

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

DISSERTATION

Hirnzustandsabhängige Wirkmechanismen transkranieller elektrischer Hirnstimulation  
auf die motorische Funktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Bertram Jooß

aus Singapur

Datum der Promotion: 04.06.2021



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstract (Deutsch)</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Abstract (English)</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Einführung</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Methodik</b> .....	<b>10</b>
4.1. Studie I: Wirkmechanismen der Wechselstromstimulation.....	11
4.1.1. Probanden .....	11
4.1.2. Stimulation.....	11
4.1.3. EEG.....	11
4.1.4. Datenauswertung und Statistik.....	12
4.2. Studie II: Hirnzustandsabhängigkeit (engl. brain state dependence) der Rauschstromstimulation.....	12
4.2.1. Probanden .....	12
4.2.2. Studiendesign.....	12
4.2.3. Fingertapping-Aufgabe (FT-Aufgabe).....	13
4.2.4. Go/No-Go-Aufgabe (GNG-Aufgabe).....	13
4.2.5. Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS).....	13
4.2.6. Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) .....	14
4.2.7. Datenauswertung und Statistik .....	14
4.3. Studie III: Funktionsmaße motorischer Leistungsfähigkeit .....	14
4.3.1. Probanden .....	14
4.3.2. Studiendesign und Fingertapping-Aufgabe .....	15
4.3.3. Datenauswertung und Statistik .....	15
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
5.1. Studie I.....	15
5.1.1. Stimulationsparameter.....	15
5.1.2. Alpha-Leistungsverbesserung nach retinofugaler Wechselstromstimulation (rACS) .....	16

5.1.3. Verschiebung der individuellen Alpha-Frequenz (IAF) .....	16
5.2. Studie II.....	16
5.2.1. Kortikospinale Erregbarkeit (CSE).....	16
5.2.2. FT: Intertap-Intervalle (ITI) und Anzahl an Fingertaps .....	17
5.2.3. GNG: Reaktionszeit (RT) und Präzision .....	17
5.3. Studie III.....	17
5.3.1. Intertap-Intervalle (ITI) .....	17
5.3.2. Dauer einzelner Taps .....	18
5.3.3. Maximalkraft .....	18
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>19</b>
6.1. Hypothese I: Transkranielle elektrische Stimulation moduliert neuronale Oszillationen .....	19
6.2. Hypothese II: Der kortikale Erregbarkeitszustand hat einen entscheidenden Einfluss auf Stimulationseffekte .....	20
6.3. Hypothese III: Hirnzustandsänderungen sind mit motorischen Aufgaben quantifizierbar .....	21
6.4. Zusammenfassung.....	22
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....</b>	<b>26</b>
<b>9. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....</b>	<b>29</b>
9.1. Publikation 1 .....	29
9.2. Publikation 2 .....	40
9.3. Publikation 3 .....	53
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>64</b>
<b>11. Komplette Publikationsliste.....</b>	<b>67</b>
11.1. Originalarbeiten.....	67
11.2. Abstracts .....	67
<b>12. Danksagung .....</b>	<b>69</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

CI	Konfidenzintervall (engl. confidence interval)
CSE	Kortikospinale Erregbarkeit (engl. corticospinal excitability)
FDI	Erster dorsaler Interosseusmuskel (engl. first dorsal interosseous)
FT	Fingertapping
GNG	Go/No-Go
IAF	Individuelle Alpha-Frequenz
ICC	Intraklassen Korrelationskoeffizient (engl. intraclass correlation coefficient)
ITI	Intertap-Intervalle
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
rACS	Retinofugale Wechselstromstimulation (engl. retinofugal alternating current stimulation)
RT	Reaktionszeit (engl. reaction time)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
(t)ACS	Transkranielle Wechselstromstimulation (engl. transcranial alternating current stimulation)
tES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle magnetische Stimulation
(t)RNS	(Transkranielle) Rauschstromstimulation (engl. transcranial random noise stimulation)
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale

## **1. Abstract (Deutsch)**

### ***Hintergrund***

Transkranielle elektrische Hirnstimulation ist eine nicht-invasive Methode zur Modulation und Verbesserung motorischer Funktion beim Menschen. Stimulationseffekte sind sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten nach einem Schlaganfall und inkompletter Parese nachgewiesen. Allerdings sind die Wirkmechanismen transkranieller elektrischer Hirnstimulation nicht vollständig verstanden und je nach Art der Läsion und Wahl der Stimulationsverfahren variieren die Effekte noch zu sehr, als das eine routinemäßige Anwendung empfohlen werden könnte. Vor diesem Hintergrund untersuchte ich die Interaktion zwischen endogener neuronaler Aktivität und exogen applizierter transkranieller elektrischer Hirnstimulation. Studie I untersuchte modellhaft am visuellen System den Einfluss von Wechselstrom- und Rauschstromstimulation auf neuronale Oszillationen im Alpha-Bereich (8-12 Hz). Studie II untersuchte die erregbarkeitsabhängigen Stimulationseffekte von Rauschstromstimulation im motorischen System. Eine Anschlussstudie (Studie III) entwickelte auf Grundlage eines nicht-invasiven Kraftsensors ein hochauflösendes Maß zur Quantifizierung endogener Hirnzustände für zukünftige Stimulationsstudien im klinischen Kontext.

### ***Methoden***

In Studie I erfolgte die Wechselstromstimulation mit 10 Hz und die Rauschstromstimulation über periorbitale Elektroden zur Stimulation des okzipitalen Kortex über retinofugale (visuelle) Bahnen. Aus EEG-Messungen zwischen Stimulationsblöcken wurden die mittlere und maximale Leistung im Alpha-Frequenzspektrum (8-12 Hz) berechnet. In Studie II, einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie, erfolgte die Rauschstromstimulation über dem dominanten (meist linkshemisphärischen) primär-motorischen Kortex während der Ausführung von zwei motorischen Aufgaben (Fingertapping und Go/No-Go-Aufgabe). Änderungen der motorischen Leistungsfähigkeit und der kortikospinalen Erregbarkeit wurden erfasst. Studie III erweiterte das binäre Standardgerät für Fingertapping (Morsetaster) um einen Kraftsensor, mit dem dann Intertap-Intervalle mit einer kontinuierlichen Abtastrate erfasst werden konnten. Zudem konnten Kraftmaße wie die Dauer der Taps und Maximalkraft quantifiziert werden.

## ***Ergebnisse***

In Studie I konnte nach Wechselstromstimulation eine Alpha-Leistungsverbesserung ohne Frequenzanpassung zur Stimulationsfrequenz nachgewiesen werden. Studie II zeigte aufgabenabhängige dissoziierte Effekte der Rauschstromstimulation, die nahelegen, dass der vorherrschende Hirnzustand verstärkt wird. Studie III zeigte die methodische Überlegenheit eines Kraftsensors zur Messung motorischer Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einem herkömmlichen Morsetaster.

## ***Zusammenfassung***

Die Interaktion zwischen endogener neuronaler Aktivität und exogen applizierter transkranieller elektrischer Hirnstimulation ist nuancierter als bisher angenommen. Stimulationseffekte sind maßgeblich vom Hirnzustand während der Stimulation abhängig. Wir identifizieren relevante Einflussfaktoren, sowie passende Stimulations- und Messparameter für die zuverlässigere Modulation motorischer Funktion. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung adaptiver Stimulationsverfahren zur Echtzeitanpassung der transkraniellen elektrischen Hirnstimulation an die sich stets dynamisch verändernde globale Hirnaktivität.

