

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Selektive Modulation motorischer Ermüdung mittels
transkranieller Hirnstimulation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Rönnefarth

aus Freiburg im Brsg.

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhalt

1.	Abstrakt (Deutsch)	3
2.	Abstract (English)	5
3.	Einführung	7
4.	Methodik	11
4.1	Studie I: Nicht-physiologische Einflussfaktoren in nTMS-Studien.....	11
4.1.1	Studienteilnehmer.....	11
4.1.2	Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS).....	11
4.1.3	Studiendesign.....	12
4.1.4	Datenanalyse und Statistische Auswertung.....	13
4.2	Studie II: Kraftzunahme in einer repetitiven motorisch ermüdenden Aufgabe.....	14
4.2.1	Studienteilnehmer.....	14
4.2.2	<i>Fingertapping</i>	14
4.2.3	Studiendesign.....	14
4.2.4	Datenanalyse und Statistische Auswertung.....	15
4.3.	Studie III: Dissoziierte aufgabenspezifische Effekte der transkraniellen Rauschstimulation auf die kortikospinale Erregbarkeit und die Performance in einer Fingertappingaufgabe im Gegensatz zu einer Go/Nogo-Aufgabe	16
4.3.1.	Studienteilnehmer.....	16
4.3.2.	Transkranielle Rauschstimulation.....	16
4.3.3.	Erhebung der Kortikospinalen Erregbarkeit (CSE).....	17
4.3.4.	Motorische Aufgaben: <i>Fingertapping</i> und Go/Nogo-Aufgabe.....	17
4.3.5.	Studiendesign.....	18
4.3.6.	Datenanalyse und Statistische Auswertung.....	18
5.	Ergebnisse	19
5.1	Studie I: Nicht-physiologische Einflussfaktoren in nTMS-Studien.....	19
5.2	Studie II: Kraftzunahme in einer repetitiven motorisch ermüdenden Aufgabe.....	19
5.3	Studie III: Dissoziierte aufgabenspezifische Effekte der transkraniellen Rauschstimulation auf die kortikospinale Erregbarkeit und die Performance in einer Fingertappingaufgabe im Gegensatz zu einer Go/Nogo-Aufgabe	20
6.	Diskussion	21
7.	Referenzen	25
8.	Anteilerklärung	30
9.	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	33
10.	Lebenslauf	66
11.	Komplette Publikationsliste	68
11.1	Originalarbeiten.....	68

11.2	Abstracts.....	69
12.	Danksagung	70

1. Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund: Motorische Ermüdbarkeit, eine Kenngröße motorischer Leistung, kann anhand unterschiedlicher Aufgaben charakterisiert und quantifiziert werden. Sie kann physiologische Reaktion auf körperliche Anstrengung, sowie bei z.B. neurologischen Erkrankungen beeinträchtigendes Symptom sein. Es können zentrale und periphere Anteile motorischer Ermüdung z.B. durch Erhebung der kortikospinalen Erregbarkeit (CSE) mittels motorisch evozierter Potentiale (MEP), ausgelöst durch transkranielle Magnetstimulation (TMS), unterschieden werden. Zur Modifikation zentralmotorischer Funktion werden Methoden der transkraniellen elektrischen Stimulation, wie z.B. die Rauschstimulation (tRNS), eingesetzt.

In dieser Arbeit wird die Modifikation der motorischen Ermüdbarkeit mittels tRNS untersucht. Dazu wurde zunächst die Reliabilität der Erfassung motorischer Ermüdbarkeit sowie der zentralmotorischen Funktion evaluiert.

Methoden: In einer methodischen Studie (22 gesunde Probanden) wurde die Reliabilität der Erfassung zentralmotorischer Funktion anhand der MEP-Varianz bei navigierter TMS (nTMS) im Vergleich zu nicht-navigierter TMS untersucht. Hierbei wurden nicht-physiologische Einflussfaktoren (Spulenlokalisierung, -kipfung, und -ausrichtung) auf die MEP-Größe identifiziert und die MEPs um diese bereinigt. Eine zweite methodische Studie (30 gesunde Probanden) verglich die Erfassung motorischer Ermüdung beim *Fingertapping* mittels Kraftsensor mit der standardisierten Erfassungsmethode. Hier wurden bislang nicht systematisch untersuchte Parameter der motorischen Ermüdung, wie die Tappingkraft, erfasst und ausgewertet. Eine dritte Sham-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie (30 gesunde Probanden) untersuchte die Modulation motorischer Ermüdung durch tRNS über dem motorischen Kortex während einer Fingertappingaufgabe im Vergleich zu einer Go/Nogo-Aufgabe.

Ergebnisse: In der ersten Studie fand sich eine deutlich höhere Reliabilität der Erfassung der CSE mittels nTMS im Vergleich zu nicht-navigierter TMS. Dies belegt die Eignung der nTMS zur Erfassung zentralmotorischer Funktion mit größtmöglicher räumlicher und zeitlicher Auflösung. In der zweiten Studie konnte die Erfassung der motorischen Ermüdbarkeit (Abnahme der Tappinggeschwindigkeit) mittels Kraftsensor in der Fingertappingaufgabe validiert (Intraklassenreliabilität von 0.88-0.91) und eine Zunahme der Tappingkraft als potentielles Korrelat motorischer Ermüdbarkeit gemessen werden. Dies belegt die Eignung der Fingertappingaufgabe und des Kraftsensors zur Detektion motorischer Ermüdbarkeit. In der dritten Studie wurde

mittels tRNS eine aufgabenspezifische Modulation zentralmotorischer Funktion nicht aber der motorischen Ermüdbarkeit erreicht. TRNS führte nur in Kombination mit *Fingertapping* zu einer Zunahme der CSE.

Zusammenfassung: Nach Validierung der Reliabilität der Messmethoden nTMS für CSE und *Fingertapping* für motorische Ermüdbarkeit konnte die zentralmotorische Funktion mittels tRNS moduliert werden, maßgeblich abhängig von dem zugrundeliegenden Zustand des motorischen Systems. Der fehlende Stimulationseffekt auf die motorische Leistung ist durch die optimale Performance der gesunden Studienpopulation erklärbar. Ob sich motorische Ermüdbarkeit bei Patienten mit z.B. Fatigue-Syndrom mittels transkranieller Hirnstimulation modulieren lässt und welche Stimulationsparameter hier entscheidend sind, sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

2. Abstract (English)

Background: Motor fatigue, a parameter of motor performance, can be characterized and quantified in various tasks. In healthy subjects a sign of physiological effort, it can pose an early and impairing symptom in e.g. neurological diseases. To characterize motor fatigue, central and peripheral mechanisms need to be distinguished e.g. assessing corticospinal excitability (CSE) using transcranial magnetic stimulation (TMS). Transcranial electrical stimulation, e.g. random noise stimulation (tRNS) can be used to modify motor performance. The modification of motor fatigue by tRNS is subject of this work. Additionally, reliability of motor fatigue and CSE assessments were evaluated.

Methods: The first methodological study (22 healthy subjects) investigates the reliability of central motor function assessment, i.e. variability of motor evoked potentials (MEP), using nTMS as compared to non-navigated TMS over the motor cortex. Non-physiological factors (tilt, roll and yaw) responsible for MEP-variability were identified and corrected for to increase accuracy. A second methodological study (30 healthy subjects) compares force sensor assessed motor fatigue in a fingertapping task to the standard assessment. Additionally, new parameters of motor fatigue such as tapping force were measured and analyzed. The third sham-controlled, randomized, double-blinded study (30 healthy subjects) investigates task specific modulation of motor function (CSE and performance) by tRNS while performing a fingertapping or a go/no-go task.

Results: The first study showed higher reliability of CSE-assessment for nTMS as compared to non-navigated TMS. Thus, nTMS was shown to assess motor function with a high accuracy of space and time. In the second study, motor task performance was reliably assessed using the force sensor (intraclass correlation 0.88-0.91) and an increase of tapping force was measured. Here, the force sensor was shown to assess tapping parameters correlated to motor function and motor fatigue. The third study showed a fingertapping task specific modulation of motor function after tRNS with an increase of CSE.

Conclusion: After validating nTMS to reliably assess CSE and the force sensor to assess motor fatigue in a fingertapping task, modulation of motor function using tRNS during a motor task was shown. Effects were highly dependent on the underlying brain state of the motor system. The lack of modulation of motor fatigue can be partly explained by the study population's optimal performance (healthy subjects). If and to

what extent transcranial brain stimulation methods can serve to modify motor function in patients with e.g. chronic fatigue syndrome remains to be elucidated and should be subject of further research.

