

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Soziologie  
(Direktor: Prof. M. Siniatchkin)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Induktion homöostatischer Plastizität im menschlichen  
Motorkortex durch konvergierende kortikokortikale  
Eingänge**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Sarah Elena Fischer**  
aus Marburg  
Kiel 2016

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Siniatchkin

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Johann Kultz-Buschbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.12.2017

gez.: Prof. Dr. Ralf Baron

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Neuronale Plastizität.....	4
1.1.1 Synaptische Plastizität .....	6
1.1.2 Stimulationsprotokolle zur Induktion von synaptischer Plastizität .....	8
1.1.3 Homöostatische Plastizität .....	10
1.2 Transkranielle Magnetstimulation.....	11
1.2.1 Wirkungsweise der transkraniellen Magnetstimulation .....	11
1.2.2 Neuromodulation durch repetitive TMS.....	13
1.2.3 Untersuchung homöostatischer Plastizität mit der TMS.....	15
1.3 Fragestellung.....	16
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Die Probanden .....	18
2.2 Versuchsdurchführung .....	19
2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex.....	19
2.2.2 Durchführung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation des prämotorischen Kortex .....	21
2.2.3 Durchführung der Paarig assoziierten Stimulation (PAS) .....	22
2.2.4 Finger-Tippaufgabe.....	23
2.3 Das Protokoll des Experiments .....	23
2.3.1 Das Hauptexperiment .....	23
2.3.2 Das Kontrollexperiment.....	26
2.4 Auswertung der Daten.....	26
2.4.1 Die Erfassung der zu analysierenden Parameter.....	26
2.4.2 Die statistische Auswertung.....	27
3 Ergebnisse .....	29

3.1	Hauptexperiment .....	29
3.1.1	Änderung der mittleren MEP-Ruheamplitude des FDI Muskels .....	30
3.1.2	Änderung der mittleren MEP-Ruheamplitude des APB Muskels.....	30
3.1.3	Änderung der mittleren MEP-Ruheamplitude des ADM Muskels.....	31
3.2	Kontrollexperiment.....	36
4	Diskussion .....	41
4.1	Kontrollexperiment.....	41
4.2	Homöostatische Metaplastizität .....	42
4.3	Stimulationsprotokolle dieser Studie.....	44
4.4	Vergleich mit anderen Studien .....	47
4.5	Homöostatischer Effekt durch Lernen .....	49
4.6	Tipp-Frequenz .....	51
4.7	Kortikale Innervationsstille .....	51
4.8	Begrenzungen der Untersuchung.....	52
4.9	Schlussbetrachtung .....	53
5	Zusammenfassung .....	54
6	Literaturverzeichnis .....	55

# Abkürzungsverzeichnis

ADM: Adductor digiti minimi

aMT: Aktive Motorschwelle engl: Active motor threshold

ANOVA: Varianzanalyse, engl. Analysis of variance

APB: Musculus Abductor pollicis brevis

BCM-Regel: Bienenstock-Cooper-Munro-Regel

CSP: Kortikale Innervationsstille, engl. Cortical silent period

EMG: Elektromyographie

EPSP: Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial

FDI: Musculus interosseus dorsalis I, engl.: First dorsalis interossei

IPSP: Inhibierendes postsynaptisches Potential

ISI: Interstimulusintervall

Kv 2.1: Kalium-Kanäle Typ 2.1

LTD: Synaptische Langzeitdepression, engl.: Long term depression

LTP: Synaptische Langzeitpotentierung, engl.: Long term potentiation

M1: Primärer motorischer Kortex

MEP: Motorisch evoziertes Potential

PAS: Paarig assoziierte Stimulation

PMd: Dorsaler prämotorischer Kortex

QPS: Quadripulse-Stimulation

rMT: Motorische Ruheschwelle, engl.: Resting motor threshold

SEP: Somatosensorisch evoziertes Potenzial

SI100ms: Stimulationsintensität 100 mS

SI1mV: Stimulationsintensität 1mV

STDP: Vom Zeitpunkt der Potentialentstehung abhängige Plastizität, engl.: Spike-timing-dependant Plasticity

TBS: Theta-Burst-Stimulation

TDCS: Transkranielle direkte Gleichstromstimulation

# 1 Einleitung

## 1.1 Neuronale Plastizität

Das menschliche Gehirn verändert seine Struktur und Funktion nicht nur während der Hirnreifung. Auch im Erwachsenenalter unterliegt es ständiger Reorganisation, um sich an neue Erfordernisse anzupassen z.B., wenn wir etwas Neues erlernen oder wenn sich das Gehirn von einer Schädigung erholen muss (Merzenich et al., 1993). Diese hochgradige Formbarkeit des Gehirns wird als neuronale Plastizität bezeichnet (Spitzer, 1996). Die Mechanismen der neuronalen Plastizität zu verstehen ist ein zentrales Thema der Neurowissenschaften und eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung von interventionellen Strategien zur Optimierung oder Wiederherstellung von Gehirnfunktionen (Hallett, 2001; Liepert et al., 2000).

Der Großteil des derzeitigen Wissens über die faszinierende Formbarkeit des Gehirns stammt aus Tierversuchen. Ein eindrückliches Beispiel für eine lernbedingte Plastizität der Hirnrinde bietet ein Affenexperiment zur Plastizität des auditorischen Kortex von Recanzone et al. (1993), in dem Affen über Wochen dazu trainiert wurden, akustische Stimuli verschiedener Frequenzen zu diskriminieren. Nach einigen Wochen zeigte sich eine erhebliche Vergrößerung der Repräsentation des „trainierten“ Frequenzbereichs im auditorischen Kortex auf Kosten des nicht-trainierten Frequenzbereiches. Adaptive kortikale Neuroplastizität wurde in einem anderen Experiment auch im somatosensorischen Kortex des Affen nachgewiesen (Merzenich et al., 1984). Eine Amputation des Mittelfingers führte zu einer Reorganisation der Handrepräsentation im somatosensorischen Kortex mit Expansion der neuronalen Repräsentation der benachbarten nicht-amputierten Finger. Zwei bis acht Monate nach der Amputation sprach der Kortex, der ursprünglich nur auf Reize der Hautoberfläche des Mittelfingers reagierte, auf Reizung der Hautoberfläche der Nachbarfinger und der darunter gelegenen Handfläche an.

Neuronale Plastizität findet auf allen Organisationsebenen des Nervensystems statt: Auf der Ebene der Nervenzelle lassen sich intrinsische und synaptische neuroplastische Prozesse nachweisen. Synaptische Plastizität ist definiert als eine

anhaltende Veränderung der synaptischen Übertragungsstärke (Abbott und Nelson 2000), während intrinsische Plastizität über eine anhaltende Veränderung der elektrophysiologischen Membraneigenschaften einer Nervenzelle vermittelt wird (Marder et al., 1996). Unterscheiden lassen sich zwei Formen von synaptischer Plastizität: Homosynaptische und heterosynaptische Plastizität. Bei homosynaptischer Plastizität wird die Veränderung der synaptischen Erregbarkeit variiert abhängig von vorausgegangener Aktivität desselben synaptischen Pfads. Bei heterosynaptischer Plastizität variiert die Veränderung der synaptischen Erregbarkeit abhängig von vorausgegangener Aktivität von benachbarten Synapsen. Neuroplastizität findet sich zudem auf der regionalen Ebene z.B. innerhalb eines Kortexareals im Sinne einer veränderten Wichtung neuronaler Aktivität in regionalen Zellverbänden oder neuronalen Netzwerken. Beispiele für regionale kortikale Neuroplastizität sind die bereits erwähnten Affenexperimente zum perzeptuellen auditiven Lernen (Recanzone et al., 1993) und zur somatosensorischen Reorganisation nach Fingeramputation (Merzenich et al., 1984). Schließlich findet auch Neuroplastizität auf der Systemebene im Gehirn statt mit Änderungen der neuronalen Integration innerhalb und zwischen neuronalen Gehirnnetzwerken. Während zelluläre Formen der Plastizität sich im intakten menschlichen Gehirn nicht untersuchen lassen, wurden in den letzten Jahrzehnten transkranielle Stimulationsverfahren und bildgebende Kartierungsverfahren von Hirnfunktion und -struktur erheblich weiterentwickelt, mit denen sich regionale und interregionale Neuroplastizität im intakten menschlichen Gehirn nicht-invasiv erforschen lassen.

Die unterschiedlichen Ebenen neuronaler Plastizität auf zellulärer, regionaler und interregionaler Ebene sind ineinander verwoben. Jede auf zellulärer Ebene modulierte Synapse wirkt sich funktionell auf die Synapsen nachgeschalteter Neurone innerhalb eines funktionellen neuronalen Regelkreises aus. Ebenso gehen plastische Veränderungen auf regionaler Ebene immer mit der Induktion synaptischer und intrinsischer Plastizität in einer Vielzahl von Neuronen in einem Hirnareal einher. Regionale Plastizität resultiert also aus der Summe plastischer Veränderungen in den Neuronen eines Hirnareals (Hess und Donoghue, 1996).

### 1.1.1 Synaptische Plastizität

Donald Hebb (1949) formulierte in seinem Buch „The Organisation of Behavior“ als erster eine fundamentale These zur synaptischen Plastizität: *„Wenn ein Axon der Zelle A [...] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird.“* Verkürzt gesagt, wird laut dem Hebb'schen Postulat eine synaptische Verbindung zweier Neurone effizienter, wenn deren postsynaptische Aktivität stark zeitlich korreliert ist. Die Stärkung der synaptischen Effizienz bewirkt eine bevorzugte Informationsweiterleitung über Neurone, die gleichzeitig aktiv sind.

Bliss und Lømo erbrachten am Schnittpräparat des Hippokampus erstmalig den experimentellen Beweis dafür, dass präsynaptische Aktivität zu einer über Stunden anhaltenden Verstärkung der synaptischen Übertragungsstärke führen kann (Bliss und Lømo, 1973). Mittels elektrischer hochfrequenter präsynaptischer Stimulation der Schaffer-Kollateralen wurde die Übertragung in den Synapsen zwischen der CA3 und CA1 Region des Hippokampus anhaltend verstärkt. Dieses Phänomen wird als Langzeitpotenzierung, (engl. long term potentiation. LTP) bezeichnet (Caporale und Dan 2008).

Zahlreiche Untersuchungen in den letzten 40 Jahren konnten LTP in Synapsen anderer Hirnregionen z.B. im Neokortex, der Kleinhirnrinde und dem Striatum induzieren (Feldman, 2009). Dies gilt auch für den motorischen Neokortex (Hess et al., 1996; Castro-Alamancos et al., 1987). Weiterhin kann LTP nicht nur an exzitatorischen glutamatergen, sondern auch an inhibitorischen GABA-ergen Synapsen ausgelöst werden (Castillo et al., 2011; Maffei 2011).

Es gibt zahlreiche prä- und postsynaptische, zellbiologische Mechanismen, welche zu dieser Effizienzsteigerung der synaptischen Übertragung beitragen, z.B. eine Veränderung der Menge der ausgeschütteten Transmittersubstanz oder eine Sensitivierung der postsynaptischen Rezeptoren gegenüber dem in den synaptischen Spalt freigesetzten Neurotransmitter (Lévi und Triller, 2006). Diese molekularen Prozesse gehen auch mit morphologischen Veränderungen der Synapse einher z.B. das Aussprossen einer Synapse (engl. Synaptic sprouting)

(Bosch und Hayashi, 2011).

Die am besten untersuchte Form ist die NMDA-Rezeptor-abhängige LTP an der CA1-CA3 Synapse des Hippokampus. Die tetanische präsynaptische Elektrostimulation der Schaffer-Kollateralen führt zu einer Glutamatausschüttung in den synaptischen Spalt. Glutamat bindet postsynaptisch an AMPA-Rezeptoren (ein Typ Glutamat-Rezeptoren) und löst über eine Depolarisation der postsynaptischen Membran ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP) aus. Über eine Abtrennung von Magnesium-Ionen aus NMDA-Rezeptoren (ein anderer Typ Glutamat-Rezeptoren) kommt es zu einem  $\text{Ca}^{2+}$  Einstrom in den Dendriten. Dieser postsynaptische Anstieg des intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$  aktiviert die Proteinkinase C sowie die Calcium-abhängige Protein-Phosphatase Calcineurin. Dies führt zu Phosphorylierung von AMPA-Rezeptoren und dadurch zur Erhöhung ihrer Leitfähigkeit. Außerdem werden verstärkt AMPA- und Kainat-Rezeptoren (beide Glutamatrezeptoren) in die postsynaptische Membran eingebaut (Earnshaw und Bressloff, 2006; Bear und Malenka, 2004). Die postsynaptische Membran ist nun für Glutamat sensitiviert und die synaptische Übertragung somit effizienter (Sjöström et al., 2008; Sweatt, 1999). LTP kann nicht nur im Hippokampus, sondern auch im Neokortex ausgelöst werden.

Langlebigkeit, Eingangsspezifität und Assoziativität sind wichtige funktionelle Eigenschaften von LTP (Feldman, 2009). **Langlebigkeit** bedeutet, dass die Änderung der synaptischen Effizienz nach Induktion stabil ausgeprägt ist. LTP ist zudem ein **eingangsspezifischer** Prozess, da selektiv die synaptische Übertragung eines bestimmten afferenten Inputs (Eingangs) potenziert werden kann, ohne entsprechende LTP-Effekte an benachbarten Synapsen, d.h. in inaktiven benachbarten Eingängen derselben Zelle auszulösen. **Assoziativität** bedeutet, dass ein schwacher Reiz, der für sich selbst nicht fähig ist, ein LTP auszulösen, durch zeitliche Kopplung (Assoziation) mit einem starken Reiz eines anderen synaptischen Eingangs zu derselben Zelle LTP in der Synapse auslösen kann (Siebner und Ziemann, 2007). Diese Form der LTP wird oft als Hebb'sche Plastizität bezeichnet (Hebb, 1949).

Die Effizienz von Synapsen kann allerdings nicht nur langanhaltend erhöht, sondern auch langanhaltend gesenkt werden. Dieses Phänomen wird auch als

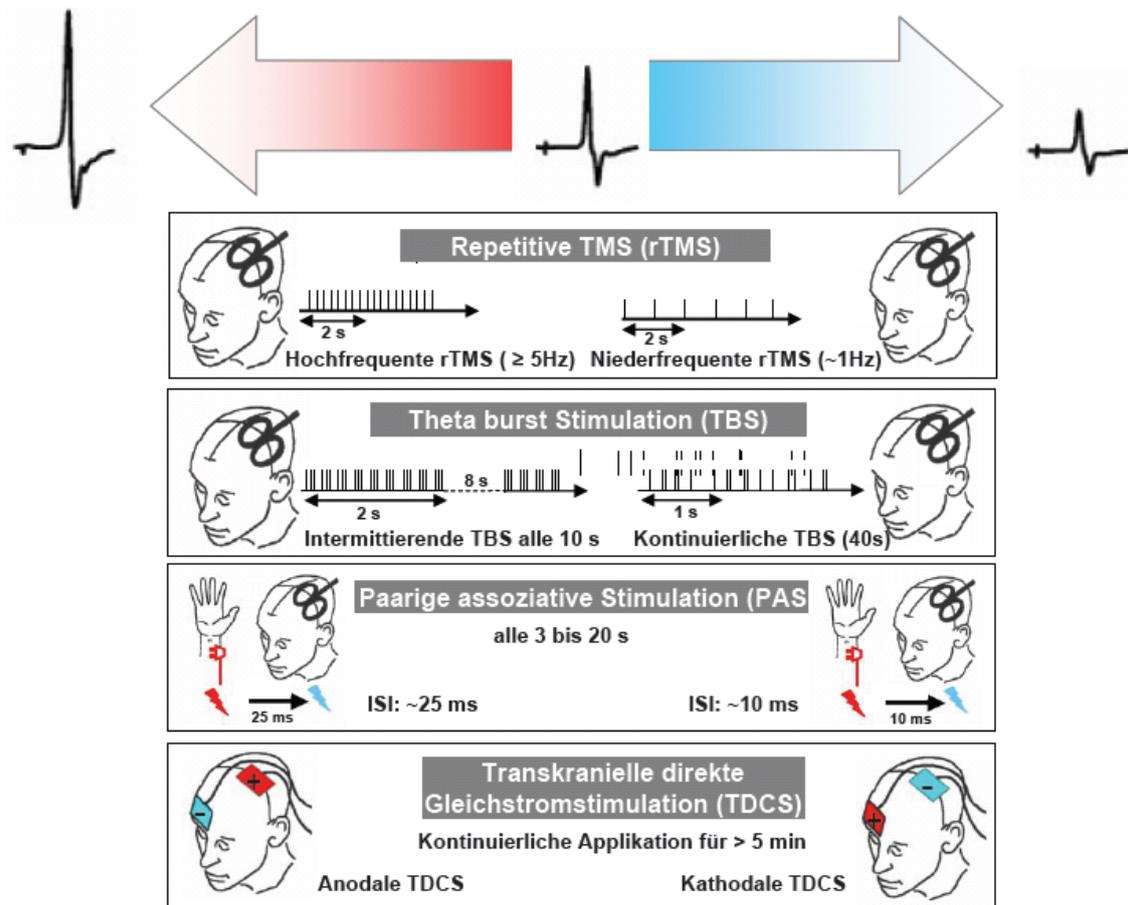
synaptische Langzeitdepression (engl. long term depression, LTD) bezeichnet und ist das Pendant zur LTP. Auch für LTD gilt, dass es nicht nur in Neuronen des Hippokampus, sondern auch im Neokortex und anderen Strukturen des Nervensystems über zahlreiche Induktionsmechanismen ausgelöst werden kann. Wie bei der LTP ist auch hier die über die Stimulation der Schaffer-Kollateralen ausgelöste, NMDA-Rezeptor-abhängige LTD in der CA1-Region die am besten untersuchte Form der LTD. Eine längere niederfrequente Stimulation führt hier zu einer Aktivierung der postsynaptischen NMDA-Rezeptoren und hierdurch zu einem mäßigen aber länger anhaltenden Calcium-Einstrom in die postsynaptische Zelle. Die Menge des einfließenden Calciums und dessen zeitliche Dynamik sind ausschlaggebend, ob LTP oder LTD induziert wird, wobei LTD durch einen geringeren, aber länger anhaltenden Calciumeinstrom auslöst wird (Bear und Malenka, 2004). Ein schwacher, aber langanhaltender postsynaptischer  $Ca^{2+}$ -Anstieg führt zu einer Dephosphorylierung der Proteinkinasen und damit zum gegenteiligen Effekt wie LTP.  $Ca^{2+}$ -abhängige Phosphatasen reduzieren die Expression von AMPA-Rezeptoren der postsynaptischen Membran. Außerdem werden bestehende AMPA-Rezeptoren dephosphoryliert und damit ihre Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit reduziert (Bear und Malenka, 2004).