## **2. Abstract (English)**

### ***Background***

Transcranial electrical brain stimulation is a non-invasive method for modulation and enhancement of motor function in humans. Stimulation effects have been shown in healthy subjects and patients after stroke and incomplete paresis. Nevertheless, underlying mechanisms of transcranial electrical brain stimulation are not completely understood and variability of effects depending on lesion type and stimulation method limit routine application. The studies compiled in this dissertation investigate the interaction between endogenous neural activity and exogenous applied transcranial electrical brain stimulation in healthy subjects. Study I investigated the effects of alternating current and random noise stimulation on neural oscillations in the visual system in the alpha-range (8-12 Hz). Study II investigated the excitability-dependent effects of random noise stimulation in the motor system. A follow-up study (study III) developed a high-resolution measure based on a force sensor to quantify endogenous brain states for future stimulation studies.

## ***Methods***

In study I, alternating current stimulation at 10 Hz and random noise stimulation were applied via periorbital electrodes to stimulate the occipital cortex via retinofugal (visual) pathways. The mean and maximum power in the alpha frequency spectrum (8-12 Hz) were calculated from EEG measurements between stimulation blocks. In study II, a double-blind randomized-controlled study, random noise stimulation was applied over the dominant (mostly left hemispheric) primary motor cortex during the execution of two motor tasks (fingertapping and go/no-go task). Changes in motor performance and corticospinal excitability were recorded. Study III enhanced the binary standard device for fingertapping (telegraph key) using a force sensor, which measured intertap-intervals with a continuous sampling rate and added supplementary force measures (tap duration, maximum force).

## ***Results***

In study I, after alternating current stimulation, an alpha-power enhancement without frequency shift to the stimulation frequency could be observed. Study II showed task-dependent dissociated effects of random noise stimulation, suggesting that the predominant brain state is enhanced. Study III showed the methodological advantage of a force sensor to measure motor performance compared the standard tapping device.

## ***Conclusion***

The interaction between endogenous neuronal activity and exogenously applied transcranial electrical brain stimulation is more nuanced than previously thought. Stimulation effects are crucially dependent on the brain state during stimulation. We identify relevant influencing factors as well as suitable stimulation and measurement parameters for more reliable modulation of motor function. These insights are the foundation for the development of adaptive closed-loop stimulation techniques for real-time optimization of transcranial electrical brain stimulation to dynamically shifting brain states.



### 3. Einführung

Neuronale Oszillationen sind eng mit spezifischer Informationsübermittlung verknüpft. Oszillationen verbinden, als Mechanismus transientser Synchronisation räumlich getrennter Neuronenpopulationen, die Aktivität einzelner Neurone mit dem Verhalten und motorischer Funktion (1). Im motorischen System kommen Oszillationen im  $\beta$ - und  $\gamma$ -Frequenzband eine besondere Bedeutung zu. Während  $\beta$ -Oszillationen funktionell mit motorischer Dauerleistung assoziiert sind, sind  $\gamma$ -Oszillationen entscheidend für die Ausführung von Bewegungen (2, 3). Nebenprodukt dieser neuronalen Aktivität ist neuronales Rauschen, welches nicht unmittelbar mit einer spezifischen Funktion assoziiert werden kann. Neuronales Rauschen regelt intensitätsabhängig das Umschalten und die Aufrechterhaltung von Oszillationszuständen und beeinflusst somit die Informationsübermittlung zwischen Neuronenpopulationen (1). Neuronale Oszillationen und Rauschen bilden die Bestandteile eines gemeinsamen Kommunikationsgefüges innerhalb neuronaler Netzwerke.

Die transkranielle elektrische Hirnstimulation (engl. transcranial electrical stimulation, tES) ist eine nicht-invasive Methode zur Modulation motorischer Funktion bei gesunden Probanden, sowie zur Rehabilitation nach einem Schlaganfall (1, 4, 5). Die exogene Stimulation von Oszillationen und Rauschen mittels transkranieller Wechselstromstimulation (engl. transcranial alternating current stimulation, tACS) und Rauschstromstimulation (engl. transcranial random noise stimulation, tRNS) ermöglicht eine Modulation endogener, funktionell relevanter, neuronaler Oszillationen des motorischen Systems (2, 3, 6). Diese und andere Studien legen nahe, dass eine Verbesserung motorischer Funktion durch tES erreicht werden kann.

Eine bislang ungelöste Herausforderung aller tES-Methoden ist die hohe Variabilität von Stimulationseffekten, die einer routinemäßigen klinischen Anwendung im Wege stehen (4, 5). Hauptgrund für die hohe interindividuelle Variabilität ist die nicht ausreichend verstandene Interaktion zwischen endogener neuronaler Aktivität und exogen applizierter tES (1). Die Bezeichnung Hirnzustand (engl. brain state) beschreibt in diesem Kontext charakteristische Muster globaler Hirnaktivität, um spezifischen Umwelt- und Aufgabenanforderungen gerecht zu werden (6-8).

Hirnzustandsänderungen sind sowohl mit elektrophysiologischen (z.B. mittels EEG und transkranieller magnetischer Stimulation) als auch mit verhaltensbezogenen (z.B. über Messung motorischer Ermüdung) Hirnzustandsvariablen messbar.

Vor diesem Hintergrund war die übergeordnete Hypothese dieser kumulativen Dissertation (Studie I – III), dass eine genauere Kenntnis der Wirkmechanismen transkranieller elektrischer Stimulation zu einer zuverlässigeren Modulation motorischer Funktion führt. Die hiervon abgeleiteten Teilhypothesen waren:

- I. Transkranielle elektrische Stimulation moduliert neuronale Oszillationen: Hierfür wurde in Studie I am umschriebenen Modell des visuellen Systems der Einfluss von Wechselstromstimulation mit 10 Hz und Rauschstromstimulation auf neuronale Oszillationen im Alpha-Bereich (8-12 Hz) untersucht.
- II. Der kortikale Erregbarkeitszustand hat einen entscheidenden Einfluss auf Stimulationseffekte: Hierfür wurde tRNS in Studie II erstmals während der Ausführung von zwei motorischen Aufgaben mit grundlegend verschiedenen kortikalen Erregbarkeitszuständen über dem primär-motorischen Kortex appliziert.
- III. Hirnzustandsänderungen sind mit motorischen Aufgaben quantifizierbar: In einer Studie mit methodischem Schwerpunkt (Studie III) wurde hierzu mit Hilfe eines Kraftsensors ein hochauflösendes funktionelles Maß zur besseren Quantifizierung motorischer Leistung für zukünftige Stimulationsstudien entwickelt.

Das Ziel war es, Erkenntnisse aus der Interaktion zwischen exogen applizierter Stimulation und Hirnzuständen zu nutzen, um die motorische Funktion in gesunden Probanden zuverlässiger zu modulieren.

#### **4. Methodik**

Alle StudienteilnehmerInnen gaben ihr informiertes Einverständnis zur Durchführung der Studien (Studie I – III). Die Studien wurden von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und halten sich an die “Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“, sowie an den Ethikkodex des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki). Es wurden allgemeine Ausschlusskriterien für nicht-invasive Hirnstimulation angewandt (9). tES erfolgte stets über ein für den klinischen Einsatz zugelassenes Niederspannungsstimulations- und EEG-Gerät (NextWave, EBS Technologies GmbH, Kleinmachnow, Deutschland). Die digitale Signalverarbeitung erfolgte in der MATLAB Programmierumgebung (MATLAB 2008b oder R2014a, The MathWorks Inc, Natick, MA, USA) und der Opensource Toolbox

Fieldtrip (10). Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. oder 22.0., Armonk, NY: IBM Corp.).