3. Einführung

Motorische Ermüdbarkeit, als Teil des Symptomkomplexes *Fatigue* ist eine Kenngröße motorischer Funktion, die zum Beispiel als Kraftabnahme in einer isometrischen Kontraktionsaufgabe gemessen wird. Sie ist ein anerkanntes Maß sowohl physiologischer Leistungsreduktion, als auch vorzeitiger motorischer Ermüdbarkeit (pathologischer *Fatigue*) bei neurologischen Erkrankungen wie Parkinson oder Myasthenia Gravis (1). *Fatigue* ist hier unabhängig von anderen neuropsychiatrischen Komorbiditäten, wie z.B. dem Vorhandensein einer Depression, mit einer verminderten Lebensqualität vergesellschaftet (2-4). Beim chronischen Erschöpfungssyndrom (*chronic fatigue syndrom* - CFS) handelt es sich um eine eigene Krankheitsentität, die durch eine mindestens sechs Monate andauernde Ermüdbarkeit, welche nicht oder unzureichend durch eine zugrunde liegende organische Erkrankung erklärt werden kann und die Funktionsfähigkeit im Alltag um mehr als die Hälfte reduziert, definiert ist (5). Die Angaben zum Auftreten des CFS sind abhängig von den jeweiligen Diagnosekriterien und der untersuchten Bevölkerung und liegen zwischen 0,2 – 15% (5, 6). Die Prävalenz ist bei Vorliegen einer neurologischen Grunderkrankung erhöht (7). Eine evidenzbasierte ätiologische Therapie für das CFS oder *Fatigue* als (Begleit-) Symptom existiert nicht (8). Therapeutisch werden unter anderem verhaltenstherapeutische und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen, die bei einer Vielzahl von Ätiologien hilfreich sein können, empfohlen (DEGAM Leitlinien zum Thema Müdigkeit, Stand 11/2017 (9)). Unter anderem ist im Rahmen von Studien die transkranielle Hirnstimulation als vielversprechende Therapieoption beschrieben worden, jedoch mit aktuell widersprüchlichen und uneinheitlichen Ergebnissen (10).

Die zugrundeliegende Pathophysiologie der *Fatigue* ist nicht zur Gänze verstanden. Die Definition von *Fatigue* beinhaltet sowohl die wahrgenommene subjektive Ermüdung als auch die auf die motorische Leistung bezogene Ermüdbarkeit. *Fatigue* ist somit sowohl an unterschiedliche Faktoren gebunden (psychologische Faktoren wie Motivation und Emotionen, Stoffwechsel und Homöostase), als auch von Faktoren auf allen Ebenen der neuro-muskulären Reizverarbeitung von peripher muskulär bis zentral kortikal beeinflusst (7, 11). Welche Komponente der *Fatigue* untersucht wird, ist maßgeblich durch Fragestellung und Messmethode zu definieren (7). Es können motorische Aufgaben, wie die isometrische Kontraktionsaufgabe oder eine Fingertappingaufgabe, kognitive Aufgaben, wie eine Aufmerksamkeitsaufgabe,

subjektive Fragebögen, wie der *Fatigue Severity Scale*, elektrophysiologische Methoden wie die Elektromyographie und Methoden der transkraniellen Hirnstimulation, wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS), zur Erfassung der einzelnen Komponenten genutzt werden (12-16). In dieser Arbeit wird die motorische Ermüdbarkeit erfasst.

Bei der transkraniellen Hirnstimulation handelt es sich um eine nichtinvasive und sichere Methode, um die Aktivität neuronaler Netzwerke zu untersuchen und zu modulieren (17). Mit Methoden der transkraniellen Hirnstimulation kann somit sowohl eine Erfassung der zentralen Komponente der motorischen Ermüdbarkeit, als auch eine Modulation der *Fatigue* erfolgen (10, 12, 14, 15). Die Nutzung elektrischen Stroms zur Behandlung von Schmerzen oder epileptischen Anfällen war bereits vor 2000 Jahren mittels Einsatz von natürlich vorkommenden elektrischen Entladungen bei Tieren (z.B. Zitterrochen und Zitteraale) bekannt (18). Der heutige Einsatz der transkraniellen Hirnstimulation reicht von diagnostischem Einsatz zur präoperativen Kartierung des motorischen Kortex mittels TMS (19), über therapeutische repetitive TMS zur Behandlung von Depressionen (20), bis zum Einsatz transkranieller elektrischer Stimulation (TES) vor allem im klinisch experimentellen Rahmen (21). Hierbei sind für den Stimulationseffekt neben dem Typ der applizierten Stimulation (TMS, transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS), transkranielle Wechselstromstimulation (*transcranial alternating current stimulation*, tACS), transkranielle Rauschstimulation (*transcranial random noise stimulation*, tRNS)) verschiedene Parameter entscheidend: Stimulationsort, -frequenz und -dauer, die intrazerebrale Stromdichte, beeinflusst von Stimulationsintensität, Größe der aktiven Elektrode und der Referenzelektrode bei der elektrischen Stimulation und Spuleneigenschaften (Kippung und Ausrichtung) bei der Magnetstimulation, anatomische Gegebenheiten wie Schädelknochendicke und der neuronale Aktivitätszustand während Applikation der Stimulation (z.B. Ausführung einer Aufgabe oder Ruhezustand). Bei der TMS über dem motorischen Kortex kann die kortikospinale Erregbarkeit (*corticospinal excitability* - CSE) anhand der Größe der kontralateral elektromyografisch abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale (MEP) gemessen werden. Hierbei wird durch die über dem motorischen Kortex angelegte Magnetspule ein elektrischer Impuls induziert und somit das darunter liegende Kortexareal mit sehr hoher zeitlicher Auflösung erregt (22). Bei der TES kommt es zu

einem neuroplastischen Effekt. Die Formen der TES unterscheiden sich deutlich in den jeweiligen Mechanismen. TDCS moduliert neuronale Membranpotentiale polaritätsabhängig und beeinflusst somit die neuronale Erregbarkeit. Neuroplastische Effekte werden hier über eine Induktion von long term depression (LTD) - und long term potentiation (LTP) - ähnlichen Effekten vermittelt (23, 24). Dahingegen wird der Effekt von tACS am ehesten auf eine frequenzspezifische, phasenabhängige Verstärkung neuronaler Oszillation zurückgeführt (25, 26). Die neuromodulatorische Wirkung von tRNS geht auf einen stochastischen¹ Effekt zurück (27). Somit ist die Wirkung von tRNS stark von dem zugrundeliegenden Aktivitätszustand der neuronalen Netzwerke abhängig (28).

Die Anwendbarkeit und die Effektivität transkranieller Hirnstimulation im klinisch therapeutischen Kontext, zum Beispiel zur Behandlung pathologischer *Fatigue*, ist wesentlich von der Reliabilität der Messmethoden abhängig. Hierzu zählen einerseits die behaviorale Erfassung von *Fatigue* in einer motorischen Aufgabe und andererseits die Erfassung zentraler Komponenten der *Fatigue* mittels TMS. In diesem Kontext ist eine einfache, gut etablierte, reliable und weit verbreitete motorische Aufgabe notwendig, um motorische Ermüdbarkeit als Komponente der *Fatigue* objektiv zu erfassen. Hierzu eignet sich die Fingertappingaufgabe.

Beim *Fingertapping* ist eine Abnahme der Tappinggeschwindigkeit (Zunahme der Intertap Intervalle) zu beobachten, die auf eine durch die Aufgabe induzierte motorische Ermüdbarkeit zurückzuführen ist (29). Die etablierten Tappingparameter, wie Geschwindigkeit, Intertap Intervall und Regelmäßigkeit können jedoch zentrale Anteile motorischer Ermüdbarkeit nur unzureichend abbilden. Hierzu kann die Erfassung der zentral-motorischen Funktion mittels TMS-induzierten MEP herangezogen werden. Mittels TMS konnten charakteristische Veränderungen als Korrelat zentraler *Fatigue* im Rahmen motorisch ermüdender Aufgaben nachgewiesen werden (12, 30). Im Anschluss an ermüdende isometrische Kontraktionsaufgaben, aber auch im Rahmen der durch *Fingertapping* induzierten motorischen Ermüdbarkeit, konnte eine Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit anhand einer Reduktion der durch TMS über dem kontralateralen motorischen Kortex induzierten motorisch

¹Stochastisch bedeutet wörtlich „vom Zufall abhängig“. Ein stochastisches Signal ist ein Signal, welches nicht vollständig mathematisch beschrieben werden kann und somit nicht vorhersagbar ist. Im Kontext der Rauschstimulation werden unter-schwellige Signale, die zu keiner Signalweiterleitung führen, in Gegenwart einer optimalen Rauschfrequenz und Intensität so verstärkt, dass die Generation eines Aktionspotentials und somit eine Reizweiterleitung ausgelöst wird.

evozierten Potentiale (MEP) gemessen werden (12, 31). Auch hier ist insbesondere die Reliabilität der erhobenen Parameter, der MEP, entscheidend. Hier bietet die stereotaktisch navigierte Stimulation durch die Kombination mit individuellen Bildgebungsdaten eine sehr hohe räumliche Auflösung und somit, in Ergänzung zu der der TMS inhärenten hohen zeitlichen Auflösung, die Möglichkeit einer hoch reliablen Erfassung.

Ausgehend von der Hypothese, dass eine Modulation motorischer Ermüdbarkeit, gemessen anhand der Leistungsreduktion in einer Fingertappingaufgabe, mittels transkranieller elektrischer Stimulation in gesunden Probanden möglich ist, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Modulation motorischer Ermüdbarkeit in einer Fingertappingaufgabe mithilfe transkranieller elektrischer Stimulation an gesunden Probanden untersucht.

Zu Beantwortung der Fragestellung werden zwei methodische Studien (32, 33) als auch eine experimentell-hypothesengesteuerte Studie vorgelegt (34). Zunächst wurden die methodischen Grundlagen für die elektrophysiologische (32) und behaviorale (33) Erfassung von motorischer Ermüdbarkeit untersucht. Im Anschluss wurde die Modulierbarkeit dieser Parameter mittels transkranieller Rauschstimulation des motorischen Systems in einer Sham-kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studie untersucht (34).

