreffenden Hirnareale in Verbindung gebracht wird. Die bisherigen Studien zielten hauptsächlich zur Erforschung komplexer kognitiver Prozesse, z.B. Gedächtnis. Interessanterweise wurden in diesen Studien bisher lediglich die zwei diametralen Phasen ($\Delta\phi = 0$ und $\Delta\phi = \pi$) angewandt. Untersuchungen zu weiteren Phasenzusammenhänge sind bisher nicht durchgeführt worden, obwohl nach der „Communication through coherence“ (CTC)-Theorie (Fries 2015) und der „Spike-timing-dependent plasticity“ (STDP)- Theorie (Caporale and Dan 2008) bessere Effekte zu erwarten sind.

Für die Stimulation des motorischen Systems liegen bisher keine vergleichbare Daten vor, obwohl die neurophysiologischen und behavioralen Effekte einseitiger Stimulation bereits weitreichend erforscht sind (Bergmann et al. 2009; Chung et al. 2015; Groppa et al. 2010; Veniero et al. 2015; Vossen et al. 2015; Weinrich et al. 2017). Nach unserem Kenntnisstand ist bisher nur in einer resting-state fMRI Studie gezeigt worden, dass eine phasengebundene tACS Stimulation die interhemisphärische Konnektivität des motorischen System stärken kann (Bächinger et al. 2017). Obwohl diese Studie streng genommen keine phasengebundene Stimulation entsprach (lediglich die Amplitude der tACS war phasengebundene), zeigt diese Studie die grundsätzliche Effektivität von

bilateraler tACS in der Stärkung bihemisphärischer Interaktion im motorischen System.

Gleichzeitig gibt es nur begrenztes Wissen über die synaptischen Wirkungen von ds-tACS/ds-toDCS. Angesichts der Wirkweise über eine Änderung des Membranpotentials ist die Einstellung einer Phasenverschiebung von 15 ms zur assoziativen Paarung der prä- und postsynaptischen Aktivität wie es in den Vorarbeiten mit TMS durchgeführt wird, auf tACS/toDCS Anwendungen nicht ohne weiteres übertragbar.

4.3 Stochastische Resonanz

Als möglicher Wirkmechanismus von tACS/toDCS wird in den letzten Jahren die „Stochastische Resonanz“ diskutiert (Fertonani and Miniussi 2017; Zaehle et al. 2010). Die Stochastik an sich ist als „Lehre von der Wahrscheinlichkeit“ ein mathematisches Konstrukt. Die „Stochastische Resonanz“ versucht das Verhalten dynamischer Systeme, wie neuronale Netzwerke, mathematisch zu beschreiben (Gammaitoni et al. 1998). Das übliche Verständnis der Funktionsweise von komplexen Systemen ist dadurch charakterisiert, dass dessen Steuerung umso effektiver, präziser und weniger stör anfällig sein soll, je weniger äußere Störgrößen (auch Rauschen, *engl.* noise) interferieren. Dynamische nichtlineare System, wie eben neuronale Netzwerke, zeigen jedoch häufig eine Verbesserung der Funktionalität durch die Applikation von Rauschen. Der theoretische Hintergrund besagt, dass schwache, an sich unterschwellige Reize bei vorhandenem Rauschen in einer Quasi-Resonanz mit der zufälligen (d.h. stochastischen) Hintergrundaktivität des Systems treten und

damit die jeweilige Funktionsschwelle überschreiten können. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass das Erkennen von sensorischen Reizen auch beim Menschen durch die Anwesenheit von Rauschen verbessert ist (McDonnell and Ward 2011). Bei neuronalen Netzwerken bildet die zeitliche Summation des stochastischen Zusammentreffens des Reizes auf eine durch die Hintergrundaktivität bereits präaktivierte Synapse den physiologischen Mechanismus (Appleby and Elliott 2007). Entsprechend scheinen auch bei diesem Phänomen, wie bei der LTP, NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle zu spielen (Lynch et al.; Malenka et al. 1988).

Übertragen auf eine phasengebundenen toDCS Stimulation bedeutet dieses Konzept, dass die Phase der ersten Stimulation (hier: Stim 1) die Feuerungsrate der Zielneurone erhöht und damit, gemäß dem o.g. Rauschen in der Stochastischen Resonanz-Theorie, die NMDA-Rezeptoren aktiviert. Die zweite Stimulation (Stim 2) führt dann zur schwachen Afferenz, welche dann stochastisch auf die präaktivierte Synapse trifft. Die für die Präaktivierung zuständigen NMDA-Rezeptoren haben eine Zeitkonstante von ca. 200-300 ms (Spruston et al. 1995). Daher wurde für die PACS IV Stimulation eine Phasenverzögerung von 250 ms festgelegt, was bei einer 1 Hz-Stimulation ein $\Delta\phi = \pi/2$ entspricht. Gleichzeitig sollte die Wahrscheinlichkeit einer Afferenz bei einer 1 Hz-Stimulation auf ein präaktiviertes Neuron zu treffen sehr gering sein.

Passend hierzu haben wir bei unseren Ergebnissen den größten Anstieg an CCEPs bei einer Phasenverschiebung von $\Delta\phi = \pi/2$ beobachtet. Bemerkenswerterweise war dieser Effekt bis zu 20 Minuten nach ds-toDCS nachweisbar. Dies könnte ein Hinweis auf die zugrunde liegende LTP-ähnliche

Plastizität sein. Bei einer Phasenverzögerung von $\Delta\varphi = \pi$ war erwartungsgemäß kein vergleichbarer Effekt zu beobachten. Gemäß dieser Hypothese hätte eine weitere Verzögerung der Phase zwischen π und $(3/2)\pi$ eher zu LTD geführt. Diese Phasenverschiebungen wurden allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht getestet. Es liegen unseres Wissens auch keine Daten in der Literatur vor, welche diese Hypothese verifizieren oder falsifizieren könnten.

Überraschender Weise konnten in unserer Studie keine vergleichbaren Effekte in den CCEPs für die phasensynchrone Stimulation ($\Delta\varphi = 0$) festgestellt werden. Das ist unerwartet, allerdings könnte es bei fehlender Phasenverzögerung zu einer Situation kommen, in der sich LTP- und LTD-ähnliche Prozesse durch das stochastische Aufeinandertreffen verschiedener Aktivitäten in der Waage halten. In der Tat hat keine der bisherigen Arbeiten neuroplastische Phänomene beschrieben oder untersucht. Alle bisherigen Studien waren auf die Untersuchung von online Effekte ausgelegt (d.h. während der Stimulation und nicht *nach* der Stimulation) (Alekseichuk et al. 2017; Helfrich, Knepper, et al. 2014; Polanía et al. 2012; Strüber et al. 2014; Tseng et al. 2018; Violante et al. 2017).

4.4 Veränderung der kortikalen Physiologie

In der vorliegenden Arbeit nutzten wir die TMS mit gleichzeitiger EEG-Ableitung zur ganzheitlichen Evaluation der kortikalen und kortikospinalen Physiologie. Die TMS wird üblicherweise zur Abschätzung der kortikospinalen Integrität genutzt (siehe Kapitel 1.4). Es ist allgemein anerkannt, dass sowohl eine Zunahme der MEP-Latenzzeit als auch eine Abnahme der MEP-Amplitude

auf eine Läsion des kortikospinalen Netzwerks hinweisen (Cirillo et al. 2016; Hallett 2000; Kobayashi & Pascual-Leone 2003). Da eine Veränderung der MEP-Amplitude auch auf die Veränderung der kortikospinalen Exzitabilität (Morita et al. 2000; Petersen et al. 2003; Ziemann et al. 1996) zurückzuführen sein kann, wurden zur Evaluation ebenfalls Stimulus-Response-Kurven erhoben. Im Gegensatz zu den Befunden von Koganemaru et al. (2009), welche eine Veränderung der kortikalen Exzitabilität durch die bihemisphärische assoziative Stimulation feststellen konnten, zeigten sich in unseren Untersuchungen bei keinem Stimulationsparadigma Hinweise auf eine Veränderung der kortikalen Exzitabilität. Das ist insofern bemerkenswert, als tDCS (Nitsche & Paulus 2000) und hochfrequente tACS zu einer Veränderung der kortikalen Exzitabilität führen können (Pogosyan et al. 2009). Im Gegensatz dazu zeigen die meisten Studien zur niedrigfrequenten tACS und der toDCS keine Beeinflussung der kortikalen Exzitabilität (Groppa et al. 2010). Dies spiegelt sich ebenfalls in unseren Daten wider.

Die Physiologie des kortiko-kortikalen System wurden in der vorliegenden Studie mittels TMS-EEG untersucht. Die Kombination dieser Techniken ermöglicht eine genaue räumliche und zeitliche Untersuchung der neuronalen Netzwerkdynamik (Siebner et al. 2009). Entsprechend gibt es zunehmend TMS-EEG Literatur, die Einblicke in die Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit (Casula et al. 2017; Eusebio et al. 2009; Van Der Werf and Paus 2006; Van Der Werf and Paus 2006), der Huntington-Krankheit (Orth et al. 2016), der Epilepsie (Julkunen et al. 2013) und des Komas (Massimini et al. 2012) gibt. Erst vor kurzem haben die ersten TMS-EEG-Studien beim subakuten Schlaganfall

charakteristische Veränderungen im kortikalen Antwortmuster gezeigt, die sich zwischen Schlaganfallpatienten und Gesunden unterscheiden und mit dem motorischen Outcome der Patienten korrelieren (Hordacre et al. 2019; Manganotti et al. 2015; Pellicciari et al. 2018).