#### **4.1. Studie I: Wirkmechanismen der Wechselstromstimulation**

##### **4.1.1. Probanden**

Jeweils 15 gesunde StudienteilnehmerInnen wurden in der Stimulationsgruppe (acht weiblich;  $23,9 \pm 2,5$  Jahre) und in der Scheinstimulationsgruppe (vier weiblich;  $25,8 \pm 5,3$  Jahre) stimuliert. Spezifische Ausschlusskriterien waren Photophobie und photosensitive Epilepsie.

##### **4.1.2. Stimulation**

Wechselstromstimulation erfolgte über vier Elektroden (Ag/AgCl Ringelektroden, EasyCap, Deutschland), jeweils  $0,35 \text{ cm}^2$ , oberhalb und unterhalb der Orbita (periorbital). Die passive Elektrode ( $3 \times 3 \text{ cm}$ ) wurde im Nackenbereich mittig angebracht. Die periorbitale Montage zur Stimulation retinofugaler (visueller) Bahnen (engl. retinofugal alternating current stimulation, rACS) bietet den Vorteil einer besseren Vergleichbarkeit zu Effekten etablierter photischer Stimulation und einer einfachen Modulierbarkeit von Hirnzuständen durch den Berger-Effekt. Durch schrittweisen Anstieg der Stromstärke wurde die individuelle Intensitätsschelle für Lichtwahrnehmungen (sog. Phosphenschwelle) bestimmt. Nachfolgend wurde in der rACS-Gruppe ein Wechselstrom mit einer Frequenz von 10 Hz und einer Amplitude von 120% der Phosphenschwelle appliziert. In der Scheinstimulationsgruppe wurde nur zu Beginn ein Gleichstrom appliziert (5 s ansteigend und 5 s absteigend), um typische Hautempfindungen elektrischer Stimulation zu simulieren. Beide Stimulationsgruppen erhielten sechs 30 s Stimulationsblöcke, jeweils gefolgt von 30 s Pause, zur Messung des EEGs.

##### **4.1.3. EEG**

EEG-Messungen zwischen den Stimulationsblöcken wurden nach dem 10-20 System mit einer 32-Elektroden Kappe (Waveguard EEG caps, ANT BV, Enschede, Netherlands) aufgezeichnet. Vor der Stimulation wurde ein Vergleichs-EEG aufgenommen (offene Augen, geschlossene Augen, Blinzelartefakte, Muskelartefakte).

#### **4.1.4. Datenauswertung und Statistik**

Die EEG-Signale wurden in der MATLAB – Programmierumgebung artefaktbereinigt und gegen einen gemeinsamen Mittelwert referenziert, gefiltert (Bandpassfilter von 2 – 70 Hz) und mittels Fouriertransformation in den Frequenzbereich konvertiert. Für jeden Kanal und Stimulationsblock wurde die mittlere und maximale Leistung im Alpha-Frequenzspektrum (8-12 Hz) berechnet (engl. mean alpha power und individual alpha frequency). Nach Transformation der Daten mit dem natürlichen Logarithmus ( $\ln+1$ ) und Nachweis einer Normalverteilung wurden Unterschiede in der mittleren Leistung im Alpha-Frequenzspektrum (8-12 Hz) in der Statistiksoftware SPSS mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen verglichen. Frequenzveränderungen der maximalen Alpha-Leistung (sog. individuelle Alpha-Frequenz, IAF) wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Der Zusammenhang zwischen IAF-Änderung und Änderungen der mittleren EEG-Leistung im Alpha-Bereich wurde durch Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman überprüft.

## **4.2. Studie II: Hirnzustandsabhängigkeit (engl. brain state dependence) der Rauschstromstimulation**

### **4.2.1. Probanden**

30 gesunde StudienteilnehmerInnen (18 weiblich;  $22,8 \pm 2,8$  Jahre) nahmen an der Studie teil. Alle Probanden waren nach dem Edinburgh Handedness Inventory rechtshändig, sodass über dem dominanten linken, primär-motorischen Kortex stimuliert wurde.

### **4.2.2. Studiendesign**

In dieser randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig von der Aufgabe, die sie während der tRNS- oder Scheinstimulation ausführen sollten (vgl. Abschnitt 9.2. Publikation 2, Figure 1). Eine Gruppe (15 Probanden) führte eine aktivierende Aufgabe durch (Fingertapping), die mit einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit assoziiert ist. Die anderen 15 Probanden führten eine inhibitorische Aufgabe durch (Go/No-Go), die mit einer Hemmung kortikaler Erregbarkeit assoziiert ist. Verhaltens- und elektrophysiologische Messungen wurden jeweils vor, während und nach 10 min Stimulation erfasst. Die Aufgaben dienten

einerseits als Indikatoren für Verhaltensänderung durch tRNS und andererseits als Induktoren eines aufgabenspezifischen Hirnzustands.

#### **4.2.3. Fingertapping-Aufgabe (FT-Aufgabe)**

Für die FT-Aufgabe wurden die Probanden angewiesen, mit dem Zeigefinger einer Hand wiederholt, so schnell wie möglich auf ein Standardgerät für Fingertapping (Morsetaste) zu tippen, während in Echtzeit visuelles Feedback auf einem Bildschirm gezeigt wurde. Die Tippdauer für eine Hand betrug 30 s, bevor für 30 s auf die andere Hand gewechselt wurde. Nach 2 min folgte eine Pause von 120 s (60 s Pause während der Stimulation), um eine übermäßige Ermüdung zu vermeiden.

#### **4.2.4. Go/No-Go-Aufgabe (GNG-Aufgabe)**

Die GNG-Aufgabe folgte einem Zeitverlauf von drei Sekunden bestehend aus Fixationskreuz, Achtungssignal und Zielsignal („Go-“ bzw. „No-Go“), wie bereits publiziert (3). Zusätzlich wurde eine variable Latenzzeit für das Zielsignal und eine geringe Wahrscheinlichkeit von „No-Go“-Signalen (9%) genutzt, um eine größtmögliche inhibitorische Aktivität sicherzustellen (11). Die Probanden sollten nur bei einem „Go-“ Signal eine maximale horizontale Kraft mit dem Zeigefinger der dominanten Hand auf einen Hebel ausüben. Pro Stimulationsbedingung führten die Probanden 296-mal die GNG-Aufgabe aus.

#### **4.2.5. Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS)**

Die transkranielle Rauschstromstimulation erfolgte über zwei Elektroden (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland). Eine Elektrode (kreisförmig, 12,5 cm<sup>2</sup>) befand sich über dem dominanten (linken) motorischen Kortex an der C3-EEG-Elektrodenposition, die andere Elektrode (rechteckig, 30 cm<sup>2</sup>) wurde über dem kontralateralen frontopolen Kortex platziert (12). tRNS wurde mit einer Spitzenintensität von 1,51 mA für 10 min appliziert. Das Zufallssignal wurde aus einer konstanten Wahrscheinlichkeitsdichte mit einer Abtastrate von 1280 Hz generiert und digital gefiltert, um ein Frequenzspektrum von 100 - 640 Hz zu gewährleisten (6). Für die Scheinstimulation wurde ein 15 s ansteigender, und 15 s absteigender Gleichstrom gemäß den Empfehlungen für transkranielle Gleichstromstimulation appliziert (13).