Ausgehend von der Hypothese, dass die Erfassung der zentral-motorischen Funktion mittels nTMS hinsichtlich der Einflussfaktoren von nicht-physiologischen Einflussgrößen und muskulärer Vorinnervation reliabler ist als mittels nicht-navigierter TMS, wurde im Rahmen der ersten Studie die Erfassung der zentral-motorischen Funktion, der CSE, mittels nTMS im Vergleich zu nicht-navigierter TMS untersucht und validiert. Ausgehend von der Hypothese, dass eine kontinuierliche Erfassung der motorischen Performance mittels Kraftsensor (a) vergleichbar zu der etablierten Erfassung mittels Fingertaster und (b) genauer hinsichtlich der Performanceerfassung im Zeitverlauf sowie hinsichtlich additionaler Parameter wie Tappingkraft ist, wurde in der zweiten Studie die Erfassung der motorischen Ermüdbarkeit in einer Fingertappingaufgabe mithilfe eines Kraftsensors evaluiert und etabliert. Ausgehend von der Hypothese, dass transkranielle Rauschstimulation des motorischen Systems zu einer aufgabenspezifischen Modulation der motorischen Ermüdbarkeit führt, wurde

in der dritten Studie die Modulation motorischer Performance in einer Fingertappingaufgabe durch tRNS im Vergleich zu Sham-Stimulation untersucht.

4. Methodik

4.1 Studie I: Nicht-physiologische Einflussfaktoren in nTMS-Studien

4.1.1 Studienteilnehmer

22 gesunde Normalprobanden nahmen an den Telexperimenten E1 und E2 teil (11 weiblich, mittleres Alter 25 ± 4 Jahre). Vier Probanden, davon zwei auch Teilnehmer in E1 und E2 (3 weiblich, mittleres Alter 25 Jahre (± 5 Jahre)), nahmen an dem Kontrollexperiment (E3) teil.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Vorerkrankungen, die Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten, das Vorhandensein implantierter oder nicht entfernbarer Metallteile oder medizinischer Geräte und epileptische Anfälle in der Vorgeschichte bzw. eine bekannte Epilepsie. Alle Teilnehmer gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre mündliche und schriftliche Einwilligung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Berlin begutachtet und genehmigt und richtete sich sowohl nach den Grundsätzen der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis (*good clinical practice*, GCP) als auch den Prinzipien der Deklaration von Helsinki von 1954 in ihrer aktualisierten Version.

4.1.2 Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)

Die navigierte transkranielle Magnetstimulation wurde mit einer biphasischen, achtförmigen Doppelspule (Durchmesser je Seite 70mm), welche an den TMS-Stimulator angeschlossen war (eXimia® TMS, Nexstim, Helsinki, Finland), durchgeführt. Das Gerät erlaubt die Aufnahme physikalischer Parameter, wie Spulenkipfung, -ausrichtung und -lokalisierung (Präzision von 1mm) mittels 3D-Visualisierung unter Verwendung eines optischen Trackingsystems und eines individuellen 3D-Kopfmodells, basierend auf individuellen strukturellen MRT-Aufnahmen. Hiermit ist die stereotaktische Neuronavigation zur zielgenauen Stimulation zuvor definierter Strukturen mit einer Genauigkeit von ≤ 2 mm für Lokalisation und $\leq 2^\circ$ für Kippung und Ausrichtung möglich. Zudem kann mit Hilfe des

errechneten Kopfmodells eine Schätzung des maximalen intrakortikalen elektrischen Feldes erfolgen. Spulenlokalisierung, -kipfung und -ausrichtung sowie die maximale intrakortikale elektrische Feldstärke werden durch das TMS-Gerät geschätzt und ausgegeben.

Als Stimulationsort wurde der Punkt über dem motorischen Kortex (M1) kontralateral der dominanten Hand gewählt, welcher bei Anwendung minimaler Stimulationsintensität die größten motorischen Antworten im kontralateralen ersten Musculus interosseus dorsalis manus (*first dorsal interosseous*, FDI) der dominanten Hand unter systematischer Variation von Spulenlokalisierung, -kipfung und -ausrichtung evozierte. Dieser wurde als ‚Center of gravity‘ (CoG), wie publiziert, definiert (35). Die MEP des FDI wurden mittels Oberflächenelektromyographie (EMG; in das eXimia®-System integriert) über zwei Silber/Silber-Chlorid-Oberflächen-Elektroden (Ambu®, Ballerup, Denmark) auf Muskelbauch und -ansatzsehne angebracht, aufgenommen. Die Abtastfrequenz des EMG betrug 3000Hz mit einer Amplitudenauflösung von 0.3µV, ein Bandpassfilter (10-500Hz) ist dem System inhärent. Vorinnervation wurde als das Integral des EMG-Signals 100-0ms vor dem TMS-Puls definiert. Für jeden Probanden wurde die individuelle motorische 500µV-Ruheschwelle (*resting motor threshold*, RMT) in einem 95%-igen Konfidenzintervall statistisch mit Auslösen von 16 MEPs über dem dominanten M1 bestimmt (36). Mittels 20 navigierter, kontrollierter Stimuli über dem individuellen CoG bei der individuellen RMT-Intensität wurde die CSE bestimmt.

4.1.3 Studiendesign

Im ersten Teilerperiment (E1) erhielten 10 Teilnehmer 100 Stimuli mit der individuellen RMT-Intensität über dem Handareal des dominanten primär motorischen Kortex mit unsystematischer Variation von Spulenlokalisierung und -ausrichtung, die sich an den anatomischen Gegebenheiten orientierte und durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt wurde. Im zweiten Teilerperiment (E2) erhielten 10 weitere Teilnehmer 100 navigierte, stereotaktisch kontrollierte Stimuli über dem zuvor definierten FDI-CoG (maximal tolerierte Entfernung entsprach 2mm). Hierbei wurden Spulenlokalisierung, -ausrichtung und -kipfung konstant gehalten. Die Daten eines Probanden konnten aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Navigation nicht ausgewertet werden. In E1 und E2 wurde die Vorinnervation durch visuelle Inspektion des EMG-Signals und auditorisches Feedback bei EMG-Amplituden > 20µV durch den Untersucher an den

Probanden vermieden. Die Vorinnervation konnte so meist $< 5\mu\text{V}$, bei allen Probanden aber $< 20\mu\text{V}$ gehalten werden.

Im Rahmen eines Kontroll-experiments (E3) wurde bei 4 Probanden mit Untersuchungsbedingungen wie in E2 die Messung ohne (in Ruhe) und mit maximaler Vorinnervation (Halten mit maximaler Kraft von Zeigefinger und Daumen im Zangengriff während Applikation der Stimulation) verglichen. Hierbei wurde der Zustand maximaler Vorinnervation (20 Sekunden) mit Ruhemessung (10 Sekunden) abgewechselt. In E1, E2 und E3 wurden die Stimuli randomisiert in einem Abstand zwischen 3 und 5 Sekunden abgegeben.

4.1.4 Datenanalyse und Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte im Intervall mittels der Software Matlab (MATLAB® 2008b, The MathWorks, Gatwick, USA). Die CSE wurde als Mittelwert von mindestens 20 TMS-Stimuli definiert, die Variabilität der CSE wurde als Varianzkoeffizient (CV) definiert und die Daten z-transformiert. Es erfolgte eine multivariate schrittweise Regressionsanalyse, um die Einflussfaktoren auf die Größe der MEP-Amplituden zu ermitteln (abhängige Variable: MEP-Amplitude; Prädiktoren: Spulenlokalisierung, -ausrichtung, -kipfung, Stimulationsstärke, Vorinnervation und geschätzte maximale intrakortikal induzierte elektrische Feldstärke). Mittels gepaartem zweiseitigen T-Test des CV der MEP-Amplituden und des CV der MEP-Residuen wurde die Signifikanz der Korrektur für Einflussfaktoren untersucht. Um zudem die Variabilität der CSE unter nicht-navigierter Stimulationsbedingung zu untersuchen, wurde ein Modell erstellt, um navigierte und nicht navigierte Stimulationsbedingung zu vergleichen. Der Referenzrahmen für optimale Stimulationsbedingungen wurde mit $0-2^\circ$ für Spulenkipfung und -ausrichtung und mit $< 2\text{mm}$ für Spulenlokalisierung definiert. Die Daten aus der nicht navigierten Bedingung wurden schrittweise in Intervalle mit graduell zunehmender Abweichung unterteilt (z.B. $0-2\text{mm}$, $0-3\text{mm}$, $0-4\text{mm}$, $0-5\text{mm}$, $0-6\text{mm}$) und in jedem Datenintervall wurde Bootstrapping mit 1000-facher Replikation durchgeführt. Die CSE wurde anhand jeweils 20 zufällig ausgewählter MEPs sowie der navigierten Referenz-MEPs errechnet und in einem einseitigen ungepaarten T-Test verglichen. Die Null-Hypothese war, dass die MEP-Amplituden der navigierten Stimulation größer als unter nicht navigierten Bedingungen seien.

4.2 Studie II: Kraftzunahme in einer repetitiven motorisch ermüdenden Aufgabe

4.2.1 Studienteilnehmer

30 gesunde Normalprobanden nahmen an der Studie teil (18 weiblich, mittleres Alter 23 Jahre +/- 3 Jahre). Alle Probanden waren Rechtshänder, hatten keine Vorerkrankungen und gaben keine regelmäßige Medikamenteneinnahme an. Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre mündliche und schriftliche Einwilligung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Berlin begutachtet und genehmigt und richtete sich sowohl nach den Grundsätzen der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis (*good clinical practice-GCP*) als auch den Prinzipien der Deklaration von Helsinki von 1954 in ihrer aktualisierten Version.