Nach einem magnetischen Impuls reagiert das Gehirn mit einem charakteristischen evozierten Potential im Bereich des Motorkortex und der sekundären Motorareale (Premoli et al. 2018). Es zeigen sich typischen Ausschläge (engl. *peaks*) bei N100 und P180. Der Inhibition von N100 und P180 scheinen GABA-Rezeptor-vermittelte Prozesse zugrunde zu liegen (Premoli et al. 2018). V.a. die N100-Komponente zeigt ein lokales Maximum im kontralateralen Motorkortex und repräsentiert die interhemisphärische Transmission nach TMS.

Diese Peaks und die dazu gehörende Projektionen, spiegeln sich auch in unseren Daten wider. Die phasenverschobene Stimulation führt im Gegensatz zu den anderen Stimulationsparadigmen zu einer Zunahme (d.h. Negativierung) der N100-Komponente und projiziert sich in den Bereich der Mittellinie und des gegenseitigen Motorkortex. Wir interpretieren dies als Zunahme der interhemisphärischen Kommunikation vom *rechten* zum *linken* Motorkortex nach Stimulation des *rechten* Motorkortex. Eine wichtige Rolle in der interhemisphärischen Konnektivität spielt die sekundäre Motorarea (SMA), welche im mesialen Gyrus frontalis superior liegt und somit im EEG im Bereich Cz, Fz und C1/3 oder F1/3 projiziert. Die SMA wird mit der bimanuellen Koordination, der Bewegungsinitiation und der Feinmotorik in Verbindung gebracht (Potgieser et al. 2014). Eine positive Beeinflussung der Konnektivität

zwischen den Motorkortices und der SMA Region lässt eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten erwarten. So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass durch tDCS auf die SMA Region die motorischen Fähigkeiten (u.a. im Pegboard Test) verbessert werden können (Hupfeld et al. 2017). Bemerkenswerterweise kam es gleichzeitig zu einer Abnahme der N100 (d.h. Positivierung) und P180 (d.h. Negativierung) -Komponente im Bereich des *rechten* Motorkortex nach Stimulation des *linken* Motorkortex. Wir interpretieren diesen Befund als Abnahme der Kommunikation vom *linken* zum *rechten* Motorkortex.

4.5 Interhemisphärische Rivalität

Das menschliche Gehirn besteht auf zwei unabhängigen und zugleich interagierenden Hirnhälften. Das Corpus callosum stellt die Schaltzentrale der interhemisphärischen Konnektivität dar und ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der unabhängigen Verarbeitung und Integration von Informationen zwischen beiden Hirnhälften. Möglicherweise dient die interhemisphärische Rivalität, durch die Hemmung einer Hemisphäre, der Optimierung und Steigerung der Effektivität einfacher kognitiver Prozesse (Takeuchi et al. 2012). Im Jahre 2004 konnte eine gesteigerte interhemisphärische Hemmung des gesunden auf den läSIONalen Motorkortex (M1) bei Schlaganfallpatienten gezeigt werden (Murase et al. 2004). Grefkes et al. zeigten, dass das motorische Defizit von Patienten mit einer pathologischen interhemisphärischen Interaktion zwischen den motorischen Schlüsselbereichen assoziiert ist. Ihre Daten zeigten eine Dysfunktion zwischen ipsiläsionalem und

kontraläsionalem M1 sowie zwischen ipsiläsionalem SMA und kontraläsionalem M1 (Grefkes et al. 2008).

Man geht davon aus, dass die Rehabilitation bei Schlaganfallpatienten von drei Faktoren abhängig ist. Der verminderten Erregbarkeit des läSIONalen Kortex, der gesteigerten Erregbarkeit des gesunden Kortex sowie der abnormen Hemmung des läSIONalen Kortex durch den gesunden. Hier könnte der nicht-invasiven Hirnstimulation, wie TMS und tCS eine wesentliche Rolle in der Neurorehabilitation nach Schlaganfall zukommen (Hummel and Cohen 2006; Nowak et al. 2009).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die angewandte ds-toDCS Stimulation in der Lage ist eine Modulation der interhemisphärischen Rivalität zu induzieren. Es zeigt sich eine verstärkte Interaktion der *rechten* zur *linken* Hemisphäre. Dies könnte zu einer verstärkten Hemmung von *rechts* nach *links* und zu einer gleichzeitigen Disinhibition vom *links* nach *rechts* führen. Wie im folgenden Abschnitt 4.6 dargelegt wird, führt dies zu einer anhaltenden Verbesserung der linken Hand (kontralateral zur rechten Hemisphäre).

4.6 Behaviorale Auswirkung

In der vorliegenden Arbeit wurde der standardisierte Pegboard-Test als behaviorales Maß der phasengebundene toDCS angewandt. Dieser Test kommt in zahlreichen Studien mit Neurostimulationsverfahren zum Einsatz. So konnten auch Koganemaru et al., 2009 nach hemisphärischer assoziativer Stimulation eine signifikante Veränderung der Feinmotorik im Pegboard Test feststellen. Die Verbesserung konnte direkt nach PBS nachgewiesen werden und hielt über 40

Minuten nach Stimulation an (Koganemaru et al. 2009). Auch in unserer Arbeit können wir eine Verbesserung der Pegboard-Ergebnisse der kontralateralen Hand feststellen, welche über 20 Minuten nachweisbar war. Die phasengebundene toDCS Stimulation erhöht also die Konnektivität zum kontralateralen, linken M1 und führt mittelbar (durch eine verminderte Konnektivität von links nach rechts) zu einer verbesserten manuellen Geschicklichkeit der linken Hand, die durch dem rechten M1 angesteuert wird. Ähnliche Hinweise ergeben sich aus neueren Studien, die eine Abhängigkeit der Feinmotorik jenseits der kortikospinalen Exzitabilität (Rimmele et al. 2018) von der Konnektivität zeigen; innerhalb und zwischen den primären motorischen kortikalen Netzwerken (Barber et al. 2013; Liu and Rouiller 1999; Peters et al. 2017) sowie von motorischen und höheren kognitive Netzwerken (Galléa et al. 2005; Rinne et al. 2018). Da der Effekt auch nach 20 min feststellbar war, interpretieren wir dies als LTP-ähnliche Plastizität. Nach unserem Wissenstand ist dies die erste Studie, welche die Auslösung von interhemisphärischer Plastizität durch phasenverbundener hemisphärischer oszillierender Gleichstromstimulation zeigt.

4.7 Limitationen der Studie

Trotz der signifikanten Ergebnisse hat diese Studie einige Limitationen. Die wichtigste Einschränkung der Studie ist die geringe Anzahl an Probanden. Aufgrund des Cross-Over Designs der Studie, waren insgesamt 5 Vorstellungstermine notwendig. Es stellte sich heraus, dass durch diesen hohen Zeitaufwand die Akquisition von Probanden erschwert war. Verglichen zu

randomisierten Studien mit unterschiedlichen Vergleichsgruppen haben Cross-Over Studien jedoch den Vorteil, dass für den Nachweis eines signifikanten Unterschiedes weniger Teilnehmer notwendig sind. Der Effekt der Stimulation sollte nun jedoch in einer größeren Probandenpopulation bestätigt werden. Des Weiteren postulieren wir LTP-ähnliche auf NMDA-Rezeptoren basierenden Effekt der Stimulation. Empirische Daten für diese Annahme kann unsere Studie allerdings nicht liefern. Eine Wiederholung des Experimentes unter gleichzeitiger Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten könnte diese Annahme in einem weiteren Experiment bestätigen.

4.8 Schlussfolgerung

Nach kritischer Zusammenschau schließen wir aus den vorliegenden Ergebnissen, dass eine phasenverschobene ($\Delta\phi=\pi/2$) ds-toDC Stimulation im Gegensatz zur phasensynchronen ($\Delta\phi=0$) und anti-phasischen ($\Delta\phi=\pi$) ds-toDC Stimulation, das Potential besitzt, LTP-ähnliche assoziative Plastizität zwischen beiden M1 zu induzieren und hierdurch die interregionale Kommunikation zu modifizieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In den Neurowissenschaften besteht ein wachsendes Interesse an beidseitiger transkranieller elektrischer Stimulation zur Erforschung und Modulation oszillierender Interaktion zwischen zwei Zielgebieten. In-Phase ($\Delta\phi = 0$) und anti-phasische ($\Delta\phi = \pi$) Stimulationsprotokolle wirken synchronisierend beziehungsweise desynchronisierend auf die interregionale Kommunikation. Demgegenüber gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse über die Effekte phasenverschobener Stimulationsprotokolle (z.B. $\Delta\phi = \pi/2$). Daher sollten in der vorliegenden Dissertation die kortikospinalen und kortikokortikalen Effekte unterschiedlicher phasenverschobener Stimulationsprotokolle untersucht werden.