#### **4.2.6. Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)**

Als besonderes Qualitätsmerkmal dieser Studie wurde die kortikale Erregbarkeit mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) (eXimia VR TMS, Nexstim, Helsinki, Finnland) gemessen, welche individuelle strukturelle MRT-Aufnahmen zur optimalen Kontrolle physikalischer Parameter wie Spulendrehung, -kipfung und -lokalisierung nutzt (14). Motorisch evozierte Potenziale (MEP) wurden mit Oberflächenelektroden vom ersten dorsalen Interosseusmuskel (engl. first dorsal interosseous, FDI) abgeleitet. Das Stimulationsziel war die Lokalisation in M1 mit dem größtmöglichen MEP des FDI der dominanten Hand, bei gleichzeitig kleinstmöglicher nTMS-Intensität (sog. Hotspot) (15). Die erforderliche Stimulationsintensität, um reproduzierbar MEPs von 500  $\mu$ V zu erzeugen (sog. Ruhemotorschwelle) wurde zu Beginn jeder Sitzung mit der Maximum-Likelihood-Methode bestimmt (16). Diese diente als Grundlage für die konsekutive Quantifizierung der CSE mittels 20 Einzelpulsen vor und nach Intervention.

#### **4.2.7. Datenauswertung und Statistik**

Die kortikale Erregbarkeit wurde als Mittelwert von 20 Einzelpulsen definiert und in der MATLAB-Programmierung durch Subtraktion von den Werten vor Stimulation normalisiert. Bei normalverteilten Daten wurde ein gemischtes Modell der ANOVA genutzt, um Stimulationseffekte auf die CSE zu vergleichen.

Die Messwerte der GNG-Aufgabe (Reaktionszeiten, Präzision) und der FT-Aufgabe (Intertap-Intervall, Anzahl) wurden in der MATLAB Programmierung z-transformiert und gemäß den Empfehlungen für Innersubjekt-Designs und psychophysiologische Daten ausgewertet (17). Für die statistische Analyse in SPSS wurde ein lineares gemischtes Modell für Messwiederholungen genutzt. Post-hoc-Tests wurden mit der Bonferroni-Methode für eine Alphafehler-Kumulierung korrigiert.

### **4.3. Studie III: Funktionsmaße motorischer Leistungsfähigkeit**

#### **4.3.1. Probanden**

Die 30 gesunden StudienteilnehmerInnen (18 weiblich;  $22,8 \pm 2,8$  Jahre) waren identisch mit den TeilnehmerInnen aus Studie II.

### **4.3.2. Studiendesign und Fingertapping-Aufgabe**

Es wurden sieben Sitzungen mit einem Mindestabstand von einer Woche zwischen Sitzungen durchgeführt. FT wurde zweimal á 30 s für jede Hand in einer zufälligen Reihenfolge ausgeführt. Weitere Einzelheiten zur FT-Aufgabe sind in Studie II aufgeführt (vgl. auch Abschnitt 9.3. Publikation 3). Zusätzlich wurde in dieser Studie das Standardgerät für FT (Morsetaster) mit einem Kraftsensor ausgestattet, der die applizierte Kraft mit einer Abtastrate von 2048 Hz aufzeichnete (Flexiforce, Tekscan Inc., Boston, MA, USA).

### **4.3.3. Datenauswertung und Statistik**

Intertap-Intervalle in Millisekunden wurden sowohl mit dem Standardgerät (Morsetaster) binär erfasst, als auch aus dem kontinuierlich aufgezeichneten Signal des Kraftsensors (Kraft in Newton) mithilfe eines Algorithmus in der MATLAB Programmierumgebung berechnet und z-transformiert. Zusätzlich erlaubte der Kraftsensor die Erfassung der Dauer und Maximalkraft einzelner Taps. Die Dauer einzelner Taps wurde als Dauer des Kontakts mit dem Kraftsensor definiert (vgl. Abschnitt 9.3. Publikation 3, Figure 1. c). Zum Vergleich der Mediane wurden bei nicht normalverteilten Daten nichtparametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test) in der Statistiksoftware SPSS angewandt. Eine Ausgleichsgerade vom Leistungsverlauf der FT-Aufgabe diente als Grundlage für eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zur Untersuchung von Steigungsunterschieden. Bei Vergleich von Zeitabschnitten wurde stets mit der Bonferroni-Methode für eine Alphafehler-Kumulierung korrigiert. Für einen Vergleich der beiden Erfassungsmethoden (Morsetaster und Kraftsensor) wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und Cronbachs Alpha berechnet.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Studie I**

#### **5.1.1. Stimulationsparameter**

Die durchschnittliche Phosphenschwelle betrug 290,24  $\mu\text{A}$  ( $\pm 44,16$ ) für die rACS, und 243,33  $\mu\text{A}$  ( $\pm 57,07$ ) für die Scheinstimulationsgruppe. Entsprechend wurde mit 120% der Phosphenschwelle mit einer Amplitude von 354,15  $\mu\text{A} \pm 50,6$  und einer Stromdichte von 0,71  $\text{mA}/\text{cm}^2 \pm 0,13$  für rACS, bzw. 292,00  $\pm 68,5$   $\mu\text{A}$  und 0,48  $\text{mA}/\text{cm}^2 \pm 0,11$  für die Scheinstimulation stimuliert.

### **5.1.2. Alpha-Leistungsverbesserung nach retinofugaler Wechselstromstimulation (rACS)**

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen zeigte einen signifikanten Haupteffekt für die mittlere Leistung im Alpha-Frequenzspektrum (8-12 Hz) ( $F(2,27) = 8,99$ ;  $p = 0,001$ ), sowie einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Stimulationsart und mittlerer Alpha-Leistung ( $F(2,27) = 4,02$ ;  $p = 0,03$ ) über den okzipitalen Elektroden (vgl. Abschnitt 9.1. Publikation 1, Figure 2). Post-hoc Bonferroni-korrigierte, paarweise Vergleiche zeigten post-Stimulation eine signifikant höhere Alpha-Leistung der rACS-Gruppe im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe ( $1,21 \pm 0,14$  vs.  $0,83 \pm 0,09$ ;  $p = 0,036$ ), sowie im Vergleich zur Grundaktivität bei offenen Augen ( $0,99 \pm 0,13$ ;  $p = 0,01$ ). Dabei erhöhte rACS die mittlere Alpha-Leistung ähnlich stark wie der Berger-Effekt, bzw. physiologisch durch Augenschluss (rACS-Gruppe:  $1,26 (\pm 0,17)$   $p = 0,02$ , Scheinstimulationsgruppe:  $1,11 (\pm 0,16)$   $p = 0,05$ ) und signifikant stärker im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe ( $+0,28 \pm 0,09$  vs.  $-0,02 \pm 0,07$ ;  $F(1,28) = 7,139$ ;  $p = 0,01$ ).

### **5.1.3. Verschiebung der individuellen Alpha-Frequenz (IAF)**

Nach rACS war keine signifikante Frequenzverschiebung zu beobachten (vgl. Abschnitt 9.1. Publikation 1, Figure 3): die IAF lag vor Stimulation bei 10,22 Hz ( $\pm 1,29$ ) und nach rACS bei 10,26 Hz ( $\pm 1,17$ ). Eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zeigte keinen signifikanten Effekt von rACS auf die IAF ( $F(1,28) = 0,009$ ;  $p = 0,93$ ). Des Weiteren war keine Korrelation zwischen Nähe der IAF zur rACS-Frequenz von 10 Hz und Stärke der Frequenzverschiebung zu verzeichnen (Rangkorrelationskoeffizient von Spearman,  $r = 0,04$ ;  $p = 0,88$ ).