### 1.1.2 Stimulationsprotokolle zur Induktion von synaptischer Plastizität

Es existieren eine Reihe von experimentellen elektrischen Stimulationsprotokollen zur Induktion von synaptischer LTP und LTD. Repetitive Stimulation eines synaptischen Einganges wird verwendet, um durch afferente Stimulation LTP/LTD in der Synapse zu induzieren. Diese Form der LTP/LTD wird als homosynaptische Form der LTP/LTD bezeichnet. Die Richtung der Plastizität hängt von dem zeitlichen Muster des Stimulationsprotokolles ab. LTP wird in der Regel durch ein kurzzeitiges, hochfrequentes Stimulationsmuster induziert, welches über eine starke kurzzeitige postsynaptische Rezeptoraktivierung einen akuten deutlichen Calciumeinstrom in das postsynaptische dendritische Kompartiment induziert. Hingegen führen länger dauernde niederfrequente Stimulationsprotokolle z.B. mit einer Wiederholungsrate von 1 Hz zur Induktion von LTD.

Andere sog. „assoziative“ Stimulationsprotokolle verwenden einen paarigen Stimulationsansatz (Ziemann et al., 2008). Hier werden in engem zeitlichem Zusammenhang zwei unterschiedliche präsynaptische Eingänge zum postsynaptischen Neuron stimuliert. Assoziative Plastizität entsteht, wenn die Stimulation eines schwachen afferenten Eingangs, die für sich genommen kein LTP erzeugen würde, mit der Stimulation eines anderen starken afferenten Einganges „assoziert“ wird. Die Richtung synaptischer Plastizität hängt dabei von der zeitlichen Beziehung des schwachen und des starken Einganges ab (Feldmann 2012). LTP des schwachen Einganges entsteht, wenn der starke Eingang gleichzeitig oder kurz (bis zu 20 ms) nach dem schwachen Eingang aktiviert wird. LTD wird dagegen induziert, wenn die Abfolge der gepaarten Reizung umgekehrt wird, also der starke Eingang vor dem schwachen Eingang stimuliert wird (Levy und Steward, 1983). Diese Form der Plastizität beinhaltet somit eine zeitabhängige Lernregel. Aufgrund der kritischen Bedeutung der zeitlichen Beziehung von prä- und postsynaptischen Aktionspotenzialen wird diese Form von Plastizität allgemein als eine vom Zeitpunkt der Potentialentstehung abhängige Plastizität (engl. spike-timing dependent plasticity, STDP) bezeichnet (Dan und Poo, 2006).

Stimulationsprotokolle, welche eine Hebb'sche Plastizität induzieren, beinhalten eine prä- und eine postsynaptische Stimulation (Song et al., 2000; Caporale und Dan, 2008). Hier wird eine Stimulation am schwachen Eingang, die für sich genommen kein LTP erzeugen würde, mit einer durch Strominjektion hervorgerufenen Depolarisation der postsynaptischen Zelle kombiniert. Das Intervall zwischen präsynaptischem und postsynaptischem Aktionspotential bestimmt hierbei die Richtung der Plastizität.



**Abbildung 1:** Unterschiedliche transkranielle Stimulationsmöglichkeiten zur bidirektionalen Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit. Es werden vier Stimulationsprotokolle gegenübergestellt, welche in Abhängigkeit von den Stimulationsvariablen entweder eine Faszilitierung (links) und Hemmung (rechts) der kortikospinalen Erregbarkeit induzieren können (Modifiziert nach Quartarone et al., 2006).

### 1.1.3 Homöostatische Plastizität

Wegen ihrer positiven Feedback-Natur birgt aktivitätsgesteuerte synaptische Plastizität das Risiko, neuronale Netzwerke zu destabilisieren (Abbott and Nelson, 2000; Turrigiano, 1999; Turrigiano and Nelson, 2004). Ohne stabilisierende Mechanismen könnten aktivitätsabhängige Formen von Plastizität neuronale Aktivität in unkontrollierte Erregung (LTP) oder Stille (LTD) treiben (Turrigiano und Nelson, 2004). Deswegen wurde schon lange postuliert, dass regulierende Mechanismen existieren müssen, welche LTP und LTD innerhalb eines physiologisch sinnvollen Rahmens stabilisieren. Eine theoretische Lösung für dieses Stabilitätsproblem formuliert die Bienenstock-Cooper-Munro-Regel (BCM-Regel) synaptischer Modifikation (Bienenstock et al., 1982; Cooper und Bear, 2012). Sie besagt, dass jedes Neuron eine unterschiedliche Reizschwelle  $\theta_m$  für

die Modifikationen synaptischer Effizienz besitzt. Diese synaptische Modifikationsschwelle entscheidet darüber, ob eine präsynaptische Aktivierung zu einer synaptischen Verstärkung oder Hemmung führt. Diese Schwelle ist eine dynamische Größe, die stetig in Abhängigkeit der vorherigen synaptischen Aktivität angepasst wird. Eine Reduktion der postsynaptischen neuronalen Aktivität führt zu einer Senkung der Modifikationsschwelle und begünstigt die Induktion von LTP. Im Gegensatz dazu führt eine erhöhte postsynaptische neuronale Aktivität zu einer Anhebung der Modifikationsschwelle und begünstigt die Entstehung einer LTD. Die homöostatische Regulation synaptischer Plastizität ermöglicht die dynamische und selektive Modifikation der synaptischen Effizienz, während die totale synaptische Effizienz der Neurone eines neuronalen Netzwerks innerhalb eines physiologischen Rahmens stabil bleibt (Karabanov et al., 2015).

Zahlreiche Tierexperimente haben die BCM-Regel bestätigt und verschiedene homöostatische Mechanismen wurden in Hippokampus und Neokortex gefunden (Turrigiano 2012). Die Mechanismen der homöostatischen Plastizität am Menschen zu erforschen ist enorm wichtig, da ihre Fehlregulation für verschiedene Krankheiten, wie Epilepsie oder Dystonie verantwortlich sein könnte (Karabanov et al., 2015).

## 1.2 Transkranielle Magnetstimulation

### 1.2.1 Wirkungsweise der transkraniellen Magnetstimulation

Die von Anthony Barker im Jahr 1985 entwickelte Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) ermöglicht eine schmerzfreie, nicht-invasive Neurostimulation der menschlichen Gehirnrinde transkraniell d.h. durch den intakten Schädel hindurch (Barker et al., 1985).

Die TMS basiert auf dem Prinzip der „induktiven“ elektrischen Neurostimulation (Barker et al., 1985; Barker, 1991): Durch ein sehr kurzen Stromimpuls wird in einer isolierten Drahtspule ein schnell veränderliches magnetisches Feld erzeugt, dessen Feldlinien senkrecht zur Ebene des elektrischen Stroms in der Spule verlaufen. Liegt die Stimulationsspule tangential dem Schädel auf, so durchdringt das induzierte Magnetfeld den Schädel und induziert im leitfähigen Gewebe einen

Strom, der in rechtem Winkel zum magnetischen Feld verläuft und eine gegenläufige Richtung im Vergleich zum Spulenstrom hat. Wenn Stromamplitude, Dauer und Richtung angemessen sind, werden in der Gehirnrinde kortikale Neuronen depolarisiert und Aktionspotenziale ausgelöst (Siebner et al., 2003). Erregt wird eine Gehirnregion von der Größe der Spule. Die Eindringtiefe ins Gehirn beträgt circa 4-5 cm und beschränkt sich also höchstwahrscheinlich auf die Hirnrinde (Stokes et al., 2013) und die subkortikale weiße Substanz. Eine achtförmige Stimulationsspule hat, im Gegensatz zur runden Spule, den Vorteil, dass sie das Gehirngewebe fokaler erregen kann, da sich die Stimulationsintensität in der Mitte der Acht verdoppelt.

Allgemein lässt sich sagen, dass die Stimulation der Gehirnrinde von vielen Faktoren abhängig ist, wie der Stimulationsintensität, der Richtung des induzierten Stromflusses im Gehirn, der Wellenform und der Form der Spule (Groppa et al., 2012). Abhängig von der stimulierten Gehirnregion führt die Stimulation des Kortex mit TMS zu spezifischen Effekten: Die TMS des motorischen Kortex kann Muskelkontraktionen auslösen, die TMS des visuellen Kortex kann Phosphene auslösen (Marg und Rudiak 1994). Durch TMS ist es in den letzten beiden Jahrzehnten möglich geworden, die Funktionsweise des intakten menschlichen Gehirns nicht-invasiv und schmerzfrei zu untersuchen (Wassermann und Zimmermann 2012).

Der primäre motorische Kortex (M1) ist eine geeignete Gehirnregion für TMS-Untersuchungen, weil sich die Stimulationseffekte durch die Messung der TMS-induzierten EMG-Antworten im kontralateralen Muskel ohne großen technischen Aufwand mit Oberflächenelektroden aufzeichnen und quantifizieren lassen. Mit TMS des M1 und der Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) kann die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit gemessen werden. Dabei werden Einzel- oder Doppelreize über dem M1 verabreicht und die im kontralateralen Zielmuskel ausgelöste MEPs gemessen.

Die TMS des M1 aktiviert die schnell leitenden kortikospinalen Neuronen der Pyramidenbahn transsynaptisch. Die transsynaptische Erregung der kortikospinalen Neuronen depolarisiert die spinalen Motoneurone und löst Aktionspotentiale in den peripheren Motoneuronen aus, welche über motorische Endplatten die entsprechenden Muskelfasereinheiten erregen. Das ausgelöste

Summenaktionspotential wird in Form des motorischen evozierten Potentials (MEP) mit Hilfe der Oberflächen-Elektromyographie quantitativ abgeleitet.

Die MEP-Amplitude spiegelt die Erregbarkeit der schnell leitenden, kortikospinalen Projektionen vom M1 zum Muskel wider und hängt von dem Winkel zwischen dem Sulcus centralis und dem induzierten Gewebsstrom ab (Mills et al., 1992). Sie ist zusammen mit der kortikalen motorischen Reizschwelle ein physiologischer Kennwert der kortikospinalen Erregbarkeit (Groppa et al. 2012; Kobayashi und Pascual-Leone 2003). Je höher die Erregbarkeit der kortikospinalen Projizierung desto niedriger die Schwelle.

### 1.2.2 Neuromodulation durch repetitive TMS

Bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) wird die TMS in einem bestimmten zeitlichen Muster wiederkehrend (repetitiv) verabreicht. Untersuchungen am motorischen Kortex konnten zeigen, dass die repetitive TMS (rTMS) in Abhängigkeit vom verwendeten Stimulationsprotokoll einen hemmenden oder bahnenden Einfluss auf die kortikospinale Erregbarkeit ausüben kann, der die TMS z.T. für Stunden überdauert (Ziemann et al., 2008). Diese bahnenden oder hemmenden Effekte einer rTMS des M1 spiegeln sich in einer Zunahme oder Abnahme der MEP-Amplitude (bei konstanter Stimulusintensität) wider. Es wurden verschiedene TMS-Stimulationsprotokolle entwickelt, die das kortikale Erregbarkeitsniveau über die Dauer der TMS hinaus zu verändern können (Ziemann et al., 2008). Die rTMS kann als konventionelle regelmäßige rTMS, Doppelpuls-rTMS, rTMS in Form von Reizsalven (engl. bursts) und paarig assoziative Stimulation (PAS) verabreicht werden.

Die konventionelle Form der rTMS besteht aus einer kontinuierlichen Reizserie mit konstanter Wiederholungsrate. Bei diesem kontinuierlichen Modus wird zwischen einer rTMS mit langsamer Wiederholungsrate um ~1 Hz (niederfrequente rTMS) oder mit schneller Wiederholungsrate zwischen 5-50 Hz (hochfrequente rTMS) unterschieden (Ziemann et al., 2008; DiLazarro et al., 2011). In der Regel hemmt eine niederfrequente (~1 Hz) rTMS die kortikospinale Erregbarkeit, während die hochfrequente rTMS die kortikospinale Erregbarkeit erhöht. Die Anzahl der Stimuli pro Sekunde, die Intensität der Stimuli, die Dauer der Stimulationsserie, der

zeitliche Abstand zwischen den Stimulationsserien, die Anzahl der Stimulationsserien und die Gesamtzahl von Stimuli einer Sitzung, können alle variiert werden (Ziemann et al., 2008).

Eine „indirekte“ Möglichkeit zur Steigerung oder Senkung der Erregbarkeit des M1 bietet die Stimulation des dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) mit rTMS (Münchau et al., 2002, Rizzo et al., 2004). Bei der prämotorischen rTMS geht man davon aus, dass die plastizitätsinduzierenden Effekte im ipsilateralen M1 über kortikokortikale Neurone vermittelt werden, welche PMd und M1 verbinden. Über die genannten kortikokortikale Verbindungen werden die lokal induzierten Aktionspotentiale zum M1 weitergeleitet, wobei eine Stimulation mit einer Frequenz von 1 Hz zu einer Hemmung (Münchau et al., 2002) und von 5 Hz zu einer Faszilitierung der kortikospinalen Neurone im M1 führt (Rizzo et al., 2004).

#### 1.2.2.1 Intermittierende rTMS (engl. burst stimulation) in Form von wiederkehrenden Reizsalven

Die rTMS kann auch in Form wiederkehrender Reizsalven verabreicht werden, wobei eine Reizsalve aus 2 oder mehr Stimuli besteht mit hochfrequenter Wiederholungsrate. Das bekannteste Protokoll ist die Theta-Burst-Stimulation (TBS), bei der alle 200 ms je eine Dreiersalve mit einem Interstimulusintervall von 20 ms verabreicht wird (Huang et al., 2005). Der bahnende oder hemmende Charakter wird davon bestimmt, ob die TBS als kontinuierliche Serie gegeben wird (kontinuierliche TBS) oder diese Serie für einige Sekunden wiederholt unterbrochen wird (intermittierende TBS) (Huang et al., 2005).

Daneben wurde auch die Quadripulse-Stimulation (QPS) entwickelt (Hamada 2008). Hierbei wurden Serien von Salven von 4 monophasischen TMS-Impulse mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 1,5 - 1250 ms und einem Intervall von 5 s zwischen den Salven über 30 min verabreicht. Hierbei zeigte sich, dass QPS mit kurzem ISI die MEPs für über 75 min faszilitierte, wohingegen QPS mit langen ISIs die MEPs über 75 min hemmte.

### 1.2.2.2 Paarig Assoziierte Stimulation (PAS)

Die Kombination einer TMS-Stimulation des M1 mit peripherer Reizung des kontralateralen Nervus medianus kann Änderungen der Erregbarkeit des stimulierten Hirnareals induzieren (Stefan et al., 2000). Die Richtung der Erregbarkeitsveränderung ist hier abhängig vom Intervall zwischen dem peripheren und kortikalen Stimulus (Wolters et al., 2003). Der M1 wird von der peripheren Medianus-Stimulation entweder über direkte thalamo-motorkortikale Projektionen oder nach Verschaltung über den primären somatosensiblen Kortex erreicht. Diese afferenten Eingänge führen vermutlich nicht zur Auslösung von deszendierenden Aktionspotenzialen, aber induzieren erregende postsynaptische Potenziale (EPSP) an den kortikospinalen Neuronen (Ziemann et al., 2008). Trifft die durch den somatosensorischen Impuls ausgelöste transsynaptische Erregung vor dem TMS-Impuls im Motorkortex ein, führt dies zu einer Steigerung der kortikalen Plastizität. Eine umgekehrte Reihenfolge hat die Hemmung des kortikalen Erregbarkeitsniveaus zur Folge (Wolters et al., 2003). Damit folgt PAS den Regeln der Spike-timing-dependant Plasticity (STDP) und ist damit ein besonders interessantes Reizprotokoll. Prinzipien assoziativer LTP-ähnlicher Plastizität können hiermit durch die Paarung von zwei Eingängen in den motorischen Kortex untersucht werden.

Als ISI wird für die Anhebung des Erregbarkeitsniveaus entweder ein fixes Intervall von 25 ms gewählt (Stefan et al., 2000) oder entsprechend der individuellen N20-Latenz des somatosensorisch evozierten Potenzials (SEP) nach distaler Stimulation des N. medianus (Ziemann et al., 2004) festgelegt. Die Anpassung des ISI an die individuelle N20-Latenz hat den Vorteil, dass interindividuelle Streuungen der Leitungszeit des afferenten Signals zum sensomotorischen Kortex berücksichtigt werden (Ziemann et al., 2008).

### 1.2.3 Untersuchung homöostatischer Plastizität mit der TMS

Transkranielle Stimulationstechniken wurden mehrfach erfolgreich kombiniert, um homöostatische BCM-ähnliche Mechanismen im menschlichen Motorkortex zu untersuchen, welche die Induktionsschwelle für LTP-ähnliche und LTD-ähnliche Plastizität dynamisch kontrollieren (Karabanov et al., 2015). Dabei wurde bislang

immer eine präkonditionierende Intervention des M1 mit einer konditionierenden Intervention des gleichen M1 Areals kombiniert (Iyer et al., 2003; Lang et al., 2004; Muller et al., 2007; Siebner et al., 2004; Ziemann et al., 2008). In diesen Studien wurde zunächst ein konditionierendes Protokoll appliziert, um die kortikospinale Erregbarkeit des primären motorischen Handareals zu faszilitieren (LTP-artiger Effekt) oder zu hemmen (LTD-artiger Effekt). Der konditionierende Effekt auf die homöostatische Plastizität wurde dann mit einem zweiten Testprotokoll überprüft. Faszilitierte das konditionierende Protokoll die kortikospinale Erregbarkeit des M1, so zeigte sich eine deutliche Favorisierung von LTD-ähnlicher Plastizität durch die zweite Testintervention im Sinne einer homöostatischen Regulation. Führte das konditionierende Protokoll zu einer Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit, war durch die Testintervention deutlich leichter eine LTP-artige Plastizität im M1 hervorzurufen.

Diese Studien belegten übereinstimmend eine homöostatische BCM-ähnliche Kontrolle der kortikospinalen Erregbarkeit im menschlichen M1. Diese Studien konnten allerdings nicht die Frage beantworten, ob homöostatische Plastizität auch bei Stimulation über kortikokortikale Eingänge in M1 ausgelöst werden kann.

### 1.3 Fragestellung

Diese Studie untersucht inwieweit ein homöostatisches Antwortmuster des linken primärmotorischen Handareals durch zwei interventionelle TMS-Protokolle, die M1 über unterschiedliche afferente Bahnen erreichen, ausgelöst werden kann.

