

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
neurovaskuläre Erkrankungen

Rhythmische Fazilitierung kortikospinaler Erregbarkeit im  
motorischen System durch oszillatorische  $\mu$ -Alpha-Aktivität

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

Vorgelegt von  
Lieb, Anne Birgit

2021

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. Ulf Ziemann

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Markus Siegel

Tag der Disputation:

15.09.2021

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Neuronale Netzwerke und Hirnoszillationen.....	1
1.2	TMS-EEG und Closed-Loop Neuroscience .....	3
1.3	Transkranielle Magnetstimulation in Klinik und Forschung .....	7
1.4	Kortikale Exzitabilität und Inhibition im motorischen System .....	9
1.4.1	Einfluss der Transkraniellen Magnetstimulation auf die Neurone des primär motorischen Kortex.....	11
1.4.2	SICI-Effekte und mögliche Rolle GABAerger Interneurone .....	12
1.5	Zusammenhang kortikaler Mikronetzwerke und Hirnoszillationen .....	14
1.6	Aktuelle Hypothesen der Literatur .....	16
2	Fragestellung und Hypothesen dieser Studie.....	20
3	Methoden .....	23
3.1	Probanden und Screening .....	23
3.2	Experimentalablauf .....	24
3.3	EEG – Montage .....	26
3.4	Ruhe-EEG-Kalibrierung: Power-Spektrum-Analyse und Schwellenbestimmung.....	27
3.5	EMG-Montage .....	28
3.6	Transkranielle Magnetstimulation .....	28
3.7	Bestimmung der Ruhemotorschwelle und der Stimulationsintensität für 1mV-MEP .....	29
3.8	SICI-Kurve.....	30
3.9	Closed Loop Real-Time Setup.....	31
3.10	Statistische Methoden .....	33
4	Analyse und Ergebnisse .....	33
4.1	Offline- Analyse .....	33
4.1.1	EEG – Analyse .....	33
4.1.2	EMG- Analyse.....	37
4.2	Ergebnisse.....	38
5	Diskussion .....	42
5.1	Kortikale Exzitabilität und $\mu$ -Alpha-Phase.....	43
5.2	Kortikale Exzitabilität und $\mu$ -Alpha-Power.....	43
5.3	Absolutwert der Amplituden als Maß kortikaler Erregbarkeit versus niedrige $\mu$ -Alpha-Power als Baseline? .....	47

5.4	$\mu$ -Alpha und die Rolle der Inhibition.....	48
5.5	Ausblick: $\mu$ -Alpha-Aktivität als neurophysiologischer Marker für motorische Rehabilitation .....	50
5.6	Limitationen dieser Studie .....	50
6	Zusammenfassung .....	52
7	Referenzen .....	54

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Bezeichnung der Elektroden im 10-20-System (links) mit Auszug eines Elektroenzephalogramms (rechts).....	4
Abb. 2 Schematisch vereinfachte Darstellung des Neuronennetzwerks des motorischen Kortex.....	10
Abb. 3 Schematisch vereinfachte Darstellung der drei wichtigsten Relaisstationen des motorischen Systems bis zum Zielmuskel.....	11
Abb. 4 Schematisch vereinfachte Darstellung der SICI-Effekte auf die Neurone des primär motorischen Kortex.....	14
Abb. 5 Hypothetische Szenarien der Modulation kortikospinaler Exzitabilität durch die $\mu$ -Alpha-Oszillation.....	21
Abb. 6 Darstellung der Stimulationszeitpunkte.....	22
Abb. 7 Zeitlicher Ablauf eines Experiments.....	24
Abb. 8 Definition der Alpha-Powerschwellen.....	27
Abb. 9 Bestimmung der Stimulationsintensität.....	30
Abb. 10 Bestimmung der Stimulationsintensität für den konditionierenden Stimulus..	31
Abb. 11 Darstellung der erfassten Phasen- und Powerbedingungen im Experiment.....	35
Abb. 12 Exemplarische Darstellung der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) eines Probanden zu den untersuchten Bedingungen (niedrige $\mu$ -Alpha-Power und hohe $\mu$ -Alpha-Power).....	38
Abb. 13 Vergleich der Einzelpuls-MEPs ( $M \pm SD$ ) zwischen den Powerbedingungen mit Darstellung der Signifikanzstufen.....	40
Abb. 14 Vergleich der SICI ( $M \pm SD$ ) zu den unterschiedlichen Power- und Phasenbedingungen.....	42

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Deskriptive Angaben.....	39
Tab. 2 Statistische Angaben.....	41

# 1 Einleitung

Die Funktionalität des menschlichen Gehirns beruht auf der Interaktion von etwa 100 Milliarden Nervenzellen, die anatomisch, funktionell, wie auch hierarchisch kategorisiert werden können und überwiegend in Netzwerken organisiert sind (Fox et al 2005). Die Entdeckung der elektrophysiologischen Erregungsvorgänge eines einzelnen Neurons stellte einen Meilenstein in neurophysiologischer Forschung dar (Hodgkin & Huxley 1952), ihr Zusammenwirken jedoch - und damit die Dynamik - innerhalb eines Netzwerkverbands ist noch bis heute in weiten Teilen unklar. Wie kann die räumlich und zeitlich komplexe Organisation verschiedenster eintreffender Signale im Gehirn – als der Schnittstelle zwischen zahlreichen Sinnesinformationen aus der Umgebung und paralleler interner Prozesse – und gleichzeitig die Ausübung gezielter Funktionen in Reaktion auf diese internen und externen Signale gewährleistet werden? Wie entsteht aus einem Netzwerk aus Neuronen menschliches Verhalten? In der letzten Dekade konnten erste Prinzipien in der Funktionalität neuronaler Netzwerke etabliert werden. Dabei zeigte sich insbesondere, dass eines der Organisationsprinzipien kortikaler Netzwerke in Hirnoszillationen verankert ist (Buzsaki & Draguhn 2004).

## 1.1 Neuronale Netzwerke und Hirnoszillationen

Hirnoszillationen stellen rhythmische Veränderungen des Membranpotenzials zahlreicher, synchronisierter Neurone dar, die an der Oberfläche mittels EEG abgeleitet werden können (Diener et al 2011, Logothetis et al 2001). Die ersten Oszillationen wurden 1929 von Hans Berger aufgezeichnet und von ihm in der Reihenfolge seiner Entdeckung mit Buchstaben des griechischen Alphabets benannt (Berger 1929): Damit entstand der Alpha-Rhythmus, der nach dem Augenschließen eines wachen Menschen mit ca. 10 Hz über dem visuellen Kortex abgeleitet werden kann, sowie der Beta-Rhythmus (12-30Hz), den er bei geöffneten Augen registrierte (Berger 1929). Seine Entdeckung erhielt rasant Anklang durch den vermuteten Einfluss auf (nicht nur menschliches) Verhalten, Wahrnehmung und Kognition. Im Laufe der darauffolgenden Jahre wurden die von Berger eingeführten Alpha- und Beta-Oszillationen um den Gamma- (>30Hz), Delta- (0.5-4Hz), sowie später den Theta-Rhythmus (4-8Hz) ergänzt.

Seither sind zahlreiche weitere Oszillationen dokumentiert worden mit Frequenzbändern unter 0,5 Hz bis 600 Hz (Penttonen & Buzsáki 2003).