## **5.2. Studie II**

### **5.2.1. Kortikospinale Erregbarkeit (CSE)**

Nach Stimulation zeigte die ANOVA mit gemischten Modellen einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Aufgabenart und Stimulationsart ( $F(1,26) = 5,474$ ;  $p = 0,027$ ,  $\eta^2 = 0,17$ ), vgl. Abschnitt 9.2. Publikation 2, Figure 2. Post-hoc paarweise Vergleiche zeigten eine signifikante CSE-Erhöhung vom Ausgangswert in der FT-Gruppe nach tRNS im Vergleich zur Scheinstimulation ( $381 \pm 146 \mu\text{V}$  vs.  $14 \pm 133 \mu\text{V}$ ;  $p = 0,018$ ,  $\eta^2 = 0,2$ ). Eine erhöhte CSE war dagegen in der GNG-Gruppe nicht zu



verzeichnen ( $-36 \pm 97 \mu\text{V}$  vs.  $-63 \pm 93 \mu\text{V}$ ;  $p = 0,473$ ,  $\eta^2 = 0,02$ ). tRNS erhöhte die CSE nur nach der FT-Aufgabe, und nicht nach der GNG-Aufgabe ( $p = 0,022$ ,  $\eta^2 = 0,19$ ).

### **5.2.2. FT: Intertap-Intervalle (ITI) und Anzahl an Fingertaps**

Ein lineares gemischtes Modell für Messwiederholungen zeigte keinen Haupteffekt für die Stimulation, jedoch signifikante Interaktionseffekte zwischen Stimulationsart und Zeitpunkt der Stichprobe (ITI rechts:  $F(20) = 3,03$ ;  $p < 0,001$ ; ITI links:  $F(20) = 3,29$ ;  $p < 0,001$ ; Fingertaps rechts:  $F(20) = 3,39$ ;  $p < 0,001$ ; Fingertaps links:  $F(20) = 2,63$ ;  $p < 0,001$ ) mit unspezifischer Verschlechterungen im Verlauf der Stimulationsbedingung (Block 3 – 8), sowie Funktionsverbesserungen post-Stimulation (Block 9 – 12), vgl. Abschnitt 9.2. Publikation 2, Figure 3 und 4. Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche zeigten keinen Effekt von tRNS im Vergleich zur Scheinstimulation.

### **5.2.3. GNG: Reaktionszeit (RT) und Präzision**

Ein lineares gemischtes Modell für Messwiederholungen zeigte signifikante Haupteffekte der Stimulation (RT,  $F(2) = 11,69$ ;  $p < 0,001$ ; Präzision  $F(2) = 18,01$ ;  $p < 0,001$ ) und Interaktionseffekte zwischen Stimulation und Zeitpunkt der Stichprobe (RT,  $F(14) = 2,57$ ;  $p = 0,002$ , Präzision,  $F(14) = 2,78$ ;  $p = 0,001$ ), vgl. Abschnitt 9.2. Publikation 2, Figure 5. Insgesamt verlangsamte tRNS die Reaktionszeiten und erhöhte die Präzision im Vergleich zur Scheinstimulation (RT  $0,21 \pm 0,045$  vs.  $0,06 \pm 0,045$ ;  $t(160) = \pm 2,35$ ;  $p = 0,019$  und Präzision  $1,89 \pm 0,32$  vs.  $0,29 \pm 0,33$ ;  $t(173) = \pm 3,49$ ;  $p < 0,001$ ). Die Post-hoc-Analyse zeigte, dass tRNS im Vergleich zur Scheinstimulation Reaktionszeiten in der GNG Aufgabe spezifisch in der post-Stimulationsphase in Blöcken 7-8 verlangsamte ( $0,24 \pm 0,085$  vs.  $-0,14 \pm 0,085$ ;  $t(44) = -3,19$ ;  $p = 0,002$ ). Es war eine Präzisionsverbesserung durch tRNS im Vergleich zu Scheinstimulation, sowohl während der Stimulationsphase in Blöcken 2-6 ( $1,74 \pm 0,36$  vs.  $0,37 \pm 0,38$ ;  $t(123) = -2,62$ ;  $p = 0,009$ ), als auch in der Post-Stimulationsphase ( $2,27 \pm 0,66$  vs.  $0,083 \pm 0,68$ ;  $t(48) = -2,30$ ;  $p = 0,023$ ) zu beobachten.

## **5.3. Studie III**

### **5.3.1. Intertap-Intervalle (ITI)**

Die statistischen Effekte auf Intertap-Intervalle (ITI) waren für beide Erfassungsmethoden (Morsetaster und Kraftsensor) gleich (vgl. Abschnitt 9.3).

Publikation 3, Figure 2). FT war schneller mit der dominanten, als mit der nicht-dominanten Hand ( $p < 0,001$ ), im ersten Block schneller als im zweiten Block ( $p = 0,003$ ), und Mediane ITI wurden über die Zeit langsamer ( $p < 0,001$ ), mit einem linearen Anstieg von  $y = p_1 \times x + p_2$  (dominante Hand in Block 1 und 2:  $R^2 = 0,94$  und  $0,98$ ; nicht-dominante Hand jeweils:  $R^2 = 0,99$  und  $0,96$ ). Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) zeigten eine hohe Korrelation zwischen Daten des Morsetasters und Kraftsensordaten (ICC von  $0,9$  mit  $95\%$  Konfidenzintervall (CI) von  $0,88$ - $0,91$ ). Ein Cronbachs Alpha von jeweils  $0,9$  und  $0,88$  bestätigte die hohe interne Konsistenz der Daten. Die medianen ITI des Morsetasters waren im Mittel signifikant kürzer als die des Kraftsensors ( $163,86$  ms, Standardabweichung (SD)  $\pm 29,25$  vs.  $188,89$  ms, SD  $\pm 30,3$  ms, Mann-Whitney-U-Test,  $U = 442,124$ ;  $p < ,001$ ), weil das herkömmliche Messverfahren (Morsetaster) die Dauer der Taps nicht miterfassen konnte.

### **5.3.2. Dauer einzelner Taps**

Als zusätzliches Maß und als wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum Morsetaster konnte mit dem Kraftsensor die Dauer einzelner Taps erhoben werden. Diese spiegeln das Leistungsprofil der ITI wider (vgl. Abschnitt 9.3. Publikation 3, Figure 3): Die Dauer der Taps war kürzer für die dominante Hand im Vergleich zur nicht-dominanten Hand ( $p < ,001$ ), und kürzer im ersten Block im Vergleich zum zweiten Block ( $p < 0,001$ ). Die Dauer der Taps wurde in jedem Block mit der Zeit länger ( $p < 0,001$ ).

### **5.3.3. Maximalkraft**

FTs wurden mit geringerer Kraft mit der dominanten Hand, als mit der nicht-dominanten Hand ausgeführt (Median der Maximalkraft:  $687,8$  N, CI:  $634,7$ – $740,9$  vs.  $719,9$  N, CI:  $671,7$ – $768,1$ ; Mann-Whitney-U-Test  $U = 2,497,027$ ;  $p < 0,001$ ), vgl. Abschnitt 9.3. Publikation 3, Figure 3. Ein Kraftunterschied zwischen den Blöcken war nicht festzustellen. Die Maximalkraft wurde über die Zeit nicht-linear größer ( $p < 0,001$ ) und folgte einem Polynom zweiten Grades mit  $y = p_1 \times x^2 + p_2 \times x + p_3$  (dominante Hand in Block 1 und 2  $R^2 = 0,99$  und  $0,93$ ; nicht-dominante Hand jeweils:  $R^2 = 0,97$  und  $0,67$ ).