Hierzu wurden an zehn gesunden Probanden die Erregbarkeit des M1 durch eine repetitive Stimulation des linken prämotorischen Kortex mit niedriger Intensität (Gerschlagner et al., 2001; Münchau et al., 2002; Rizzo et al., 2004) verändert werden. Im Anschluss wurde das primäre motorische Handareal mit dem assoziativen PAS Protokoll (Stefan et al., 2000; Ziemann et al., 2004) stimuliert. Eine hemmende Intervention des prämotorischen Kortex (PMd) (1 Hz rTMS) wurde mit einer weiteren hemmenden Intervention des ipsilateralen primären Motorkortex (PAS N20-5) und eine erregungssteigernde Intervention des prämotorischen Kortex (5 Hz rTMS) mit einer erregungssteigernden Intervention des ipsilateralen primären Motorkortex (PAS N20+2) kombiniert. Es erfolgte also eine jeweils durch

repetitive Stimulation hervorgerufene prämotorisch-motorische Präkonditionierung gefolgt von einer sensorisch-motorischen PAS.

Die Hypothese war, dass bei Kombination zweier erregender oder hemmender Interventionen homöostatische Mechanismen nach den Prinzipien der BCM-Regel eingreifen und die Richtung der zweiten Intervention umkehren.

Untersucht wurde außerdem eine mögliche funktionelle Relevanz des veränderten Erregungsniveaus für motorische Funktionen durch eine parallele Finger-Tipp-Übung.

Die Fragestellung der Arbeit lässt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Zeigt das primäre motorische Handareal gesunder Kontrollpersonen eine Veränderung der Erregbarkeit nach homöostatischem Muster und in Übereinstimmung mit der BCM-Regel, wenn eine hemmende rTMS des prämotorischen Kortex mit einer anschließenden hemmenden PAS oder wenn eine erregungssteigernde rTMS des prämotorischen Kortex mit einer anschließenden erregungssteigernden PAS kombiniert werden?
2. Gehen die Veränderungen der Erregbarkeit des primären motorischen Handareals mit einer entsprechenden Veränderung der feinmotorischen Kontrolle einher?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die Probanden

Elf gesunde Männer mit einem Durchschnittsalter von  $28,8 \pm 2,0$  Jahren nahmen an der Studie teil. Es wurden nur junge männliche Probanden untersucht um Alterseffekte und Einflüsse durch den weiblichen Hormonzyklus zu vermeiden. Bis auf einen Linkshänder waren alle Teilnehmer konsistente Rechtshänder. Dies wurde vor Beginn der Experimente erfragt. Das Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung einer transkraniellen Magnetstimulation wurde anhand eines Sicherheitsfragebogens ausgeschlossen.

Die Probanden wurden vor Beginn der Experimente über den Ablauf und mögliche Nebenwirkungen einer TMS unterrichtet. Nach der Aufklärung gaben alle Teilnehmer ihr Einverständnis zur Untersuchung. Die in dieser Studie eingesetzten Untersuchungsverfahren wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität genehmigt. Die Probanden erhielten eine Aufwandentschädigung von 15,00€ pro Sitzung. Alle interventionellen Protokolle wurden in Übereinstimmung mit den veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien (Wassermann 1998) durchgeführt. Die Experimente fanden zwischen 14 und 19 Uhr statt, um den Einfluss von circadianen Veränderungen der kortikalen Empfindlichkeit auf die durchgeführten Interventionen gering zu halten.

Die Probanden saßen auf einem gepolsterten Sessel, dessen Kopf- und Fußstütze zur Einstellung der persönlichen Sitzposition flexibel positionierbar waren. Der rechte Unterarm lag auf einer durch ein Kissen gepolsterten Armlehne. Bei der Positionierung wurde auf eine entspannte Armmuskulatur geachtet. Dadurch sollte eine weitgehende Entspannung der Versuchsperson ermöglicht werden. Jeder Proband wurde zu Beginn und auch während des Experimentes mehrfach darauf hingewiesen, die Augen geöffnet zu halten, nicht zu kommunizieren und jede Willkürbewegung des Kopfes, des Rumpfes und der Extremitäten zu unterlassen. Akustische Stimulation wurde mit Ausnahme des Entladungsgeräusches der Magnetspule weitestgehend vermieden.

Bei jedem Probanden wurde vor dem eigentlichen Experiment das somatosensorisch evozierte Potential (SSEP) des rechten Nervus medianus

abgeleitet. Hierzu wurde der rechte N. medianus im Bereich der Handwurzel mit einer bipolaren Elektrode elektrisch stimuliert.

## 2.2 Versuchsdurchführung

### 2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex

Für die TMS wurde ein MAGPRO-Stimulator der Firma Medtronic mit einer fokalen achterförmigen Schmetterlingsspule vom Typ MC-B70 und ein MagPro 100 Stimulator (Medtronic-neuromuscular, Skovlunde, Dänemark) verwendet. Die Spule wurde per Hand tangential an den Schädel gehalten, so dass diese einen 45°Winkel mit der Sagittalachse des Probanden bildete. Es wurden monophasische Einzelpulse mit einer Dauer von ca. 100  $\mu$ s circa alle 8 Sekunden ( $8.0 \pm 1.6$  s) appliziert. Die monophasischen Pulse induzierten einen Gewebestrom im primären motorischen Handareal, der von hinten nach vorne (posterior-anterior) etwa senkrecht zum Sulcus centralis verlief. Bei allen Probanden außer dem einen Linkshänder wurde der linke M1 stimuliert. Bei dem linkshändischen Probanden wurde entsprechend der rechte M1 stimuliert.

Zu Beginn jedes Experimentes wurde die beste Position zur Aktivierung des kontralateralen Musculus interosseus dorsalis I (engl. first dorsal interosseus, FDI) ermittelt. Dies wurde durch Verschieben der Spule in 0,5 cm Schritten um die angenommene M1-Hand erreicht (ca. 4-5 cm lateral und 1 cm rostral vom Vertex). Die Spulenposition, bei der ein leicht überschwelliger Einzelpuls ein maximal großes MEP auslöste, wurde mit einem Stift als „motor hot spot“ markiert und für die folgenden TMS-Interventionen des M1-Hand benutzt. Die durch die TMS evozierte elektrische Muskelantwort wurde als motorisch evoziertes Potential (MEP) mittels Oberflächenelektroden aufgezeichnet. Das registrierte MEP stellte ein Summenaktionspotential des FDI dar (Barker et al., 1985; Rossini et al., 1994). Aus drei Gründen entschieden wir uns für den kortikalen Stimulationsort, der den FDI-Muskel maximal erregt. Erstens wurde der FDI in allen vorangehenden Studien benutzt, bei denen der konditionierende Effekt von PMd rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit des ipsilateralen M1-Hand untersucht wurde (Baumer et al., 2003; Gerschlager et al., 2001; Münchau et al., 2002; Rizzo et al., 2004). Zweitens stellten sich die vom FDI-Muskel abgeleiteten MEP-Amplituden meistens größer oder

zumindest gleichgroß dar wie die MEP-Amplituden, die vom APB- (Abductor pollicis brevis) oder ADM- (Aductor digiti minimi) Muskel abgeleitet wurden. Drittens beinhaltete der Test zur Erfassung der durch die Interventionen induzierten Effekte auf motorische Funktionen vorwiegend eine Aktivität des FDI-Muskels.

Vor Beginn jeden Experimentes wurden mittels TMS folgende physiologische Messwerte bestimmt und schriftlich festgehalten:

- Kortikale Erregungsschwelle des rechten FDI Muskels im entspanntem Zustand (englisch: resting motor threshold, rMT) und unter leicht tonischer Vorinervation (englisch: active motor threshold aMT). Die tonische Vorinervation wurde als 10 - 15% der maximalen Kraft definiert. Die Probanden erhielten als Feedback ein akustisches Signal der elektromyographischen Aktivität (EMG), welches die Stärke der Kontraktion widerspiegelte. Die kortikale Erregungsschwelle des entspannten Muskels wurde definiert als minimale Intensität, die eine Muskelantwort von 50  $\mu$ V Amplitude, von Scheitel zu Scheitel gemessen, in 5 von 10 aufeinander folgenden Testreizen erzeugte (Groppa et al., 2010; Rossini 1994).
- Die Erregungsschwelle des kontrahierten Muskels wurde definiert als die minimale Intensität, die ein reproduzierbares MEP von 200 $\mu$ V im tonisch kontrahierten FDI Muskel in 5 von 10 aufeinander folgenden Testreizen erzeugte (Groppa et al., 2010; Rossini 1994).
- Vor Beginn des eigentlichen Experimentes wurde die Stimulationsintensität bestimmt, welche ein MEP mit einer mittleren Amplitude von 1 mV im entspannten (SI-1mV in Ruhe) oder leicht tonisch angespannten (SI-1mV aktiv) FDI-Muskel hervorrief.
- Zudem wurde die Stimulationsintensität bestimmt, welche eine postexzitatorische Innervationsstille von mindestens 100 ms (SI-100ms) erzeugte. Die postexzitatorische Innervationsstille ist eine Zeitspanne von elektromyografischer Stille, die durch einen transkraniellen Stimulus des tonisch aktivierten Zielmuskels erzeugt werden kann (Chen et al., 1999).

Es wurden in allen Experimenten monophasische Impulse verabreicht, lediglich bei rTMS des prämotorischen Kortex wurden biphasische Impulse mit 90% der individuellen Erregungsschwelle in Ruhe appliziert.

Die oberflächliche elektromyographische Aktivität des rechten M. interosseus dorsalis I wurde kontinuierlich mittels hoch verstärktem EMG (50 $\mu$ V/DIV) überwacht. Ein akustisches Feedback half den Probanden den Muskel komplett zu entspannen oder ein bestimmtes Level an tonischer Kontraktion aufrecht zu halten.

Kontaktbeschichtete Oberflächenelektroden (Ag-Ag-Cl-Elektroden) wurden auf Muskelbauch und Sehnenansatz des rechten FDI-, APB und ADM angebracht. Die EMG-Signale wurden verstärkt (x1000), mittels Bandpass Filters gefiltert und mit einer Frequenz von 5 kHz mittels eines analog-digital Wandlers digitalisiert und auf der Festplatte eines PCs zur späteren Auswertung gespeichert (CED 1401 Interface und Signal-Software, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Der Hochpassfilter wurde auf 80 Hz eingestellt und der Tiefpassfilter auf 2 kHz.

Die MEPs wurden nach dem Experiment einzeln von Scheitelpunkt- zu Scheitelpunkt ausgemessen und die Mittelwerte der MEPs in Ruhe und unter Kontraktion für jeden Messblock errechnet (Nu Cursor software, Sobell Research Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College of London, UK). An den am kontrahierten Muskel aufgezeichneten EMG-Antworten wurde zusätzlich zum MEP die Dauer der postexzitatorische Innervationsstille ausgemessen.

### 2.2.2 Durchführung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation des prämotorischen Kortex

Die rTMS des prämotorischen Kortex wurde nach dem von Rizzo et al., 2003 publizierten Protokoll durchgeführt. Der dorsale prämotorische Kortex wurde 2,5 cm rostral des Motor Hot Spot des M1 gereizt. Benutzt wurde dieselbe acht-förmige Spule „MC-B70“ und derselbe MagPro 100-Stimulator (Medtronic neuromuscular), der auch für die Messung der MEPs von M1-Hand verwendet wurde. Die Spule wurde tangential mit dem Griff nach 45° posterolateral an den Kopf gehalten. Es wurden 1500 biphasische Stimuli mit einer Pulsweite von ungefähr 280 ms und einer niedrigen Stimulationsintensität (90% von aMT über M1) appliziert.

Jeder Proband nahm an den zwei experimentellen Sitzungen des Hauptexperiments teil. Sieben Probanden nahmen an 4 Kontrollexperimenten teil

(s. Kapitel 3.2.3), von denen vier auch am Hauptexperiment teilgenommen hatten. Zwischen den Sitzungen lag mindestens eine Woche Abstand. In einer Sitzung des Hauptexperiments (Sitzung A) sowie einer Sitzung des Kontroll-experiments (Sitzung E) wurden 1500 Stimuli einer kontinuierlichen, niederfrequenten 1 Hz rTMS in zwei Serien zu 750 Stimuli gegeben. Zwischen den Serien wurde die rTMS für eine Minute unterbrochen.

In Sitzung B des Hauptexperiments und Sitzung F des Kontroll-experiments wurde eine hochfrequente 5 Hz rTMS bestehend aus 1500 Stimuli in fünf Reizserien zu 300 Stimuli appliziert.

### 2.2.3 Durchführung der Paarig assoziierten Stimulation (PAS)

Die PAS wurde nach dem von Ziemann et al. 2004 publizierten Protokoll durchgeführt. 200 paarige Stimuli wurden mit einer Frequenz von 0,25 Hz über dem rechten N. Medianus und dem linken M1 appliziert. Jedes Stimulationspaar bestand aus einem konditionierenden elektrischen Stimulus des rechten N. Medianus und einem weiteren Stimulus des linken M1 Hand. Der rechte N. Medianus wurde proximal der Handwurzel mit der dreifachen sensorischen Schwelle elektrisch gereizt. Der Stimulus hatte eine Rechteckform und die Reizdauer betrug 1ms. Die Stimulationsintensität des TMS-Pulses entsprach SI1mV in Ruhe.

Zur peripheren elektrischen Stimulation des N. medianus dienten an der zur TMS kontralateral gelegenen Hand angefeuchtete, mithilfe eines Klettverschlussverbandes befestigte Elektroden. Die Kathode befand sich proximal.

Das ISI zwischen der peripheren und der transkraniellen Stimulation war individuell angepasst an die im Vorfeld bestimmte Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus (N20 Gipfel von SSEP). Die mittlere Latenz der N20 aller Probanden betrug 19,8 ms.

In Sitzung A des Hauptexperiments und Sitzung C des Kontroll-experiments wurde eine PAS mit einem ISI benutzt, die 5 ms kürzer war als die individuelle N20 Latenzzeit ( $PAS_{N20-5ms}$ ). In Sitzung B des Hauptexperiments und Sitzung D des

Kontrollexperiments eine PAS, die 2 ms länger war als die individuelle N20 Latenzzeit ( $PAS_{N20+2ms}$ ).

## 2.2.4 Finger-Tippaufgabe

Das Erfassen feinmotorischer Funktionen fand mit Hilfe einer kinematischen Messung statt. Diese Aufgabe wurde an jeden TMS-Messblock angeschlossen. Hierbei wurde mit einem speziellen Tippkästchen die Anzahl der Betätigungen zweier Knöpfe, die sich in einem Abstand von 3 cm zueinander befanden, mit dem Zeigefinger, der untersuchten Hand aufgezeichnet. Die Probanden drückten mit auf dem Board fixiertem Handgelenk so schnell wie möglich mit dem Zeigefinger abwechselnd die zwei Knöpfe. Nach einigen Sekunden Einübungszeit führten wir zwei Messungen von 15 Sekunden Dauer durch. Der Mittelwert der Anzahl der Knopfbetätigungen wurde als Maß für die motorische Funktion gewertet, somit konnten wir die Veränderung der willkürlichen motorischen Aktivität während des Verlaufs des Experiments vergleichen.

## 2.3 Das Protokoll des Experiments

### 2.3.1 Das Hauptexperiment

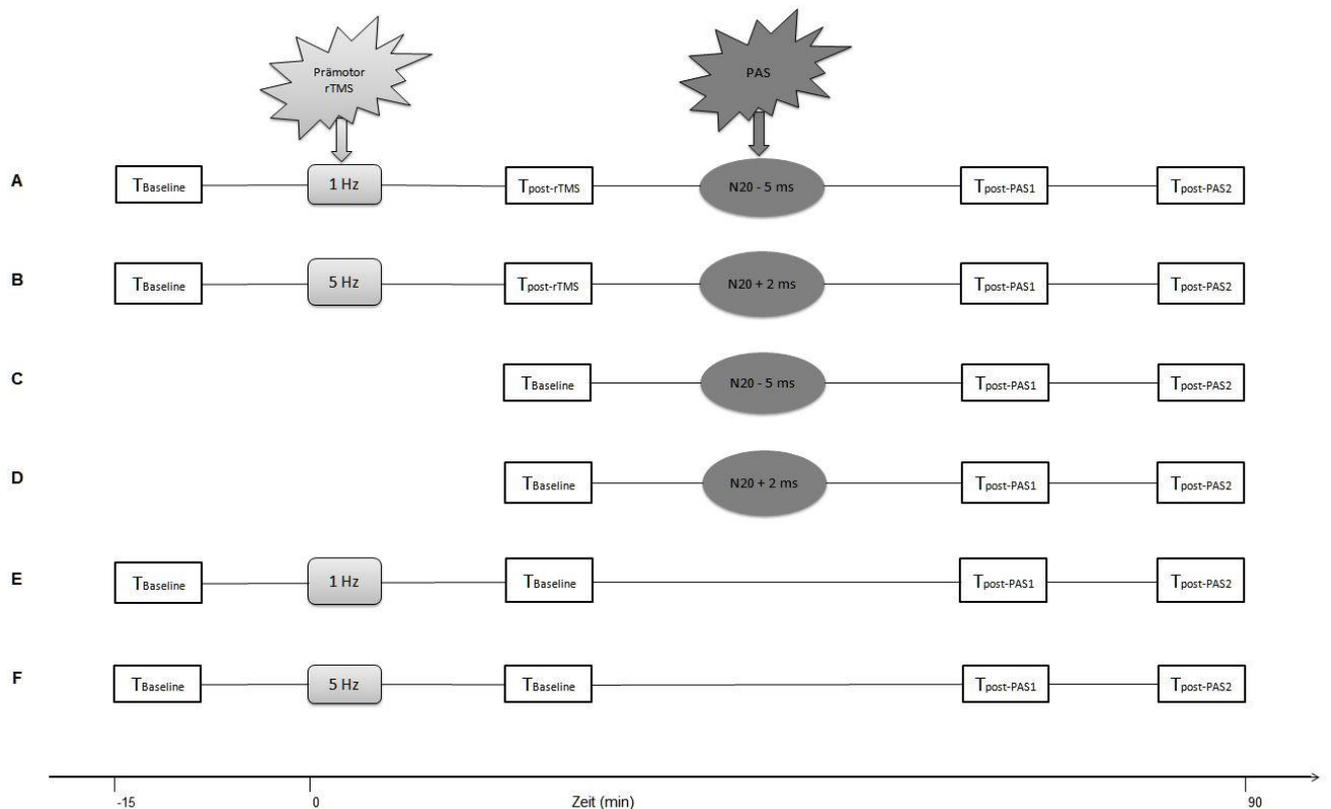
Das Hauptexperiment bestand aus zwei experimentellen Sitzungen, die im Folgenden als Sitzung A und Sitzung B bezeichnet werden. Die beiden Interventionen unterschieden sich durch die unterschiedliche Frequenz der rTMS bzw. unterschiedliches Interstimulusintervall der PAS voneinander. Ansonsten waren Sitzung A und B im Ablauf identisch.