Oszillationen im Alpha-Frequenzband (8-12Hz) finden sich dabei nach aktuellem Stand nicht nur im visuellen Kortex, sondern auch weit verteilt in anderen kortikalen Arealen, die in Abgrenzung zu dem von Berger benannten Alpha-Rhythmus des visuellen Kortex in Alpha-Subgruppen unterteilt wurden: In den 1950er Jahren wurde im sensomotorischen Kortex ein dem Alpha-Rhythmus sehr verwandter Rhythmus entdeckt (Chatrian et al 1959, Cooper et al 1965, Pineda 2005), der später als  $\mu$ - (auch „mu“-) Alpha-Rhythmus benannt wurde. Analog zu den okzipitalen Alpha-Oszillationen, die während geschlossener Augen beim wachen Probanden ableitbar sind, treten  $\mu$ -Alpha-Oszillationen über dem sensomotorischen Kortex während motorischer Ruhe auf (Chatrian et al 1959). Dieser  $\mu$ -Alpha-Rhythmus ist zentraler Gegenstand unserer Studie. Ein weiterer Alpha-Rhythmus, tau-Alpha, kann nach Ausschalten akustischer Stimuli über dem auditorischen Kortex abgeleitet werden (Hari et al 1997, Lehtelä et al 1997).

Welche Funktion nehmen diese Oszillationen ein? Man vermutet, dass Neurone aufgrund ihrer Ionenleitfähigkeit dazu in der Lage sind, über die Veränderung des Membranpotenzials rhythmische Oszillationen zu generieren. D.h. das Membranpotenzial eines Neurons, das über chemische und elektrische Synapsen in ein neuronales Netzwerk integriert ist, kann so beeinflusst werden, dass es (vereinfacht gesprochen) rhythmisch fluktuiert (Buzsaki et al 2004, Fries 2015, Llinas 2014). Das Membranpotenzial bewegt sich in unterschiedlichen Leveln zwischen den Spannungsschwellen Depolarisation und Hyperpolarisation, d.h. in unterschiedlichen Erregbarkeitsleveln. Daraus kann abgeleitet werden, dass das Oszillieren des Membranpotenzials einen zeitlichen Rahmen schafft, in dem Neurone für eintreffende Signale responsiver sind in Abwechslung mit Phasen, in denen sie weniger responsiv sind (Fries 2005). Wir haben es hier also mit einem zeitlichen Strukturelement in neuronaler Netzwerkdynamik zu tun. Treten mehrere Neurone räumlich und zeitlich synchronisiert diesen rhythmischen Potenzialschwankungen bei, können sie eine gesamte Netzwerkoszillation generieren, die schließlich im EEG ableitbar wird.

Doch warum oszillieren Neurone und weshalb treten sie dabei in Synchronisation? Die oszillatorische Synchronisation zahlreicher Neurone könnte nach aktuellen Hypothesen



ein Kommunikationsmodul zwischen Neuronenpopulationen darstellen: Durch die Synchronizität der Oszillationen decken sich die Erregbarkeitsfenster mehrerer Neurone und die Signaltransduktion wird durch die Synchronisation der Erregbarkeitslevel des Netzwerks erleichtert (Fries 2015, Ward 2003). Weshalb die zeitliche Dimension in Oszillationen, d.h. in permanent rhythmisch fluktuierenden Membranpotenzialen, verankert ist, wird mit Ansätzen aus Computermodellen erklärt, die errechneten, dass das Oszillieren des Membranpotenzials eines Neurons energetisch günstiger für den Gehirnstoffwechsel ist als ein On-Off-Mechanismus der Neurone (Buzsaki 2006).

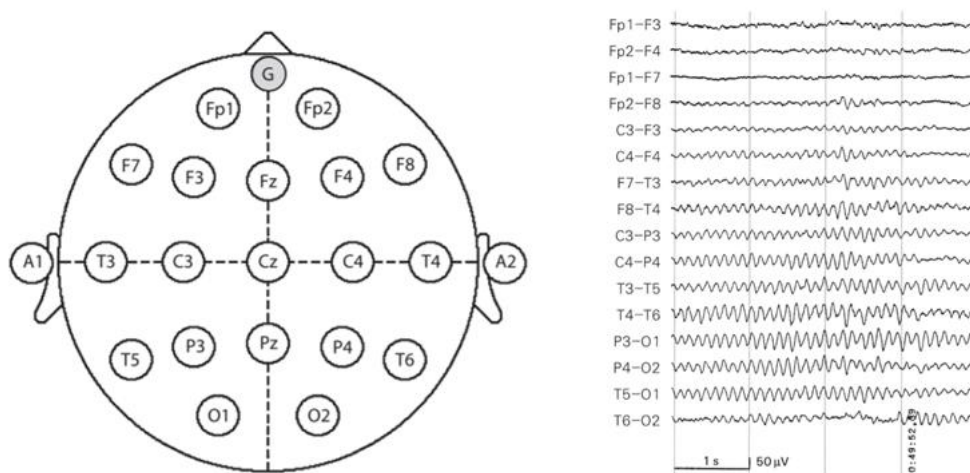
Wenn also das Oszillieren des Membranpotenzials eines Neurons den Zustand seiner Erregbarkeit für das Auslösen eines Signals beeinflusst, stehen die im EEG ableitbaren Hirnoszillationen, Potenzialschwankungen synchronisierter Netzwerkneurone, im Zusammenhang mit der Erregbarkeit ganzer neuronaler Populationen (Klimesch et al 2006). Umgekehrt entstand hieraus in den letzten Dekaden die Hypothese, dass Oszillationen über eine dynamische Modulationsfähigkeit kortikaler Erregbarkeit (und somit kortikaler Informationsverarbeitung) verfügen (Buzsaki & Draguhn 2004).

Die in den letzten Jahren expandierenden Entwicklungen in den nicht-invasiven Hirnstimulationstechniken ermöglichen der Exploration dieser Hypothese in Kombination mit der Elektroenzephalographie (EEG) neue Zugänge.

## 1.2 TMS-EEG und Closed-Loop Neuroscience

Für die Untersuchung der Dynamik eines neuronalen Netzwerks ist ein Tool erforderlich, das die räumliche (das neuronale Netzwerk) und die zeitliche (Hirnoszillationen) Dimension eines neuronalen Netzwerks zeitgleich abbilden kann.

Hirnoszillationen können als Membranpotenzialschwankungen mittels Elektroenzephalographie (EEG) von der Kortexoberfläche abgeleitet werden (Diener et al 2011). Die Elektroenzephalographie ist ein elektrophysiologisches Verfahren, das insbesondere in der klinischen Routinediagnostik häufig verwendet wird. Dabei werden Oberflächenelektroden am Kopf angebracht und die elektrische Aktivität mehrerer Neuronenpopulationen in Form von Hirnoszillationen abgeleitet (s. Abb. 1). Die Positionierung orientiert sich dabei meist am 10-20-System (Klem et al 1999).



**Abb. 1** Bezeichnung der Elektroden im 10-20-System (links) mit Auszug eines Elektroenzephalogramms (rechts). G: Erdungselektrode, Fp: frontopolar, F: frontal, A: aurikulär, T: temporal, C: zentral, P: parietal, O: okzipital. Gerade Indexziffern befinden sich rechts, ungeradzahlige links. Quelle: Zusammengefügt und adaptiert aus Diener et al (2011, S. 38 und S. 47).