4.2.2 Fingertapping

Zur Durchführung der Fingertappingaufgabe (FT) wurde ein Morsetaster, welcher auf einer Tischplatte vor dem Probanden fixiert wurde, genutzt. Zusätzlich wurde auf die Spitze des Tasters ein Kraftsensor installiert (Flexiforce, Tekscan Inc., Boston, MA, USA).

Durch den Schluss des elektrischen Kreises bei Drücken des Morsetasters wurde die Dauer der Intervalle zwischen den einzelnen Taps (Intertap Intervalle) als binäres Signal aufgenommen und in Millisekunden mittels Matlab (MATLAB® 2008b, The MathWorks, Gatwick, USA) für die Datenanalyse gespeichert.

Die Kraft wurde als kontinuierliches Signal mit einem Verstärker mit 2048Hz Abtastrate aufgezeichnet (ProComp INFINITI, MediTECH Electronic GmbH, Wedemark, Germany). Die Kraftsensordaten wurden in Joule aufgezeichnet, exportiert und für die Datenanalyse gespeichert.

4.2.3 Studiendesign

Alle Probanden führten sieben Messungen an unterschiedlichen Tagen mit einem Mindestabstand von einer Woche und einer durchschnittlichen Gesamtdauer der Messungen von 8 Wochen durch. Jede Messung bestand aus vier FT-Sequenzen à je 30 Sekunden in randomisierter Reihenfolge (rechts-links-rechts-links oder links-rechts-links-rechts), wobei der Seitenwechsel zwischen jeder Sequenz dazu diente,

sequentielle Übertragungseffekte zu vermeiden. Das Tapping wurde mit dem Zeigefinger bei entspanntem, auf dem Tisch aufliegenden, Handgelenk durchgeführt. Vor Beginn der Testung wurden die Probanden instruiert, so schnell und zugleich so regelmäßig wie möglich zu tappen. Es fand ein Probedurchlauf in mindestens 10 Minuten Abstand zu der eigentlichen Testung statt.

4.2.4 Datenanalyse und Statistische Auswertung

Die Datenaufbereitung des kontinuierlichen Kraftsensordesigns erfolgte im Intervall mittels Matlab (MATLAB® 2008b, The MathWorks, Gatwick, USA) unter Verwendung der Fieldtrip Toolbox, einer frei verfügbaren Signalanalysesoftware (37). Nach visueller Identifikation der FT-Signalabschnitte wurde ein Bandpass Filter (2-30Hz) angewendet, das Signal geglättet und in dem resultierenden Kraftverlauf wurden die einzelnen Fingertaps mittels des Artefaktdetektionsalgorithmus der Fieldtrip Toolbox identifiziert. Folgende Parameter wurden zur weiteren statistischen Auswertung verwendet: maximale Tappingkraft, definiert als lokales Maximum des Kraftsignals eines Fingertaps; Intertap Intervall, definiert als die Zeitdifferenz eines lokalen Maximums zum nächsten; Dauer eines Fingertaps, definiert als Zeitdauer des detektierten Artefakts; initialer Kraftaufbau, definiert als die maximale positive Steigung des jeweiligen Kraftverlaufs. Zusätzlich wurde die Regelmäßigkeit und die Ermüdung in jeder FT-Sequenz, wie publiziert, berechnet (38). Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Version 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Die statistische Analyse der Intertap Intervalle wurde an den Rohdaten sowie den z-transformierten Daten durchgeführt. Zusätzlich wurde eine chronologische Segmentierung der FT-Sequenzen in sechs Teilabschnitte zu je fünf Sekunden durchgeführt. Datenpunkte mit einer Abweichung von mehr als zwei Standardabweichungen des Mittelwertes wurden nicht berücksichtigt.

Um die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Messmethoden zu evaluieren wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) und Cronbachs Alpha berechnet.

Mann-Whitney U Test und Kruskal-Wallis Test wurden angewendet, um Unterschiede der motorischen Performance hinsichtlich Tappingseite, Sequenz und Zeitintervall sowie zwischen einzelnen Testtagen und Probanden zu detektieren. Mittels ANOVA wurde zudem eine mögliche Interaktion von Sequenz, Zeitintervall und Tappingseite bezüglich der maximalen Tappingkraft untersucht. Mittels der in Matlab integrierten *basic fitting* Toolbox wurde die bestmögliche Ausgleichskurve für den Verlauf der Kraft und der Intertap Intervalle über die einzelnen FT-Sequenzen ermittelt. Das

Signifikanzniveau wurde bei 0.05 definiert und falls nötig für multiple Testungen korrigiert.

4.3. Studie III: Dissoziierte aufgabenspezifische Effekte der transkraniellen Rauschstimulation auf die kortikospinale Erregbarkeit und die Performance in einer Fingertappingaufgabe im Gegensatz zu einer Go/Nogo-Aufgabe

4.3.1. Studienteilnehmer

Die Teilnehmer für Studie II und Studie III waren identisch.

4.3.2. Transkranielle Rauschstimulation

Die transkranielle Rauschstimulation wurde mittels eines Mehrkanalstimulators mit integriertem Elektroenzephalogramm, welcher für die klinische Anwendung zertifiziert ist (CE-zertifiziert, NextWave, EBS Technologies GmbH, Kleinmachnow, Deutschland) appliziert. Der Stimulator gibt über elektrisch leitende Gummielektroden, welche in mit isotonischer Salzlösung getränkten Schwämmen auf der Kopfhaut des Probanden angebracht werden, eine niedrig-amplitudige Rauschstimulation ab. Eine Ringelektrode (12,5cm²) wurde über dem dominanten motorischen Kortex, an Position der C3-EEG Elektrode (10-20-EEG-System), eine zweite rechteckige Elektrode (30 cm²) über dem kontralateralen, frontopolen Kortex angebracht. Dieser Aufbau folgte publizierten Experimenten zur elektrischen Stimulation des motorischen Kortex (39). Die Rauschstimulation wurde für je 10 Minuten mit einer Stimulationsintensität (peak-to-peak) von 1.51mA, welche in einer effektiven Stromdichte von 0.8mA resultierte, appliziert. Das Rauschsignal wurde wie publiziert aus einer einheitlichen Wahrscheinlichkeitsdichte mit einer Abtastrate von 1280Hz generiert und gefiltert, sodass eine Frequenzverteilung zwischen 100 und 640Hz resultierte (28). Für die Kontrollbedingung wurde eine 10-minütige Sham-Stimulation eingesetzt. Hierbei wurde, wie bei Sham-Stimulation im Rahmen von tDCS-Studien üblich, die Stimulation über 15 Sekunden hoch- und im Anschluss über 15 Sekunden herunterreguliert (27). Zur Vermeidung von sequentiellen Übertragungseffekten, waren die Stimulationssitzungen zeitlich um mindestens sieben Tage separiert.

4.3.3. Erhebung der Kortikospinalen Erregbarkeit (CSE)

Die kortikale Erregbarkeit wurde mittels nTMS wie in 4.1.2 beschrieben vor und nach der Stimulation mit tRNS oder Sham bestimmt. Die CSE wurde aus den MEP des dominanten FDI, gemittelt aus 20 Einzelpulsen mit einer Intensität entsprechend der individuellen 500 μ V-RMT über dem dominanten motorischen Kortex in randomisiertem zeitlichen Intervall zwischen 3 und 5 Sekunden, bestimmt.

4.3.4. Motorische Aufgaben: *Fingertapping* und Go/Nogo-Aufgabe

Zur Erfassung der motorischen Funktion sowie zur Modifikation des Aktivitätszustandes des motorischen Systems während Stimulation wurde die Fingertappingaufgabe (FT) als ‚aktivierende‘ und die Go/Nogo-Aufgabe (GNG) als inhibitorische Aufgabe verwendet.

Fingertapping wurde mithilfe eines Morsetasters, wie in Punkt 4.2.2. für Studie II beschrieben, durchgeführt, und die Intertap Intervalle in Millisekunden mithilfe von Matlab aufgenommen und für die Analyse gespeichert. Während der Stimulation wurde zur Vermeidung exzessiver Ermüdungseffekte sowie ermüdungsinduzierter Modifikation der CSE zwischen den einzelnen Blöcken mit je vier FT-Sequenzen, wie in 4.2.3. beschrieben, eine 120-sekündige Pause durchgeführt. Während der Stimulation wurden insgesamt 3 FT-Blöcke mit je vier Sequenzen durchgeführt.

Die visuo-motorische Go/Nogo-Aufgabe nutzte den Morsetaster, welcher als Antwort auf ein „Go“-Zielsignal mit dem Zeigefinger der dominanten Hand gedrückt werden sollte. Dieser war auf einem Tisch vor dem Probanden installiert, sodass der Unterarm des Probanden entspannt auf der Tischplatte und der Zeigefinger der dominanten Hand jederzeit auf dem Morsetaster lag. Die Probanden wurden instruiert, während der gesamten Aufgabe eine minimale Kraft auf den Taster auszuüben (4% der maximal möglichen isometrischen Kontraktionskraft). Diese wurde mittels des auf dem Taster installierten Kraftsensors wie für FT beschrieben aufgezeichnet und online durch den Untersucher visuell kontrolliert. Auf einem Bildschirm, welcher vor dem Probanden auf dem Tisch installiert war, folgte nach Präsentation eines Fixationskreuzes (1000ms) ein visuelles Warnsignal für 250ms, welches wiederum nach variierender Latenz (linear zunehmende Hazard Rate zwischen 250-750ms) von einem Zielsignal für 250ms abgelöst wurde (40). In 91% der Fälle erschien in Folge des Warnsignals ein „Go“-Zielsignal, in 9% der Fälle folgte ein „Nogo“-Zielsignal, wobei keine Fingerbewegung ausgeführt werden sollte.