Das Experiment war wie folgt aufgebaut: Es wurden vier Messblöcke durchgeführt, in denen jeweils 40 MEP in entspanntem Zustand (SI-1mV in Ruhe) und 40 MEP unter tonischer Vorinnervation (15% der maximalen Kraft) des FDI-Muskels gemessen wurden. Von den 40 MEP unter tonischer Vorinnervation wurden 20 MEP mit der Stimulationsintensität der vorher bestimmten aktiven 1mV Schwelle gemessen (SI-1mV unter Vorinnervation), die übrigen 20 mit der Stimulationsintensität der aktiven 100 ms Schwelle (SI-100ms).

Nach dem ersten Messblock, der Basismessung, folgte eine rTMS Intervention. Daran wurde ein Messblock zur Zwischenmessung angeschlossen. Darauf folgte eine PAS Intervention. Das Experiment wurde mit zwei weiteren Messblöcken, den Endmessungen 1 und 2, beendet.

An jeden Messblock schloss sich eine kinematische Messung an: das Tippen mit dem Zeigefinger der untersuchten Hand.

- Basismessung (40 MEP Ruhe; 20 MEP aktiv 1 mV; 20 MEP aktiv PIS 100ms) und Tippen
- Intervention mit rTMS
- Zwischenmessung (40 MEP in Ruhe mit SI-1mV in Ruhe; 20 MEP aktiv mit SI-1mV unter Vorinnervation) 1 mV; 20 MEP aktiv mit SI-100ms) und Tippen
- Intervention mit PAS
- Endmessung 1 (40 MEP in Ruhe mit SI-1mV in Ruhe; 20 MEP aktiv mit SI-1mV unter Vorinnervation) 1 mV; 20 MEP aktiv mit SI-100ms) und Tippen
- Endmessung 2 (40 MEP in Ruhe mit SI-1mV in Ruhe; 20 MEP aktiv mit SI-1mV unter Vorinnervation) 1 mV; 20 MEP aktiv mit SI-100ms) und Tippen



**Abbildung 2:** Übersicht des Versuchsplans: Zehn Probanden nahmen am Hauptexperiment (Sitzung A und B) teil. Hierbei wurde zunächst eine rTMS des prämotorischen Kortex appliziert, gefolgt von einer PAS. Sieben Probanden wurden in Kontrollexperimenten (Sitzungen C-F) weiter untersucht. In den Sitzungen C und D wurden die Effekte der alleinigen PAS (PAS<sub>N20\_5ms</sub> und PAS<sub>N20\_2ms</sub>) untersucht. In den Sitzungen E und F dagegen die Effekte der rTMS (1Hz und 5Hz).

In Experiment A (1Hz rTMS und PAS<sub>N20-5</sub>) und Experiment B (5Hz rTMS und PAS<sub>N20+2</sub>) erwarteten wir, dass diese Kombinationen die homöostatischen Mechanismen aufzeigen würden. Die Reihenfolge, in der die Probanden an den Experimenten A und B teilnahmen, wurde zwischen den Versuchsteilnehmern ausbalanciert und wurde den Probanden nicht mitgeteilt. Zwischen den Experimenten lag ein Mindestabstand von einer Woche, um spill-over Effekte zu vermeiden (Baumer et al., 2003). In jedem Experiment wurden jeweils zwei Spulen verwendet, eine für die Aufzeichnungen der Messungen und eine für die Durchführung der Interventionen. Der Grund hierfür war, dass die Spule bei Stimulation mit höherer Intensität schnell überhitzte. Um die Versuchsbedingungen konstant zu halten, wurde der Spulenwechsel in dieser Form immer beibehalten.

## 2.3.2 Das Kontrollexperiment

Sieben Probanden (mittleres Alter  $33 \pm 3,19$ ), die bereits am Hauptexperiment teilgenommen hatten, nahmen an zwei weiteren Sitzungen teil, in denen PAS- $N_{20-5ms}$  (Sitzung C) und PAS $N_{20+2ms}$  (Sitzung D) ohne vorherige Präkonditionierung des linken Pmd durch rTMS appliziert wurde. Wir führten diese Experimente durch, um die Veränderungen der MEP-Amplituden, induziert durch ein alleiniges PAS-Protokoll, im Zeitverlauf darzustellen. Der Zeitpunkt der postinterventionellen Messungen der MEPs wurde äquivalent zum Hauptexperiment gewählt.

Außerdem wurde an sieben Probanden (mittleres Alter  $30J \pm 2,25J$ ) die Effekte von 1Hz rTMS oder 5Hz rTMS des linken Pmd ohne eine darauffolgende PAS des linken M1-Hand durchgeführt (Sitzung E und F). Vier der sieben Probanden hatten auch am Hauptexperiment teilgenommen. Der Zeitpunkt der postinterventionellen Messungen der MEPs wurde auch hier äquivalent zum Hauptexperiment gewählt.

## 2.4 Auswertung der Daten

### 2.4.1 Die Erfassung der zu analysierenden Parameter

Folgende elektrophysiologischen Daten wurden im Anschluss an die Aufzeichnung mit dem Programm Signal-Averager (Cambridge Electronic Design, Großbritannien) ausgewertet:

Für alle vier Messblöcke der Experimente wurden die Peak-to-peak-Amplituden der jeweils 80 MEP für den APB-Muskel, den FDI-Muskel und den Muskel ADM in mV erfasst und die Mittelwerte und Standardfehler ausgerechnet.

Außerdem wurden in den 40 MEP unter tonischer Vorinnervation aller vier Messblöcke die Länge der postexzitatorischen Innervationsstille für den APB- und FDI-Muskel in ms bestimmt und die Mittelwerte und Standardfehler ausgerechnet. Für den ADM wurde keine Länge der postexzitatorischen Innervationsstille bestimmt, da der ADM-Muskel von der Vorinnervationsaufgabe nicht betroffen war und somit auch keine postexzitatorische Innervationsstille in Erscheinung traten.

## 2.4.2 Die statistische Auswertung

Die statistische Analyse konzentrierte sich primär auf die Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit induziert durch die Interventionen der Experimente. Diese wurden mit einer drei-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) für MEP in Ruhe und in Aktivität getestet. Die nicht-normalisierte mittlere MEP-Amplitude der entspannten Handmuskeln wurde als abhängige Variable definiert.

Für das Hauptexperiment (Sitzung A und B) beinhaltete das ANOVA-Modell die Faktoren INTERVENTION (zwei Interventionen: prämotorische 1Hz rTMS gefolgt von PAS<sub>N20-5ms</sub> und prämotorische 5Hz rTMS gefolgt von PAS<sub>N20+2ms</sub>), MUSKEL (Drei Muskel: APB-, FDI-, ADM-Muskel), und MESSZEITPUNKT (vier Messungen: T-Basis, T-rTMS, T-PAS1, T-PAS2).

Dasselbe ANOVA-Modell wurde angewendet, um Veränderungen der nicht-normalisierten MEP-Amplituden des Kontroll-Experiments (Sitzung C-F) zu analysieren. Die drei-faktorielle ANOVA schloss die Faktoren INTERVENTION (zwei Interventionen: 1 Hz PMD rTMS vs. 5 Hz PMD rTMS und PAS<sub>N20-5ms</sub> vs. PAS<sub>N20+2ms</sub>), MUSKEL (drei Muskel: APB-, FDI-, ADM-Muskel), und MESSZEITPUNKT (drei oder vier Messzeitpunkte, entsprechend: T-Basis, T-rTMS1, T-rTMS2, T-rTMS3 oder T-Basis, T-PAS1, T-PAS2) ein. Bei einem signifikanten Effekt des Faktors MUSKEL in der drei-faktoriellen ANOVA wurden zweifaktorielle Follow-up ANOVAS für jeden Muskel einzeln berechnet mit den Faktoren INTERVENTION und ZEIT.

Die Dauer der postexzitorischen Interventionsstille und die mittlere Tipp-Frequenz des rechten Zeigefingers während der Abduktion-Adduktion-Tipp-Aufgabe wurden als sekundäre Messvariablen festgelegt. Die Dauer der postexzitorischen Interventionsstille im tonisch kontrahierten FDI-Muskel zeigt die Erregbarkeit kortikaler (wahrscheinlich GABA-erger) Interneurone (Siebner et al., 1998; Werhahnet al., 1999). Die mittlere Tipp-Frequenz wurde genutzt, um motorische Funktionen einzuschätzen.

Separate zwei-faktorielle ANOVAS mit Messwiederholung mit den Faktoren INTERVENTION (zwei Interventionen: PMD 1 Hz rTMS gefolgt von PAS<sub>N20-5ms</sub> und PMD 5 Hz rTMS gefolgt von PAS<sub>N20+2ms</sub>) und MESSZEITPUNKT (vier

Messzeitpunkte: T-Basis, T-rTMS, T-PAS1, T-PAS2) wurden für jede Messung durchgeführt.

Die Huynh–Feldt-Methode wurde benutzt um die nicht-Sphärizität in allen ANOVAS zu korrigieren. Abhängig vom signifikanten P-Wert führten wir post hoc gepaarte t-Tests durch, um die Unterschiede zwischen experimentellen Bedingungen zu charakterisieren, die signifikante Haupteffekte oder Interaktionen der ANOVA erzeugten.

Wir führten außerdem eine lineare Regressionsanalyse durch, um zu untersuchen, ob die individuellen durch PMd-rTMS induzierten Veränderungen der MEP-Amplitude des entspannten FDI-Muskels individuelle Veränderungen der MEP-Amplitude nach der folgenden PAS voraussagten. Der gepaarte Studentsche t-Test wurde benutzt, um die Unterschiede der Baseline von Stimulusintensität, MT, MEP-Amplitude, Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille und Tipp-Frequenz zwischen Sitzung A und B zu untersuchen. In allen Analysen wurde  $P=0,05$  als Signifikanzniveau festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Hauptexperiment

Ein Proband musste aus der Studie ausgeschlossen werden, weil er während eines Experiments einen Krampfanfall erlitt. Es gab keine vorhergehenden Krampfanfälle oder Fieberkrämpfe in der Anamnese des Probanden. Auch die Familienanamnese war negativ für Epilepsie. Eine weiterführende neurologische Diagnostik ergab keinerlei pathologische Ergebnisse. Der Vorfall wurde der Ethik-Kommission gemeldet. In die Analyse gingen die Ergebnisse der übrigen zehn Probanden ein.

Die Stimulationsintensität wurde zu Beginn jeder Sitzung an der kortikalen motorischen Reizschwelle des FDI Muskel angepasst und innerhalb einer Sitzung verwendet. Die Stimulationsintensitäten der Sitzung A und B wurden mittels gepaarten Student t-Test verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der verwendeten Stimulationsintensitäten. Die Gruppenwerte der kortikalen motorischen Reizschwelle und der Stimulationsintensitäten sind in Tabelle 1 aufgelistet.

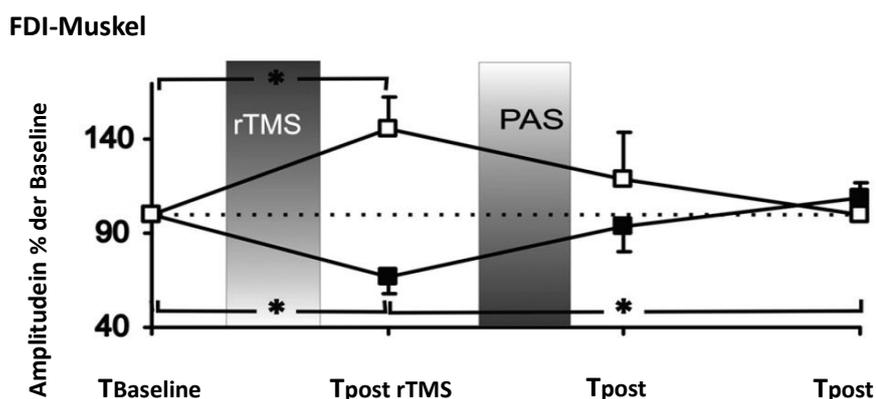
	Sitzung A	Sitzung B	P-Wert (t-Test)
<b>rMT</b>	41,8 ± 2,4	40,8 ± 2,1	0,348
<b>aMT</b>	34,6 ± 2,6	32,4 ± 1,6	0,254
<b>SI 1mV Ruhe</b>	47,6 ± 3,1	48,3 ± 2,9	0,621
<b>SI 1mV Aktiv</b>	41,6 ± 3,3	39,9 ± 2,7	0,175
<b>SI CSP 100ms</b>	45,6 ± 3,5	44,9 ± 3,4	0,741
<b>SI prämotorisch.</b>	32,3 ± 2,8	31,2 ± 1,8	0,534

**Tabelle 1:** Motorische Schwellen und Stimulationsintensitäten der TMS der Sitzungen A und B angegeben als Prozentsatz der maximalen Stimulationsleistung des TMS-Stimulators. Die Werte bezeichnen Mittelwerte ± Standardabweichung dar.

### 3.1.1 Änderung der mittleren MEP-Ruheamplitude des FDI Muskels

In Sitzung A zeigte sich für den FDI Muskel ein Abfall der mittleren MEP-Ruheamplitude nach der hemmenden 1Hz-rTMS des PMd von 1,36 mV ( $\pm 0,16$ ) auf 0,84 mV ( $\pm 0,09$ ). Die nachfolgende, normalerweise ebenfalls hemmende PAS<sub>N20-5</sub> führte zu einem Anstieg der mittleren MEP-Amplitude des entspannten FDI Muskels auf 1,2 mV ( $\pm 0,15$ ), der im letzten Messblock auf 1,42 mV ( $\pm 0,15$ ) zunahm.

In der Sitzung B kam es nach der faszilitierenden 5Hz rTMS des PMd zu einem Anstieg der MEP-Ruheamplitude von 1,14 mV ( $\pm 0,09$ ) auf 1,66 mV ( $\pm 0,21$ ). Nach der darauffolgenden ebenfalls faszilitierenden PAS<sub>N20+2</sub> zeigte sich ein Abfall der MEP-Ruheamplitude auf 1,31 mV ( $\pm 0,26$ ), der sich im letzten Messblock auf 1,08 mV ( $\pm 0,17$ ) verstärkte (Siehe Abb.3).



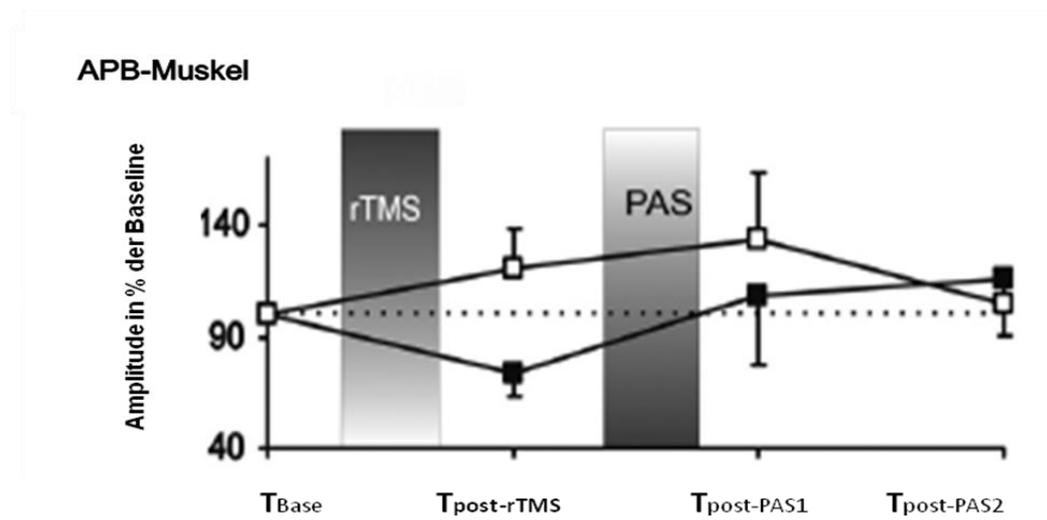
**Abbildung 3:** Mittlere MEP-Ruheamplitude des FDI Muskels dargestellt als prozentuale Änderung der Ausgangsmessung. Die Sitzung A (1Hz rTMS des PMd gefolgt von eine PAS<sub>N20-5</sub>) ist durch schwarze und die Sitzung B (5Hz rTMS des PMd gefolgt von einer PAS<sub>N20+2</sub>) durch weiße Quadrate dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Die Sternchen weisen auf signifikante Unterschiede der nicht-normalisierten MEP- Amplituden hin, die post hoc durch den Studentischen gepaarten T-Test analysiert wurden (\*P < 0,05; \*\*P < 0,01).

### 3.1.2 Änderung der mittleren MEP-Ruheamplitude des APB Muskels

In der Sitzung A reduzierte sich die mittlere MEP-Ruheamplitude nach der hemmenden 1Hz-rTMS des PMd von 1,10mV ( $\pm 0,19$ ) auf 0,85 mV ( $\pm 0,22$ ). Nach der zweiten Intervention, der ebenfalls hemmenden PAS-N20-5, zeigte sich ein

Anstieg der mittleren Amplitude der Ruhe MEPs auf 0,96 mV ( $\pm 0,18$ ), der sich im letzten Messblock einige Minuten später auf 1,12 mV ( $\pm 0,20$ ) verstärkte.

In der Sitzung B führte eine faszilitierende 5Hz-rTMS des PMd zu einem Anstieg der mittleren MEP-Ruheamplitude des APB-Muskels von 1,09 mV ( $\pm 0,16$ ) auf 1,13 mV ( $\pm 0,12$ ). Die darauffolgende, normalerweise faszilitierende PAS<sub>N20+2</sub> verursachte einen leichte Abnahme der MEP-Ruheamplitude auf 1,11 mV ( $\pm 0,15$ ), welche sich im letzten Messblock auf 1,01 mV ( $\pm 0,15$ ) weiter verstärkte (Siehe Abb.4).



**Abbildung 4:** Mittlere MEP-Ruheamplitude des APB Muskels dargestellt als prozentuale Änderung der Ausgangsmessung. Die Sitzung A (1Hz rTMS des PMd gefolgt von eine PAS<sub>N20-5</sub>) ist durch schwarze und die Sitzung B (5Hz rTMS des linken PMd gefolgt von einer PAS<sub>N20+2</sub>) durch weiße Quadrate dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Die Sternchen weisen auf signifikante Unterschiede der nicht-normalisierten MEP- Amplituden hin, die post hoc durch den Studentischen gepaarten T-Test analysiert wurden (\*P < 0,05; \*\*P < 0,01).