Kortikale Erregbarkeit kann mittels Transkranieller Magnetstimulation (TMS) untersucht werden (Siebner & Ziemann 2007): Hierbei wird über eine Magnetspule, die in bestimmter Ausrichtung über die kortikale Zielregion positioniert wird, ein Magnetfeld erzeugt. Dieses induziert im Gewebe ein elektrisches Feld, das zu einer Auslösung von Aktionspotenzialen in den stimulierten Neuronenpopulationen führt. Der Effekt der Stimulation kann je nach Stimulationsort anhand verschiedener Output-Parameter ausgelesen werden; die Stimulation des primären Motorkortex kann sich dabei bei entsprechender Stimulationsintensität in einem Muskelzucken derjenigen Muskeln äußern, die im stimulierten Areal repräsentiert sind, beispielsweise die Fingermuskeln bei Stimulation des „Handknopfs“ (analog dem motorischen Homunkulus). Mittels Elektromyographie (EMG) kann diese Muskelaktivierung über Elektroden am Muskelbauch als motorisch evoziertes Potenzial (MEP) aufgezeichnet werden. MEPs stellen die Summe aller Aktionspotenziale dar, die Amplitude der MEPs gibt Auskunft über das Maß der Aktivierung und korreliert damit mit kortikaler Erregbarkeit. Der Effekt der Magnetstimulation ist dabei von verschiedensten Faktoren abhängig: Dies sind zum einen technische Faktoren wie die Konfiguration und Orientierung der Stimulationspule, der Abstand zwischen Spule und Gewebe, die Stimulationsintensität, die Wahl des erzeugten Spulenstroms (mono- oder biphasisch; s.

hierzu in den Methoden) und des Stimulationsprotokolls (Lefaucheur et al 2014). Sowie letztlich auch biologisch-biophysische Faktoren wie die individuellen anatomischen Gegebenheiten (Ahdab et al 2016) und – der augenblickliche, instantane Hirnzustand (Zrenner & Ziemann 2015).

Während sich die technischen Einflussfaktoren verhältnismäßig gut kontrollieren lassen, gestaltet sich dies schwieriger für biologische Einflussfaktoren. Zur Optimierung der räumlichen Stimulationslokalisation können in gewissem Rahmen verschiedene Positionierungsstrategien herangezogen werden: Hierzu zählen konventionelle Verfahren, wie die Testung der optimalen Spulenpositionierung anhand des Stimulationsergebnisses (Herwig et al 2001) oder die Verwendung bildgebungsgestützter Neuronavigationprogramme (Lefaucheur 2010, Siebner & Ziemann 2007). Hierfür wird ein struktureller Bilddatensatz des Probanden (fMRT, MRT oder PET) in eine Neuronavigationssoftware eingelesen und die Bilddaten mit der aktuellen Position des Kopfes im Raum in einem gemeinsamen Koordinatensystem koregistriert. Über die Koregistrierung der Spule im Raum kann diese nun im Bilddatensatz der Neuronavigationssoftware mit abgebildet und in Bezug zur Zielregion zumindest makroskopisch genau positioniert werden. Dies ermöglicht v.a. die kontinuierliche Kontrolle der korrekten Spulenpositionierung bis zum Ende der Stimulation. Für letzteres kann auch ein normalisierter, d.h. nicht individueller Bilddatensatz verwendet werden, in welchem die Spulenposition in Bezug zu einem am Kopf befestigten Referenzmarker ausgerichtet wird (probalistischer Ansatz) als Zwischenmodell zwischen konventionellem und individualisiertem Ansatz (Lefaucheur 2010).

Nach Kontrolle der technischen und morphologischen Einflussfaktoren können neuronale Populationen gezielt und ohne den Gebrauch invasiver Maßnahmen stimuliert und in ihrer Erregbarkeit untersucht werden (Siebner & Ziemann 2007). Eine der aktuellen Herausforderungen der TMS stellen allerdings die – trotz oben genannter Maßnahmen – noch zum Teil erheblichen Unterschiede in den Stimulationsergebnissen dar (Thut et al 2017), die die Reproduzierbarkeit der TMS-Studien beeinträchtigen. Diese sind nach aktueller Auffassung am ehesten darauf zurückzuführen, dass die zeitliche Dimension, d.h. der instantane Erregbarkeitszustand der stimulierten

Zielpopulation, in der TMS nicht berücksichtigt wird (Zrenner et al 2016). D.h. es ist zum Zeitpunkt der Stimulation unklar, in welchem Erregbarkeitszustand sich neuronale Populationen befinden. Das Gehirn ist als Schaltstelle zwischen Signalen, die aus der Umgebung eintreffen, und Signalen aus internen Prozessen, zahlreichen Einflussfaktoren unterworfen, die den Erregbarkeitszustand verschiedener Populationen beeinflussen. Vereinfacht dargestellt ist das Gehirn in mindestens zwei Schaltkreisen oder engl. „Loops“ involviert (Zrenner et al 2016): In den externalen Schaltkreis in Interaktion mit der Umgebung und in den Schaltkreis internaler Prozesse. Die Kopplung beider Schaltkreise ist für den Organismus überlebensnotwendig. D.h. welchen Effekt ein von extern oder intern eintreffendes Signal in einer bestimmten kortikalen Region hat, ist zwar zum einen abhängig vom augenblicklichen Erregbarkeitszustand der Neuronenpopulation. Jedoch sollte ein eintreffendes Signal auch zu einer entsprechenden Veränderung im Erregbarkeitszustand führen, um eine Verarbeitung des Signals und ggf. eine Reaktion hierauf zu ermöglichen. Dieser veränderte Erregbarkeitszustand definiert damit wiederum die Erregungs- und Empfangsbereitschaft für ein folgendes, eintreffendes Signal, was nun möglicherweise auf eine deutlich erhöhte oder deutlich verminderte Erregbarkeit trifft, je nach situativem oder erfahrungsbasiertem Kontext. Experimentell bedeutet das: Der Effekt der Stimulation ist abhängig vom aktuellen Erregbarkeitszustand der Zielregion; die Stimulation selbst verschiebt den Erregbarkeitszustand wiederum in eine bestimmte Richtung und beeinflusst daraufhin den Effekt der folgenden Stimulation.

Klassische TMS-Verfahren, in denen eine Zielpopulation stimuliert und ein Effekt gemessen wird ohne Kenntnis des instantanen Erregbarkeitszustands der stimulierten Population, werden als „Open-Loop“ bezeichnet. Sie erlauben genau genommen keine kausalen Rückschlüsse des Effekts der Stimulation auf die kortikale Erregbarkeit (Bergmann & Hartwigsen 2020), da die gesamte zeitlich-dynamische Trajektorie kortikaler Erregbarkeit nicht berücksichtigt wird. Für die Untersuchung von Netzwerkodynamiken ist ein sogenanntes Closed-Loop-Setup notwendig, d.h. die Kombination des EEGs zur Auslesung des aktuellen Hirnzustands mit der TMS als „externem Impulsgenerator“. Mit einem TMS-EEG-Aufbau kann so eine bestimmte Zielregion stimuliert und durch gleichzeitige Ableitung eines EEGs dargestellt werden,

wie sich die Erregbarkeit in Abhängigkeit der Stimulation und umgekehrt verändert (Zrenner et al 2016, Zrenner & Ziemann 2015).