Im experimentellen Ablauf verwendeten wir hierfür eine beidseitige, oszillierende transkranielle Gleichstromstimulation (ds-toDCS = dual-site transcranial oscillating current stimulation) mit den Phasenkodierungen $\Delta\phi = 0$, $\Delta\phi = \pi$ und $\Delta\phi = \pi/2$ auf den bilateralen motorischen M1-Arealen an 10 gesunden Probanden. Untersucht wurde an unterschiedlichen Studientagen mit randomisierter Abfolge der Stimulationsprotokolle. Erhoben wurden als behaviorales Maß die motorische Performance am Purdue Pegboard Test sowie die kortikalen neurophysiologischen Effekte durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) und Elektroenzephalographie (EEG). Die erhobenen Werte wurde mit einer einseitigen Stimulation (ss-toDCS) verglichen.

Unsere Ergebnisse zeigten für keine Gruppe Veränderungen der kortikospinalen Exzitabilität im TMS-Mapping. Entgegen der ursprünglichen

Annahme einer Verstärkung der interhemisphärischen Interaktion bei Stimulation ohne Phasenverschiebung ($\Delta\phi = 0$) sowie einer Schwächung bei anti-phasischer Stimulation ($\Delta\phi = \pi$), lieferten die kortico-korticalen TMS-evozierten Potentiale (CCEPs) bei der phasenverschobenen ds-toDCS Stimulation ($\Delta\phi = \pi/2$) Hinweise auf eine Modulation der interhemisphärischen Kommunikation über einen Zeitraum von 20 Minuten hinweg. Diese Veränderung der kortikalen Physiologie wurde von einer signifikanten Verbesserung der motorischen Performance in der kontralateralen Hand begleitet.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgern wir, dass im Gegensatz zur in-Phase ($\Delta\phi = 0$) und anti-phasischen ($\Delta\phi = \pi$) Stimulation, die phasenverschobene ($\Delta\phi = \pi/2$) ds-toDCS Stimulation über das Potential verfügt die interregionale Kommunikation zu modifizieren, ein Effekt, den wir uns durch die Zeitkonstante der NMDA-Rezeptoren erklären. Wir nehmen dabei an, dass die stimulationsbedingte stochastische Paarung der synaptischen Aktivität in LTP-ähnlicher assoziativer Plastizität resultiert.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abbott, L. F. and S. B. Nelson. 2000. "Synaptic Plasticity: Taming the Beast." *Nature Neuroscience* 3 Suppl:1178–83.
- Abraham, Wickliffe C., Barbara Logan, Jeffrey M. Greenwood, and Michael Dragunow. 2002. "Induction and Experience-Dependent Consolidation of Stable Long-Term Potentiation Lasting Months in the Hippocampus." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22(21):9626–34.
- Alberini, C. M., M. Ghirardi, Y. Y. Huang, P. V. Nguyen, and E. R. Kandel. 1995. "A Molecular Switch for the Consolidation of Long-Term Memory: CAMP-Inducible Gene Expression." *Annals of the New York Academy of Sciences* 758:261–86.
- Alekseichuk, Ivan, Arnaud Y. Falchier, Gary Linn, Ting Xu, Michael P. Milham, Charles E. Schroeder, and Alexander Opitz. 2019. "Electric Field Dynamics in the Brain during Multi-Electrode Transcranial Electric Stimulation." *Nature Communications* 10(1):2573.
- Alekseichuk, Ivan, Stefanie Corinna Pabel, Andrea Antal, and Walter Paulus. 2017. "Intrahemispheric Theta Rhythm Desynchronization Impairs Working Memory." *Restorative Neurology and Neuroscience* 35(2):147–58.
- Antal, Andrea, Klára Boros, Csaba Poreisz, Leila Chaieb, Daniella Terney, and Walter Paulus. 2008. "Comparatively Weak After-Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS) on Cortical Excitability in Humans." *Brain Stimulation* 1(2):97–105.
- Appleby, Peter A. and Terry Elliott. 2007. "Multispike Interactions in a Stochastic Model of Spike-Timing-Dependent Plasticity." *Neural Computation* 19(5):1362–99.
- Ardolino, G., B. Bossi, S. Barbieri, and a Priori. 2005. "Non-Synaptic Mechanisms Underlie the after-Effects of Cathodal Transcutaneous Direct Current Stimulation of the Human Brain." *The Journal of Physiology* 568(Pt 2):653–63.
- Artola, A., S. Bröcher, and W. Singer. 1990. "Different Voltage-Dependent Thresholds for Inducing Long-Term Depression and Long-Term Potentiation in Slices of Rat Visual Cortex." *Nature* 347(6288):69–72.
- Bächinger, Marc, Valerio Zerbi, Marius Moisa, Rafael Polania, Quanying Liu, Dante Mantini, Christian Ruff, and Nicole Wenderoth. 2017. "Concurrent TACS-fMRI Reveals Causal Influence of Power Synchronized Neural Activity on Resting State fMRI Connectivity." *The Journal of Neuroscience* 37(18):4766–77.
- Baranyi, A. and O. Fehér. 1981. "Synaptic Facilitation Requires Paired Activation of Convergent Pathways in the Neocortex." *Nature* 290(5805):413–15.
- Baranyi, A. and M. B. Szente. 1987. "Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission Requires Postsynaptic Modifications in the Neocortex." *Brain*

- Research* 423(1–2):378–84.
- Baranyi, A., M. B. Szente, and C. D. Woody. 1991. “Properties of Associative Long-Lasting Potentiation Induced by Cellular Conditioning in the Motor Cortex of Conscious Cats.” *Neuroscience* 42(2):321–34.
- Barber, Anita D., Brian S. Caffo, James J. Pekar, and Stewart H. Mostofsky. 2013. “Effects of Working Memory Demand on Neural Mechanisms of Motor Response Selection and Control.” *Journal of Cognitive Neuroscience* 25(8):1235–48.
- Barker, A. T., R. Jalinous, and I. L. Freeston. 1985. “Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex.” *Lancet* 1(8437):1106–7.
- Bauer, Robert and Alireza Gharabaghi. 2015a. “Estimating Cognitive Load during Self-Regulation of Brain Activity and Neurofeedback with Therapeutic Brain-Computer Interfaces.” *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9(FEB).
- Bauer, Robert and Alireza Gharabaghi. 2015b. “Reinforcement Learning for Adaptive Threshold Control of Restorative Brain-Computer Interfaces: A Bayesian Simulation.” *Frontiers in Neuroscience* 9(FEB).
- Bejenaru, Anca Maria and Narpinder Kaur Malhi. 2022. “Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Child Psychiatry.” *Innovations in Clinical Neuroscience* 19(4–6):11–22.
- Bergmann, Til Ole, Sergiu Groppa, Markus Seeger, Matthias Mölle, Lisa Marshall, and Hartwig Roman Siebner. 2009. “Acute Changes in Motor Cortical Excitability During Slow Oscillatory and Constant Anodal Transcranial Direct Current Stimulation.” *Journal of Neurophysiology* 102(4):2303–11.
- Bi, G. Q. and M. M. Poo. 1998. “Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18(24):10464–72.
- Bienenstock, E. L., L. N. Cooper, and P. W. Munro. 1982. “Theory for the Development of Neuron Selectivity: Orientation Specificity and Binocular Interaction in Visual Cortex.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2(1):32–48.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold, And J. W. Redfearn. 1962. “Long-Lasting Changes In The Level Of The Electrical Activity Of The Cerebral Cortex Produced By Polarizing Currents.” *Nature* 196:584–85.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold, And J. W. Redfearn. 1964. “The Action Of Brief Polarizing Currents On The Cerebral Cortex Of The Rat (1) During Current Flow And (2) In The Production Of Long-Lasting After-Effects.” *The Journal Of Physiology* 172:369–82.
- Bliss, T. V and A. R. Gardner-Medwin. 1973. “Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Unanaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path.” *The Journal of Physiology* 232(2):357–74.