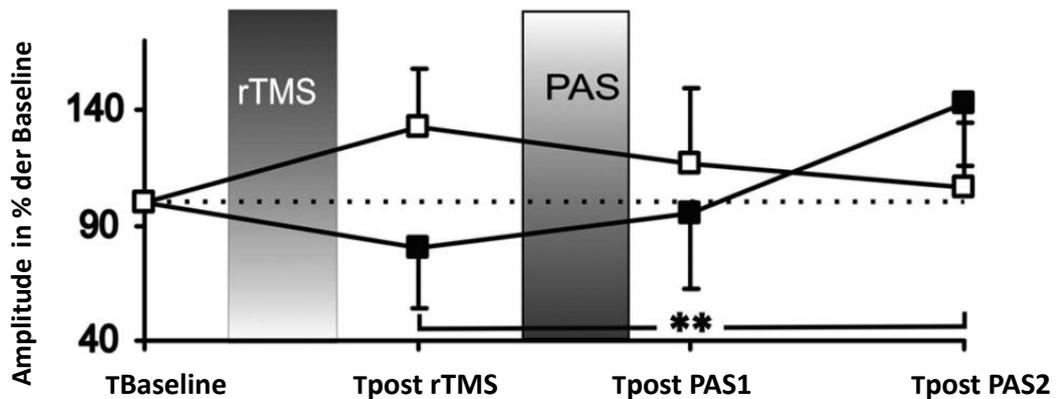
### 3.1.3 Änderung der mittleren MEP-Ruheamplitude des ADM Muskels

Die Absolutwerte des ruhenden ADM-Muskels zeigten folgende Ergebnisse: In der Sitzung A fiel die mittlere MEP-Ruheamplitude nach der hemmenden 1Hz-rTMS des PMd von 0,60 mV ( $\pm 0,01$ ) auf 0,46 mV ( $\pm 0,11$ ). Nach der zweiten Intervention, der ebenfalls hemmenden PAS<sub>N20-5</sub>, zeigte sich ein Anstieg in der MEP-

Ruheamplitude auf 0,57 mV ( $\pm 0,17$ ), der sich im letzten Messblock einige Minuten später auf 0,82 mV ( $\pm 0,18$ ) verstärkte.

In Sitzung B führte die faszilitierende 5Hz-rTMS des PMd im ADM-Muskel zu einem Anstieg der mittleren MEP-Amplitude der MEPs in Ruhe von 0,74 mV ( $\pm 0,19$ ) auf 0,78 mV ( $\pm 0,21$ ). Die darauffolgende, ebenfalls faszilitierende PAS-N<sub>20+2</sub> bewirkte einen leichten Abfall der MEP-Amplitude auf 0,67 mV ( $\pm 0,19$ ), der sich im letzten Messblock auf 0,57 mV ( $\pm 0,15$ ) verstärkte (Siehe Abb.5).

### ADM-Muskel



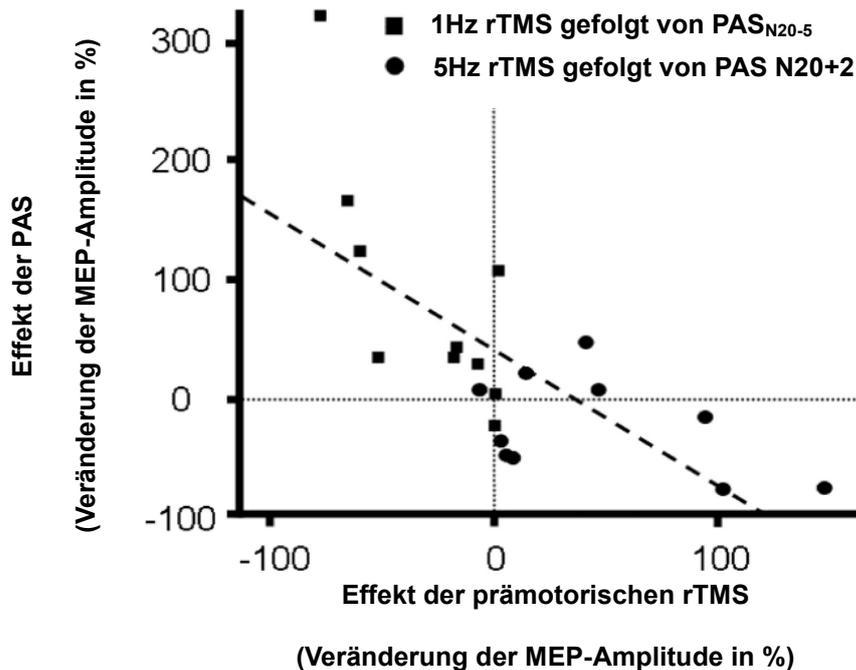
**Abbildung 5:** Mittlere MEP-Ruheamplitude des ADM Muskels dargestellt als prozentuale Änderung der Ausgangsmessung. Die Sitzung A (1Hz rTMS des PMd gefolgt von eine PAS<sub>N20-5</sub>) ist durch schwarze und die Sitzung B (5Hz rTMS des PMd gefolgt von einer PAS<sub>N20+2</sub>) durch weiße Quadrate dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Die Sternchen weisen auf signifikante Unterschiede der nicht-normalisierten MEP- Amplituden hin, die post hoc durch den Studentischen gepaarten T-Test analysiert wurden (\*P < 0,05; \*\*P < 0,01).

Die dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen zeigte einen Haupteffekt beim Faktor MUSKEL [F (2.0,18.0) = 6.28, p = 0.022], aber keinen Haupteffekt bei den Faktoren INTERVENTION oder ZEIT. Der Haupteffekt beim Faktor MUSKEL wurde erzeugt durch kleinere MEP-Ruheamplituden des ADM-Muskels in Relation zu den MEP-Ruheamplituden der FDI und APB Muskel. Die Interaktion zwischen den Faktoren INTERVENTION und ZEIT zeigten unterschiedliche Effekte der in Sitzung A und B angewendeten Interventionen auf die mittlere MEP-Amplitude in Ruhe [F(3.0,27) = 3.96, p = 0.018].

In Übereinstimmung mit Rizzo et al. (2004), welche die rTMS über dem M1 verabreichten, nahmen die mittleren MEP-Amplituden des rechten FDI in Ruhe nach der 1Hz-rTMS des linken PMd im Vergleich zur Ausgangsmessung in Sitzung A ab ( $T_9 = -2.65$ ;  $p = 0.026$ ), während die prämotorische 5Hz-rTMS einen Anstieg der MEP Amplitude in Sitzung B induzierte ( $T_9 = 2.768$ ,  $p = 0.022$ ). Die mittleren Amplituden des FDI nach der prämotorischen 1Hz-rTMS waren signifikant kleiner als nach der prämotorischen 5Hz rTMS (mittlere Amplituden  $T_{\text{post-rTMS}}$  Sitzung A versus Sitzung B:  $T_9 = -3.06$ ,  $p = 0.014$ ).

Eine anschließende PAS-Intervention, welche normalerweise eine gleichgerichtete MEP-Veränderung wie die prämotorische rTMS hervorrufen sollte, induzierte einen Effekt in die gegenläufige Richtung und invertierte somit den durch prämotorische rTMS induzierte Veränderung der Erregbarkeit. In Sitzung A erzeugte  $\text{PAS}_{\text{N20-5ms}}$ , die üblicherweise die kortikospinale Erregbarkeit hemmt (Wolters et al., 2003, Ziemann et al., 2004), eine Faszilitierung der mittleren MEP-Amplitude, wenn sie nach „hemmender“ prämotorischer 1Hz-rTMS gegeben wurde ( $T_9 = 3,182$ ;  $p = 0.011$ ). In Sitzung B erzeugte eine „faszilitierende“  $\text{PAS}_{\text{N20+2ms}}$  welche typischerweise zu einem Anstieg der mittleren MEP-Ruheamplituden führt (Stefan et al., 2000, Wolters et al., 2003, Ziemann et al., 2004), einen Abfall der MEP-Amplituden des FDI in Ruhe, wenn sie nach 5Hz rTMS des linken PMd gegeben wurde ( $T_9 = -1.9$ ;  $p = 0.09$ ). Der paarweise Vergleich der MEP-Messungen nach PAS ergab keine Unterschiede der MEP-Amplituden zwischen Bedingung A und B ( $T_{\text{post-PAS1}}$ :  $T_9 = -0.42$ ;  $p = 0.682$ ;  $T_{\text{post-PAS2}}$ :  $T_9 = 1.41$ ;  $p = 0.193$ ).

Eine zusätzliche Regressionsanalyse (Siehe Abb. 6) erbrachte ein weiteres Indiz dafür, dass eine prämotorische konditionierende rTMS BCM-ähnliche homöostatische Mechanismen des linken  $\text{M1}_{\text{HAND}}$  auslöst. Es zeigt sich, dass das Ausmaß der Umkehrung des „normalen“ PAS-Effekts mit der Stärke der durch prämotorische rTMS induzierten Verschiebung der kortikospinalen Erregbarkeit zunahm. Das Poolen der Daten von Bedingung A und B zeigte einen negativen linearen Zusammenhang zwischen prämotorischer rTMS und den konditionierenden Effekten der anschließenden PAS auf die mittlere Amplitude des FDI in Ruhe (Beta = - 0.701;  $T = -4.741$ ;  $p = 0.001$ ).



**Abbildung 6:** Die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude des entspannten FDI-Muskels nach PMD rTMS (x-Achse) sind gegen die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude durch die folgende PAS (y-Achse) aufgetragen. Der konditionierende Effekt der PMD rTMS sagt die Richtung und Stärke des PAS-Effekts voraus. Die gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade dar. Diese zeigt einen negativen linearen Zusammenhang zwischen PMD rTMS und der folgenden PAS Effekt auf die mittlere MEP-Amplitude des entspannten FDI-Muskels. (Beta = -0.701; T = 4.741; p = 0.001;  $r^2 = 0.492$ ). Die Quadrate zeigen die relative Veränderung der MEPs in Sitzung A (PMD 1 Hz rTMS und darauffolgende PAS<sub>N20-5ms</sub>). Die Kreise zeigen die relativen Veränderungen der MEPs in Sitzung B (PMD 5 Hz rTMS und darauffolgende PAS<sub>N20+2ms</sub>).

Die initiale, durch prämotorische rTMS induzierte Änderung der MEP-Amplitude erklärt ungefähr 50% der Varianz der durch die anschließende PAS ausgelösten MEP-Amplitudenveränderungen ( $R^2 = 0.492$ ). Die Expression des Musters der homöostatischen Antwort, ausgelöst durch die aufeinander folgende Applikation von zwei „LTP“-induzierenden (z.B. prämotorische 5Hz-rTMS gefolgt von PAS<sub>N20+2ms</sub>) oder zwei „LTD“-induzierenden Protokollen (z.B. prämotorische 1Hz-rTMS gefolgt von PAS<sub>N20-5ms</sub>), zeigte muskelspezifische Unterschiede. Darauf wies die dreifaktorielle ANOVA hin, indem sie eine Interaktion zwischen INTERVENTION, MUSKEL und ZEIT ( $F_{6.0; 54.0} = 3.15$ ; p = 0.01) zeigte. Um diesen Unterschied genauer zu untersuchen, berechneten wir separate zweifaktorielle ANOVAs für jeden Muskel.

	Sitzung A (1Hz rTMS PMd/PAS N20-5)			Sitzung B (5Hz rTMS Pmd/PAS N20+2)		
	FDI	APB	ADM	FDI	APB	ADM
MEP-Amplitude Tbaseline	1,36 ± 0,16	1,09 ± 0,19	0,60 ± 0,10	1,15 ± 0,09	1,08 ± 0,16	0,74 ± 0,19
MEP-Amplitude Tpost-rTMS	0,84 ± 0,10	0,85 ± 0,22	0,46 ± 0,11	1,66 ± 0,21	1,12 ± 0,12	0,78 ± 0,21
MEP-Amplitude Tpost-PAS1	1,21 ± 0,15	0,92 ± 0,18	0,59 ± 0,17	1,31 ± 0,26	1,10 ± 0,15	0,67 ± 0,19
MEP-Amplitude Tpost-PAS2	1,42 ± 0,15	1,12 ± 0,20	0,83 ± 0,18	1,09 ± 0,17	1,00 ± 0,15	0,57 ± 0,15
T-test (Tbaseline vs. Tpost rTMS)	T = 2,65 P = 0,026	T = 2,01 P = 0,076	T = 1,96 P = 0,082	T = -2,77 P = 0,022	T = -0,22 P = 0,83	T = -0,27 P = 0,794
T-test (Tpost rTMS vs. Tpost-PAS2)	T = -3,182 P = 0,011	T = -1,68 P = 0,172	T = -4,05 P = 0,003	T = 1,90 P = 0,09	T = 0,65 P = 0,53	T = 1,86 P = 0,096
T-test (Tbaseline vs. Tpost-PAS2)	T = -0,410 P = 0,691	T = -0,27 P = 0,796	T = -2,14 P = 0,061	T = 0,31 P = 0,766	T = 0,608 P = 0,558	T = 1,305 P = 0,224

**Tabelle 2:** Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die mittlere MEP-Amplitude wurde vor (Tbaseline) und nach PMD rTMS (Tpost-rTMS), sowie zweimal nach PAS (Tpost-PAS1, Tpost-PAS2) ermittelt. Der untere Teil der Tabelle fasst die Ergebnisse des paarweisen Vergleichs (Studentischer t-test) zusammen. Es werden jeweils zwei Messungen gegenübergestellt (Tbaseline vs. Tpost-rTMS, Tpost-rTMS vs. Tpost-PAS2, Tbaseline vs. Tpost-PAS2).

Weiterführende ANOVAs zeigten eine Interaktion zwischen INTERVENTION und ZEIT für die mittleren MEP-Amplituden des FDI Muskels in Ruhe [ $F(3.0,27) = 5.20$ ,  $p = 0.006$ ] und des ADMs in Ruhe [ $F(3.0,27) = 5.38$ ,  $p = 0.005$ ]. Keine Interaktion zwischen INTERVENTION und ZEIT zeigte sich für den APB Muskel [ $F(3.0,27) = 0.89$ ,  $p = 0.46$ ]. Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, dass ein konsistentes homöostatisches Antwortmuster in den durch den N. ulnaris innervierten, entspannten FDI und ADM Muskeln erzeugt wurde, nicht aber im APB-Muskel, der durch den N. medianus innerviert wird.

Die rTMS des linken PMd gefolgt von einer PAS hatte keinen Einfluss auf die MEP-Amplituden des aktivierten Muskels. Die drei-faktorielle ANOVA zeigte lediglich unspezifische faszilitierende Veränderungen der MEPs während der Messungen [TIME:  $F(3.27,4.82) p = 0.008$ ], eine Interaktion zwischen INTERVENTION, MUSKEL und ZEIT zeigte sich jedoch nicht. Weder PMd rTMS noch PAS bewirkten eine Veränderung der Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille im tonisch kontrahierten FDI-Muskel. Die zwei-faktorielle ANOVA mit Messwiederholungen zeigte keinen Haupteffekt von INTERVENTION oder ZEIT und keine Interaktion zwischen den zwei Faktoren.

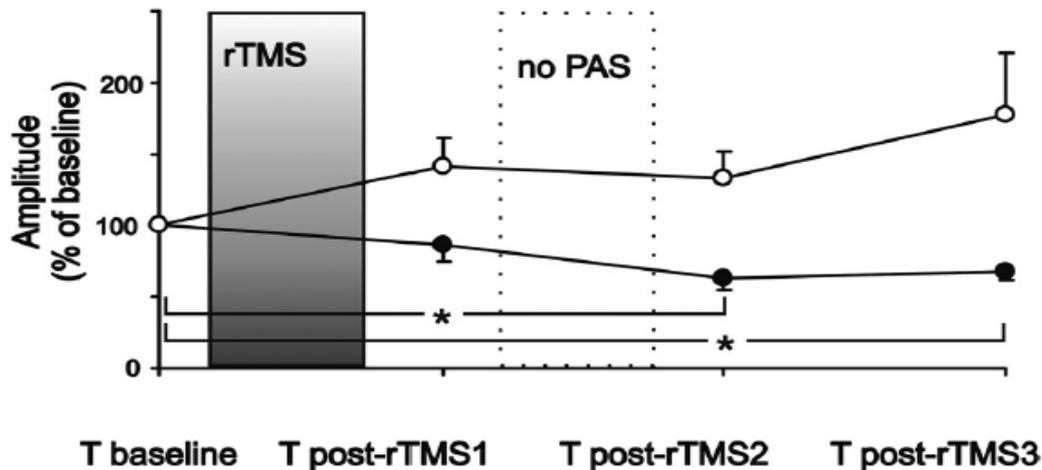
	Sitzung A (1Hz rTMS PMd/PAS N20-5)			Sitzung B (5Hz rTMS Pmd/PAS N20+2)		
	MEP Aktiv	CSP	Tipp-Frequenz	MEP Aktiv	CSP	Tipp-Frequenz
Tbaseline	1,81 ± 0,31	128,41 ± 6,03	65,9 ± 2,5	1,50 ± 0,09	108,84 ± 5,55	67,9 ± 2,1
Tpost-rTMS	1,43 ± 0,30	120,79 ± 8,93	70,3 ± 3,1	1,82 ± 0,25	99,24 ± 8,82	68,8 ± 2,4
Tpost-PAS1	2,31 ± 0,35	128,68 ± 11,63	68,5 ± 3,5	1,81 ± 0,33	101,54 ± 14,10	69,2 ± 2,5
Tpost-PAS2	2,02 ± 0,31	122,89 ± 13,05	69,0 ± 3,3	2,06 ± 0,31	105,45 ± 13,20	69,9 ± 2,9
T-test (TBaseline vs. Tpost rTMS)	T = 1,34 P = 0,212	T = -0,944 P = 0,37	T = -2,77 P = 0,022	T = -1,44 P = 0,185	T = -1,021 P = 0,334	T = -0,704 P = 0,499
T-test (Tpost rTMS vs. Tpost-PAS2)	T = -2,53 P = 0,032	T = 0,156 P = 0,879	T = 0,70 P = 0,5	T = -0,58 P = 0,575	T = 0,446 P = 0,666	T = -0,835 P = 0,425
T-test (TBaseline vs. Tpost-PAS2)	T = -0,93 P = 0,375	T = -0,49 P = 0,636	T = -2,14 P = 0,038	T = -1,95 P = 0,083	T = -0,332 P = 0,747	T = -1,285 P = 0,231

**Tabelle 3:** Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die mittlere MEP-Amplitude wurde vor (Tbaseline) und nach PMD rTMS (oberer Teil der Tabelle) oder PAS (unterer Teil der Tabelle) gemessen. Der paarweise Vergleich (Student's t-test) stellt Tbaseline jeweils Tpost-rTMS oder Tpost-PAS gegenüber.