Im Vorfeld der Testung wurden die Probanden angeleitet und durchliefen 10 Übungsaufgaben. Vor Stimulation wurde ein Block (37 Go/Nogo-Aufgaben mit 15-sekündiger Pause) als Baselinemessung durchgeführt. Während der Stimulation wurden fünf Blöcke und nach der Stimulation erneut zwei Blöcke aufgenommen.

4.3.5. Studiendesign

In doppelblindem, Sham-kontrollierten, randomisiertem Design wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen mit jeweils 15 Probanden geteilt. Gruppe eins führte während der Stimulation eine FT, Gruppe zwei eine GNG für jeweils 10 Minuten durch. Die CSE wurde vor und nach der Stimulation bestimmt. Jeder Proband durchlief eine Stimulationssitzung mit Applikation von Rauschstimulation sowie eine Sham-Stimulationssitzung. Vor und nach jeder Stimulation wurde zudem die motorische Performance für FT und GNG erhoben.

4.3.6. Datenanalyse und Statistische Auswertung

Die Datenaufbereitung wurde mit Matlab durchgeführt (MATLAB R2014a, The MathWorks, Inc., Natick, MA, United States), statistische Analysen wurden mit SPSS Version 21.0 durchgeführt (IBM Corp., Armonk, NY, United States). Die Daten von zwei Teilnehmer in der FT-Gruppe konnten nicht in die Gesamtanalyse eingehen. Die MEP-Daten wurden um Ausreißer bereinigt (Datenpunkt außerhalb eines 2.2-fachen Interquartilabstands fanden keine Berücksichtigung), für Vorinnervation $> 20\mu\text{V}$ in den 100ms vor dem TMS-Puls kontrolliert (Exklusion der jeweiligen MEP) und die verbleibenden MEPs wie in Studie II beschrieben mittels schrittweiser Regression um die Varianz durch physikalische Einflussfaktoren bereinigt. Die aufgaben- und stimulationsspezifische Modifikation der CSE nach Stimulation im Vergleich zu Baseline sowie die Interaktion der Faktoren „Aufgabe“ und „Stimulation“ auf die CSE-Veränderung wurden in einer Varianzanalyse mit gemischtem Modell vom ANOVA-Typ (*mixed-model ANOVA*) untersucht.

Für die motorische Performance wurden Reaktionszeit (RT) und Genauigkeit in der GNG sowie Intertap Intervalle (ITI) und Gesamtzahl der Fingertaps (FT-Zahl) in der FT analysiert. Drei Probanden konnten aufgrund technischer Artefakte in den Daten der GNG nicht in die Analyse einbezogen werden. RT, Genauigkeit, ITI und FT-Zahl wurden um Ausreißer korrigiert (keine Berücksichtigung der maximalen und minimalen 5% der Datenpunkte sowie Ausschluss von „Go“-Aufgaben ohne Antwort oder mit

Latenz < 100ms), auf den Mittelwert der Baseline normalisiert und RT und ITI wurden zudem z-transformiert. Eine *mixed-model* ANOVA mit Messwiederholung wurde genutzt, um den Effekt der Stimulation auf die motorische Performance zu untersuchen. Stimulation und Zeitpunkt der Testung fungierten als feste, Teilnehmer-ID als zufällige Faktoren. In den Post-hoc Tests wurde für multiple Testungen korrigiert.

5. Ergebnisse

5.1 Studie I: Nicht-physiologische Einflussfaktoren in nTMS-Studien

Die multivariate schrittweise Regressionsanalyse zur Ermittlung der nicht-physiologischen Einflussfaktoren auf die MEP-Größe zeigte, dass während nicht navigierter Stimulation (E1) jeder der Parameter (außer Spulenkipfung) signifikant mit der MEP-Größe korreliert war (Post-hoc T-Test, $p \leq 0.05$, Freiheitsgrade = 9). In der navigierten, kontrollierten Bedingung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Parametern und der MEP-Größe (jederzeit $p > 0.05$). Die muskuläre Vorinnervation war stark positiv mit der MEP-Größe korreliert (E3, $p \leq 0.05$, Freiheitsgrade = 3). Sowohl intrakranielle, als auch extrakranielle Parameter eigneten sich für ein Regressionsmodell. In der navigierten Stimulationsbedingung (E2) zeigte sich, dass eine Reduktion der Kovarianz mit einer Reduktion der Gesamtvarianz einherging. Anhand einer signifikanten Reduktion der Kovarianz um 12,5% ($p \leq 0.05$) nach Korrektur der physikalischen Varianz der CSE in 170 nTMS-Datensätzen aus unterschiedlichen Vorexperimenten der Arbeitsgruppe konnten diese Ergebnisse verifiziert werden. Die Spulenlokalisierung hatte hier den größten Effekt auf die MEP-Größe (36%). Die Bootstrap-Analyse zur Erfassung der Messvalidität (1000 Replikationen in jedem Intervall mit zunehmender Abweichung von der optimalen Spulenlokalisierung) zeigte, dass bereits eine Abweichung von $\geq 2\text{mm}$ einen deutlichen Einfluss auf Validität und somit auf die Erfassung der CSE hat. Auch hier zeigte sich kein Unterschied bezüglich extra- oder intrakranieller Faktoren.

5.2 Studie II: Kraftzunahme in einer repetitiven motorisch ermüdenden Aufgabe

Es fand sich eine hohe Intraklassenreliabilität der Mediane der Intertap Intervalle, erfasst mit den unterschiedlichen Messmethoden (Kraftsensor und Morsetaster), mit

einem Korrelationskoeffizienten von 0.9 in einem 95%-igen Konfidenzintervall von 0.88-0.91 und einem Cronbachs Alpha von 0.9.

Die Tappinggeschwindigkeit (sichtbar als Zunahme der Intertap Intervalle bzw. Dauer der einzelnen Taps) war höher mit der dominanten Hand ($U = 45106$, $p < 0.001$) und zeigte eine Abnahme von erster zu zweiter FT-Sequenz ($U = 86882$, $p < 0.003$) sowie eine lineare Abnahme innerhalb der einzelnen Sequenzen ($H(5) = 343.09$, $p < 0.001$). Das Tapping mit der dominanten Hand war regelmäßiger und zeigte einen stärkeren Ermüdungseffekt als mit der nicht dominanten Hand ($U = 36574$, $p < 0.001$ und $U = 42736$, $p < 0.001$). Die intra- und interindividuelle Tappinggeschwindigkeit war stark variabel ($H(28) = 534.25$, $p < 0.001$ und $H(6) = 16.19$, $p = 0.013$). Die maximale Tappingkraft mit der nicht-dominanten Hand war größer als mit der dominanten Hand ($U = 2497027$, $p < 0.001$) und zeigte innerhalb der einzelnen FT-Sequenzen eine nicht lineare Zunahme ($H(5) = 131.87$, $p < 0.001$), wobei sich in der ANOVA eine signifikante Interaktion zwischen Sequenz und Zeitintervallen fand mit Nachweis einer deutlicheren Zunahme der Tappingkraft in der ersten FT-Sequenz im Vergleich zur zweiten mit der jeweiligen Hand ($F(5) = 2.5$, $p = 0.03$). Die Kraftentwicklung war schneller für die nicht-dominante Hand ($U = 2600080$, $p < 0.01$) und zeigte eine Zunahme innerhalb der FT-Sequenzen, insbesondere in den ersten 10 Sekunden ($H(5) = 89.13$, $p < 0.001$). Zudem fand sich eine interindividuelle Varianz sowohl der maximalen Kraft als auch der Kraftentwicklung ($H(28) = 72.47$, $p < 0.001$ und $H(28) = 74.82$, $p < 0.001$).

5.3 Studie III: Dissoziierte aufgabenspezifische Effekte der transkraniellen Rauschstimulation auf die kortikospinale Erregbarkeit und die Performance in einer Fingertappingaufgabe im Gegensatz zu einer Go/Nogo-Aufgabe

Es konnte eine aufgabenspezifische Zunahme der CSE nach tRNS im Vergleich zu Sham-Stimulation verzeichnet werden. Bei fehlendem Effekt der Faktoren „Stimulation“ ($F(1,26) = 1.814$, $p = 0.19$) oder „Aufgabe“ ($F(1,26) = 1.961$, $p = 0.173$) auf die CSE, fand sich eine signifikante Interaktion von „Stimulation x Aufgabe“ ($F(1,26) = 5.474$, $p = 0.027$) in der *mixed-model* ANOVA, mit einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit nach tRNS während FT. Nach tRNS, gleichzeitig mit FT appliziert, zeigte sich eine Zunahme der motorisch evozierten Potentiale um $381 \pm 146\mu\text{V}$. Es zeigten sich nach Sham-Stimulation keine statistisch signifikanten Veränderungen ($14 \pm 133\mu\text{V}$; $p = 0.018$). Bei gleichzeitig mit GNG applizierter tRNS

oder Sham-Stimulation kam es ebenfalls zu keiner relevanten Änderung (tRNS: $-36 \pm 97\mu\text{V}$, Sham: $-63 \pm 93\mu\text{V}$, $p = 0.473$).