Speziell in unserem Labor arbeiten wir an Closed-Loop-Realtime-Setups, d.h. die Ableitung der EEG-Signale in Echtzeit (bis zu einem Millisekundenzeitfenster) und die integrierte Berechnung des Stimulationszeitpunkts in Abhängigkeit des augenblicklichen Hirnzustands (Zrenner & Ziemann 2015). Erforderlich ist hierzu ein EEG- und ein TMS-Aufbau, sowie ein zwischengeschalteter Echtzeit-Daten-Prozessor mit einem Closed-Loop-Algorithmus (s. Methoden) (Schaworonkow et al 2018b, Zrenner et al 2020, Zrenner et al 2016, Zrenner et al 2018).

### 1.3 Transkranielle Magnetstimulation in Klinik und Forschung

In den vergangenen 10 Jahren haben sich in den nicht-invasiven Gehirnstimulationstechniken insbesondere zwei Verfahren etabliert: Die bislang am häufigsten verwendete transkranielle elektrische Hirnstimulation (TES) und die TMS. Bei der TES handelt es sich um ein Verfahren, bei dem über (überlicherweise zwei) an der Kopfhaut angebrachte Elektroden ein Stromfluss generiert wird, der zu einer Entladung kortikaler Neurone führt (Siebner & Ziemann 2007). Beide Verfahren ermöglichen bislang nicht nur die Identifizierung kausaler Zusammenhänge zwischen spezifischen kortikalen Strukturen und kognitiven, affektiven, sensorischen und motorischen Funktionen (Bergmann & Hartwigsen 2020, Dayan et al 2013), sondern geben darüber hinaus auch Einblick in intrakortikale, kortikokortikale und kortikospinale Netzwerkdynamiken innerhalb und übergreifend im visuellen und sensomotorischen System und in der Prozessierung von Gedächtnis- und kognitiven Leistungen (Heinrichs 2012).

Die Möglichkeit der direkten Manipulation spontaner kortikaler Aktivität ohne invasives Eingreifen in die Integrität des Forschungsgegenstands verleiht den nicht-invasiven Stimulationstechniken ein Alleinstellungsmerkmal auf dem Gebiet der Netzwerkforschung. Die bekannten bildgebenden Verfahren wie CT und MRT (in ihren Variationen), die über keine direkte Einflussmöglichkeit auf neuronale Prozesse verfügen, sondern allenfalls indirekt über sensorische Kanäle versuchen können,

Auskunft über die Reaktivität und Reagibilität des Gehirns zu erhalten, stehen den hier genannten Stimulationstechniken in dieser Fragestellung nach (Heinrichs 2012).

Aus klinischer Sicht äußert sich ein Ungleichgewicht in der oben genannten Netzwerk-Balance in verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems – beispielsweise in der Epilepsie, bei Schädigungen einzelner netzwerkintegrierter Neuronenpopulationen durch Trauma oder Schlaganfall oder auch in neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Autismus oder ADHS (Rossini & Rossi 2007). Der klinische Einsatz der nicht-invasiven Stimulationstechniken als förderliches Mittel in der Diagnostik und Therapie malozillierender funktioneller Netzwerke sowie zur Verbesserung motorischer und kognitiver Fähigkeiten in der Neurorehabilitation etablierte sich diesbezüglich vor Jahren als ein innovatives Feld an der Schnittstelle von Klinik und Forschung (Dayan et al 2013, Hummel et al 2005, Miniussi et al 2008).

In meinem besonderen Interesse steht hierbei der Schlaganfall, eine Erkrankung, die weltweit eine der führenden Ursachen für erworbene Behinderung darstellt (Heuschmann et al 2010, Kochanek et al 2012, Kolominsky-Rabas et al 2001). Die Rehabilitation der entstandenen Schäden ist oft mühsam und teils nur gering beeinflussbar für den Betroffenen trotz oft jahrelanger physiotherapeutischer, logopädischer und ergotherapeutischer Behandlungen. Gerade der Verlust der Sprachfähigkeit oder der Handfunktion stellen alltagsrelevante Beeinträchtigungen dar. Durch Hirnstimulation der betroffenen Areale ist es möglich, einen Einfluss auf die Regenerationsfähigkeit des geschädigten Gewebes zu erhalten. Insbesondere durch Closed-Loop TMS-EEG-Verfahren kann das aktuelle Erregbarkeitslevel eines bestimmten kortikalen Areals mittels EEG aufgegriffen und je nach Stimulationsprotokoll durch TMS moduliert werden (Zrenner et al 2016, Zrenner & Ziemann 2015). So zeigen sich bei Patienten mit motorischem Defizit in der frühen Phase nach Schlaganfall verschiedene neuroplastische Veränderungen nicht nur im primären Motorkortex, sondern auch in den nicht primär motorischen Arealen der betroffenen Hemisphäre und darüberhinaus interessanterweise auch im motorischen Kortex der kontraläsionalen, d.h. nicht betroffenen, Hemisphäre: Mehrere Studien fanden eine verminderte oszillatorische Aktivität in verschiedenen Frequenzbändern im läsionalen Motorkortex (Pellicciari et al 2018), zum anderen aber auch einen

interhemisphärisch verstärkten und v.a. inhibierenden Einfluss der kontraläsionalen Hemisphäre (Duque et al 2005, Murase et al 2004, Schulz et al 2013, Wessel et al 2015). Eine Zunahme der Alpha-Oszillationen im betroffenen Motorkortex wird hierbei mit einer deutlichen Verbesserung des motorischen Outcomes assoziiert (Tremblay et al 2019). Es werden daher derzeit Stimulationsprotokolle entwickelt, die zum einen die maladaptive interhemisphärische Konnektivität durch Stimulation des kontraläsionalen Kortex adressieren, wie auch die oszillatorische Aktivität des betroffenen Areals durch direkte Stimulation beeinflussen. Damit bahnen sie einen „pro-regenerativen“ Ausgangszustand für Plastizität und Reorganisation der geschädigten kortikalen Netzwerke (Hummel & Cohen 2006, Schulz et al 2013, Wessel et al 2015). Eine direkt im Anschluss an eine Stimulation durchgeführte Physio- oder Logotherapie ist nachweislich besonders effektiv (Zrenner et al 2018) und die langfristig durch ein solches Behandlungsregime induzierten, plastischen Veränderungen in der Netzwerkstruktur sind von einem deutlich höheren Therapieerfolg begleitet als konservative Verfahren allein (Hummel & Cohen 2006, Kim et al 2006, Tremblay et al 2019). Die Closed-Loop-Verfahren, die zusätzlich zu oben Genanntem auch eine Anpassung an den individuellen Erregbarkeitszustand kortikaler Neuronenpopulationen eines Patienten simultan zur Stimulation erlauben, stellen hierbei einen Meilenstein in Richtung individualisierter Therapie dar (Zrenner & Ziemann 2015).