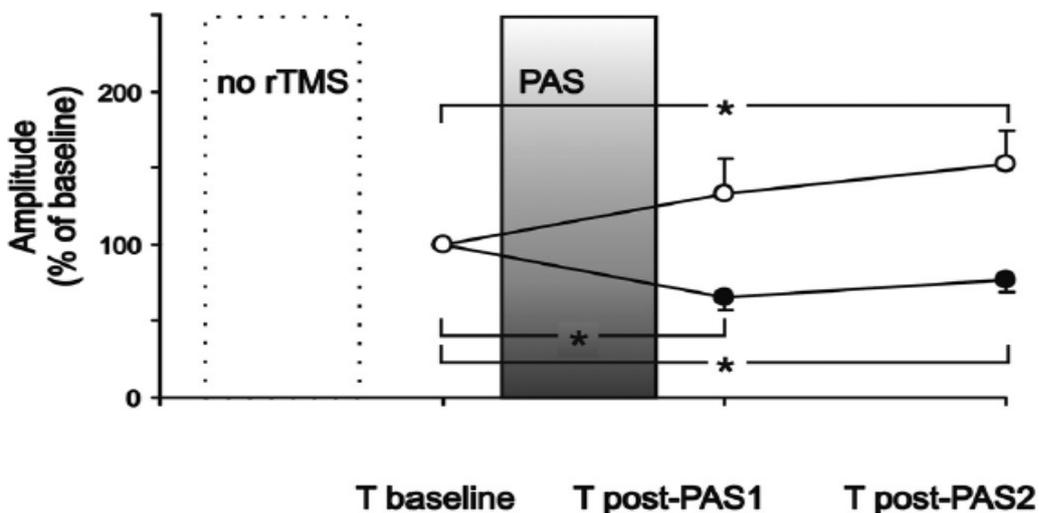
Die Interventionen prämotorische rTMS und PAS hatten keinen Effekt auf die mittlere Tipp-Frequenz. Es zeigte sich die Tendenz einer Zunahme der Tipp-Frequenz mit der Dauer beider Sitzungen [F (3,0,27) = 2.93, p = 0.052] unabhängig von der Art der Intervention. Die Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit wurde demnach nicht begleitet von einer parallelen Veränderung der Tipp-Frequenz.

## 3.2 Kontrollexperiment

An sieben Probanden untersuchten wir die Nacheffekte einer alleinigen rTMS des PMd allein auf die kortikospinale Erregbarkeit (Sitzungen E und F). Der Zeitablauf der Erregbarkeitsveränderungen wurde untersucht, indem wir Ausgangsmessungen der MEPs aufzeichneten und dann direkt nach PMD rTMS und zusätzlich zu Zeitpunkten, die Tpost-PAS1 und Tpost-PAS2 in Sitzung A und B entsprachen, Messungen vornahmen.



**B**



**Abbildung 7:** Kontrollelexperiment. **A:** Die relativen Veränderungen der MEP-Ruheamplitude des rechten FDI-Muskels nach alleiniger rTMS des PMd: Die schwarzen Kreise zeigen die Effekte der 1 Hz rTMS (Sitzung E) und die weißen Kreise zeigen die Effekte der 5 Hz rTMS (Sitzung F). **B:** Der Effekt von PAS auf die MEP-Amplituden des entspannten rechten FDI-Muskels ohne eine präkonditionierende Intervention mit PMd rTMS. Die schwarzen Kreise zeigen die Effekte der PAS<sub>N20-5ms</sub> (Sitzung C) und die weißen Kreise die Effekte der PAS<sub>N20+2ms</sub> (Sitzung D). Die MEP-Amplituden sind in Prozent der Ausgangsmessung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde von post hoc gepaartem t-Test von Rohdaten übernommen (\* entspricht P < 0,05).

In Übereinstimmung mit früheren Studien (Gerschlagner et al., 2001; Rizzo et al., 2004), induzierte 1 Hz-PMD rTMS eine langanhaltende Suppression der MEPs in Ruhe, wohingegen 5Hz-PMD rTMS eine langanhaltende Faszilitierung der MEPs bewirkte [ $F(3.0,27) = 2.93, p = 0.052$ ]. Dies zeigte sich in der drei-faktoriellen ANOVA, die eine Interaktion zwischen INTERVENTION und ZEIT [ $F(2.3,11.6) = 5.08, p = 0.022$ ] für MEPs in Ruhe ergab. Es zeigte sich außerdem ein Haupteffekt bei MUSKEL [ $F(1.9,9.7) = 8.4, p = 0.008$ ]. Die zwei-faktorielle ANOVA, in der nur

die mittleren MEP-Amplituden des entspannten Zielmuskels FDI eingeschlossen wurden, zeigte auch eine Interaktion zwischen INTERVENTION und ZEIT [ $F(3,18) = 3.3, p = 0.043$ ], wohingegen die gleiche zwei-faktorielle ANOVA im entspannten ADM und APB-Muskel keine signifikante Interaktion zwischen INTERVENTION und ZEIT ergab.

Wir testeten weiterhin die MEP-Amplitudenveränderungen im aktiven Muskel [ $F(1.2,7.4) = 12.3, p = 0.024$ ] sowie die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille [ $F(1,3) = 11.8, p = 0.041$ ] in den untersuchten Handmuskeln. Dabei zeigten sich weder ein Effekt für INTERVENTION oder ZEIT noch eine signifikante Interaktion [ $F(1.2,7.4) = 7.13, p = 0.027$ ].

Die drei-faktorielle ANOVA bestätigte einen unterschiedlichen Einfluss der zwei PAS-Interventionen auf die MEP-Amplitude in Ruhe. Es zeigte sich eine Interaktion zwischen den drei experimentellen Faktoren INTERVENTION, MUSKEL und ZEIT [ $F(3.8,22.5) = 5.96, p = 0.002$ ]. Die MEP-Amplituden unterschieden sich in den drei Muskeln [Haupteffekt von Muskel:  $F(1.5,9.3) = 5.48, p = 0.033$ ]. Eine Follow-up zwei-faktorielle ANOVA zeigte eine Interaktion zwischen INTERVENTION und ZEIT [ $F(1.2,7.4) = 7.13, p = 0.027$ ] für die vom Zielmuskel FDI aufgezeichneten MEPs. Dies demonstriert einen Unterschied im konditionierenden Effekt der zwei PAS-Interventionen.

	Sitzung E (1Hz rTMS PMd)			Sitzung F (5Hz rTMS Pmd)		
	FDI	APB	ADM	FDI	APB	ADM
MEP-Amplitude Tbaseline	0,96 ± 0,11	0,60 ± 0,11	0,41 ± 0,14	0,84 ± 0,12	0,66 ± 0,19	0,37 ± 0,13
MEP-Amplitude Tpost-rTMS1	0,79 ± 0,10	0,45 ± 0,07	0,26 ± 0,05	1,22 ± 0,26	0,83 ± 0,30	0,45 ± 0,19
MEP-Amplitude Tpost-rTMS2	0,57 ± 0,04	0,40 ± 0,09	0,20 ± 0,03	1,10 ± 0,19	0,51 ± 0,14	0,41 ± 0,15
MEP-Amplitude Tpost-rTMS3	0,60 ± 0,11	0,47 ± 0,13	0,20 ± 0,03	1,47 ± 0,41	0,63 ± 0,13	0,40 ± 0,10
T-test (TBaseline vs. Tpost rTMS1)	T = 1,4 P = 0,22	T = 2,8 P = 0,033	T = 1,2 P = 0,26	T = -2,1 P = 0,081	T = -1,0 P = 0,36	T = -1,0 P = 0,38
T-test (TBaseline vs. Tpost-rTMS2)	T = 3 P = 0,011	T = 4,7 P = 0,003	T = 1,55 P = 0,17	T = -1,7 P = 0,14	T = 1,3 P = 0,23	T = -0,7 P = 0,50
T-test (TBaseline vs. Tpost-rTMS3)	T = 3,8 P = 0,009	T = 2,6 P = 0,039	T = 1,45 P = 0,19	T = -1,7 P = 0,15	T = 0,3 P = 0,81	T = -0,4 P = 0,74

	Sitzung C (PAS N20-5)			Sitzung D (PAS N20+2)		
	FDI	APB	ADM	FDI	APB	ADM
MEP-Amplitude Tbaseline	1,08 ± 0,08	0,91 ± 0,19	0,47 ± 0,09	0,97 ± 0,10	0,95 ± 0,16	0,50 ± 0,12
MEP-Amplitude Tpost-PAS1	0,71 ± 0,09	0,69 ± 0,15	0,49 ± 0,10	1,18 ± 0,14	0,97 ± 0,19	0,46 ± 0,08
MEP-Amplitude Tpost-PAS2	0,83 ± 0,09	0,79 ± 0,17	0,43 ± 0,13	1,42 ± 0,20	1,04 ± 0,12	0,57 ± 0,16
T-test (TBaseline vs. Tpost-PAS1)	T = 4,3 P = 0,005	T = 3,6 P = 0,011	T = -0,3 P = 0,76	T = -1,2 P = 0,26	T = -0,4 P = 0,72	T = 0,3 P = 0,79
T-test (TBaseline vs. Tpost-PAS2)	T = 3,1 P = 0,021	T = 1,6 P = 0,15	T = 0,7 P = 0,49	T = -2,5 P = 0,05	T = -0,9 P = 0,42	T = -0,4 P = 0,72

**Tabelle 4:** Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die mittlere MEP-Amplitude wurde vor (Tbaseline) und nach PMD rTMS (oberer Teil der Tabelle) oder PAS (unterer Teil der Tabelle) gemessen. Der paarweise Vergleich (Student's t-test) stellt Tbaseline jeweils Tpost-rTMS oder Tpost-PAS gegenüber.

Es gab keine signifikanten Interaktionen zwischen INTERVENTION und ZEIT für die MEPs in Ruhe in den APB- und ADM-Muskeln. Visuelle Inspektion der Daten bestätigten, dass die differentialen Effekte der ISI auf postinterventionelle MEPs am stärksten ausgeprägt im FDI-Muskel zur Darstellung kamen, der ADM- und APB-Muskel jedoch einem ähnlichen Trend folgten.

Für die vom aktivierten Muskel abgeleiteten MEPs zeigte die gleiche drei-faktorielle ANOVA keinen signifikanten Effekt in INTERVENTION oder ZEIT. Lediglich für den Faktor Muskel zeigte sich ein signifikanter Effekt [ $F(1.4,8.4) = 60.71$ ,  $P = 0.001$ ]. Beide PAS-Protokolle hatten in der zwei-faktoriellen ANOVA keinen beständigen Effekt auf die Dauer der kortikalen postexzitatorischen Innervationsstille des FDI Muskels.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Richtung der Erregungsveränderung des primären Motorkortexes, die PAS erzeugt, im Sinne einer homöostatischen Regulierung verändert wurde. Durch eine vorhergehende prämotorische rTMS-Intervention, welche das Erregungsniveau des primären Motorkortexes in die gleiche Richtung wie die PAS verändert hat, wurde die "normale" plastizitätsinduzierende Wirkung der PAS in ihr Gegenteil verkehrt.

## 4 Diskussion

Diese Studie liefert einen Beitrag zum Verständnis von homöostatischer Regulation der kortikalen Plastizität am motorischen Kortex des gesunden Menschen. Es konnte gezeigt werden, wie induzierte Plastizität im menschlichen Motorkortex (M1 Hand) durch Präkonditionierung des ipsilateralen PMd, in ihrer Richtung verändert werden kann. Ein bekanntermaßen faszilitierendes Stimulationsprotokoll ( $PAS_{N20+2ms}$ ) hatte in dieser Studie einen hemmenden Effekt, wohingegen ein normalerweise hemmendes Protokoll ( $PAS_{N20-5ms}$ ) einen faszilitierenden Effekt zeigte.

Hierzu wurden zwei bekannte Stimulationsprotokolle (PAS und rTMS) verwendet, die, wie mehrfach in Studien gezeigt, die Effizienz synaptischer Übertragung bidirektional verändern können. Diese beiden Stimulationsmethoden wurden gewählt, weil sie sich dadurch auszeichnen, dass sie den primären Motorkortex (M1) nicht direkt, sondern wahrscheinlich über afferente Zugänge erreichen. Wir kombinierten die Interventionen so, dass sie für sich genommen jeweils eine Veränderung in die gleiche Richtung induzieren.

Bei Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit mittels einer vorangehenden Sitzung mit 1Hz-rTMS des PMd, konnte der normalerweise hemmende Effekt einer  $PAS_{N20-5ms}$  in eine Faszilitierung umgekehrt werden. Die durch 5Hz-rTMS des PMd herbeigeführte Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit verhinderte den faszilitierenden Effekt der  $PAS_{N20+2ms}$ .  $PAS_{N20+2ms}$  zeigte durch die vorangegangene Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit des M1 vielmehr eine homöostatische Tendenz, einen Abfall der MEP-Amplitude zu bewirken.

### 4.1 Kontrolleexperiment

Um den jeweiligen Effekt der verschiedenen Intervention für sich genommen unter unseren Versuchsbedingungen zu sichern, wurden Kontrolleexperimente durchgeführt. Untersucht wurden die Effekte der rTMS des primären Motorkortex und der PAS ohne ein zweites Stimulationsprotokoll. Es bestätigten sich die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten und es zeigte sich, dass PMD rTMS ohne

eine folgende PAS eine Unterdrückung (1Hz PMD rTMS) oder Faszilitierung (5Hz PMD rTMS) der kortikospinalen Erregbarkeit induziert, die über 30 min. nach Applikation der rTMS andauert (Gerschlager et al., 2001; Rizzo et al., 2004). Die stabilen Nacheffekte der PMD rTMS weisen darauf hin, dass die Veränderungen der Erregbarkeit im Hauptexperiment nicht einfach auf einem spontanen Nachlassen des konditionierenden Effekts der PMD rTMS beruhen.

Die Kontrollexperimente, in denen nur PAS angewendet wurde, zeigten, dass PAS<sub>N20-5ms</sub> eine andauernde Unterdrückung der kortikospinalen Erregbarkeit induzierte, wobei PAS<sub>N20+2ms</sub> eine anhaltende Faszilitierung bewirkte. Diese Ergebnisse bestätigten, dass das hier angewendete modifizierte PAS-Protokoll genauso effektiv ist, bidirektionale vom Zeitpunkt der Potentialentstehung abhängige Plastizität zu induzieren wie andere PAS-Protokolle (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003; Ziemann et al., 2004).

## 4.2 Homöostatische Metaplastizität

Wie bereits in der Einleitung erläutert, stabilisiert homöostatische Plastizität die synaptische Aktivität langfristig innerhalb eines physiologisch sinnvollen Bereiches. Ein in diesem Zusammenhang ebenfalls wichtiger und vom Begriff der homöostatischen Plastizität abzugrenzender Begriff ist Metaplastizität (Karabanov et al., 2015). Metaplastizität bezeichnet die Veränderbarkeit von sowohl synaptischer als auch nicht-synaptischer Plastizität, abhängig von der vorausgegangenen Aktivität (Abraham, 1996). Homöostatische Plastizität ist also ein spezieller Bereich von Metaplastizität.

Denkbare Mechanismen zur Regulierung der Stärke von synaptischer Übertragung sind die Veränderungen von präsynaptischer Transmitterausschüttung und -wiederaufnahme, postsynaptischer Rezeptorzahl oder die Änderung von Anzahl und Größe funktioneller Synapsen. Es gibt Hinweise, dass jeder dieser Mechanismen in bestimmten Neuronen zu bestimmten Zeiten ihrer Entwicklung beteiligt ist. Dies deutet darauf hin, dass eine Palette von homöostatischen Mechanismen durch spezifische Stimulation ausgelöst werden kann (Turrigiano und Nelson, 2004).

Interessanterweise scheinen die gleichen Glutamat-Rezeptoren, die auch für die Ausbildung von LTD und LTP entscheidend sind, auch für homöostatische Plastizität eine große Rolle zu spielen (Turrigiano and Nelson, 2000). Dabei kommt es zu einer Umstrukturierung des NMDA-Rezeptors. Dieser besteht aus mehreren Untereinheiten. Die NR2A-Untereinheit ist sensitiver und zeichnet sich durch eine längere Öffnung aus als die NR2B-Untereinheit. Ein veränderter NR2A/NR2B-Quotient korreliert mit einer veränderten Aktivierungsschwelle und damit LTP/LTD-Schwelle (Perez-Otaño und Ehlers, 2005; Yashiro und Philpot, 2008).

In Pyramidenzellen des Hippocampus wurden spannungsabhängige Kalium-Kanäle gefunden, die im Falle eines durch NMDA-Rezeptor-Aktivierung ausgelösten Calcium-Einstroms ihre Konfiguration ändern. Die Calcium-abhängige Protein-Phosphatase Calcineurin dephosphoryliert die Kalium-Kanäle Typ 2.1 (Kv 2.1). Das hat zwei Effekte auf die Kv 2.1 Kanäle: Erstens lösen sich Ansammlungen von miteinander über Strukturproteine zusammengehaltenen Rezeptoren auf, was wahrscheinlich Auswirkungen auf die Regulation nahegelegener intrazellulärer Calciumspeicher hat. Zweitens öffnen sich die dephosphorylierten Kv 2.1 Kanäle wesentlich früher während der Depolarisation. Der daraus resultierende langsame Kalium-Ausstrom führt zu einer Hyperpolarisation des Membranpotentials und dadurch zur Suppression darauffolgender Depolarisationen (Surmaier et al., 2004).

Ein weiterer homöostatischer Mechanismus ist die synaptische Skalierung: Diese wird ausgelöst durch chronische Inaktivierung oder Überaktivierung, betrifft alle Synapsen eines Neurons, verändert die Erregbarkeit multiplikativ um einen bestimmten Faktor und sukzessive über Stunden und Tage. AMPA und NMDA-Rezeptoren spielen auch hier eine Rolle. Dabei werden alle Synapsen eines postsynaptischen Neurons als Antwort auf chronische Veränderungen seiner neuronalen Aktivität reguliert. Ist die Aktivität des Neurons reduziert, erhöht sich die Anzahl der Glutamatrezeptoren der postsynaptischen Membran, so dass die synaptische Übertragungsstärke der Afferenzen des Neurons erhöht ist, und zwar proportional zu ihrer Ausgangsübertragungsstärke. Die Ausschüttung eines Vesikels gefüllt mit Neurotransmitter führt zu einem erhöhten postsynaptischen Strom. Ist die Aktivität des Neurons hoch, werden Rezeptoren abgebaut und der postsynaptische Strom wird schwächer (Abbot et al., 2000; Turrigiano und Nelson, 2004; Perez-Otono und Ehlers, 2005). Im Gegensatz zu anderen Formen von

homöostatischer Plastizität bezieht sich synaptische Skalierung nicht auf die Homöostase einer einzelnen Synapse, sondern auf die Homöostase des gesamten postsynaptischen Neurons, wobei die relative Gewichtung der individuellen Synapsen erhalten bleibt (Turrigiano, 1999).