Eine Modulation der motorischen Funktion durch Rauschstimulation, insbesondere der motorischen Ermüdung in der FT, konnte in dieser Studie nicht induziert werden ($F(2) = 2.35$, $p = 0.6$ für die rechte, dominante Hand und $F(2) = 2.86$, $p = 0.58$ für die linke, nicht dominante Hand). Die Reaktionszeiten in der GNG waren nach tRNS im Vergleich zu Sham-Stimulation erhöht ($F(2) = 5.48$, $p = 0.007$). Zudem nahm Richtigkeit der Antworten in der GNG während und nach tRNS aber nicht während oder nach Sham-Stimulation zu ($F(2) = 5.97$, $p = 0.005$).

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse dreier Studien zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine Modulation motorischer Ermüdbarkeit, gemessen anhand der Leistungsreduktion in einer Fingertappingaufgabe, mittels transkranieller Rauschstimulation in gesunden Probanden möglich ist, zusammengefasst.

Hierbei konnte in der ersten methodischen Studie die Überlegenheit der nTMS gegenüber der nicht-navigierten TMS in Reliabilität und Validität der Erfassung zentralmotorischer Funktion belegt werden (32). In der zweiten, ebenfalls methodischen Studie konnte die Erfassung der motorischen Ermüdbarkeit anhand einer Zunahme der Intertap Intervalle und der Tappingkraft in einer Fingertappingaufgabe mittels eines Kraftsensors etabliert werden (33). In der dritten Sham-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie konnte mittels transkranieller Rauschstimulation eine aufgabenspezifische Modulation zentralmotorischer Funktion, nicht jedoch motorischer Ermüdbarkeit, bei gesunden Probanden gezeigt werden (34).

Navigierte TMS zur Erfassung der CSE

Die Überlegenheit der nTMS im Vergleich zu nicht-navigierter TMS zur reliablen Erfassung der zentralmotorischen Funktion konnte in der ersten Studie der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Die CSE als neurophysiologisches Maß zeigte sich in erheblichem Umfang anfällig für eine geringgradige Modifikation der physikalischen Parameter wie Spulenlokalisierung, -kipfung und -ausrichtung. Diese Parameter ließen sich in der vorliegenden Arbeit erstmals systematisch identifizieren und erheben sowie automatisiert kontrollieren. Die identifizierten Einflussfaktoren konnten mithilfe einer schrittweisen Regressionsanalyse eliminiert werden, was die

Varianz der CSE-Erhebung deutlich senkte. Hier konnte also durch die navigierte TMS eine deutlich verlässlichere Messung der CSE durch die automatisierte Kontrolle nicht-physiologischer Einflussfaktoren und die nachträgliche Korrektur der Ergebnisse um diese erfolgen. Im Rahmen von Studien zur Modifikation der motorischen Ermüdbarkeit ist eine reliable Erhebung der CSE als Maß für die zentrale Komponente der motorischen *Fatigue* essentiell.

Erfassung der motorischen Ermüdung in einer Fingertappingaufgabe unter Einsatz eines Kraftsensors

In der zweiten Studie konnte die motorische Ermüdbarkeit als Maß der motorischen Leistung in einer einfachen motorischen Aufgabe (*Fingertapping*) zum einen anhand einer Abnahme der Tappingfrequenz (mittels etabliertem Fingertaster, einem Morsetaster) erfasst und zum anderen mit der Zunahme der Tappingkraft (erfasst mittels eines Kraftsensors) quantitativ korreliert werden. Zudem konnte die Validität der Erhebung der Tappinggeschwindigkeit mittels des Kraftsensors im Vergleich zu der zeitgleichen Erhebung mittels Morsetaster belegt werden. Somit konnte der Kraftsensor zur reliablen Erfassung der motorischen Ermüdbarkeit in der Fingertappingaufgabe validiert werden. Aufgrund der höheren zeitlichen Auflösung und der kontinuierlichen Signalaufzeichnung bietet der Kraftsensor insbesondere im Rahmen klinischer Stimulationsstudien eine sensible Erfassung auch diskreter Leistungsmodifikation und ist aufgrund der einfachen Handhabbarkeit gut im klinischen Kontext einsetzbar.

Die in der vorliegenden Arbeit erstmals detektierte Änderung der maximalen Tappingkraft im Verlauf der Aufgabe bietet die Möglichkeit der Erfassung eines zusätzlichen Parameters motorischer Ermüdbarkeit und kann im Sinne eines zentralen Kompensationsmechanismus in Anwesenheit motorischer Ermüdbarkeit diskutiert werden. Es handelte sich um eine von der Geschwindigkeit unabhängige Zunahme der Tappingkraft. Die Tappingkraft kann somit als sensibles Maß der motorischen Ermüdbarkeit bzw. als Korrelat zentraler Kompensationsmechanismen angenommen werden. Bislang konnte zudem für die Tappinggeschwindigkeit kein eindeutiger Zusammenhang zu pathologischer *Fatigue* etabliert werden (41, 42). Inwieweit hier die Tappingkraft eine Rolle spielt, sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Modulation motorischer Ermüdbarkeit mittels transkranieller Stimulation

Nach Etablierung von Reliabilität und Validität der nTMS zur Erfassung der kortikospinalen Erregbarkeit und der Fingertappingaufgabe mittels Kraftsensor zur Erfassung motorischer Ermüdbarkeit, konnte in der dritten Studie der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die transkranielle Rauschstimulation eine aufgabenspezifische Modulation motorischer Funktion und kortikaler Erregbarkeit induziert. So fand sich nach Rauschstimulation während *Fingertapping* eine Zunahme der CSE, jedoch keine Abnahme der Tappinggeschwindigkeit. Im Sinne der publizierten Ergebnisse zur Erfassung zentraler Komponenten der *Fatigue* mittels TMS muss insofern von einem Fehlen zentraler *Fatigue* ausgegangen werden. Hier wäre insbesondere eine Abnahme oder keine Veränderung der MEP-Größe im Anschluss an die ermüdende Aufgabe zu erwarten (12, 14, 15, 31). Da es zudem zu keiner Abnahme der Tappinggeschwindigkeit kam, ist in der Aufgabe objektiv keine motorische Ermüdbarkeit zu messen.

Inwieweit die Rauschstimulation hier zu einer Hemmung des Ermüdungseffektes geführt hat, ist zu diskutieren. Der Wirkmechanismus der Rauschstimulation wird stochastisch angenommen (27). Stochastisch in diesem Fall bedeutet, dass der jeweilig vorherrschende kortikale Aktivitätszustand verstärkt wird und somit initial unterschwellige Stimuli eine neuronale Aktivierung auslösen können. Dabei konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sich der vorherrschende Aktivitätszustand der neuronalen Netzwerke durch eine spezifische motorische Aufgabe beeinflussen lässt. Konkret konnte durch Rauschstimulation während einer inhibitorischen Aufgabe (GNG) der inhibitorische Zustand verstärkt werden, was sich vor allem in einer funktionell-behavioralen Veränderung zeigte (ebenfalls in der GNG). Die Fingertappingaufgabe hingegen wird als aktivierende Aufgabe angenommen (43). Während dieser aktivierenden Aufgabe hatte die Rauschstimulation einen aktivierenden Effekt, der sich in einer Zunahme der CSE zeigte. Hierbei konnte allein durch Modifikation der Aufgabe während der Stimulation ein völlig anderer Stimulationseffekt ohne Änderung der übrigen Stimulationsparameter herbeigeführt werden. Dies unterstreicht die Abhängigkeit des Stimulationseffektes von dem vorherrschenden Aktivitätszustand sowie die Plastizität der neuronalen motorischen Netzwerke und ist vereinbar mit Ergebnissen aus Hirnstimulationsstudien mit tDCS und TMS (44, 45). Eine zu erwartende Abnahme der CSE nach inhibitorischer Rauschstimulation fand sich nicht. Ebenso konnte keine Leistungsverbesserung nach

aktivierender Stimulation festgestellt werden. Dies kann teils auf die anzunehmende bereits optimierte Leistung des motorischen Systems eines trainierten jungen gesunden Probanden zurückgeführt werden, sodass durch Stimulation keine weitere Verbesserung erreicht bzw. mit der angewandten Methodik nicht gemessen werden kann. Unklar bleibt, inwieweit eine rein oszillatorische Stimulation in einem bestimmten Frequenzspektrum beziehungsweise eine individuell adaptierte optimierte Stimulation effektiver ist und auch im gesunden Probanden zu einer Modifikation von Ermüdungseffekten führen kann.