- Bliss, T. V and T. Lomo. 1973. "Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path." *The Journal of Physiology* 232(2):331–56.
- Blumberger, Daniel M., Fidel Vila-Rodriguez, Kevin E. Thorpe, Kfir Feffer, Yoshihiro Noda, Peter Giacobbe, Yuliya Knyahnytska, Sidney H. Kennedy, Raymond W. Lam, Zafiris J. Daskalakis, and Jonathan Downar. 2018. "Effectiveness of Theta Burst versus High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Depression (THREE-D): A Randomised Non-Inferiority Trial." *Lancet (London, England)* 391(10131):1683–92.
- Brasil-Neto, J. P., J. Valls-Solé, A. Pascual-Leone, A. Cammarota, V. E. Amassian, R. Cracco, P. Maccabee, J. Cracco, M. Hallett, and L. G. Cohen. 1993. "Rapid Modulation of Human Cortical Motor Outputs Following Ischaemic Nerve Block." *Brain: A Journal of Neurology* 116 (Pt 3:511–25.
- Brown, P., B. L. Day, J. C. Rothwell, P. D. Thompson, and C. D. Marsden. 1991. "Intrahemispheric and Interhemispheric Spread of Cerebral Cortical Myoclonic Activity and Its Relevance to Epilepsy." *Brain: A Journal of Neurology* 114 (Pt 5:2333–51.
- Buonomano, D. V and M. M. Merzenich. 1998. "Cortical Plasticity: From Synapses to Maps." *Annual Review of Neuroscience* 21:149–86.
- Caporale, Natalia and Yang Dan. 2008. "Spike Timing–Dependent Plasticity: A Hebbian Learning Rule." *Annual Review of Neuroscience* 31(1):25–46.
- Casula, Elias Paolo, Mario Stampanoni Bassi, Maria Concetta Pellicciari, Viviana Ponzio, Domenica Veniero, Antonella Peppe, Livia Brusa, Paolo Stanzione, Carlo Caltagirone, Alessandro Stefani, and Giacomo Koch. 2017. "Subthalamic Stimulation and Levodopa Modulate Cortical Reactivity in Parkinson's Patients." *Parkinsonism and Related Disorders* 34:31–37.
- Catsman-Berrevoets, C. E., R. N. Lemon, C. A. Verburgh, M. Bentivoglio, and H. G. Kuypers. 1980. "Absence of Callosal Collaterals Derived from Rat Corticospinal Neurons. A Study Using Fluorescent Retrograde Tracing and Electrophysiological Techniques." *Experimental Brain Research* 39(4):433–40.
- Chen, R., L. G. Cohen, and M. Hallett. 2002. "Nervous System Reorganization Following Injury." *Neuroscience* 111(4):761–73.
- Chung, Sung Wook, Nigel C. Rogasch, Kate E. Hoy, and Paul B. Fitzgerald. 2015. "Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG." *Brain Stimulation* 8(6):1010–20.
- Cirillo, John, Finnegan J. Calabro, and Monica A. Perez. 2016. "Impaired Organization of Paired-Pulse TMS-Induced I-Waves After Human Spinal Cord Injury." *Cerebral Cortex* 26(5):2167–77.
- Classen, J., J. Liepert, S. P. Wise, M. Hallett, and L. G. Cohen. 1998. "Rapid Plasticity of Human Cortical Movement Representation Induced by Practice." *Journal of Neurophysiology* 79(2):1117–23.

- Collingridge, G. L., S. J. Kehl, and H. McLennan. 1983. "Excitatory Amino Acids in Synaptic Transmission in the Schaffer Collateral-Commissural Pathway of the Rat Hippocampus." *The Journal of Physiology* 334:33–46.
- Cooke, S. F. and T. V. P. Bliss. 2006. "Plasticity in the Human Central Nervous System." *Brain : A Journal of Neurology* 129(Pt 7):1659–73.
- Cooper, Steven J. 2005. "Donald O. Hebb's Synapse and Learning Rule: A History and Commentary." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28(8):851–74.
- Corti, Manuela, Carolynn Patten, and William Triggs. 2012. "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Motor Cortex after Stroke: A Focused Review." *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 91(3):254–70.
- Cramer, Steven C. 2008. "Repairing the Human Brain after Stroke. II. Restorative Therapies." *Annals of Neurology* 63(5):549–60.
- Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm, And H. Kapp. 1962. "Influence Of Transcortical D-C Currents On Cortical Neuronal Activity." *Experimental Neurology* 5:436–52.
- Datta, Abhishek, Xiang Zhou, Yuzhou Su, Lucas C. Parra, and Marom Bikson. 2013. "Validation of Finite Element Model of Transcranial Electrical Stimulation Using Scalp Potentials: Implications for Clinical Dose." *Journal of Neural Engineering* 10(3):036018.
- Davis, Graeme W. 2006. "Homeostatic Control of Neural Activity: From Phenomenology to Molecular Design." *Annual Review of Neuroscience* 29:307–23.
- Derkach, V., A. Barria, and T. R. Soderling. 1999. "Ca²⁺/Calmodulin-Kinase II Enhances Channel Conductance of Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionate Type Glutamate Receptors." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(6):3269–74.
- Devanne, H., B. A. Lavoie, and C. Capaday. 1997. "Input-Output Properties and Gain Changes in the Human Corticospinal Pathway." *Experimental Brain Research* 114(2):329–38.
- Eccles, J. C., P. G. Kostyuk, And R. F. Schmidt. 1962. "The Effect of Electric Polarization of the Spinal Cord on Central Afferent Fibres and on Their Excitatory Synaptic Action." *The Journal of Physiology* 162:138–50.
- Engel, A. K., P. Fries, and W. Singer. 2001. "Dynamic Predictions: Oscillations and Synchrony in Top-down Processing." *Nature Reviews. Neuroscience* 2(10):704–16.
- Engert, F. and T. Bonhoeffer. 1999. "Dendritic Spine Changes Associated with Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity." *Nature* 399(6731):66–70.
- Eusebio, Alexandre, Alek Pogosyan, Shouyan Wang, Bruno Averbeck, Louise Doyle Gaynor, Stphanie Cantiniaux, Tatiana Witjas, Patricia Limousin, Jean Philippe Azulay, and Peter Brown. 2009. "Resonance in Subthalamo-Cortical

- Circuits in Parkinsons Disease.” *Brain*.
- Fertonani, Anna and Carlo Miniussi. 2017. “Transcranial Electrical Stimulation.” *The Neuroscientist* 23(2):109–23.
- Fitzgerald, Paul B., Timothy L. Brown, Natasha A. U. Marston, Z. Jeff Daskalakis, Anthony De Castella, and Jayashri Kulkarni. 2003. “Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Archives of General Psychiatry* 60(10):1002–8.
- Fregni, F., D. K. Simon, A. Wu, and A. Pascual-Leone. 2005. “Non-Invasive Brain Stimulation for Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76(12):1614–23.
- Fries, Pascal. 2015. “Rhythms for Cognition: Communication through Coherence.” *Neuron* 88(1):220–35.
- Galléa, Cécile, Jozina B. De Graaf, Mireille Bonnard, and Jean Pailhous. 2005. “High Level of Dexterity: Differential Contributions of Frontal and Parietal Areas.” *NeuroReport* 16(12):1271–74.
- Gammaitoni, Luca, Istituto Nazionale, Dipartimento Fisica, Sezione Perugia, I. Perugia, D. Augsburg, Peter Jung, Fabio Marchesoni, I. Camerino, and Istituto Nazionale. 1998. “Stochastic Resonance.” *Reviews of Modern Physics* 70(1):223–87.
- George, M. S., Z. Nahas, M. Molloy, A. M. Speer, N. C. Oliver, X. B. Li, G. W. Arana, S. C. Risch, and J. C. Ballenger. 2000. “A Controlled Trial of Daily Left Prefrontal Cortex TMS for Treating Depression.” *Biological Psychiatry* 48(10):962–70.
- George, Mark S. 2010. “Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Depression.” *Expert Review of Neurotherapeutics* 10(11):1761–72.
- Goelet, P., V. F. Castellucci, S. Schacher, and E. R. Kandel. “The Long and the Short of Long-Term Memory--a Molecular Framework.” *Nature* 322(6078):419–22.
- Grefkes, Christian, Dennis A. Nowak, Simon B. Eickhoff, Manuel Dafotakis, Jutta Küst, Hans Karbe, and Gereon R. Fink. 2008. “Cortical Connectivity after Subcortical Stroke Assessed with Functional Magnetic Resonance Imaging.” *Annals of Neurology* 63(2):236–46.
- Groppa, S, T. O. Bergmann, C. Siems, M. Mölle, L. Marshall, and H. R. Siebner. 2010. “Slow-Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation Can Induce Bidirectional Shifts in Motor Cortical Excitability in Awake Humans.” *Neuroscience* 166(4):1219–25.
- Groppa, S., T. O. Bergmann, C. Siems, M. Mölle, L. Marshall, and H. R. Siebner. 2010. “Slow-Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation Can Induce Bidirectional Shifts in Motor Cortical Excitability in Awake Humans.” *Neuroscience* 166(4):1219–25.
- Groppa, S., A. Oliviero, A. Eisen, A. Quartarone, L. G. Cohen, V. Mall, A. Kaelin-Lang, T. Mima, S. Rossi, G. W. Thickbroom, P. M. Rossini, U. Ziemann, J.

- Valls-Solé, and H. R. Siebner. 2012. "A Practical Guide to Diagnostic Transcranial Magnetic Stimulation: Report of an IFCN Committee." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123(5):858–82.
- Hallett, M. 2000. "Transcranial Magnetic Stimulation and the Human Brain." *Nature* 406(6792):147–50.
- Hallett, Mark. 2007. "Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer." *Neuron* 55(2):187–99.
- Hanajima, R., Y. Ugawa, S. Okabe, K. Yuasa, Y. Shiio, N. K. Iwata, and I. Kanazawa. 2001. "Interhemispheric Interaction between the Hand Motor Areas in Patients with Cortical Myoclonus." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112(4):623–26.
- Hanslmayr, Simon, Jonas Matuschek, and Marie-Christin Fellner. 2014. "Entrainment of Prefrontal Beta Oscillations Induces an Endogenous Echo and Impairs Memory Formation." *Current Biology: CB* 24(8):904–9.
- Helfrich, Randolph F., Hannah Knepper, Guido Nolte, Daniel Strüber, Stefan Rach, Christoph S. Herrmann, Till R. Schneider, and Andreas K. Engel. 2014. "Selective Modulation of Interhemispheric Functional Connectivity by HD-TACS Shapes Perception." *PLoS Biology* 12(12):e1002031.
- Helfrich, Randolph F., Till R. Schneider, Stefan Rach, Sina A. Trautmann-Lengsfeld, Andreas K. Engel, and Christoph S. Herrmann. 2014. "Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation." *Current Biology: CB* 24(3):333–39.
- Herrmann, Christoph S., Stefan Rach, Toralf Neuling, and Daniel Strüber. 2013. "Transcranial Alternating Current Stimulation: A Review of the Underlying Mechanisms and Modulation of Cognitive Processes." *Frontiers in Human Neuroscience* 7:279.
- Hess, G., C. D. Aizenman, and J. P. Donoghue. 1996. "Conditions for the Induction of Long-Term Potentiation in Layer II/III Horizontal Connections of the Rat Motor Cortex." *Journal of Neurophysiology* 75(5):1765–78.
- Hess, G. and J. P. Donoghue. 1994. "Long-Term Potentiation of Horizontal Connections Provides a Mechanism to Reorganize Cortical Motor Maps." *Journal of Neurophysiology* 71(6):2543–47.
- Hordacre, Brenton, Rukmini Ghosh, Mitchell R. Goldsworthy, and Michael C. Ridding. 2019. "Transcranial Magnetic Stimulation-EEG Biomarkers of Poststroke Upper-Limb Motor Function." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 28(12).
- Hoyer, Erik H. and Pablo A. Celnik. 2011. "Understanding and Enhancing Motor Recovery after Stroke Using Transcranial Magnetic Stimulation." *Restorative Neurology and Neuroscience* 29(6):395–409.
- Huang, Ying Zu, Mark J. Edwards, Elisabeth Rounis, Kailash P. Bhatia, and John C. Rothwell. 2005. "Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex." *Neuron* 45(2):201–6.