## 6. Diskussion

### 6.1. Hypothese I: Transkranielle elektrische Stimulation moduliert neuronale Oszillationen

Die Messung neuronaler Oszillationen bei zeitgleicher Stimulation ist eine der zentralen Herausforderungen nicht-invasiver Stimulationsstudien. Das sogenannte Stimulationsartefakt überdeckt das EEG-Signal während der Stimulation und macht eine valide Messung unmöglich. Methoden der Artefaktbereinigung sind umstritten, sodass Hypothesen zu den Wirkmechanismen der tES bisher weitgehend aus Netzwerkmodellen generiert werden (18).

Eine unmittelbare, aber zeitverzögerte Analyse der EEG-Aktivität ist aus technischen und elektrophysiologischen Erwägungen die beste Lösung. Das von uns entwickelte Studiendesign mit Stimulationsphasen von wenigen Sekunden Dauer und darauffolgender Messung des EEGs erfasst die direkten Auswirkungen der ACS-Stimulation (Studie I, vgl. Abschnitt 9.1. Publikation 1). Unser Ergebnis stellt das sogenannte *Entrainment* als vielfach postulierten Wirkmechanismus der ACS auf den Prüfstand. Entrainment bezeichnet die vollständige Synchronisierung endogener neuronaler Oszillatoren zu exogen applizierter ACS. Als Folge wären neuronale Oszillationen frequenz- und phasengleich (engl. phase- and frequency-locked) zur applizierten Stimulation, welches sich jedoch in unseren Ergebnissen nicht widerspiegelte (19, 20). Zwar erhöhte 10 Hz rACS die okzipitale Alpha-Leistung (engl. enhancement), jedoch zeigte sich kein Frequenzverschub hin zur Stimulationsfrequenz (frequency-lock).

Die sogenannte *Rebound*-Hypothese erklärt unsere Beobachtungen aus den verschiedenen postulierten Wirkmechanismen für Wechselstromstimulation besser. Rebound bezeichnet ein Phänomen der Signaltransmission in Neuronen mit erhöhter neuronalen Erregbarkeit nach einer Phase der Inhibition, beispielsweise durch elektrische Stimulation (21). Demnach löst die Wechselstromstimulation eine exzitatorische kortikothalamische Feedbackschleife aus, welche, entsprechend unseren Ergebnissen, die intrinsische Eigenfrequenz (IAF) ohne Frequenz- oder Phasenanpassung verstärkt (21).

In einer weiterführenden Pilotstudie mit identischem experimentellem Aufbau, untersuchten wir den Einfluss von Rauschstromstimulation auf neuronale Oszillationen (22). Es zeigte sich eine amplitudenabhängige, nicht-lineare Verstärkung der okzipitalen

Alpha-Leistung, mit einem Optimum im mittleren Amplitudenbereich, vereinbar mit dem Wirkmechanismus der stochastischen Resonanz.

Zusammenfassend konnten wir modellhaft am visuellen System zeigen, dass exogen applizierte ACS und RNS bereits vorliegende endogene Oszillationen durch unterschiedliche Mechanismen verstärken. Ein Einfluss auf die Frequenz endogener Oszillationen zeigte sich allerdings nicht. Diese Erkenntnisse bilden eine Grundlage für die Stimulation funktionell relevanter Oszillationen ( $\beta$  – und  $\gamma$ -Oszillationen) des motorischen Systems (2, 3). Offen bleibt die Frage, ob durch eine kombinierte Stimulation mit Wechselstrom und Rauschstrom eine effektivere Modulation endogener Oszillationen erreicht werden kann. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse könnten, mit der Entwicklung von adaptiven Stimulations- und EEG-Geräten, die Bedeutung von Phase für funktionell relevante Oszillationen untersucht werden.

## **6.2. Hypothese II: Der kortikale Erregbarkeitszustand hat einen entscheidenden Einfluss auf Stimulationseffekte**

Im motorischen System ist die kortikale Erregbarkeit, gemessen mittels transkranieller magnetischer Stimulation (TMS), eine elektrophysiologische Hirnzustandsvariable mit hoher räumlicher- und zeitlicher Auflösung. Die kortikale Erregbarkeit ermöglicht eine Aussage über Zustandsänderungen post-synaptischer kortikospinaler Projektionen, und ist eng mit neuronaler Restitution und motorischem Lernen assoziiert (23). Für tES Studien im motorischen System ist die Modulation kortikaler Erregbarkeit das entscheidende elektrophysiologische Maß für den Nachweis möglicher Stimulationseffekte. Aufgrund der nicht vollständig verstandenen Interaktion zwischen endogenen Hirnzuständen und exogener Stimulation werden Änderungen motorischer Funktion zumeist erst nach tES (offline) gemessen. Zeitgleiche motorische Aufgaben stellen einen interessanten Einflussfaktor dar, der in der Vergangenheit vermieden wurde (6, 8, 24).

Studie II ist die erste Untersuchung in der gezeigt werden konnte, dass CSE-Erhöhungen nach Aufgabenausführung (FT-Aufgabe) während tRNS (d.h. online) möglich sind (vgl. Abschnitt 9.2. Publikation 2). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass tRNS den zugrundeliegenden, aktivierenden Erregbarkeitszustand der FT-Aufgabe verstärkt. Motorisches Training induziert neuroplastische Vorgänge im primär-motorischen Kortex (25), welche im Zuge größerer, aufgabenspezifischer Muskelrepräsentation zu einer höheren CSE führt (26). Durch die Applikation von tRNS

konnten wir die Zeit bis zum Auftreten einer CSE-Erhöhung als Zeichen trainingsinduzierter Neuroplastizität im primär-motorischen Kortex von 30-60 min auf nur 10 min reduzieren (26-28). Die enge Assoziation zwischen ITI-Verbesserungen und CSE-Erhönungen während der FT-Aufgabe zeigt, dass tRNS möglicherweise eine erhöhte Lernfähigkeit induziert (26). In der inhibitorischen GNG-Aufgabe zeigte sich ein gegenteiliger Effekt: tRNS verstärkte die inhibitorische Kontrolle und verlängerte Reaktionszeiten.

Zusammenfassend zeigen wir in Studie II, dass tRNS den aufgabenabhängigen, vorherrschenden Hirnzustand verstärkt. Gepaart mit Erkenntnissen aus Studie I, ist dies ein weiterer Hinweis für stochastische Resonanz als Wirkmechanismus der Rauschstromstimulation. Für zukünftige Stimulationsstudien plädieren wir für eine Applikation von tES während der Ausführung motorischer Aufgaben, um funktionell relevante Hirnzustände aufzudecken, welche mit tES moduliert werden können.

### **6.3. Hypothese III: Hirnzustandsänderungen sind mit motorischen Aufgaben quantifizierbar**

Zusätzlich zu elektrophysiologischen Hirnzustandsvariablen aus Studie I (neuronale Oszillationen) und Studie II (CSE), können verhaltensbezogene Hirnzustandsvariablen unmittelbar motorische Funktionsveränderungen quantifizieren. Ein Beispiel hierfür ist motorische Ermüdbarkeit. Der Begriff umfasst physiologische Leistungsreduktion im Verlauf einer Aufgabenausführung als auch die pathologisch gesteigerte Leistungsreduktion im Rahmen von Erkrankungen des motorischen Systems.