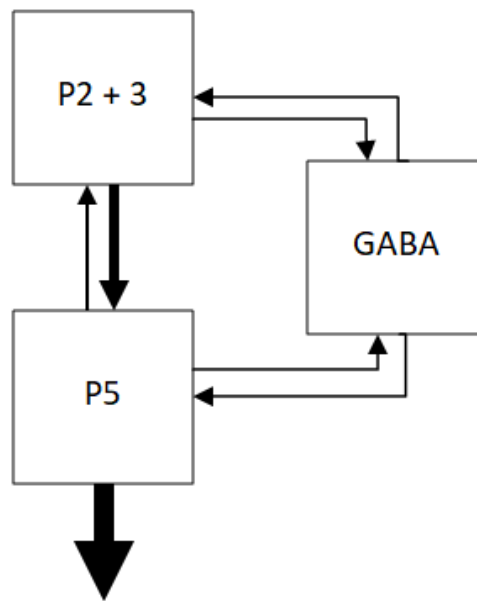
Wie genau wirken diese Stimulationsverfahren auf das Gehirn? Wie genau hängen Hirnoszillationen mit dem Rehabilitationspotenzial zusammen? Wie können Hirnstimulationstherapien in Zukunft effektiv gestaltet werden? Das therapeutische Potenzial der Hirnstimulationstechniken steht ungefragt in Aussicht und umso bedeutungsvoller für den Ausbau und die Weiterentwicklung der beschriebenen Therapiekonzepte ist die Gewinnung von größerem Verständnis der Dynamik neuronaler Netzwerke sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken.

#### 1.4 Kortikale Exzitabilität und Inhibition im motorischen System

Der menschliche Kortex ist aus 6 Schichten aufgebaut, die sich an den histologisch erkennbaren, horizontal organisierten Zellpopulationen orientieren.

Von Bedeutung im motorischen Kortex sind insbesondere die in Schicht V angesiedelten großen Pyramidenzellen, die u.a. weitläufige Verbindungen mit kortikokortikalen und kortikospinalen Projektionsneuronen und zahlreichen exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen eingehen (Bastos et al 2012).

In Schicht II und III, direkt unter der Kortexoberfläche, befinden sich kleinere Pyramidenzellen (P2/3), die mit den Schicht-5-Pyramidenzellen (P5) und den Interneuronen ein Netzwerk bilden (s. Abb. 2) (Di Lazzaro & Ziemann 2013).



**Abb. 2 Schematisch vereinfachte Darstellung des Neuronennetzwerks des motorischen Kortex.** Die oberflächlich in Schicht 2 und 3 angesiedelten Pyramidenzellen (P2+3) aktivieren überwiegend Pyramidenzellen aus Schicht 5 (P5), deren Efferenz ins Rückenmark zieht (kortikospinal). Stark vernetzt sind die Pyramidenzellen jeweils mit GABAergen Interneuronen, die inhibitorisch einer kreisenden Erregung entgegenwirken. Quelle: Adaptiert aus Di Lazzaro and Ziemann (2013, S. 1)

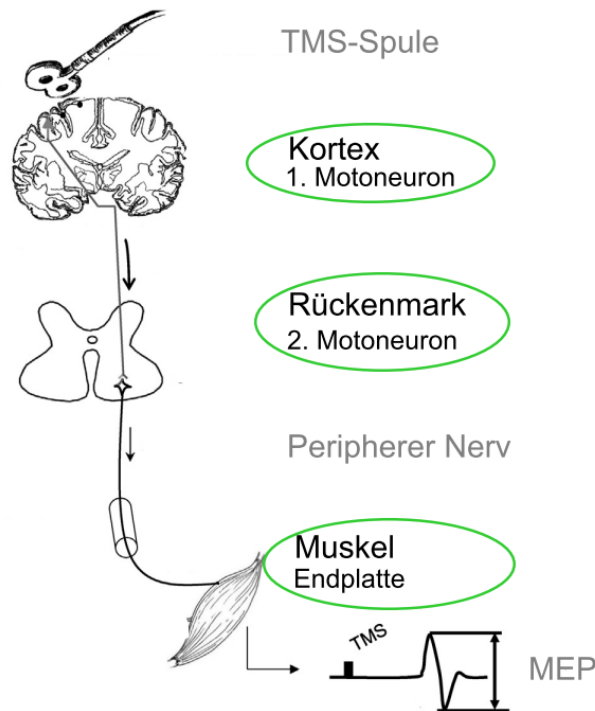
Die kortikospinale Efferenz bilden die Axone der großen Pyramidenzellen aus Schicht 5, an deren Soma sämtliche synaptische Impulse integriert werden und dort zur Auslösung eines Potenzials entlang der Axone durchs Rückenmark hindurch bis zu den dortigen motorischen Neuronen führen. Diese stehen über motorische Endplatten mit dem Zielmuskel in Verbindung und können eine Muskelkontraktion auslösen.

Die motorische Bahn vom primär motorischen Kortex (M1) bis hin zum Zielmuskel kann somit systematisch vereinfacht in 3 Synapsen abgebildet werden (s. Abb. 3):

1. Synapse an den Dendriten der kortikospinalen Pyramidenzelle in Schicht 5
2. Synapse zwischen Pyramidenzelle und spinalem Motoneuron



### 3. Synapse an der motorische Endplatte am Zielmuskel.



**Abb. 3 Schematisch vereinfachte Darstellung der drei wichtigsten Relaisstationen des motorischen Systems bis zum Zielmuskel.** Veranschaulicht am Beispiel mit einer TMS-Spule, mit der durch Magnetstimulation der motorischen Kortex erregt wird und über die motorische Bahn (durch Rückenmark und peripherer Nerv bis zur motorischen Endplatte am Muskel) eine Muskelkontraktion ausgelöst wird, die als ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden kann. Quelle: Adaptiert aus Klomjai et al (2015, S. 209).

#### 1.4.1 Einfluss der Transkraniellen Magnetstimulation auf die Neurone des primär motorischen Kortex

Durch epidurale Ableitungen am Rückenmark können deszendierende Erregungswellen – d.h. die Aktionspotenziale der direkt oder indirekt synaptisch erregten großen Pyramidenzellen – während einer Transkraniellen Magnetstimulation des motorischen Kortex detektiert werden. Diese werden in zeitlicher Reihenfolge in D-, I1- und späte I-Wellen untergliedert und der jeweils zugrundeliegender Entstehungsmechanismus dieser Erregungswellen wie folgt erklärt: Die erste zervikal abgeleitete Welle nach Stimulation des primär motorischen Kortex wird als direkte Welle (D-Welle) bezeichnet (Di Lazzaro & Ziemann 2013), da man aufgrund ihrer kurzen Latenz vermutet, dass sie durch direkte Erregung der kortikospinalen P5-Neurone am Axonhügel generiert

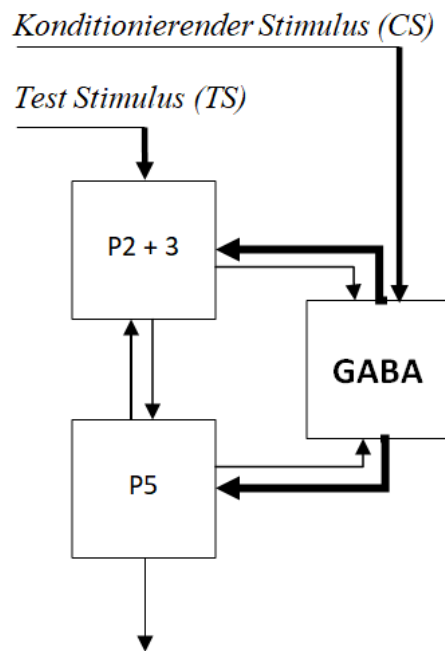
werden (Di Lazzaro & Ziemann 2013, Triesch et al 2015, Zrenner & Ziemann 2015). Die I-Wellen (indirekte Wellen) lassen aufgrund ihrer längeren Latenzen auf eine entferntere Herkunft schließen mit vermutlich mehrfachem synaptischem Transfer bis zur Exzitation der kortikospinalen P5-Zellen: Die erste I-Welle wird auf die intrakortikal vorgeschalteten P2/P3-Neuronen zurückgeführt, alle weiteren I-Wellen auf die über kortikokortikale Assoziationsbahnen verbundenen umliegenden motorischen Kortexareale (ventraler und dorsaler prämotorischer Kortex, supplementorischer Motorareale und somatosensorischer Kortex) (Triesch et al 2015). Die Frage, welche neuronalen Elemente genau durch den TMS-Puls beeinflusst werden, wird derzeit noch diskutiert (Hartwigsen et al 2015, Opitz et al 2015, Thielscher et al 2011).