- Hummel, Friedhelm C. and Leonardo G. Cohen. 2006. "Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy to Improve Neurorehabilitation after Stroke?" *Lancet Neurology* 5(8):708–12.
- Hupfeld, K. E., C. J. Ketcham, and H. D. Schneider. 2017. "Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) to the Supplementary Motor Area (SMA) Influences Performance on Motor Tasks." *Experimental Brain Research* 235(3):851–59.
- Ilmoniemi, Risto J. and Dubravko Kicić. 2010. "Methodology for Combined TMS and EEG." *Brain Topography* 22(4):233–48.
- Iyer, Meenakshi B., Nicole Schleper, and Eric M. Wassermann. 2003. "Priming Stimulation Enhances the Depressant Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23(34):10867–72.
- Jacobson, S. and J. Q. Trojanowski. 1974. "The Cells of Origin of the Corpus Callosum in Rat, Cat and Rhesus Monkey." *Brain Research* 74(1):149–55.
- Julkunen, Petro, Laura Säisänen, Mervi Könönen, Ritva Vanninen, Reetta Kälviäinen, and Esa Mervaala. 2013. "TMS-EEG Reveals Impaired Intracortical Interactions and Coherence in Unverricht-Lundborg Type Progressive Myoclonus Epilepsy (EPM1)." *Epilepsy Research* 106(1–2):103–12.
- Jung, Patrick and Ulf Ziemann. 2009. "Homeostatic and Nonhomeostatic Modulation of Learning in Human Motor Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29(17):5597–5604.
- Kanai, Ryota, Walter Paulus, and Vincent Walsh. 2010. "Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS) Modulates Cortical Excitability as Assessed by TMS-Induced Phosphene Thresholds." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121(9):1551–54.
- Kandel, E. R. and W. A. Spencer. 1961. "Electrophysiology of Hippocampal Neurons. II. After-Potentials and Repetitive Firing." *Journal of Neurophysiology* 24:243–59.
- Kaneko, T., M. A. Caria, and H. Asanuma. 1994. "Information Processing within the Motor Cortex. II. Intracortical Connections between Neurons Receiving Somatosensory Cortical Input and Motor Output Neurons of the Cortex." *The Journal of Comparative Neurology* 345(2):172–84.
- Kaptsan, Alex, Yuri Yaroslavsky, Julia Applebaum, R. H. Belmaker, and Nimrod Grisaru. 2003. "Right Prefrontal TMS versus Sham Treatment of Mania: A Controlled Study." *Bipolar Disorders* 5(1):36–39.
- Karni, A., G. Meyer, P. Jezard, M. M. Adams, R. Turner, and L. G. Ungerleider. 1995. "Functional MRI Evidence for Adult Motor Cortex Plasticity during Motor Skill Learning." *Nature* 377(6545):155–58.
- Kennerley, Steven W., Jörn Diedrichsen, Eliot Hazeltine, Andras Semjen, and Richard B. Ivry. 2002. "Callosotomy Patients Exhibit Temporal Uncoupling

- during Continuous Bimanual Movements.” *Nature Neuroscience* 5(4):376–81.
- Khademi, Fatemeh, Vladimir Royter, and Alireza Gharabaghi. 2018. “Distinct Beta-Band Oscillatory Circuits Underlie Corticospinal Gain Modulation.” *Cerebral Cortex (New York, N. Y. : 1991)* 28(4):1502–15.
- Khatoun, Ahmad, Boateng Asamoah, and Myles Mc Laughlin. 2017. “Simultaneously Excitatory and Inhibitory Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation Revealed Using Selective Pulse-Train Stimulation in the Rat Motor Cortex.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 37(39):9389–9402.
- Kirov, Roumen, Carsten Weiss, Hartwig R. Siebner, Jan Born, and Lisa Marshall. 2009. “Slow Oscillation Electrical Brain Stimulation during Waking Promotes EEG Theta Activity and Memory Encoding.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(36):15460–65.
- Kobayashi, Masahito and Alvaro Pascual-Leone. 2003. “Transcranial Magnetic Stimulation in Neurology.” *Lancet Neurology* 2(3):145–56.
- Koganemaru, Satoko, Tatsuya Mima, Masahiro Nakatsuka, Yoshino Ueki, Hidenao Fukuyama, and Kazuhisa Domen. 2009. “Human Motor Associative Plasticity Induced by Paired Bihemispheric Stimulation.” *The Journal of Physiology* 587(Pt 19):4629–44.
- Krakauer, John W. 2006. “Motor Learning: Its Relevance to Stroke Recovery and Neurorehabilitation.” *Current Opinion in Neurology* 19(1):84–90.
- Kraus, Dominic and Alireza Gharabaghi. 2016. “Neuromuscular Plasticity: Disentangling Stable and Variable Motor Maps in the Human Sensorimotor Cortex.” *Neural Plasticity* 2016.
- Lang, Nicolas, Hartwig R. Siebner, Diana Ernst, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, Roger N. Lemon, and John C. Rothwell. 2004. “Preconditioning with Transcranial Direct Current Stimulation Sensitizes the Motor Cortex to Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation and Controls the Direction of after-Effects.” *Biological Psychiatry* 56(9):634–39.
- Lang, Nicolas, Hartwig R. Siebner, Nick S. Ward, Lucy Lee, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, John C. Rothwell, Roger N. Lemon, and Richard S. Frackowiak. 2005. “How Does Transcranial DC Stimulation of the Primary Motor Cortex Alter Regional Neuronal Activity in the Human Brain?” *The European Journal of Neuroscience* 22(2):495–504.
- Di Lazzaro, Vincenzo, Michele Dileone, Paolo Profice, Fabio Pilato, Beatrice Cioni, Mario Meglio, Fioravante Capone, Pietro A. Tonali, and John C. Rothwell. 2006. “Direct Demonstration That Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Enhance Corticospinal Excitability in Stroke.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 37(11):2850–53.
- Lee, Hey-Kyoung, Kogo Takamiya, Jung-Soo Han, Hengye Man, Chong-Hyun Kim, Gavin Rumbaugh, Sandy Yu, Lin Ding, Chun He, Ronald S. Petralia, Robert J. Wenthold, Michela Gallagher, and Richard L. Huganir. 2003. “Phosphorylation of the AMPA Receptor GluR1 Subunit Is Required for

- Synaptic Plasticity and Retention of Spatial Memory.” *Cell* 112(5):631–43.
- Lefaucheur, J. P. “Stroke Recovery Can Be Enhanced by Using Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS).” *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 36(3):105–15.
- Lefaucheur, Jean-Pascal. 2008. “Principles of Therapeutic Use of Transcranial and Epidural Cortical Stimulation.” *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119(10):2179–84.
- Levy, W. B. and O. Steward. 1983. “Temporal Contiguity Requirements for Long-Term Associative Potentiation/Depression in the Hippocampus.” *Neuroscience* 8(4):791–97.
- Lindenberg, R., V. Renga, L. L. Zhu, D. Nair, and G. Schlaug. 2010. “Bihemispheric Brain Stimulation Facilitates Motor Recovery in Chronic Stroke Patients.” *Neurology* 75(24):2176–84.
- Liu, Yu and Eric M. Rouiller. 1999. “Mechanisms of Recovery of Dexterity Following Unilateral Lesion of the Sensorimotor Cortex in Adult Monkeys.” Pp. 149–59 in *Experimental Brain Research*. Vol. 128. Springer Verlag.
- Lynch, G., J. Larson, S. Kelso, G. Barrionuevo, and F. Schottler. “Intracellular Injections of EGTA Block Induction of Hippocampal Long-Term Potentiation.” *Nature* 305(5936):719–21.
- Malenka, R. C., J. A. Kauer, R. S. Zucker, and R. A. Nicoll. 1988. “Postsynaptic Calcium Is Sufficient for Potentiation of Hippocampal Synaptic Transmission.” *Science (New York, N.Y.)* 242(4875):81–84.
- Malenka, R. C. and R. A. Nicoll. 1999. “Long-Term Potentiation--a Decade of Progress?” *Science (New York, N.Y.)* 285(5435):1870–74.
- Manganotti, Paolo, Michele Acler, Stefano Masiero, and Alessandra Del Felice. 2015. “TMS-Evoked N100 Responses as a Prognostic Factor in Acute Stroke.” *Functional Neurology* 30(2):125–30.
- Marder, Eve and Astrid A. Prinz. 2002. “Modeling Stability in Neuron and Network Function: The Role of Activity in Homeostasis.” *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 24(12):1145–54.
- Markram, H., J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann. 1997. “Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs.” *Science (New York, N.Y.)* 275(5297):213–15.
- Marshall, Lisa, Halla Helgadóttir, Matthias Mölle, and Jan Born. 2006. “Boosting Slow Oscillations during Sleep Potentiates Memory.” *Nature* 444(7119):610–13.
- Marshall, Lisa, Matthias Mölle, Manfred Hallschmid, and Jan Born. 2004. “Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24(44):9985–92.
- Massimini, M., F. Ferrarelli, S. Sarasso, and G. Tononi. 2012. “Cortical Mechanisms of Loss of Consciousness: Insight from TMS/EEG Studies.” *Archives Italiennes de Biologie* 150(2–3):44–55.