Ausgehend von der Hypothese, dass eine frequenzspezifische, rein oszillatorische Stimulation auch im gesunden Probanden zu einer Modifikation der motorischen Ermüdbarkeit führen kann, wurde zusätzlich zu der hier beschriebenen Studie III eine weitere Studie mit 15 Probanden unter den in Studie III genannten Bedingungen durchgeführt. Hier wurde oszillatorische Stimulation in unterschiedlicher Frequenz (20Hz und 40Hz) im Vergleich zu Sham-Stimulation während der Durchführung einer Fingertappingaufgabe, wie in Studie II und Studie III beschrieben, appliziert. Das Ziel war, den Einfluss der oszillatorischen Stimulation auf die motorische Performance, hier die motorische Ermüdbarkeit während der Fingertappingaufgabe, zu evaluieren (Manuskript in Vorbereitung). Die Stimulation wurde mittels des in Studie III beschriebene Mehrkanalstimulators in ebendieser Montage appliziert. Hierbei wurde ein sinusoidales Signal mit einer Frequenz von 20Hz und einer effektiven Stromstärke wie in der Rauschstimulationskondition (siehe Studie III) für Beta-Stimulation sowie mit einer Frequenz von 40Hz für Gamma-Stimulation angewandt. Die Hypothese war, dass es unter Beta-Stimulation zu einer Inhibition motorischer Netzwerke und somit zu einer Abnahme der Performance und unter einer Gamma-Stimulation zu einer Verbesserung der motorischen Funktion durch Steigerung der kortikospinalen Effizienz kommt (25, 40). Die motorische Ermüdbarkeit als Zielparameter wurde entsprechend dem in Studie II beschriebenen Auswertalgorithmus' mit Hilfe des Kraftsensors erhoben. Es fand sich eine frequenzspezifische Modulation der motorischen Ermüdbarkeit im *Fingertapping* mit Zunahme der Ermüdungseffekte (Zunahme der maximalen Tappingkraft) nach Beta-Stimulation im Vergleich zu Gamma- und Sham-Stimulation. Die Tappinggeschwindigkeit zeigte sich von der Stimulation unbeeinflusst. Diese Ergebnisse wurden in Teilen im Rahmen des Jahrestreffens der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und

Bildgebung 2017 als Abstract vorgestellt, das Manuskript befindet sich in der Vorbereitung (Schmidt S., Rönnefarth M. et al. In preparation).

Offen bleibt, inwieweit die oszillatorische frequenzspezifische Modulation motorischer Funktion in einem nicht optimierten System, d.h. in Anwesenheit pathologischer *Fatigue* ebenfalls zu einer Verbesserung der motorischen Performance führen kann. Das heißt konkret, inwieweit die oszillatorische Stimulation in einem therapeutischen Ansatz bei Patienten mit pathologischer *Fatigue*, z.B. im Rahmen neurologischer Grunderkrankungen wie Morbus Parkinson oder Myasthenia Gravis zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann. Insbesondere sind hier die Zielparameter (subjektive *Fatigue* oder objektivierbare motorische Ermüdbarkeit) relevant. Die Fingertappingaufgabe bietet hier die Möglichkeit einer simplen und reliablen Erfassung objektiver Maße der motorischen Ermüdbarkeit. Welche Rolle insbesondere die Tappingkraft bei der Erfassung der motorischen Ermüdbarkeit spielt und inwieweit die Fingertappingaufgabe bzw. die Tappingkraft als sensibles Maß für pathologische *Fatigue* im klinischen Kontext dienen kann, sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

7. Referenzen

1. Lou J-S. Fatigue in Parkinson's disease and potential interventions. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):25-34.
2. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis Journal*. 2001;7(5):340-4.
3. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement Disorders*. 2010;25(15):2493-500.
4. van de Port IGL, Kwakkel G, Schepers VPM, Heinemans CTI, Lindeman E. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(1):40-5.
5. Henningsen P, Martin A. Chronic fatigue syndrome. *Deut Med Wochenschr*. 2013;138(1-2):33-8.
6. Gaab J, Ehlert U. Chronische Erschöpfung und Chronisches Erschöpfungssyndrom. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2005.

7. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80(4):409-16.
8. Morris G, Puri BK, Walker AJ, Maes M, Carvalho AF, Walder K, Mazza C, Berk M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: From pathophysiological insights to novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*. 2019:104450.
9. S3-Leitlinie Müdigkeit, AWMF-Register-Nr. 053-002, DEGAM-Leitlinie Nr. 2, Stand 10/2017. 2017
10. Lefaucheur JP, Chalah MA, Mhalla A, Palm U, Ayache SS, Mylius V. The treatment of fatigue by non-invasive brain stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2017;47(2):173-84.
11. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-89.
12. Kluger BM, Palmer C, Shattuck JT, Triggs WJ. Motor evoked potential depression following repetitive central motor initiation. *Experimental Brain Research*. 2012;216(4):585-90.
13. Edwards RH. Human muscle function and fatigue. *Ciba Found Symp*. 1981;82:1-18.
14. Arias P, Robles-García V, Espinosa N, Corral Y, Cudeiro J. Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: Is there a role for central fatigue? *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(10):2034-41.
15. Arias P, Robles-García V, Corral-Bergantiños Y, Madrid A, Espinosa N, Valls-Solé J, Grieve KL, Oliviero A, Cudeiro J. Central fatigue induced by short-lasting finger tapping and isometric tasks: A study of silent periods evoked at spinal and supraspinal levels. *Neuroscience*. 2015;305:316-27.
16. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*. 1989;46(10):1121-3.
17. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
18. Finger S, Piccolino M. The shocking history of electric fishes: from ancient epochs to the birth of modern neurophysiology: Oxford University Press; 2011 2011.

19. Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011;69(3):581-9.
20. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2150-206.
21. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(1):56-92.
22. Siebner HR, Ziemann U. *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*: Springer-Verlag; 2007.
23. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*. 2012;5(3):175-95.
24. Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental brain research*. 2012;216(1):1-10.
25. Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Current biology*. 2009;19(19):1637-41.
26. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*. 2005;9(10):474-80.

27. Schmidt S, Scholz M, Obermayer K, Brandt SA. Patterned brain stimulation, what a framework with rhythmic and noisy components might tell us about recovery maximization. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:325.
28. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(52):14147-55.
29. Shimoyama I. The Finger-Tapping Test: A Quantitative Analysis. *Archives of Neurology*. 1990;47(6):681.
30. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1994;17(7):713-9.
31. Brasil-Neto J, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Cammarota A, Cohen L, Hallett M. Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Experimental Brain Research*. 1993;93(1).
32. **Schmidt S, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. *Human brain mapping*. 2015;36(1):40-9.**
33. **Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Jooss A, Haberbosch L, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Force increase in a repetitive motor task inducing motor fatigue. *Journal of motor behavior*. 2019;51(4):406-15.**
34. **Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Motor task-dependent dissociated effects of transcranial random noise stimulation in a finger-tapping task versus a go/no-go task on corticospinal excitability and task performance. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:161.**
35. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1992;85(1):1-8.
36. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 56: Elsevier; 2003. p. 13-23.
37. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011;2011:1.

38. Kopiez R, Galley N, Lehmann AC. The relation between lateralisation, early start of training, and amount of practice in musicians: A contribution to the problem of handedness classification. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2010;15(4):385-414.
39. Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain stimulation*. 2012;5(4):505-11.
40. Schoffelen J-M, Oostenveld R, Fries P. Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*. 2005;308(5718):111-3.
41. Chipchase S, Lincoln N, Radford K. Measuring fatigue in people with Multiple Sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2003;25(14):778-84.
42. LaChapelle DL, Finlayson MAJ. An evaluation of subjective and objective measures of fatigue in patients with brain injury and healthy controls. *Brain Injury*. 1998;12(8):649-59.
43. Koeneke S, Lutz K, Herwig U, Ziemann U, Jäncke L. Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Experimental brain research*. 2006;174(2):199-209.
44. Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends in cognitive sciences*. 2008;12(12):447-54.
45. Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:181.

8. Anteilserklärung

„Ich, Maria Rönnefarth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Selektive Modulation motorischer Ermüdung mittels transkranieller Hirnstimulation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an ausgewählten Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Maria Rönnefarth hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schmidt S, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Rönnefarth M, Scholz M,

Brandt SA. Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. Human Brain Mapping. 2015 Jan;36(1):40-9.

Die Studienidee wurde maßgeblich durch Dr. S. Schmidt und Dr. R. Fleischmann im Rahmen der Diskussion bezüglich des Promotionsprojektes von Dr. R. Fleischmann entwickelt und das Studiendesign in der Folge durch Dr. S. Schmidt entworfen. Die Studiendurchführung (nicht navigierte und navigierte transkranielle Magnetstimulation der Probanden) erfolgte in gemeinsamer Arbeit durch M. Rönnefarth, Dr. S. Schmidt, R. Bathe-Peters und Dr. R. Fleischmann. Dr. M. Scholz und Dr. S. Schmidt führten die Datenprozessierung und -auswertung durch. Die Studienergebnisse wurden diskutiert, interpretiert und eingeordnet durch Dr. S. Schmidt, Dr. M. Scholz, M. Rönnefarth, R. Bathe-Peters, Dr. R. Fleischmann und Prof. Dr. S.A. Brandt. Das Manuskript wurde in Zusammenarbeit durch M. Rönnefarth und Dr. S. Schmidt erstellt und durch Dr. R. Fleischmann, R. Bathe-Peters und Prof. Dr. S.A. Brandt revidiert. Die finale Version wurde von allen Autoren revidiert und in vorliegender Version mit Zustimmung aller Autoren publiziert.

Publikation 2: Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Jooss A, Haberbosch L, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Force Increase in a Repetitive Motor Task Inducing Motor Fatigue. Journal of motor behaviour. 2019;51(4):406-415.

Die Studienidee wurde durch Dr. S. Schmidt und M. Rönnefarth gemeinsam ausgearbeitet. Der Studienaufbau und die Studiendurchführung wurde durch M. Rönnefarth, A. Jooss, L. Haberbosch und R. Bathe-Peters gewährleistet während das Studiendesign maßgeblich durch Dr. S. Schmidt und Dr. M. Scholz erarbeitet und in Diskussionen mit M. Rönnefarth, L. Haberbosch, A. Jooss und Prof. Dr. SA Brandt finalisiert wurde. Die Datenaufbereitung und Auswertung sowie die Erstellung der Graphiken für die Publikation erfolgte durch M. Rönnefarth. Das Manuskript wurde durch M. Rönnefarth erstellt, durch Dr. S. Schmidt und Prof. Dr. S.A. Brandt redigiert und durch die drei genannten überarbeitet. Alle Autoren revidierten und akzeptierten das Manuskript in der publizierten Form.