Motorische Ermüdbarkeit wird in der Fingertapping-Aufgabe durch die Zunahme der Intertap-Intervalle (langsamere Tapping-Geschwindigkeit) gemessen (29-31). Intertap-Intervalle eignen sich beispielsweise zur Früherkennung und als Verlaufsparemeter beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (30).

Als Teil von Studie III wurde ein Morsetaster mit einem Kraftsensor gebaut um eine vielfach höhere zeitliche Auflösung zur Messung von ITIs (kontinuierlich statt binär aufgezeichnetes Signal) bei hoher interner Konsistenz zu erreichen (vgl. Abschnitt 9.3. Publikation 3). Zusätzlich etablierten wir die Dauer und Maximalkraft einzelner Taps als neue, hochauflösende Maße motorischer Ermüdbarkeit. Eine pathologische Verlängerung der Dauer von Taps tritt z.B. bei spastischer Hemiparese oder dem idiopathischen Parkinson Syndrom (Korrelation mit dem UPDRS III Score) auf (32, 33).

Die Bedeutung von Maximalkraft als Maß erhöhter motorischer Ermüdbarkeit ist noch Gegenstand der Forschung.

Zusammenfassend etablieren wir die Finger-tapping Aufgabe als ein nützliches, objektives und valides Paradigma zur zeitlich hochauflösenden Quantifizierung motorischer Funktion während Hirnzustandsänderungen. In einer Pilotstudie zeigen wir zusätzlich, dass die höhere zeitliche Auflösung eine hochpräzise Messung von tES-induzierten Stimulationseffekten ermöglicht (34). Diese ist Voraussetzung für die Entwicklung adaptiver Stimulationsverfahren zur Maximierung motorischer Funktion.

#### **6.4. Zusammenfassung**

Die drei Studien dieser kumulativen Dissertation widmen sich der komplexen Interaktion zwischen endogener neuronaler Aktivität einerseits, und exogen applizierter tES andererseits. Die Studien zeigen, dass (I) kurze Stimulationsphasen von wenigen Sekunden Dauer ausreichen um neuronale Oszillationen zu modulieren, (II) Stimulationseffekte maßgeblich vom endogenen Aktivitätszustand abhängig sind, und (III) Hirnzustandsänderungen zeitlich hochpräzise mit einer motorischen Aufgabe gemessen werden können. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung eines adaptiven Stimulationsalgorithmus mit geschlossenem Regelkreis (engl. closed-loop) zur Optimierung nicht-invasiver elektrischer Hirnstimulation anhand von Hirnzustandsvariablen, mit dem Ziel der Maximierung motorischer Funktion und Wiederherstellung physiologischer Hirnzustände.

#### **7. Literaturverzeichnis**

1. 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. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:325.
2. Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol.* 2009;19(19):1637-41.
3. Joundi RA, Jenkinson N, Brittain JS, Aziz TZ, Brown P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol.* 2012;22(5):403-7.
4. Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol.* 2006;19(6):543-50.

5. Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, Fregni F, Byblow WD, Buetefisch CM, Rothwell J, Cohen LG, Gerloff C. Controversy: Noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimul.* 2008;1(4):370-82.
6. Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci.* 2008;28(52):14147-55.
7. Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci.* 2008;12(12):447-54.
8. Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci.* 2007;26(9):2687-91.
9. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1133-45.
10. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:156869.
11. Schoffelen JM, Poort J, Oostenveld R, Fries P. Selective movement preparation is subserved by selective increases in corticomuscular gamma-band coherence. *J Neurosci.* 2011;31(18):6750-8.
12. 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 Stimul.* 2012;5(4):505-11.
13. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1(3):206-23.
14. Schmidt S, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Ronnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(1):40-9.
15. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(1):1-8.
16. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:13-23.

17. Bush LK, Hess U, Wolford G. Transformations for within-subject designs: a Monte Carlo investigation. *Psychol Bull.* 1993;113(3):566-79.
18. Herrmann CS, Struber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: From correlation to causality. *Int J Psychophysiol.* 2016;103(0):12-21.
19. Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One.* 2010;5(11):e13766.
20. Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS. Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr Biol.* 2014;24(3):333-9.
21. Perkel DH, Mulloney B. Motor pattern production in reciprocally inhibitory neurons exhibiting postinhibitory rebound. *Science.* 1974;185(4146):181-3.
22. Jooss A, Haberbosch L, Scholz M, Brandt S, Schmidt S. P146. Comparison of alpha-entrainment with oscillatory and noisy low-voltage stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(8):e134-e5.
23. Bestmann S, Krakauer JW. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Exp Brain Res.* 2015;233(3):679-89.
24. Silvanto J, Pascual-Leone A. State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr.* 2008;21(1):1-10.
25. Ljubisavljevic M. Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res.* 2006;173(2):215-22.
26. Koeneke S, Lutz K, Herwig U, Ziemann U, Jancke L. Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res.* 2006;174(2):199-209.
27. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol.* 1998;79(2):1117-23.
28. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res.* 2001;136(4):431-8.
29. Aoki T, Francis PR, Kinoshita H. Differences in the abilities of individual fingers during the performance of fast, repetitive tapping movements. *Exp Brain Res.* 2003;152(2):270-80.
30. Arias P, Robles-Garcia 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? *Clin Neurophysiol.* 2012;123(10):2034-41.



31. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol.* 1990;47(6):681-4.
32. Taylor Tavares AL, Jefferis GSXE, Koop M, Hill BC, Hastie T, Heit G, Bronte-Stewart HM. Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2005;20(10):1286-98.
33. van Roon D, Steenbergen B, Hulstijn W. Reciprocal tapping in spastic hemiparesis. *Clin Rehabil.* 2000;14(6):592-600.
34. Rönnefarth M, Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Fleischmann R, Brandt S, Schmidt S. P 55 Frequency specific modulation of motor fatigue by beta- and gamma-tACS. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):e356.

## 8. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

### ***Eidesstattliche Versicherung***

„Ich, Andreas Jooß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*„Hirnzustandsabhängige Wirkmechanismen transkranieller elektrischer Hirnstimulation auf die motorische Funktion“*

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 etwaigen 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](http://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

### ***Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen***

Andreas Jooß hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

***Publikation 1:*** Haberbosch L, Schmidt S, Jooss A, Kohn A, Kozarzewski L, Ronnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Rebound or Entrainment? The Influence of Alternating Current Stimulation on Individual Alpha. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:43.

Beitrag im Einzelnen: Die Studienidee und das Studiendesign wurden durch L. Haberbosch, Dr. S. Schmidt, Dr. M. Scholz und Prof. Dr. S.A. Brandt ausgearbeitet. Die Studiendurchführung mit Probandenrekrutierung und -untersuchung, sowie die Datenverarbeitung und -analyse erfolgten durch L. Haberbosch, Dr. S. Schmidt, A. Jooß und L. Kozarzewski. Die Interpretation, Diskussion und Einordnung der Ergebnisse erfolgten gemeinsam mit allen Koautoren. Ein erster Entwurf des Manuskripts wurde durch L. Haberbosch und Dr. S. Schmidt verfasst. Revisionen des Manuskripts erfolgten durch A. Jooß, A. Köhn, L. Kozarzewski, M. Rönnefarth, Dr. M. Scholz und Prof. Dr. S.A. Brandt. Die finale Version des Manuskripts wurde vor Einreichung durch alle Autoren revidiert und in der publizierten Form akzeptiert.