- McDonnell, Mark D. and Lawrence M. Ward. 2011. "The Benefits of Noise in Neural Systems: Bridging Theory and Experiment." *Nature Reviews Neuroscience* 12(7):415–25.
- Meeus, O. M., D. De Ridder, and P. H. Van de Heyning. 2009. "Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Tinnitus Patients." *B-ENT* 5(2):89–100.
- Miranda, Pedro Cavaleiro, Mikhail Lomarev, and Mark Hallett. 2006. "Modeling the Current Distribution during Transcranial Direct Current Stimulation." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117(7):1623–29.
- Monfils, M. H. and G. C. Teskey. 2004. "Skilled-Learning-Induced Potentiation in Rat Sensorimotor Cortex: A Transient Form of Behavioural Long-Term Potentiation." *Neuroscience* 125(2):329–36.
- Morgante, Francesca, Alberto J. Espay, Carolyn Gunraj, Anthony E. Lang, and Robert Chen. 2006. "Motor Cortex Plasticity in Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesias." *Brain: A Journal of Neurology* 129(Pt 4):1059–69.
- Morita, H., E. Olivier, J. Baumgarten, N. T. Petersen, L. O. D. Christensen, and J. B. Nielsen. 2000. "Differential Changes in Corticospinal and Ia Input to Tibialis Anterior and Soleus Motor Neurones during Voluntary Contraction in Man." *Acta Physiologica Scandinavica*.
- Muellbacher, W., U. Ziemann, B. Boroojerdi, and M. Hallett. 2000. "Effects of Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Excitability and Basic Motor Behavior." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111(6):1002–7.
- Müller, J. Florian M., Yuriy Orekhov, Yali Liu, and Ulf Ziemann. 2007. "Homeostatic Plasticity in Human Motor Cortex Demonstrated by Two Consecutive Sessions of Paired Associative Stimulation." *The European Journal of Neuroscience* 25(11):3461–68.
- Murase, Nagako, Julie Duque, Riccardo Mazzocchio, and Leonardo G. Cohen. 2004. "Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke." *Annals of Neurology* 55(3):400–409.
- Nahas, Ziad, Xingbao Li, F. Andrew Kozel, Dario Mirzki, Mohammed Memon, Kristen Miller, Kaori Yamanaka, Berry Anderson, Jeong-Ho Chae, Daryl E. Bohning, Jacobo Mintzer, and Mark S. George. 2004. "Safety and Benefits of Distance-Adjusted Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation in Depressed Patients 55-75 Years of Age: A Pilot Study." *Depression and Anxiety* 19(4):249–56.
- Nakamura, H., H. Kitagawa, Y. Kawaguchi, and H. Tsuji. 1996. "Direct and Indirect Activation of Human Corticospinal Neurons by Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation." *Neuroscience Letters* 210(1):45–48.
- Naros, G., I. Naros, F. Grimm, U. Ziemann, and A. Gharabaghi. 2016. "Reinforcement Learning of Self-Regulated Sensorimotor β -Oscillations Improves Motor Performance." *NeuroImage* 134:142–52.
- Naros, Georgios, Marc Geyer, Susanne Koch, Lena Mayr, Tabea Ellinger, Florian

- Grimm, and Alireza Gharabaghi. 2016. "Enhanced Motor Learning with Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation: Impact of Polarity or Current Flow Direction?" *Clinical Neurophysiology* 127(4):2119–26.
- Naros, Georgios and Alireza Gharabaghi. 2015. "Reinforcement Learning of Self-Regulated β -Oscillations for Motor Restoration in Chronic Stroke." *Frontiers in Human Neuroscience* 9(JULY).
- Naros, Georgios and Alireza Gharabaghi. 2017. "Physiological and Behavioral Effects of β -TACS on Brain Self-Regulation in Chronic Stroke." *Brain Stimulation* 10(2):251–59.
- Nilsson, Michael and Milos Pekny. 2007. "Enriched Environment and Astrocytes in Central Nervous System Regeneration." *Journal of Rehabilitation Medicine: Official Journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 39(5):345–52.
- Nishiyama, M., K. Hong, K. Mikoshiba, M. M. Poo, and K. Kato. 2000. "Calcium Stores Regulate the Polarity and Input Specificity of Synaptic Modification." *Nature* 408(6812):584–88.
- Nitsche, M A, L. Niehaus, K. T. Hoffmann, S. Hengst, D. Liebetanz, W. Paulus, and B. U. Meyer. 2004. "MRI Study of Human Brain Exposed to Weak Direct Current Stimulation of the Frontal Cortex." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115(10):2419–23.
- Nitsche, M. a and W. Paulus. 2000. "Excitability Changes Induced in the Human Motor Cortex by Weak Transcranial Direct Current Stimulation." *The Journal of Physiology* 527 Pt 3(2000):633–39.
- Nitsche, Michael A, Wiebke Jaussi, David Liebetanz, Nicolas Lang, Frithjof Tergau, and Walter Paulus. 2004. "Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D-Cycloserine." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29(8):1573–78.
- Nitsche, Michael A., David Liebetanz, Nicolas Lang, Andrea Antal, Frithjof Tergau, and Walter Paulus. 2003. "Safety Criteria for Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) in Humans." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114(11):2220–22; author reply 2222-3.
- Nitsche, Michael A. and Walter Paulus. 2009. "Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy: Current State and Perspectives." *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 6(2):244–50.
- Nitsche, Michael a, Astrid Schauenburg, Nicolas Lang, David Liebetanz, Cornelia Exner, Walter Paulus, and Frithjof Tergau. 2003. "Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human." *Journal of Cognitive Neuroscience* 15(4):619–26.
- Nowak, Dennis a, Christian Grefkes, Mitra Ameli, and Gereon R. Fink. 2009.

- “Interhemispheric Competition after Stroke: Brain Stimulation to Enhance Recovery of Function of the Affected Hand.” *Neurorehabilitation and Neural Repair* 23(7):641–56.
- Nudo, Randolph J. 2003. “Adaptive Plasticity in Motor Cortex: Implications for Rehabilitation after Brain Injury.” *Journal of Rehabilitation Medicine : Official Journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* (41 Suppl):7–10.
- Oldfield, R. C. 1971. “The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory.” *Neuropsychologia* 9(1):97–113.
- Opitz, Alexander, Walter Paulus, Susanne Will, Andre Antunes, and Axel Thielscher. 2015. “Determinants of the Electric Field during Transcranial Direct Current Stimulation.” *NeuroImage* 109:140–50.
- Orth, Michael, Sarah J. Tabrizi, Elias Casula, Isabella MS Mayer, and John C. Rothwell. 2016. “D8 Tms-Eeg Markers of Inhibitory Deficits in Huntington’s Disease.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.
- Pascual-Leone, A., D. Nguyet, L. G. Cohen, J. P. Brasil-Neto, A. Cammarota, and M. Hallett. 1995. “Modulation of Muscle Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation during the Acquisition of New Fine Motor Skills.” *Journal of Neurophysiology* 74(3):1037–45.
- Pellicciari, Maria Concetta, Sonia Bonni, Viviana Ponzio, Alex Martino Cinnera, Matteo Mancini, Elias Paolo Casula, Fabrizio Sallustio, Stefano Paolucci, Carlo Caltagirone, and Giacomo Koch. 2018. “Dynamic Reorganization of TMS-Evoked Activity in Subcortical Stroke Patients.” *NeuroImage* 175:365–78.
- Pérez-Otaño, Isabel and Michael D. Ehlers. 2005. “Homeostatic Plasticity and NMDA Receptor Trafficking.” *Trends in Neurosciences* 28(5):229–38.
- Peters, Andrew J., Jun Lee, Nathan G. Hedrick, Keelin O’neil, and Takaki Komiyama. 2017. “Reorganization of Corticospinal Output during Motor Learning.” *Nature Neuroscience* 20(8):1133–41.
- Petersen, Nicolas T., Henrik S. Pyndt, and Jens B. Nielsen. 2003. “Investigating Human Motor Control by Transcranial Magnetic Stimulation.” *Experimental Brain Research* 152(1):1–16.
- Plewnia, Christian, Patrizio Pasqualetti, Stephan Große, Sarah Schlipf, Barbara Wasserka, Bastian Zwissler, and Andreas Fallgatter. 2014. “Treatment of Major Depression with Bilateral Theta Burst Stimulation: A Randomized Controlled Pilot Trial.” *Journal of Affective Disorders* 156:219–23.
- Pogosyan, Alek, Louise Doyle Gaynor, Alexandre Eusebio, and Peter Brown. 2009. “Boosting Cortical Activity at Beta-Band Frequencies Slows Movement in Humans.” *Current Biology : CB* 19(19):1637–41.
- Polanía, Rafael, Marius Moisa, Alexander Opitz, Marcus Gueschow, and Christian C. Ruff. 2015. “The Precision of Value-Based Choices Depends Causally on Fronto-Parietal Phase Coupling.” *Nature Communications* 6:8090.