Publikation 3: Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Motor Task-Dependent Dissociated Effects of Transcranial Random Noise Stimulation in a

Finger-Tapping Task Versus a Go/No-Go Task on Corticospinal Excitability and Task Performance. *Frontiers of Neuroscience*. 2019 Feb 27;13:161.

Die Studienidee wurde durch Dr. S. Schmidt, Dr. M. Scholz und Prof. Dr. S.A. Brandt maßgeblich entwickelt und durch die genannten die Umsetzung und das Studiendesign gemeinsam mit A. Jooss, L. Haberbosch, A. Köhn, Dr. R. Fleischmann und M. Rönnefarth ausgearbeitet. Dr. M. Scholz entwickelte die Software zur Durchführung der Testungen und Stimulation. Die Studiendurchführung wurde durch A. Jooss, L. Haberbosch und A. Köhn gewährleistet. Die Aufbereitung und statistische Auswertung der Daten oblag S. Schmidt, A. Jooss, L. Haberbosch, L. Kozarzewski und R. Bathe-Peters. Die Interpretation, Diskussion und Einordnung der Ergebnisse erfolgte durch A. Jooss, L. Haberbosch, A. Köhn, M. Rönnefarth, R. Bathe-Peters, L. Kozarzewski, Dr. R. Fleischmann, Dr. M. Scholz, Dr. S. Schmidt und Prof. SA. Brandt. Der erste Entwurf des Manuskripts wurde durch A. Jooss fertig gestellt und durch die restlichen Koautoren redigiert und überarbeitet. Alle Autoren akzeptierten das Manuskript in der publizierten Form.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

9. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Schmidt S, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. Human Brain Mapping. 2015 Jan;36(1):40-9. <https://doi.org/10.1002/hbm.22611>

Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Jooss A, Haberbosch L, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Force Increase in a Repetitive Motor Task Inducing Motor Fatigue. Journal of motor behaviour. 2019; 51(4):406-415. <https://doi.org/10.1080/00222895.2018.1495172>

Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Motor Task-Dependent Dissociated Effects of Transcranial Random Noise Stimulation in a Finger-Tapping Task Versus a Go/No-Go Task on Corticospinal Excitability and Task Performance. Frontiers of Neuroscience. 2019 Feb 27;13:1 <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00161>

10. **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht .

11. Komplette Publikationsliste

11.1 Originalarbeiten

Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Jooss A, Haberbosch L, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Force Increase in a Repetitive Motor Task Inducing Motor Fatigue. J Mot Behav. 2018 Sep 10:1-10. doi: 10.1080/00222895.2018.1495172. [Epub ahead of print] PMID: 30199347

Hennemann V*, Garcez FB*, Revilla GS*, Fritsche E*, Stecher X*, Rönnefarth M*, Schirmer Saldanha J*, Socrates T, Fatobene G, Abubakar D, Angeluzzi Cunha N, Alhammoud A, Rocha Castillo F, Castillo Ayarza M, Rastor-Idiota S, Soha M, Valle JC, Camargo L, El Sonosi S, Gomez A, Coutinho A, Duarte D. Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Exercise in Adults with Chronic Non-specific Low Back Pain: Protocol for a Randomized Controlled Trial. Principles and Practice of Clinical Research. 2019 Jul-Dec. 5(2):58-66 doi: 10.21801/ppcrj.2019.52.4 (* = equal contribution)

Haberbosch L, Datta A, Thomas C, Jooß A, Köhn A, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA, Schmidt S. Safety Aspects, Tolerability and Modeling of Retinofugal Alternating Current Stimulation. Front Neurosci. 2019 Aug 7;13:783. doi: 10.3389/fnins.2019.00783. eCollection 2019. PMID: 31440126

Haberbosch L, Schmidt S, Jooss A, Köhn A, Kozarzewski L, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Rebound or Entrainment? The Influence of Alternating Current Stimulation on Individual Alpha. Front Hum Neurosci. 2019 Feb 12;13:43. doi: 10.3389/fnhum.2019.00043. eCollection 2019. PMID: 30809139

Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. Motor Task-Dependent Dissociated Effects of Transcranial Random Noise Stimulation in a Finger-Tapping Task Versus a Go/No-Go Task on Corticospinal Excitability and Task Performance. Front Neurosci. 2019 Feb 27;13:161. doi: 10.3389/fnins.2019.00161. eCollection 2019. PMID: 30872997

Fleischmann R, Tränkner S, Bathe-Peters R, Rönnefarth M, Schmidt S, Schreiber SJ, Brandt SA. Diagnostic Performance and Utility of Quantitative EEG Analyses in Delirium: Confirmatory Results From a Large Retrospective Case-Control Study. Clin EEG Neurosci. 2018 Mar 1:1550059418767584. doi: 10.1177/1550059418767584. [Epub ahead of print] PMID: 29631447

Schmidt S, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. *Hum Brain Mapp.* 2015 Jan;36(1):40-9. doi: 10.1002/hbm.22611. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25168635

Schmidt S, Mante A, Rönnefarth M, Fleischmann R, Gall C, Brandt SA. Progressive enhancement of alpha activity and visual function in patients with optic neuropathy: a two-week repeated session alternating current stimulation study. *Brain Stimul.* 2013 Jan;6(1):87-93. doi: 10.1016/j.brs.2012.03.008. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22537864

11.2 Abstracts

Rönnefarth M, Hanisch N, Brandt A, Mähler A, Endres M, Paul F, Doss S. Dysphagia affecting quality of life in cerebellar ataxia – A large survey. *Clinical Neurophysiology* 2018; 129(8):e69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.652>

Roennefarth M., Jooss A., Haberbosch L., Koehn A., Fleischmann R., Brandt S.A., Schmidt S. Frequency specific modulation of motor fatigue by beta-and gamma-tACS. *Brain Stimulation* 2017;10(2):484

Rönnefarth M., Bathe-Peters R., Jooß A., Haberbosch L., Brandt S.A., Schmidt S. Measuring Force in Finger-Tapping: a novel tool to detect motor fatigue. *Clinical Neurophysiology.* 2016;127(9):e282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.140>

Roennefarth M., Schmidt S., Bathe-Peters R., Fleischmann R., Mante A., Althoff A., Brandt S.A. Intersession reliability of cortical motor maps with navigated transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology.* 2013;124(10):e70-e71. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.04.092

Haberbosch L., Jooß A., Köhn A., Rönnefarth M., Fleischmann R., Schmidt S., Brandt S.A. The effect of alternating current stimulation on individual alpha – A rebound phenomenon? *Clinical Neurophysiology* 2017; 128(10):e358-9

Jooß A., Haberbosch L., Köhn A., Kozarzewski L., Rönnefarth M., Fleischmann R., Scholz M., Schmidt S., Brandt S.A. Investigating the effects of tRNS variants and task dependency on cortical excitability *Clinical Neurophysiology* 2017;128(10):e359

Bathe-Peters R., Rönnefarth M., Fleischmann R., Köhn A., Brandt S.A., & Schmidt S. (2016). Comparing different methods for prediction and correction of preinnervation: A navigated transcranial magnetic stimulation study. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), e301-e302.

Fleischmann R., Tränkner S., Rönnefarth M., Schmidt S., Schreiber S., & Brandt S.A. (2016). Localized changes of oscillatory activity in delirium: Evidence for biomarkers of cognitive dysfunction from a large retrospective case-control quantitative EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), e221.

Jooß A., Haberbosch L., Rönnefarth M., Fleischmann R., Scholz M., Brandt S.A., & Schmidt S. (2016). Brain state dependent inhibitory and facilitatory effects following

transcranial random noise stimulation in two motor tasks. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), e267-e268.

Haberbosch L., Jooß A., Fleischmann R., Rönnefarth M., Brandt S.A., & Schmidt, S. (2015). Feasibility and safety aspects of retinofugal alternating current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), e132.

Fleischmann R., Schmidt S., Bathe-Peters R., Roennefarth M., Brandt S.A. Movement preparation requires early activation of the dorsal premotor area. *Clinical Neurophysiology* 2014; 125: 332

Bathe-Peters R., Schmidt S., Fleischmann R., Rönnefarth M., & Brandt S.A. (2013). Predicting and correcting the influence of pre-innervation on motor cortex excitability. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), e149-e150.

Mante, A., Rönnefarth, M., Bathe-Peters, R., Fleischmann, R., Ambrus, G., Gall, C., Fedorov A., Sabel B.A., Schmidt, S. (2013). P 228. Repetitive transorbital alternating current stimulation (rtACS) alpha activity enhancement in patients with visual field deficits: a prospective, randomized, blinded, controlled, multicenter study. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), e174-e175.

Schmidt, S., Mante, A., Bathe-Peters, R., Rönnefarth, M., Gall, C., Sabel, B., & Brandt, S. A. (2012). Alpha-Sync; a prospective randomized controlled non-invasive alternating current stimulation study in patients with optic neuropathy. *Klinische Neurophysiologie*, 43(01), V159.

12. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephan Brandt für die wertvolle Unterstützung und Zusammenarbeit. Zudem danke ich meinem Betreuer Dr. Sein Schmidt und meinen Labormitstreitern, insbesondere Rouven Bathe-Peters, für die vielen interessanten Gespräche, Testungen und die zahlreichen Experimente, die nie zu Stande kamen. Außerdem danke ich allen, die mich in den unterschiedlichen Phasen dieser Arbeit unterstützt haben.