#### 1.4.2 SICI-Effekte und mögliche Rolle GABAerger Interneurone

Nach oben Genanntem kann vereinfacht festgehalten werden, dass ein TMS-Puls zu einer Depolarisation exzitatorischer Zellen in den oberflächlichen kortikalen Neuronen führt, die ein hochfrequent repetitives Entladen kortikospinaler Axone veranlassen (respektiv I1- und D-Welle). Die komplexe simultane Rekrutierung inhibitorischer Interneurone spielt hierbei eine wesentliche Rolle zur Aufrechterhaltung einer Exzitations-Inhibitions-Balance durch die Kontrolle der Summation von synaptischen Potenzialveränderungen (Di Lazzaro & Ziemann 2013): In aktuellen Darstellungen wird vereinfacht von einem Schaltkreis zwischen P2/3-Neuronen, P5-Neuronen und GABA-A-ergen Interneuronen ausgegangen (Di Lazzaro & Ziemann 2013, Rusu et al 2014). Hierbei führt eine Entladung der P2/P3-Neurone bisynaptisch zu einer Aktivierung sowohl der P5-Neurone als auch inhibitorischer GABA-A-erger Interneurone, welche wiederum reziproke Verbindungen untereinander eingehen. Einem in den P5-Neuronen ankommenden exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP) der P2/P3-Neurone folgt demnach unmittelbar ein IPSP aus den GABAergen Interneuronen, die damit einer kreisenden Erregung im Schaltkreis mit prolongierter kortikospinaler Entladung entgegenwirken.

Die sogenannten Doppelpuls-Protokolle, die im Gegensatz zu den Einzelpuls-Protokollen einen Einfluss auf die Verarbeitung des Stimulationspulses nehmen können, erlauben an dieser Stelle die genauere Untersuchung des Einflusses der durch GABA-Rezeptoren vermittelten, intrakortikalen Inhibition auf die kortikale Erregbarkeit. Je

nach Stimulusintensität und Länge der Interstimulus-Intervalle der applizierten Doppelpulse werden verschiedene Protokolle unterschieden mit jeweils unterschiedlichem Einfluss auf die motorische Exzitabilität (Hemmung, Fazilitierung). Alle Inhibitionsprotokolle, SICI (engl. *short-interval intracortical inhibition*), LICI (engl. *long-interval intracortical inhibition*), SAI (engl. *short-latency afferent inhibition*) und IHI (engl. *interhemispheric inhibition*), führen hierbei zu einer Suppression der späten I-Wellen, nicht jedoch der I1-Welle und repräsentieren dadurch die GABAerge intrakortikale Inhibition im motorischen Kortex (Di Lazzaro et al 2000). Das SICI-Protokoll (intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen) (Kujirai et al 1993), das auch in dieser Studie verwendet wurde, repräsentiert speziell die GABA-A-Rezeptor-vermittelte Inhibition (Ilić et al 2002, Siebner & Ziemann 2007, Ziemann et al 1996). Es besteht aus einem unterschwelligen (in Bezug auf die Schwelle bis zur Auslösung eines motorisch evozierten Potenzials) konditionierenden Stimulus (CS) und einem überschwelligen Teststimulus (TS) bei einem Interstimulus-Intervall von 1-5 ms (Siebner & Ziemann 2007). Der initiale unterschwellige CS soll hier allen voran die inhibitorischen Interneurone aktivieren (s. Abb. 4). Diesen wird die niedrigste Erregbarkeitsschwelle zugesprochen (Siebner & Ziemann 2007). Deren IPSPs hyperpolarisieren das Ruhemembranpotenzial der P5-Neurone (d.h. sie sind in ihrem Erregbarkeitslevel entfernter von der ‚Entladungsschwelle‘) und machen es dem im Anschluss folgenden Teststimulus schwerer, in den P5-Neuronen eine Entladung auszulösen (Triesch et al 2015).



**Abb. 4 Schematisch vereinfachte Darstellung der SICI-Effekte auf die Neurone des primär motorischen Kortex.** Die durch den CS aktivierten inhibitorischen GABAergen Interneurone hyperpolarisieren, d.h. hemmen, die Pyramidenzellen aus Schicht 2 und 3 (P2+3) sowie aus Schicht 5 (P5). Diese sind daraufhin weniger erregbar für den im Anschluss folgenden Teststimulus und lösen weniger wahrscheinlich ein kortikospinales Aktionspotential aus. Quelle: Vereinfacht und adaptiert aus Di Lazzaro and Ziemann (2013, S. 6).

Diese Erkenntnisse geben Hinweis auf den entscheidenden Beitrag GABA-erger Inhibition in der Funktionalität des motorischen Systems. Die zu Grunde liegenden Mechanismen strukturierter intrakortikaler Inhibition innerhalb des Netzwerkverbands sind bislang noch unklar.

### 1.5 Zusammenhang kortikaler Mikronetzwerke und Hirnoszillationen

Wie können die oben genannten Erkenntnisse zu Netzwerkneuronen und Hirnoszillationen zusammengebracht werden? Das Gehirn steht in überwiegender Zeit in Interaktion mit seiner Umwelt, d.h. ein Reiz wird über Sinnesorgane aufgenommen, bewirkt eine temporäre Veränderung der Exzitationslevel im Netzwerk der Zielregion, die ggf. zu einer Reaktion auf den Reiz führt. Die Dynamik zwischen Exzitation und Inhibition in diesen Netzwerken bestimmt den Effekt weiterer Signale. Hirnoszillationen stellen Fluktuationen im neuronalen Membranpotenzial dar und beeinflussen damit das Exzitationslevel der Neurone.

Doch über welchen Mechanismus modulieren Hirnoszillationen Exzitabilität? Wo oder wie entstehen Hirnoszillationen? Alpha, als der markanteste Rhythmus des wachen Gehirns, der in zahlreichen (sensorischen und motorischen) Arealen abgeleitet werden kann, korrelierte seit Kenntnis der Hirnoszillationen am offensichtlichsten mit menschlichem Verhalten, was am sog. „Berger-Effekt“ (Auftreten der Alpha-Aktivität im EEG in Abhängigkeit des Augenschließens und –öffnens) bereits beschrieben wurde. Insbesondere zwei weitere Pionierarbeiten sind hier zu nennen, die sich zum einen mit der Entstehung und zum anderen mit der Funktion von Alpha beschäftigten:

Lopes da Silva zeigte in Hundexperimenten eine Kohärenz im Alpha-Frequenzband zwischen thalamischen und okzipitalen Neuronen und schlussfolgerte damit eine Beteiligung thalamischer Neurone in der Entstehung okzipitaler Alpha-Oszillationen (Da Silva & Van Leeuwen 1977, Lopes da Silva et al 1974, Lopes da Silva et al 1980). Ähnliches zeigte die Arbeitsgruppe um Bouyer in Bezug auf  $\mu$ -Alpha-Oszillationen in thalamokortikalen Neuronen von Katzen (Bouyer et al 1983). Diese Hypothesen wurden von Hughes et al. aufgegriffen, die thalamische „high threshold bursting“ Neurone identifizierten, die in Interaktion mit inhibitorischen thalamischen Neuronen des Nuclei reticularis in einer Frequenz von 8-12 Hz (entsprechend Alpha) Aktionspotenziale an kortikale Neurone abgeben. Sie könnten somit als thalamische Rhythmusgeneratoren interpretiert werden (Crunelli et al 2005, Hughes et al 2004, Lörincz et al 2008, Lörincz et al 2009), die das Erregbarkeitslevel kortikaler Neurone in Richtung einer De- oder Hyperpolarisation beeinflussen (Triesch et al 2015) und so Hirnoszillationen generieren. Der Thalamus bündelt das Eintreffen von Sinnesinformationen, bevor sie ins Großhirn weitergeleitet werden; er könnte damit in Zusammenhang mit der Genese von Hirnoszillationen stehen. Oszillationen können in ihrer Komplexität jedoch nicht allein durch thalamische Aktivität erklärt werden, sondern setzen die Einbindung in kortikothalamische, thalamokortikale und intrakortikale Schaltkreise voraus (Crunelli et al 2005, Isaichev et al 2001, Steriade et al 1990). Buzsaki schlägt hierbei vor, dass Alpha-Rhythmen aus der komplexen Interaktion zwischen GABAergen (inhibitorischen) thalamischen Neuronen und thalamokortikalen Neuronen entstehen, deren Signale durch intrakortikale neuronale Aktivität verstärkt werden (Buzsaki 2006, Buzsaki et al 1988).

Die Abhängigkeit der Alpha-Aktivität vom Auftreten sensorischer Stimuli (bspw. bei geschlossenen versus offenen Augen) kann Hinweise auf die Funktion von Alpha liefern. Die isolierte Bewegung eines Fingers führte in Studien zu einer Suppression von  $\mu$ -Alpha-Oszillationen im entsprechenden somatosensorischen Areal, wohingegen gleichzeitig eine verstärkte  $\mu$ -Alpha-Aktivität (auch Alpha-*Power*) in den umliegenden somatosensorischen Arealen nachgewiesen werden konnte (Andrew & Pfurtscheller 1996, Pfurtscheller 1992, Pfurtscheller & Berghold 1989). In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus dem visuellen und auditorischen Kortex (s.o.) veröffentlichte (Pfurtscheller et al 1996a) die berühmte „Cortical idling“ (idling: engl. *Leerlauf*) Hypothese: Hohe Alpha-*Power* könnte das elektrophysiologische Korrelat inaktiver Areale sein, die gerade keine sensorische oder motorische Information verarbeiteten. Die Suppression der *Power* im Alpha-Frequenzband nach Darbietung eines visuellen Stimulus wurde als „Desynchronisation“ (auch ERD für engl. *event-related desynchronization*) bezeichnet und galt entsprechend als Korrelat für aktive Informationsverarbeitung (Pfurtscheller et al 1996a). Es beschäftigten sich in den letzten Dekaden eine Vielzahl an Studien mit Alpha-Oszillationen, mit dem Ziel die Funktion von Alpha zu charakterisieren. Dabei existiert die Annahme, dass an der Formation von Alpha-Oszillationen überwiegend inhibitorische Neurone beteiligt sind und Alpha damit mehr als nur „cortical idling“ repräsentiert (Jensen & Mazaheri 2010).

## 1.6 Aktuelle Hypothesen der Literatur

Alpha-Oszillationen lassen sich am stärksten über dem visuellen Kortex ableiten und stehen in Zusammenhang mit visueller Erregbarkeit. Eine der Studien, die den Zusammenhang zwischen Alpha-Oszillationen und kortikaler Erregbarkeit untersuchte, wurde von T. Ergenoglu et al. (Ergenoglu et al 2004) im visuellen System durchgeführt mit der Hypothese, dass die Wahrnehmungsschwelle eines visuellen Stimulus von der *Power* (Amplitudengröße) der Alpha-Oszillation im okzipitalen Kortex abhängig ist. Er zeigte, dass bei geringerer Alpha-*Power* die Wahrnehmungsschwelle niedriger ist. D.h. die Erregbarkeit des visuellen Kortex ist bei geringer Alpha-*Power* höher als bei hoher Alpha-*Power*. Diese Hypothese wurde in einer TMS/EEG-Studie von Romei et al. (Romei et al 2008) unterstützt, in der durch Einzelpuls-Magnetstimulation des visuellen

Kortex die Wahrnehmung von Lichterscheinungen (sog. Phosphene) ausgelöst werden konnte: Die Stimulation während hoher Alpha-Power führte zu einer geringeren Wahrnehmungswahrscheinlichkeit von Phosphenen als während niedriger Alpha-Power. Interessanterweise konnten diese Erkenntnisse auch im motorischen System repliziert werden. Eine der Studien zeigte, dass hohe Exzitabilität (gemessen als MEPs) während der Ausführung einer Fingerbewegung mit einer reduzierten Alpha-Aktivität über den sensomotorischen Kortexarealen einherging. Hohe Alpha-Aktivität ging dagegen mit geringer Exzitabilität einher (Hummel et al 2002). Einen ähnlichen Effekt zeigte eine weitere Studie: Hohe Alpha-Power führte bei transkranieller Stimulation über dem motorischen Kortex zu geringeren Amplituden motorisch evozierter Potenziale kleiner Handmuskeln als eine Stimulation niedriger Alpha-Power (Sauseng et al 2009). Die Power der Alpha-Oszillation unmittelbar vor Stimulation eines spezifischen Kortexareals könnte demnach als Maß für die Exzitabilität herangezogen werden: Nach oben genannten Studien korreliert niedrige Alpha-Power mit erhöhter kortikaler Erregbarkeit und hohe Alpha-Power mit geringerer kortikaler Erregbarkeit.

Jensen und Mazaheri stellten damit ein theoretisches Konzept auf namens „Gating by Inhibition“ (Jensen & Mazaheri 2010). Wenn hohe Alpha-Power mit einer relativen Reduktion kortikaler Erregbarkeit einhergeht, könnte Alpha eine inhibitorische Funktion einnehmen. Mit dieser Funktion könnte das Gehirn die Informationsverarbeitung verschiedener kortikaler Regionen zeitlich koordinieren, indem durch hohe Alpha-Power eine Inhibierung aktuell nicht relevanter kortikaler Areale aufrechterhalten, und die Informationsverarbeitung auf andere, im Kontext relevante Areale konzentriert wird. Oszillationen in der Alpha-Frequenz könnten somit nicht nur kortikale „Inaktivität“ (Pfurtscheller et al 1996b) repräsentieren, sondern eine Funktion in der Inhibition aktuell nicht relevanter Netzwerkrepräsentationen darstellen. Mazaheri und Jensen sprechen sich in ihrer Hypothese für eine rhythmische Inhibition (*pulsed inhibition*) aus: Die Amplitudengröße der Alpha-Oszillation könnte das Maß der Inhibition neuronaler Aktivität darstellen (Jensen & Mazaheri 2010). Die graduell abnehmende Amplitude innerhalb eines oszillatorischen Zyklus, d.h. die Abnahme des inhibitorischen Einflusses auf die Neurone, würde bewirken, dass die am stärksten erregten Neuronen nacheinander feuern und ihre Information prozessieren bis die Amplitude von Alpha und damit der inhibitorische Einfluss wieder zunimmt. Die