Auch die bereits erwähnte vom Zeitpunkt der Potentialentstehung abhängige Plastizität (assoziative Plastizität) könnte zu einem homöostatischen Effekt beitragen. Wenn zum Beispiel ein Neuron exzessiv starke Reize von vielen Afferenzen erhält und dadurch mit einer extrem hohen Frequenz feuert, besteht kein Zusammenhang mehr zwischen den präsynaptischen Spikes und den postsynaptischen Aktionspotenzialen. Dieser Zustand ist mit zufälliger Reihenfolge der prä- und postsynaptischen Spikes gleichzusetzen und führt zu einer Herabsetzung der Übertragungsstärke (LTD). Dadurch wird die postsynaptische Erregung seltener möglich. Diese Situation führt dazu, dass nur geballte präsynaptische Spikes ein postsynaptisches Aktionspotenzial auslösen. Genau der Mechanismus führt zu LTP und gleicht das LTD wieder aus (Abbot et al., 2000).

Die hier aufgeführten Mechanismen geben lediglich einige Beispiele für homöostatische Plastizität. Die molekularen Mechanismen dieser homöostatischen Regulation sind erst teilweise geklärt und immer noch Gegenstand intensiver Forschung.

### 4.3 Stimulationsprotokolle dieser Studie

Zur Interpretation der Ergebnisse ist es notwendig, die Eigenschaften der in dieser Untersuchung verwendeten Interventionsprotokolle näher zu beleuchten. Um eine indirekte kortikokortikale Erregung des M1 zu erreichen, verwendeten wir eine rTMS des PMd. Analog zur direkten rTMS von M1 kann auch die prämotorische rTMS die kortikospinale Erregbarkeit des M1 in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz bahnen oder hemmen (Gerschlager et al., 2001; Münchau et al., 2002; Rizzo et al., 2004). Auch die zweite verwendete Stimulationsmethode, die PAS, kann das kortikospinale Erregbarkeitsniveau des M1 bidirektional verändern und zwar in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall zwischen dem peripheren elektrischen Nervenstimulus und dem transkraniellen M1-Stimulus (Stefan et al., 2000; Wolters et al. 2003).

Bemerkenswert ist die Ähnlichkeit der Eigenschaften von bahrender und hemmender PAS und LTP/LTD. Da die konditionierenden Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit ähnliche physiologische Charakteristiken wie LTP/D zeigen, in der Dauer (>60min), Eingangsspezifität, Assoziativität und Abhängigkeit von NMDA-Rezeptor-Aktivierung, wird vermutet, dass durch PAS ein LTP- bzw. LTD-ähnlicher Effekt ausgelöst wird (Ziemann et al., 2001; Cooke und Bliss, 2006). Assoziativität bedeutet, dass der Effekt der Erregbarkeitsveränderung streng abhängig ist von der genauen zeitlichen Abfolge des EPSPs und des Aktionspotenzials. Nur wenn das Aktionspotenzial dem EPSP in kurzem zeitlichen Abstand von typischerweise wenigen Millisekunden folgt, entsteht LTP (Stefan et al., 2000). Wie dieses EPSP bei PAS entsteht, ist unklar. Die Stimulation des N. medianus verursacht normalerweise eine afferente Hemmung kurzer Latenz (SAI). Sie bewirkt jedoch auch eine Disinhibition in M1, die verantwortlich sein könnte für den PAS-LTP Effekt (Stefan et al., 2002).

Der Begriff Eingangsspezifität bezeichnet die Eigenschaft, dass sich die konditionierenden Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit in den vom stimulierten Nerven versorgten Zielmuskeln (M. abductor pollicis brevis bei N. medianus Stimulation) zeigen, aber nicht oder deutlich weniger in Muskeln, die nicht vom stimulierten Nerven versorgt werden (M. abductor digiti minimi, vom N. ulnaris versorgt) oder dem homologen Muskel der kontralateralen nicht stimulierten Hand (Stefan et al., 2000, Weise et al., 2006). Interessanterweise zeigt sich bei hemmenden PAS-Protokollen die LTD-ähnliche Plastizität ebenfalls nur im vom stimulierten Nerven versorgten Muskel. Heteronyme Muskeln (z.B. M. abductor digiti minimi bei N. medianus Stimulation) zeigen dagegen keinen LTP-ähnlichen Anstieg der MEP Amplitude (Weise et al., 2006).

Zum Ort der PAS-induzierten Plastizität gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Theoretisch könnten sich die Veränderungen im Rückenmark, auf subkortikaler oder kortikaler Ebene abspielen. Durch die Untersuchungen unterschiedlicher Richtungen des transkraniell induzierten Stromflusses zeigte sich, dass ein posterior-anterior gerichteter Stromfluss kortikospinale Neurone überwiegend über so genannte frühe I1-Wellen aktiviert, ein anterior-posterior gerichteter Stromfluss hingegen vorwiegend späte I3-Wellen (Kujirai et al., 2006). Die PAS-induzierte LTP-ähnliche Plastizität lässt sich leichter und effektiver

auslösen, wenn der Stromfluss im Gehirn anterior-posterior gerichtet ist (Kujirai et al., 2006). Dies spricht dafür, dass für assoziative Plastizität im primären motorischen Kortex bevorzugt diejenigen neuronalen Elemente verantwortlich sind, die auch an der Entstehung der I3-Wellen beteiligt sind, vermutlich eine bestimmte Klasse intrakortikaler erregender Interneurone innerhalb des stimulierten motorischen Kortex (Ziemann et al., 2008).

Da TMS kortikospinale Neurone hauptsächlich durch die Erregung von Interneuronen erregt, welche eine synaptische Verbindung zu kortikospinalen Neuronen haben, könnten sowohl PMd rTMS als auch PAS die Erregbarkeit von Interneuronen oder kortikospinalen Neuronen modifiziert haben. Daher können wir nicht differenzieren, wo im M1 Hand die homöostatische Antwort entstanden ist. Die Integration der verschiedenen Impulse könnte sich in kortikospinalen Neuronen abgespielt haben und die homöostatische Regulation synaptischer Effizienz könnte dort getriggert worden sein. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die homöostatische Kontrolle von Plastizität in interneuronalen Pools des M1 der Hand stattgefunden hat, die konvergierende sensorisch-motorische und prämotorisch-motorische Eingänge empfangen.

Unsere in vivo durchgeführten Messungen auf einer regionalen Ebene geben keinen Hinweis auf die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen. Wir können daher nicht darauf schließen, ob es sich bei den beobachteten Effekten um homosynaptische oder heterosynaptische Expression von Metaplastizität des M1 Hand handelt.

Diese Ergebnisse zeigen jedoch, dass intrakortikale Regelkreise, die im menschlichen M1 kortikospinale Erregbarkeit kontrollieren, ein homöostatisches Reaktionsmuster aufweisen und somit plastizitäts-induzierende Effekte integrieren, welche über sensorisch-motorische Eingänge (PAS) und prämotorisch-motorische Eingänge (PMD rTMS) hervorgerufen wurden.

## 4.4 Vergleich mit anderen Studien

Etliche experimentelle Studien sowohl an Menschen als auch an Tieren lieferten Beweise, dass, vereinbar mit der Bienenstock-Cooper-Munro-Regel, die Schwelle der Induktion von LTP und LTD abhängig vom Level der vorausgegangenen postsynaptischen Aktivität variabel ist (Kirkwood et al., 1996, Wang and Wagner, 1999, Hamada et al., 2009, Lang et al., 2004; Muller et al., 2007; Siebner et al., 2004).

Zwei frühere Studien benutzten die transkranielle direkte Gleichstromstimulation (TDCS), um eine homöostatische BCM-artige Plastizität im M1 Hand zu induzieren (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Bei vorausgegangener, die Erregbarkeit verstärkender anodaler TDCS erzeugte eine folgende Sitzung mit 1- oder 5 Hz-rTMS des M1 eine Senkung der kortikospinalen Erregbarkeit. Im Gegenzug induzierte das gleiche 1- oder 5 Hz-rTMS Protokoll eine Steigerung der kortikospinalen Erregbarkeit, wenn ihr eine Erregbarkeit hemmende kathodale TDCS vorausging (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004).

Nach heutigen Erkenntnissen triggert TDCS homöostatische Plastizität durch die Veränderung der postsynaptischen Aktivität und nicht durch die Veränderung der Aktivität spezifischer präsynaptischer Inputs. Daher ist diese Stimulationsmethode nicht geeignet, um die integrativen Eigenschaften von homöostatischer Plastizität des M1 Hand zu untersuchen. Zusätzlich wurden in den Studien, die ein TDCS-rTMS Protokoll benutzten, um homöostatische Plastizität aufzuzeigen, rTMS-Protokolle gewählt, die keinen oder höchstens einen kleinen Effekt auf die kortikospinale Erregbarkeit haben, wenn sie für sich genommen gegeben werden (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Diese Studien konnten daher nicht untersuchen, ob homöostatische Plastizität die Richtung der induzierten Plastizität umdrehen kann und so ein effizientes Protokoll, das normalerweise LTP-ähnliche Plastizität erzeugt, in ein LTD-induzierendes Protokoll verkehrt werden kann und umgekehrt.

PAS-induzierte Plastizität konnte außerdem durch eine präkonditionierende Applikation von PAS (Muller et al., 2007) homöostatisch beeinflusst werden.

Bei der von Müller et al. (2007) durchgeführten Studie wurden zwei PAS-Protokolle miteinander kombiniert. Zunächst wurde mit einer bahrenden (N20+2),

hemmenden (N20-5) oder Kontroll-PAS (zufällige N20) eine bidirektionale Verschiebung der Erregbarkeit des Motorkortex erzeugt. 30 min. nach dem Ende der ersten PAS Sitzung, wurde ein zweites PAS Protokoll appliziert. Dieses entsprach in allen drei Experimenten einer bahnenden PAS (N20+2). Auch hier konnte ein homöostatischer Effekt gezeigt werden. Die Kombination von zwei bahnenden PAS-Interventionen führte zu einer Abnahme der MEP-Größe im Sinne einer Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit.

Im Gegensatz zu der Studie von Müller et al. (2007), in welcher das zweite PAS-Protokoll gegeben wurde, nachdem die Wirkung der ersten Intervention schon nachgelassen hatte, applizierten wir die PAS des M1 Hand während die neuronale Aktivität noch durch die vorangegangene PMD rTMS verändert war. Das homöostatische Muster der Antwort blieb davon jedoch unbeeinflusst.

Die Daten aller bisher hier vorgestellten Studien sind im Sinne homöostatischer Metaplastizität zu interpretieren: Die Wirkung eines Induktionsprotokolls hängt von der vorangehenden Aktivität und Erregbarkeit im neuronalen Netzwerk ab. Bei hoher Aktivität wird die Induktion von LTD-ähnlicher Plastizität begünstigt, bei niedriger Aktivität die Induktion LTP-ähnlicher Plastizität. Die Befunde sind mit den Modellen der Bienenstock-Cooper-Munro Theorie bidirektionaler synaptischer Plastizität kompatibel.

Zu abweichenden Ergebnissen kamen Nietsche et al. (2007), welcher kathodale und anodale TDCS mit einer Erregbarkeit verstärkenden PAS kombinierte. Hier zeigte sich ein homöostatischer Effekt nur bei gleichzeitiger Applikation beider Interventionen. Wurde die TDCS gefolgt von einer Erregbarkeit verstärkenden PAS, wurde die Richtung der TDCS (kathodal oder anodal) verstärkt und nicht im Sinne einer Homöostase verkehrt. Das Versagen der TDCS, eine BCM-artige homöostatische Antwort zu zeigen, ist überraschend, weil sich TDCS bislang effektiv darin gezeigt hat, homöostatische Plastizität zu induzieren, wenn man sie vor rTMS gab (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Grund dafür könnte eine wesentliche Änderung des PAS-Protokolls sein. Im Gegensatz zu den üblich verwendeten 225 gepaarten Stimulationen über einen Zeitraum von 15 Minuten wurden hier lediglich 21 gepaarte Stimulationen über 7 Minuten verabreicht.

## 4.5 Homöostatischer Effekt durch Lernen

Ein homöostatischer Effekt lässt sich nicht nur durch ein konditionierendes Stimulationsprotokoll erreichen, auch durch das Erlernen von motorischen Fertigkeiten konnte ein homöostatischer Effekt erzeugt werden. Das Zusammenwirken von motorischem Lernen und synaptischer Effektivität wurde in einer Studie von Ziemann et al. (2004) dargelegt. Zunächst absolvierten die gesunden Probanden ein motorisches Lerntraining nach Muelbacher et al. (2001), das über einen Zeitraum von 30 min Abduktionsbewegungen des rechten Daumens beinhaltete. Der Lerneffekt wurde anhand der Zunahme der mittleren Beschleunigung und der Amplitude des MEP in Ruhe vor und nach der Übung quantifiziert. Anschließend wurden 200 transkranielle Magnetstimuli mit einer Frequenz von 0,25 Hz über dem Handareal des linken M1 appliziert. Im Zeitintervall der individuellen N20-Latenz (Gruppe 1) oder im Abstand von N20-5ms (Gruppe 2) wurde jeweils ein elektrischer Impuls über dem rechten N. medianus verabreicht. Bei der  $PAS_{N20+2}$  wurde eine Art LTP generiert, während die  $PAS_{N20-5}$  einen LTD-ähnlichen Effekt zur Folge hatte. Bei der Gruppe, welche nach der Lernübung die  $PAS_{N20}$  erhielt, konnte eine Abnahme des nach  $PAS_{N20+2}$  normalerweise faszilitierten MEP und damit eine Reduktion der LTP beobachtet werden. Motorisches Lernen supprimiert demzufolge die durch eine PAS induzierten LTP-artigen Effekte im Kortex. Dagegen reagierten die Probanden der zweiten Gruppe im Anschluss an das motorische Training auf die  $PAS_{N20-5}$  mit einer Verstärkung der LTD, so dass das Lernen die durch  $PAS_{N20-5}$  verursachte Aktivitätsabnahme unterstützt. Die induzierten Veränderungen kortikaler Aktivität sind also durch motorisches Lernen modulierbar. Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass bei motorischem Lernen und bei der assoziativen LTP dasselbe neuronale Netzwerk beteiligt ist. Dieses System wird durch Lerntraining gesättigt, so dass ein kortikaler Shift in Richtung verstärkter Inhibition mit einer Verstärkung der LTD und einer Abnahme der LTP stattfindet. Die Schwelle zur Auslösung einer LTP ist angehoben; die der LTD ist reduziert. Die Ergebnisse zeigen, dass auch beim Lernvorgang homöostaseerhaltende Mechanismen eine Rolle spielen.

In einer weiteren Studie beschäftigte sich Ziemann (2009) mit der Modulation von motorischem Lernen durch nichtinvasive Hirnstimulation. Untersucht wurde die Auswirkung von PAS-induzierter Plastizität auf motorisches Lernen am gesunden

Menschen. Das motorische Lernen wurde gemessen anhand der schnellstmöglichen Geschwindigkeit einer Flexionsbewegung des Daumens. Dabei wurde zwischen PASLTP, PASLTD und PAS<sub>Kontrolle</sub> variiert. Zwei unterschiedliche Experimente verglichen dabei den Unterschied zwischen 0 und 90 Minuten Abstand zwischen PAS und der motorischen Übung. Dabei zeigte sich bei direktem Anschließen der motorischen Übung an die PAS eine starke Steigerung des motorischen Lernens durch PASLTD (homöostatische Interaktion) und eine geringere Steigerung von motorischem Lernen durch PASLTP (nicht-homöostatische Interaktion). Bei 90 Min. Pause zwischen PAS und motorischer Übung zeigte sich eine Steigerung des Lernens durch PASLTD und eine Unterdrückung des Lernens durch PASLTP (beides homöostatische Interaktionen). Es zeigte sich also, dass eine Steigerung von motorischem Lernen durch vorhergehende Hirnstimulation am effektivsten durch homöostatische Interaktionen ausgelöst wird, jedoch auch nicht-homöostatische Mechanismen eine Rolle spielen könnten.

Das Erlernen motorischer Fähigkeiten zeigte in einer anderen Studie ein homöostatisches Antwortmuster nach nur einem Durchgang von motorischen Übungen, nicht aber 5 Tage nach der Übung (Rosenkranz et al., 2007). Es konnte gezeigt werden, dass durch das Erlernen einer Flexionsbewegung des Daumens am ersten Tag der Lernphase eine bahrende PASLTP zu einem hemmenden Effekt umgekehrt werden konnte. Nach 5 Tagen zeigte sich weiterhin eine Zunahme der Geschwindigkeit der erlernten Daumenbewegung. Die lern-induzierte Verkehrung der Richtung der induzierten Plastizität, konnte jetzt aber nicht mehr gezeigt werden. Die Vermutung ist, dass es im Zuge eines motorischen Lernvorgangs zunächst zu einer Steigerung der Effizienz der synaptischen Übertragung von existierenden Synapsen kommt, langfristige Lernvorgänge jedoch mit der Genese von neuen Synapsen einhergehen.

Die Beobachtung, dass das Erlernen motorischer Fähigkeiten homöostatische BCM-artige Mechanismen effektiv triggern kann, unterstreicht die physiologische Relevanz von homöostatischer Plastizität in der Regulierung des kortikalen Erregbarkeitsniveaus.

## 4.6 Tipp-Frequenz

Mit der Frage, ob unsere Interventionen einen Einfluss auf motorische Funktionen haben, schlossen wir an jede Messeinheit eine motorische Fingerübung an.

Die Tipp-Frequenz zeigte eine unspezifische Steigerung während der Dauer des Experiments, die Interventionen und die daraus resultierenden Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit hatten jedoch keinen spezifischen Effekt. Dass rTMS des M1 meist keine Effekte auf die Kraft oder die Geschwindigkeit von repetitiven Fingerbewegungen hat, wurde bereits in früheren Studien zur Modulation von Hirnfunktionen und Verhalten gezeigt (Chen et al., 1997). Auch wenn in der vorliegenden Studie einfaches motorisches Verhalten nicht durch die Veränderung der Erregbarkeit beeinflusst wurde, kann eine funktionelle Relevanz der beobachteten Veränderung der Erregbarkeit nicht ausgeschlossen werden. Veränderungen des Verhaltens, die sich parallel zu einer Veränderung der Erregbarkeit zeigen, können abhängig sein von der Art der motorischen Aufgabe.

Eine Auswirkung der Tipp-Übung auf die kortikale Erregbarkeit von M1 ist denkbar, wahrscheinlich ist aber die Übungsdauer (30 Sekunden) zu kurz. Zumindest zeigt sich kein Hinweis auf eine solche Interaktion. Sie kann aber auch nicht völlig ausgeschlossen werden.

## 4.7 Kortikale Innervationsstille

Die kortikale Innervationsstille (engl: cortical silent period = CSP) bezeichnet die Suppression der willkürlichen elektromyografischen Aktivität nach TMS des menschlichen Motorkortex (Siebner und Ziemann, 2007).