- Polanía, Rafael, Michael A. Nitsche, Carolin Korman, Giorgi Batsikadze, and Walter Paulus. 2012. "The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance." *Current Biology* 22(14):1314–18.
- Popović, Dejan B., Thomas Sinkaer, and Mirjana B. Popović. 2009. "Electrical Stimulation as a Means for Achieving Recovery of Function in Stroke Patients." *NeuroRehabilitation* 25(1):45–58.
- Porter, L. L. 1996. "Somatosensory Input onto Pyramidal Tract Neurons in Rodent Motor Cortex." *Neuroreport* 7(14):2309–15.
- Potgieser, A. R. E., B. M. de Jong, M. Wagemakers, E. W. Hoving, and R. J. M. Groen. 2014. "Insights from the Supplementary Motor Area Syndrome in Balancing Movement Initiation and Inhibition." *Frontiers in Human Neuroscience* 8:960.
- Pötter-Nerger, Monika, Sarah Fischer, Claudia Mastroeni, Sergiu Groppa, Günther Deuschl, Jens Volkmann, Angelo Quartarone, Alexander Münchau, and Hartwig Roman Siebner. 2009. "Inducing Homeostatic-like Plasticity in Human Motor Cortex through Converging Corticocortical Inputs." *Journal of Neurophysiology* 102(6):3180–90.
- Poulet, Emmanuel, F. Haesebaert, M. Saoud, M. F. Suaud-Chagny, and Jerome Brunelin. 2010. "Treatment of Schizophrenic Patients and RTMS." *Psychiatria Danubina* 22 Suppl 1:S143-6.
- Premoli, Isabella, Julia Király, Florian Müller-Dahlhaus, Carl M. Zipser, Pierre Rossini, Christoph Zrenner, Ulf Ziemann, and Paolo Belardinelli. 2018. "Short-Interval and Long-Interval Intracortical Inhibition of TMS-Evoked EEG Potentials." *Brain Stimulation* 11(4):818–27.
- Priori, Alberto. 2003. "Brain Polarization in Humans: A Reappraisal of an Old Tool for Prolonged Non-Invasive Modulation of Brain Excitability." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114(4):589–95.
- Purpura, D. P. And J. G. Mcmurtry. 1965. "Intracellular Activities And Evoked Potential Changes During Polarization Of Motor Cortex." *Journal of Neurophysiology* 28:166–85.
- Quartarone, Angelo, Sergio Bagnato, Vincenzo Rizzo, Hartwig R. Siebner, Vincenzo Dattola, Antonio Scalfari, Francesca Morgante, Fortunato Battaglia, Marcello Romano, and Paolo Girlanda. 2003. "Abnormal Associative Plasticity of the Human Motor Cortex in Writer's Cramp." *Brain: A Journal of Neurology* 126(Pt 12):2586–96.
- Raco, Valerio, Robert Bauer, Mark Olenik, Diandra Brkic, and Alireza Gharabaghi. 2014. "Neurosensory Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation." *Brain Stimulation* 7(6):823–31.
- Reato, D., A. Rahman, M. Bikson, and L. C. Parra. 2010. "Low-Intensity Electrical Stimulation Affects Network Dynamics by Modulating Population Rate and Spike Timing." *Journal of Neuroscience* 30(45):15067–79.
- Reato, Davide, Asif Rahman, Marom Bikson, and Lucas C. Parra. 2013. "Effects of Weak Transcranial Alternating Current Stimulation on Brain Activity-a

- Review of Known Mechanisms from Animal Studies.” *Frontiers in Human Neuroscience* 7:687.
- Reis, Janine, Heidi M. Schambra, Leonardo G. Cohen, Ethan R. Buch, Brita Fritsch, Eric Zarahn, Pablo a Celnik, and John W. Krakauer. 2009. “Noninvasive Cortical Stimulation Enhances Motor Skill Acquisition over Multiple Days through an Effect on Consolidation.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(5):1590–95.
- Rimmele, D. Leander, Benedikt M. Frey, Bastian Cheng, Robert Schulz, Lutz A. Krawinkel, Marlene Bönstrup, Hanna Braass, Christian Gerloff, and Götz Thomalla. 2018. “Association of Extrapyramidal Tracts’ Integrity with Performance in Fine Motor Skills after Stroke.” *Stroke* 49(12):2928–32.
- Rinne, Paul, Mursyida Hassan, Cristina Fernandes, Erika Han, Emma Hennessy, Adam Waldman, Pankaj Sharma, David Soto, Robert Leech, Paresh A. Malhotra, and Paul Bentley. 2018. “Motor Dexterity and Strength Depend upon Integrity of the Attention-Control System.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(3):E536–45.
- Rioult-Pedotti, M. S., D. Friedman, and J. P. Donoghue. 2000. “Learning-Induced LTP in Neocortex.” *Science (New York, N.Y.)* 290(5491):533–36.
- Rizzo, V., H. S. Siebner, F. Morgante, C. Mastroeni, P. Girlanda, and a Quartarone. 2009. “Paired Associative Stimulation of Left and Right Human Motor Cortex Shapes Interhemispheric Motor Inhibition Based on a Hebbian Mechanism.” *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 19(4):907–15.
- Rogasch, Nigel C., Caley Sullivan, Richard H. Thomson, Nathan S. Rose, Neil W. Bailey, Paul B. Fitzgerald, Faranak Farzan, and Julio C. Hernandez-Pavon. 2017. “Analysing Concurrent Transcranial Magnetic Stimulation and Electroencephalographic Data: A Review and Introduction to the Open-Source TESA Software.” *NeuroImage*.
- Rossini, P. M., C. Altamura, F. Ferreri, J. M. Melgari, F. Tecchio, M. Tombini, P. Pasqualetti, and F. Vernieri. 2007. “Neuroimaging Experimental Studies on Brain Plasticity in Recovery from Stroke.” *Europa Medicophisica* 43(2):241–54.
- Rossini, P. M., A. Berardelli, G. Deuschl, M. Hallett, A. M. Maertens de Noordhout, W. Paulus, and F. Pauri. 1999. “Applications of Magnetic Cortical Stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement* 52:171–85.
- Rothwell, J. C. 1993. “Evoked Potentials, Magnetic Stimulation Studies, and Event-Related Potentials.” *Current Opinion in Neurology* 6(5):715–23.
- Rothwell, J. C. 1997. “Techniques and Mechanisms of Action of Transcranial Stimulation of the Human Motor Cortex.” *Journal of Neuroscience Methods* 74(2):113–22.
- Sanes, Jerome N. 2003. “Neocortical Mechanisms in Motor Learning.” *Current Opinion in Neurobiology* 13(2):225–31.