***Publikation 2:*** 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;13.

Beitrag im Einzelnen: Die Umsetzung der Studienidee und Erarbeitung des Studiendesigns erfolgte führend durch A. Jooß mit Unterstützung von L. Haberbosch, A. Köhn, Dr. R. Fleischmann und M. Rönnefarth nach Konzeption durch Dr. S. Schmidt, Dr. M. Scholz und Prof. Dr. S.A. Brandt. Die Durchführung der Studie oblag A. Jooß und L. Haberbosch und inkludierte Probandenrekrutierung und -untersuchung, sowie eine erste Datenverarbeitung. Die weitere Datenverwaltung und -auswertung erfolgte durch A. Jooß durch Programmierung einer MATLAB-basierten Software. Die statistische Auswertung erfolgte durch A. Jooß in der Statistiksoftware SPSS mit nachfolgender Validierung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité. Die Interpretation, Diskussion und Einordnung der Ergebnisse erfolgten gemeinsam mit

allen Koautoren. Das Manuskript und die darin enthaltenen Graphiken wurden von A. Jooß erstellt und durch die Koautoren auf Konsistenz, Verständlichkeit und Fehlerfreiheit überprüft. Die Korrespondenz mit der Fachzeitschrift und Überarbeitungen im Rahmen des Review-Prozesses erfolgten durch A. Jooß nach kritischer Diskussion mit Dr. Sein Schmidt und Prof. Dr. S.A. Brandt. Alle Autoren revidierten und akzeptierten das Manuskript in der publizierten Form.

**Publikation 3:** 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. 2018:1-10.

Beitrag im Einzelnen: 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, A. Jooß, L. Haberbosch und Prof. Dr. S.A. 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.

---

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

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **9. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

### **9.1. Publikation 1**

Haberbosch L, Schmidt S, Jooss A, Kohn A, Kozarzewski L, Ronnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Rebound or Entrainment? The Influence of Alternating Current Stimulation on Individual Alpha. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:43

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00043>

## **9.2. Publikation 2**

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;13.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00161>

### **9.3. Publikation 3**

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.* 2018:1-10.

<https://doi.org/10.1080/00222895.2018.1495172>

## **10. Lebenslauf**

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







## 11. Komplette Publikationsliste

### 11.1. Originalarbeiten

**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;13.

Haberbosch L, Datta A, Thomas C, **Jooss A**, Kohn A, Ronnefarth M, Scholz M, Brandt SA, Schmidt S. Safety Aspects, Tolerability and Modeling of Retinofugal Alternating Current Stimulation. *Front Neurosci.* 2019;13:783.

Haberbosch L, Schmidt S, **Jooss A**, Kohn A, Kozarzewski L, Ronnefarth M, Scholz M, Brandt SA. Rebound or Entrainment? The Influence of Alternating Current Stimulation on Individual Alpha. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:43.

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.* 2018:1-10.

### 11.2. Abstracts

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

Haberbosch L, **Jooss A**, Köhn A, Rönnefarth M, Fleischmann R, Schmidt S, Brandt SA. P 62 The effect of alternating current stimulation on individual alpha – A rebound phenomenon? *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):e358-e9.

**Jooss A**, Haberbosch L, Köhn A, Kozarzewski L, Rönnefarth M, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA. P 63 Investigating the effects of tRNS variants and task dependency on cortical excitability. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):e359.

Rönnefarth M, **Jooss A**, Haberbosch L, Köhn A, Fleischmann R, Brandt S, Schmidt S. P 55 Frequency specific modulation of motor fatigue by beta- and gamma-tACS. Clin Neurophysiol. 2017;128(10):e356.

Rönnefarth M, Bathe-Peters R, **Jooss A**, Haberbosch L, Brandt S, Schmidt S. EP 92. Measuring force in fingertapping: A novel tool to detect motor fatigue. Clin Neurophysiol. 2016;127(9):e282.

**Jooss A**, Haberbosch L, Rönnefarth M, Fleischmann R, Scholz M, Brandt S, Schmidt S. EP 69. Brain state dependent inhibitory and facilitatory effects following transcranial random noise stimulation in two motor tasks. Clin Neurophysiol. 2016;127(9):e267-e8.

Köhn A, Konrad D, Haberbosch L, **Jooss A**, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Schmidt S, Brandt SA. P147. Infrared-based kinematic read-out of TMS-elicited complex finger movements: A pilot study. Clin Neurophysiol. 2015;126(8):e135.

Haberbosch L, **Jooss A**, Fleischmann R, Rönnefarth M, Brandt S, Schmidt S. P78. Feasibility and safety aspects of retinofugal alternating current stimulation. Clin Neurophysiol. 2015;126(8):e132.

Köhn A, Schmidt S, Konrad D, Haberbosch L, **Jooss A**, Fleischmann R, Brandt SA. Motor imagery, navigated brain stimulation and the dynamics of hand-knob somatotopy. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation. 2015;8(2):399.

Haberbosch L, Schmidt S, Köhn A, **Jooss A**, Fleischmann R, Brandt SA. Influence of Alpha Suppression on Bandwidth Confined Electric Stimulation of the Visual System. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation. 2015;8(2):392.

**Jooss A**, Schmidt S, Haberbosch L, Köhn A, Scholz M, Brandt SA. Investigating the effects of noisy stimulation on the retinofugal pathway. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation. 2015;8(2):402.

**Jooss A**, Haberbosch L, Scholz M, Brandt S, Schmidt S. P146. Comparison of alpha-entrainment with oscillatory and noisy low-voltage stimulation. Clin Neurophysiol. 2015;126(8):e134-e5.

## 12. Danksagung

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinen Mentoren Prof. Dr. med. Stephan Brandt und Dr. med. Sein Schmidt, die meinen wissenschaftlichen Werdegang von Beginn an begleitet haben. Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Stephan Brandt, danke ich für eine fundierte neurowissenschaftliche Ausbildung, die ich als Teil seiner Forschungsgruppe erhalten durfte und für die stetige Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit an der Klinik für Neurologie an der Charité. Dr. med. Sein Schmidt danke ich für die kontinuierliche Unterstützung über die letzten Jahre und die zahllosen Ratschläge angesichts von Herausforderungen im Rahmen dieser Arbeit, die meine Sicht auf den methodischen Prozess des Forschens maßgeblich geformt haben.

Meinem Labormitstreiter Linus Haberbosch sowie der gesamten Arbeitsgruppe der „*Vision & Motor Group*“ gebührt mein großer Dank für die gemeinsame Zeit, fruchtbare Diskussionen, spannende Kongressbesuche und den stetigen Ansporn für diese Arbeit - Arvid Köhn, Leonard Kozarzewski, Maria Rönnefarth, Robert Fleischmann, Rouven Bathe-Peters.

Schlussendlich danke ich allen, die auf unterschiedlichste Weise zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben und mich währenddessen begleitet und unterstützt haben, insbesondere Christoph König, Lea Zimmermann, Iason Simson-Lagaris und Clara Hullmeine.

Besonders danke ich meinen Eltern für ihr Interesse und ihre bedingungslose Unterstützung.

Für ihre Geduld und den Rückhalt danke ich Rita Riedmüller.