Sie wird hervorgerufen durch ein inhibierendes postsynaptisches Potential (IPSP) vermittelt durch GABA-erge Interneurone (Werhahn et al., 1999). Durch eine Faszilitierung der hemmenden Interneurone kann die kortikale Innervationsstille verlängert werden. Dies geschieht üblicherweise bei Gesunden nach einem bahnenden PAS-Protokoll und ist sogar als Maß für den durch PAS induzierten Effekt vorgeschlagen worden (Stefan et al., 2000).

In den bisher durchgeführten Studien der rTMS zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Wirkung auf die kortikale Innervationsstille (Cincotta et

al., 2003, Fitzgerald et al., 2006, Siebner et al., 2000, Inghilleri et al., 2004). Für die repetitive Stimulation des prämotorischen Kortex mit 5 Hz rTMS zeigte sich eine Verkürzung der kortikalen Innervationsstille (Rizzo et al., 2004). Auch bei der 1Hz rTMS des prämotorischen Kortex zeigte sich eine Abnahme der Dauer der kortikalen Innervationsstille (Münchau et al., 2002)

Weder PAS<sub>N20+2ms</sub> noch PAS<sub>N20-5ms</sub> veränderten in dieser Studie die Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille, wenn sie nach PMD rTMS gegeben wurden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von früheren Studien, in denen eine Verlängerung der postexzitatorischen Innervationsstille nach PAS mit einer ISI von 25 ms beobachtet wurde (Quartarone et al., 2003; Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003). Wiederum könnte eine kleine Veränderung des PAS-Protokolls, mit dem FDI-Muskel als stimuliertem Muskel, diesen Unterschied bewirkt haben. Alternativ könnte das Versagen der PAS, die Erregbarkeit der die postexzitatorischen Innervationsstille vermittelnden intrakortikalen Kreisläufe zu modifizieren, einen „Priming“-Effekt der PDM rTMS auf die folgende PAS darstellen.

Dieses negative Ergebnis muss mit Vorsicht interpretiert werden. Eine größere Bandbreite von Stimulationsintensitäten hätte verwendet werden müssen, um den Zusammenhang zwischen Stimulationsintensität und Dauer der postexzitatorischen Innervationsstille genauer zu untersuchen.

## 4.8 Begrenzungen der Untersuchung

Diese Untersuchung war begrenzt auf junge gesunde Männer, so dass keine Rückschlüsse auf das Reaktionsmuster von Frauen, ältere Personen oder Personen mit einer Gehirnerkrankung möglich sind. Bezüglich der Methodik dieser Studie lässt sich bemängeln, dass in den Kontrollexperimenten die jeweils fehlende Intervention nicht als „sham“-Intervention inkludiert wurde. Dies schränkt die Vergleichbarkeit zum Hauptexperiment ein. Eine standardisierte Überprüfung der gerichteten Aufmerksamkeit, wie von Ziemann et al., 2008 gefordert, wäre von Vorteil gewesen, da es durch Ablenkung der Probanden bzw. durch Konzentration auf dessen Hand zu Verfälschungen der Ergebnisse führen kann.

Was die Interpretation der Ergebnisse erschwert ist, dass bei dem hier verwendeten modifizierten PAS-Protokoll TMS über dem Motor Hot Spot des rechten FDI-Muskels appliziert wurde und nicht des APB-Muskels. Der FDI-Muskel wird jedoch nicht durch den bei der peripheren Stimulation gereizten N. medianus, sondern den N. ulnaris innerviert. Der Unterschied in der somatotopen Expression des PAS-Effekts könnte durch diesen Umstand bedingt sein. Die Auswahl des FDI erfolgte, da dieser Muskel bei der tonischen Aktivierung in den Experimenten am stärksten benutzt wird.

Dieser eben geschilderte Konflikt könnte dafür verantwortlich sein, dass sich die homöostatische Antwort auf PAS stärker im entspannten FDI und ADM-Muskel als im APB-Muskel zeigt. Dieses Ergebnis ist unerwartet, da frühere Studien gezeigt haben, dass bei gesunden Probanden eine PAS des rechten N. medianus und des linken M1 Hand somatotopisch spezifische Veränderungen der MEP-Amplitude des APB-Muskels hervorruft, die sich nicht auf die Muskeln ADM und FDI ausbreiten (Quartarone et al., 2003; Stefan et al., 2000; Weise et al., 2006; Wolters et al., 2003). Der FDI-Muskel und der ADM-Muskel sind funktionell verbunden, da sie bei einer Spreizung der Finger synergistisch aktiviert werden. Diese Hypothese wird gestützt vom Kontrollexperiment, in dem nur PAS appliziert wurde. Hierbei zeigte der FDI-Muskel eine bidirektionale Veränderung der MEP-Amplitude in der Messung 15 min nach PAS. In den APB- und ADM-Muskeln zeigte sich dabei nur eine geringe bidirektionale Verschiebung der Erregbarkeit.

## 4.9 Schlussbetrachtung

Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Kombination von zwei interventionellen Protokollen, welche die Erregbarkeit des M1 Hand durch verschiedene „input“-Kanäle verändern, homöostatische Metaplastizität induziert werden kann. Diese homöostatische Integration des M1 Hand trägt vermutlich dazu bei, aktivitätsinduzierte Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit innerhalb eines sinnvollen physiologischen Bereichs zu stabilisieren.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde mittels zwei interventioneller TMS-Protokolle Homöostase-ähnliche Metaplastizität der Hand-Region im menschlichen primären Motorkortex induziert. Kombiniert wurden hierfür zwei TMS-Protokolle, die über unterschiedliche Afferenzen Plastizität im primären Motorkortex bewirken.

Die Hypothese war, dass im linken primäre Motorkortex eine homöostatische Integration von synaptischer Langzeitpotentierung- und Langzeitdepression-ähnlicher Plastizität stattfinden würde. Dafür wurde zehn gesunden Probanden repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken prämotorischen Kortex (PMD) appliziert, um so einen LTP-ähnlichen Anstieg (5 Hz rTMS) oder einen LTD-ähnlichen Abfall (1 Hz rTMS) der kortikospinalen Erregbarkeit des linken M1<sub>HAND</sub> via prämotorisch-motorischer Afferenzen zu induzieren. Gefolgt wurde die PMD rTMS, von einer gepaart-assoziativen Stimulation (PAS) appliziert am rechten N. medianus und linken M1<sub>HAND</sub>, um hierdurch eine vom Zeitpunkt der Potentialentstehung abhängige Plastizität in sensorisch-motorischen Afferenzen des linken M1 zu induzieren.

Hierbei zeigte sich, dass, eine nach einer faszilitierenden 5 Hz rTMS gegebene, faszilitierende PAS<sub>N20+2ms</sub> die kortikospinale Erregbarkeit herabsetzte. Genauso kam es bei einer, nach einer hemmenden 1Hz rTMS gegebenen, ebenfalls hemmenden PAS<sub>N20-5ms</sub> zu einer gesteigerten kortikospinalen Erregbarkeit. Demnach induzierte eine prämotorisch-motorische Präkonditionierung eine homöostatische Antwort auf eine sensorisch-motorische PAS. Es zeigte sich ein negativ-linearer Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Erregbarkeit induziert durch PMD rTMS und denen hervorgerufen durch eine anschließende PAS. Diese Veränderungen der Erregbarkeit waren nicht begleitet von parallelen Veränderungen der motorischen Leistungsfähigkeit einer Finger-Tipp-Übung.

Die Ergebnisse geben Hinweise auf ein homöostatisches Antwortmuster im menschlichen M1, das akute plastische Veränderungen, die durch unterschiedliche Zugänge entstanden sind, integriert.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abbott LF & Nelson SB (2000) Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci* 4: 1178-1181
- Abraham WC, Bear MF (1996) Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 19:126 –130.
- Barker AT et al (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*; i:1106-7
- Barker AT (1991) An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* Jan;8(1):26-37
- Baumer T et al (2003) Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 20: 550–560.
- Bear MF und Malenka RC (2004) LTP und LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron*, Vol. 44, 5–21
- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW (1982) Theory of the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci.* 2:32-48
- Bosch M und Hayashi Y (2011) Structural Plasticity of Dendritic Spines. *Curr Opin Neurobiol.* 22(3):383-388
- Bliss TV und Lømo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant pass. *J.Physiol.* 232: 331-356
- Caporale N und Dan Y (2008) Spike-timing Dependent Plasticity: a Hebbian Learning Rule. *Annu Rev. Neurosci* 31: 25-46
- Castillo PE et al (2011) Longterm-Potentiation at Inhibitory Synapses. *Curr Opin Neurobiol* 21(2): 328-38
- Castro-Alamancos MA, Donoghue JP, Connors BW (1995) Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J Neurosci.*15(7 Pt 2):5324e33.
- Chen R et al. (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48(5):1398-403
- Chen R et al. (1999) Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res.*14(4):539–542
- Cincotta et al (2003) Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 114(10):1827-33

- Cooke und Bliss (2006) Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129:1659–1673
- Cooper LN, Bear MF (2012) The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci.* 13(11):798e810.
- Dan Y und Poo MM (2006) Spike-timing dependent plasticity: From synapse to perception. *Physiol Rev.*86: 1033-1048
- DiLazerro V et al (2011) Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of intervention. *J Neurophysiol.* 105: 2150-2156
- Earnshaw BA und Bressloff PC (2006) Biophysical model of AMPA-receptor trafficking and its regulation during long-term potentiation/long-term depression. *The Journal of Neuroscience* 26(47):12362–12373
- Feldman DE (2009) Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci.* (32) 33-55.
- Fitzgerald PB et al (2006) A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology* 117:2584–2596
- Gerschlagler et al (2001) Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449–455
- Groppa et al (2010) Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation can induce bidirectional shifts in motor cortical excitability in awake humans. *Neuroscience.* Apr 14;166(4):1219-25
- Groppa S et al (2012) A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 123(5): 858-882.
- Hallett M (2001) Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res.* 36 (2-3): 169-174
- Hamada M et al (2008) Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 586:3927–3947.
- Hamada et al (2009) Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol.* 15;587(20):4845-62
- Hebb, D (1949) *The organization of behavior. A neuropsychological theory.* New York: Wiley.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP (1996) Conditions for the induction of longterm potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 75(5):1765e78.

- Hess G und Donoghue JP (1994) Log-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to recognize cortical motor maps. *J Neurophysiol.* 71: 2543-7
- Huang M et al (2005) Theta burst stimulation report of the human motor cortex. *Neuron* Vol. 45: 201–206
- Huang M et al (2008) Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 586.16: 3927–3947
- Huang YZ et al (2011) The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin.Neurophysiol.* 122(5): 1011-1018
- Inghilleri M et al (2004) Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation. *Exp Brain Res.*Feb;154(4):488-93
- Iriki A et al (1989) Long-term potentiation of the motor cortex. *Science* Volume 245, No 4924: 1385-1387
- Iyer MB et al (2003) Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Neuroscience,* 23(34):10867–10872
- Karabanov A, Ziemann U, Hamada M, George MS, Quartarone A, Classen J, Massimini M, Rothwell J, Siebner HR (2015) Consensus paper: Probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation. *Brain Stim* 8: 993-1006.
- Kirkwood A et al (1996) Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 381(6582): 471-472
- Kobayashi M und Pascual-Leone A (2003) Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology;* 2:145-56
- Kujirai K et al (2006) Associative plasticity in human motor cortex during voluntary muscle contraction. *J Neurophysiol* 96:1337–1346.
- Lang N et al (2004) Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56:634–639.
- Levi S und Triller A (2006) Neurotransmitter dynamics The Dynamic Synapse: Molecular methods in Ionotropic Receptor Biology. Boca Raton (FL): CRC Press; Chapter 8.
- Levy WB, Steward O (1983) Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 8:791-7

- Liepert H et al (2000) Treatment-induced cortical reorganisation after stroke in humans. *Stroke* Vol. 31 Nr.6: 1210-1216
- Maffei A (2011) The many forms and functions of long-term plasticity at GABAergic synapses. *Neuronal Plasticity* Vol.11: 1-9
- Marder et al (1996) Memory from the dynamics of intrinsic membrane currents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 93: 13481–13486
- Marg E und Rudiak D (1994) Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci*: 301-311
- Merzenich MM et al (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol.* 224 (4): 591-605
- Merzenich MM und Jenkins WM (1993) Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J Hand Ther.*6(2):89-104
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992) Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Clin Neurophysiol.* Feb;85(1):17-21.
- Muellbacher et al (2001) Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* (2001) 136:431–438
- Muller JF et al (2007) Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *European Journal of Neuroscience* Vol.25: 3461-3468
- Münchau A et al (2002) Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Neuroscience* 22(2): 554-561
- Nietsche MA et al (2007) Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27(14):3807–3812
- Perez-Otaño I und Ehlers MD (2005) Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Neurosciences* Vol.28 No.5 229-238
- Quartarone A et al (2003) Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 126: 2586–2596
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC (2006) Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neuroscience* 29:192-199
- Recanzone GH et al (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *Neuroscience* Jan;13(1):87-103.

- Rizzo V et al (2003) Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 554.2 483-495
- Rizzo et al (2004) Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 554: 483–495
- Rosenkranz K et al (2007) Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *The Journal of neuroscience* 27 (44): 12058-12066
- Rossini PM et al (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.Aug;91(2):79-92
- Rothwell JC (1997) Techniques and mechanism of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Neuroscience methods* 91: 79-92
- Sakamoto T et al (1987) Long-lasting potentiation of synaptic potentials in the motor cortex produced by stimulation of the sensory cortex in the cat: a basis of motor learning. *Hiroshima Daigaku Shigaku Zasshi*. 19(1):1-13
- Siebner HR et al (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease *Neuroscience Lett*.28;284(3):147-50
- Siebner HR et al (2003) Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148: 1–16
- Siebner HR et al (2004) Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neuroscience* 24(13) 3379-3385
- Siebner und Ziemann (2007) Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul*.1(1):60-6
- Siebner und Ziemann (2007) *Das TMS-Buch*. Springer-Verlag: 160-4
- Sjöström PJ et al (2008) Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol.Rev* 88: 769-840
- Song et al (2000) Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nat Neuroscience* 2000 Sep;3(9):919-26
- Spitzer (1996) *Geist im Netz*, Spektrum akademischer Verlag
- Stefan K et al (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123, 572-584
- Stefan et al (2002) Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543:699 –708.

- Stokes MG et al (2013) Biophysical determinants of transcranial magnetic stimulation: effects of excitability and depth of targeted area. *J Neurophysiol.* Jan;109(2):437-44
- Surmeier DJ et al (2004). Homeostatic regulation of dopaminergic neurons without dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 7;101(36):13103-4.
- Sweatt JD (1999) Toward a molecular explanation for long-term potentiation. *Learn-Mem.* 6: 399-416
- Turrigiano GG (1999) Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 22: 221–227
- Turrigiano GG (2012) Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb* 4(1)
- Turrigiano GG und Nelson SB (2000) Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 10: 358–364
- Turrigiano GG und Nelson SB (2004) Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Neuroscience* Vol.5: 97-107
- Wang H und Wagner JJ (1999) Priming-induced shift in synaptic plasticity in the rat hippocampus. *The American Physiological Society:* 2024-2028
- Wassermann EM (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and recommendations from the International Workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 108:1–16.
- Wassermann EM und Zimmermann T (2012) Transcranial magnetic stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol. Ther.* 133(1): 98-107
- Weise D et al (2006) Two sides of associative plasticity in writer’s cramp. *Brain:* 1-13
- Wolters A et al (2003) A Temporally Asymmetric Hebbian Rule Governing Plasticity in the Human Motor Cortex. *J Neurophysiol* 89: 2339–2345
- Wolters et al (2005) Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *J Physiol* 565: 1039–1052
- Yashiro K und Philpot BD (2008) Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implication for LTD, LTP and metaplasticity. *Neuropharmacology;* 55(7): 1081-1094
- Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG (2001) Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 124:1171-1181
- Ziemann U et al. (2008) Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimulation* 1: 60-66

- Ziemann U et al (2008) Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*. 1(3):164-82
- Ziemann U et al (2009) Modulation of Practice-dependent Plasticity in Human Motor Cortex. *Brain*, 124, 1171-1181
- Ziemann U und Siebner HR (2008) Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimulation* 1: 60–66

## Danksagung

Zuerst einmal möchte ich den Probanden danken, die alle die langwierigen Sitzungen klaglos hinter sich gebracht haben.

Dann danke ich Prof. Siebner, der das Projekt ins Leben gerufen hat und Prof. Siniatchkin, der die Betreuung nach Prof. Siebners Weggang übernommen hat.

Ich danke auch Dr.med. Monika Pötter-Nerger, die mit mir gemeinsam die klinischen Experimente durchgeführt hat.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meinem Mann für viele Stunden Korrekturlesen und Hilfe bei der Formatierung.

Außerdem möchte ich meinen Kindern dafür danken, dass es sie gibt.

# Lebenslauf

## **Persönliche Information**

Geburtsdatum: 22.02.1980  
Geburtsort: Marburg an der Lahn  
Anschrift: Lahnstraße 59, 60326 Frankfurt am Main

## **Schule**

09/1990 - 06/1999: Goethe-Gymnasium, Frankfurt am Main  
Abitur und International Baccaloreate in den Fächern Englisch  
und Philosophie im Juni 1999

## **Studium der Medizin**

10/2000- 03/2004: Philipps-Universität Marburg  
Physikum im April 2003  
04/2004- 11/2007: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
2. Ärztliches Examen nach neuer Approbationsordnung am  
6.11.2007

## **Promotion**

05/2006: Beginn mit den Vorbereitungen der experimentellen  
Studie im Rahmen der geplanten Promotion unter der Leitung  
von Prof. Hartwig Siebner  
08/2006 - 11/2007: Durchführung des experimentellen Teils der  
Studie  
02.09.2009: Veröffentlichung der Studie im Journal of  
Neurophysiology  
09/2010 – 03/2016: Schriftliche Niederlegung der vorliegenden  
Arbeit und Übernahme der Arbeit durch Prof. Siniatchkin

## **Beruf**

01.01.- 30.06.2008: Assistenzärztin in der Abteilung für  
Hämatologie  
und Onkologie des Bethanien Krankenhauses Frankfurt am Main

01.07.2008 - 30.06.2013: Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik II der Asklepios Klinik Langen

01.07.2013 – 31.03.2016: Weiterbildungsassistentin Allgemeinmedizin im Infektiologikum Frankfurt

20.05.2016: Facharztprüfung Allgemeinmedizin durch die Landesärztekammer Hessen

Seit 23.05.2016: Angestellte Fachärztin für Allgemeinmedizin im Infektiologikum Frankfurt

**Unterbrechung**

01.09.2010 – 28.02.2012: Elternzeit

20.11.2016 – 31.01.2018: Elternzeit

**Freiwilliges  
Soziales Jahr**

09/1999- 08/2000: Rotes Kreuz-Krankenhaus in Frankfurt am Main

**Sprachkenntnisse**

Englisch: fließend in Wort und Schrift

Spanisch: gute Kenntnisse

Französisch: Grundkenntnisse