- Saturnino, Guilherme Bicalho, Kristoffer Hougaard Madsen, Hartwig Roman Siebner, and Axel Thielscher. 2017. "How to Target Inter-Regional Phase Synchronization with Dual-Site Transcranial Alternating Current Stimulation." *NeuroImage* 163:68–80.
- Schlaug, Gottfried, Vijay Renga, and Dinesh Nair. 2008. "Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Recovery." *Archives of Neurology* 65(12):1571–76.
- Schwippel, Tobias, Philipp A. Schroeder, Andreas J. Fallgatter, and Christian Plewnia. 2019. "Clinical Review: The Therapeutic Use of Theta-Burst Stimulation in Mental Disorders and Tinnitus." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 92:285–300.
- Seitz, Rüdiger J., Raimund Kleiser, Cathrin M. Bütetisch, Silke Jörgens, Oliver Neuhaus, Hans-Peter Hartung, Hans-Jörg Wittsack, Volker Sturm, and Manuel M. Hermann. 2004. "Bimanual Recoupling by Visual Cueing in Callosal Disconnection." *Neurocase* 10(4):316–25.
- Sejnowski, T. J. 1999. "The Book of Hebb." *Neuron* 24(4):773–76.
- Serrien, D. J., A. C. Nirkko, and M. Wiesendanger. 2001. "Role of the Corpus Callosum in Bimanual Coordination: A Comparison of Patients with Congenital and Acquired Callosal Damage." *The European Journal of Neuroscience* 14(11):1897–1905.
- Shibasaki, H., Y. Yamashita, and Y. Kuroiwa. 1978. "Electroencephalographic Studies Myoclonus." *Brain: A Journal of Neurology* 101(3):447–60.
- Siebner, Hartwig R., Til O. Bergmann, Sven Bestmann, Marcello Massimini, Heidi Johansen-Berg, Hitoshi Mochizuki, Daryl E. Bohning, Erie D. Boorman, Sergiu Groppa, Carlo Miniussi, Alvaro Pascual-Leone, Reto Huber, Paul C. J. Taylor, Risto J. Ilmoniemi, Luigi De Gennaro, Antonio P. Strafella, Seppo Kähkönen, Stefan Klöppel, Giovanni B. Frisoni, Mark S. George, Mark Hallett, Stephan A. Brandt, Matthew F. Rushworth, Ulf Ziemann, John C. Rothwell, Nick Ward, Leonardo G. Cohen, Jürgen Baudewig, Tomáš Paus, Yoshikazu Ugawa, and Paolo M. Rossini. 2009. "Consensus Paper: Combining Transcranial Stimulation with Neuroimaging." *Brain Stimulation* 2(2):58–80.
- Siebner, Hartwig R., Nicolas Lang, Vincenzo Rizzo, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, Roger N. Lemon, and John C. Rothwell. 2004. "Preconditioning of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence for Homeostatic Plasticity in the Human Motor Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24(13):3379–85.
- Singer, W. 1999. "Neuronal Synchrony: A Versatile Code for the Definition of Relations?" *Neuron* 24(1):49–65, 111–25.
- Spruston, N., P. Jonas, and B. Sakmann. 1995. "Dendritic Glutamate Receptor Channels in Rat Hippocampal CA3 and CA1 Pyramidal Neurons." *The Journal of Physiology* 482 (Pt 2):325–52.
- Stefan, K., E. Kunesch, L. G. Cohen, R. Benecke, and J. Classen. 2000.

- “Induction of Plasticity in the Human Motor Cortex by Paired Associative Stimulation.” *Brain : A Journal of Neurology* 123 Pt 3:572–84.
- Strüber, Daniel, Stefan Rach, Sina A. Trautmann-Lengsfeld, Andreas K. Engel, and Christoph S. Herrmann. 2014. “Antiphase 40 Hz Oscillatory Current Stimulation Affects Bistable Motion Perception.” *Brain Topography* 27(1):158–71.
- Takahashi, Takuya, Karel Svoboda, and Roberto Malinow. 2003. “Experience Strengthening Transmission by Driving AMPA Receptors into Synapses.” *Science (New York, N.Y.)* 299(5612):1585–88.
- Takeuchi, Naoyuki, Yutaka Oouchida, and Shin Ichi Izumi. 2012. “Motor Control and Neural Plasticity through Interhemispheric Interactions.” *Neural Plasticity*.
- Tergau, F., U. Naumann, W. Paulus, and B. J. Steinhoff. 1999. “Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Intractable Epilepsy.” *Lancet* 353(9171):2209.
- Terzuolo, C. A. and T. H. Bullock. 1956. “Measurement Of Imposed Voltage Gradient Adequate To Modulate Neuronal Firing.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 42(9):687–94.
- Thut, Gregor, Philippe G. Schyns, and Joachim Gross. 2011. “Entrainment of Perceptually Relevant Brain Oscillations by Non-Invasive Rhythmic Stimulation of the Human Brain.” *Frontiers in Psychology* 2:170.
- Tseng, Philip, Kai Chi Lu, and Chi Hung Juan. 2018. “The Critical Role of Phase Difference in Theta Oscillation between Bilateral Parietal Cortices for Visuospatial Working Memory.” *Scientific Reports* 8(1).
- Turrigiano, G. G. and S. B. Nelson. 2000. “Hebb and Homeostasis in Neuronal Plasticity.” *Current Opinion in Neurobiology* 10(3):358–64.
- Veniero, Domenica, Alexandra Vossen, Joachim Gross, and Gregor Thut. 2015. “Lasting EEG/MEG Aftereffects of Rhythmic Transcranial Brain Stimulation: Level of Control Over Oscillatory Network Activity.” *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:477.
- Violante, Ines R., Lucia M. Li, David W. Carmichael, Romy Lorenz, Robert Leech, Adam Hampshire, John C. Rothwell, and David J. Sharp. 2017. “Externally Induced Frontoparietal Synchronization Modulates Network Dynamics and Enhances Working Memory Performance.” *ELife* 6.
- Vogeti, Sreekari, Cindy Boetzel, and Christoph S. Herrmann. 2022. “Entrainment and Spike-Timing Dependent Plasticity – A Review of Proposed Mechanisms of Transcranial Alternating Current Stimulation.” *Frontiers in Systems Neuroscience* 16:19.
- Vossen, Alexandra, Joachim Gross, and Gregor Thut. 2015. “Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -TACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment.” *Brain Stimulation* 8(3):499–508.

- Vukelić, Mathias, Robert Bauer, Georgios Naros, Ilias Naros, Christoph Braun, and Alireza Gharabaghi. 2014. "Lateralized Alpha-Band Cortical Networks Regulate Volitional Modulation of Beta-Band Sensorimotor Oscillations." *NeuroImage* 87:147–53.
- Vukelić, Mathias and Alireza Gharabaghi. 2015. "Self-Regulation of Circumscribed Brain Activity Modulates Spatially Selective and Frequency Specific Connectivity of Distributed Resting State Networks." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9.
- Wagner, Timothy, Antoni Valero-Cabre, and Alvaro Pascual-Leone. 2007. "Noninvasive Human Brain Stimulation." *Annual Review of Biomedical Engineering* 9:527–65.
- Weinrich, Christiane A., John Stuart Brittain, Magdalena Nowak, Reza Salimi-Khorshidi, Peter Brown, and Charlotte J. Stagg. 2017. "Modulation of Long-Range Connectivity Patterns via Frequency-Specific Stimulation of Human Cortex." *Current Biology* 27(19):3061-3068.e3.
- Van Der Werf, Ysbrand D. and Tomáš Paus. 2006a. "The Neural Response to Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex. I. Intracortical and Cortico-Cortical Contributions." *Experimental Brain Research* 175(2):231–45.
- Van Der Werf, Ysbrand D. and Tomáš Paus. 2006b. "The Neural Response to Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex. I. Intracortical and Cortico-Cortical Contributions." *Experimental Brain Research* 175(2):231–45.
- Wilkins, D. E., M. Hallett, A. Berardelli, T. Walshe, and N. Alvarez. 1984. "Physiologic Analysis of the Myoclonus of Alzheimer's Disease." *Neurology* 34(7):898–903.
- Windhoff, Mirko, Alexander Opitz, and Axel Thielscher. 2013. "Electric Field Calculations in Brain Stimulation Based on Finite Elements: An Optimized Processing Pipeline for the Generation and Usage of Accurate Individual Head Models." *Human Brain Mapping* 34(4):923–35.
- Wolters, Alexander, Friedhelm Sandbrink, Antje Schlottmann, Erwin Kunesch, Katja Stefan, Leonardo G. Cohen, Reiner Benecke, and Joseph Classen. 2003. "A Temporally Asymmetric Hebbian Rule Governing Plasticity in the Human Motor Cortex." *Journal of Neurophysiology* 89(5):2339–45.
- Zaehle, Tino, Stefan Rach, and Christoph S. Herrmann. 2010. "Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG." *PloS One* 5(11):e13766.
- Zaghi, Soroush, Mariana Acar, Brittney Hultgren, Paulo S. Boggio, and Felipe Fregni. 2010. "Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation." *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 16(3):285–307.
- Ziemann, U, S. Lönnecker, B. J. Steinhoff, and W. Paulus. 1996. "Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Excitability in Humans: A Transcranial

- Magnetic Stimulation Study." *Annals of Neurology* 40(3):367–78.
- Ziemann, U, J. C. Rothwell, and M. C. Ridding. 1996. "Interaction between Intracortical Inhibition and Facilitation in Human Motor Cortex." *The Journal of Physiology* 496 (Pt 3):873–81.
- Ziemann, Ulf. 2005. "Improving Disability in Stroke with RTMS." *Lancet Neurology* 4(8):454–55.
- Ziemann, Ulf, Tihomir V Ilić, Tihomir V Ilić, Christian Pauli, Frank Meintzschel, and Diane Ruge. 2004. "Learning Modifies Subsequent Induction of Long-Term Potentiation-like and Long-Term Depression-like Plasticity in Human Motor Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24(7):1666–72.
- Ziemann, Ulf, John C. Rothwell, and Michael C. Ridding. 1996. "Interaction between Intracortical Inhibition and Facilitation in Human Motor Cortex." *Journal of Physiology*.
- Ziemann, Ulf and Hartwig R. Siebner. 2008. "Modifying Motor Learning through Gating and Homeostatic Metaplasticity." *Brain Stimulation* 1(1):60–66.

7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde am Institut für Neuromodulation und Neurotechnologie unter Betreuung von Prof. Dr. A. Gharabaghi durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich in engem Austausch mit den Betreuern Prof. Dr. A. Gharabaghi und Dr. med. G. Naros.

Die Datenerhebung und sämtliche Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Anleitung und in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. G. Naros.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den _____

Unterschrift: _____

8 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. A. Gharabaghi für die Möglichkeit der Promotion am Institut für Neuromodulation und Neurotechnologie.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre Unterstützung.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Tomoko Hemmi für die jahrelange Begleitung.