weniger erregten (d.h. in einem bestimmten Kontext weniger relevanten) Neuronen müssen ggf. den nächsten Zyklus abwarten, bis ihr Membranpotenzial den inhibitorischen Einfluss überwindet und sie feuern können (Jensen et al 2012, Jensen et al 2014). Neuronale Informationsverarbeitung wird mit Gamma-Oszillationen gleichgesetzt und anhand des Auftretens hochfrequenter Gamma-Aktivität objektiviert (Jensen & Mazaheri 2010) Je größer die Alpha-Power (d.h. die peak-to-peak-Amplitude), desto kürzer ist das Zeitfenster für eine neuronale Population über eine Gamma-Oszillation ihre Information zu prozessieren. Je geringer die Alpha-Power, desto länger ist das Zeitfenster für Gamma-Oszillationen und desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass Informationsverarbeitung stattfinden kann (Klimesch et al 2007). Neuronale Prozessierung könnte also gezielt auf einzelne Populationen ausgerichtet werden, indem in diesen eine effektive Kopplung zwischen der inhibitorischen, langsamen Alpha-Oszillation und der hochfrequenten, mit neuronaler Signalprozessierung assoziierten Gamma-Oszillation hergestellt wird (Jensen & Colgin 2007). Diese Kopplung verschiedener Frequenzbänder (engl. *cross-frequency-coupling*) wird so als dynamisches Kommunikationstool zwischen neuronalen Populationen aufgefasst (Canolty et al 2006, Jensen & Colgin 2007).

Es wurden verschiedene Modelle und Hypothesen entworfen, die das Konzept rhythmischer Inhibition durch Alpha-Oszillationen weiter untersuchten. Dabei zeichnete sich heraus, dass nicht nur die Alpha-Power, sondern auch die Phase innerhalb eines Alpha-Zyklus für kortikale Erregbarkeit von Bedeutung zu sein scheint. Gamma-Oszillationen traten hierbei in topographischen Frequenzanalysen nicht nur während niedriger Alpha-Power auf, sondern auch gekoppelt an spezifische Phasenzeitpunkte (Osipova et al 2008, Voytek et al 2010). Insbesondere während der Tiefpunkte einer Phase konnten sog. „gamma bursts“ detektiert werden (Voytek et al 2010). Der Zusammenhang der Alpha-Phase mit kortikaler Erregbarkeit wurde in zahlreichen Studien reproduziert, zum Teil auf zellphysiologischer, mikro- bis makroskopischer Ebene sowie in unterschiedlichen Hirnarealen. Einige Beispiele seien hier erwähnt: Die Wahrscheinlichkeit für eine visuelle Wahrnehmung erhöhte sich signifikant phasenabhängig von Alpha (Dugué et al 2011, Dugue & VanRullen 2017). Die neuronale Feuerrate (engl. *spiking*) bei Affen während einer vibrotaktilen Aufgabe korrelierte mit der Phase und dabei v.a. mit dem Tiefpunkt eines Alpha-Zyklus (Haegens et al 2011).



Im motorischen System zeigten sich MEPs bei Stimulation des motorischen Kortex signifikant abhängig von der Phase einer Alpha-Oszillation mit signifikant erhöhter Erregbarkeit während des Tiefpunkts eines Alpha-Zyklus (Desideri et al 2019, Schaworonkow et al 2018a, Zrenner et al 2018). Zusammenfassend wird dem Tiefpunkt einer Alpha-Oszillation das Korrelat höchster kortikaler Erregbarkeit innerhalb eines Alpha-Zyklus in verschiedenen kortikalen Arealen zugesprochen.

Es bleibt unklar, welcher funktionelle Part der oszillatorischen Power zukommt, bzw. inwieweit Exzitabilität sowohl durch Power als auch durch Phase moduliert werden kann. Schalk stellte die Hypothese der „Function through biased oscillations“ auf (Schalk 2015): Er geht davon aus, dass Power und Phase experimentelle Phänomene sind, bei denen es sich möglicherweise um ein und dasselbe Signalmerkmal in unterschiedlicher Ausprägung handelt. Er spricht vom Absolutwert der Amplitude (engl. *instantaneous amplitude*). Die instantane Amplitude einer Oszillation könnte als Maß kortikaler Exzitabilität jedem Erregbarkeitslevel einen Wert zuordnen, der sich auf einen durch die Tiefpunkte definierten Minimalwert bezieht. Es wird hierbei angenommen, dass der Wert aller Tiefpunkte in etwa gleich ist, während die Werte der Hochpunkte moduliert werden (Mazaheri & Jensen 2008, Nikulin et al 2007). D.h. in Übertragung auf bisherige Ergebnisse, dass kortikale Exzitabilität beispielsweise im Tiefpunkt, sowie auch bei niedriger Power-Amplitude gleich hoch ist und mit zunehmendem Hochpunkt und zunehmender Power geringer werden würde. Es handelt sich in diesem Konzept also um eine nonsinusoidale, asymmetrische Oszillation, die durch den Absolutwert der Amplitude definiert wird und in der sowohl der Power- als auch der Phasen-Aspekt in einer Hypothese vereint wird (Schalk 2015).

Nun ergaben sich in den letzten Jahren allerdings vorallem in Studien im motorischen System konträre Ergebnisse in Bezug auf den beschriebenen Zusammenhang zwischen Power und Erregbarkeit (Hussain et al 2018, Ogata et al 2019, Thies et al 2018), die das Konzept von Schalk bzw. seine Generalisierbarkeit in Frage stellen. Hussain et al. untersuchten kortikospinale Erregbarkeit anhand motorisch evozierter Potenziale während verschiedener  $\mu$ -Alpha-Phasen- als auch während verschiedener Powerepisoden. Sie zeigten, dass die kortikospinale Erregbarkeit während der Tiefpunkte – wie in den erwähnten vorausgehenden Arbeiten (Desideri et al 2019,

Zrenner et al 2018) – am größten war mit relativ geringerer Erregbarkeit während der Hochpunkte (Hussain et al 2018). Jedoch war dieser relative Unterschied während der verschiedenen Phasenwinkel nur dann signifikant, wenn die Power der  $\mu$ -Alpha-Oszillation hoch war. Während niedriger  $\mu$ -Alpha-Power ergaben sich eine geringere Erregbarkeit als in Phasen erhöhter Power sowie kein signifikanter Zusammenhang der Erregbarkeit in Abhängigkeit der Alpha-Phasen. Hussain et. al. schließen daraus, dass durch die Power die phasen-abhängige Erregbarkeit des kortikospinalen Systems moduliert wird.

## 2 Fragestellung und Hypothesen dieser Studie

Wir stehen im motorischen System somit erneut vor der Frage, inwieweit kortikospinale Erregbarkeit durch Power und Phase einer Oszillation moduliert wird und insbesondere, welche Funktion  $\mu$ -Alpha einnimmt, wenn das Konzept der inhibitorischen Funktion von Alpha auf Ergebnissen basiert, in denen niedrige Alpha mit hoher Erregbarkeit einherging. Wenn hohe  $\mu$ -Alpha-Power wie in den oben genannten Studien mit hoher kortikale Erregbarkeit einhergeht, kann die Funktion von Alpha möglicherweise nicht rein inhibitorisch sein.

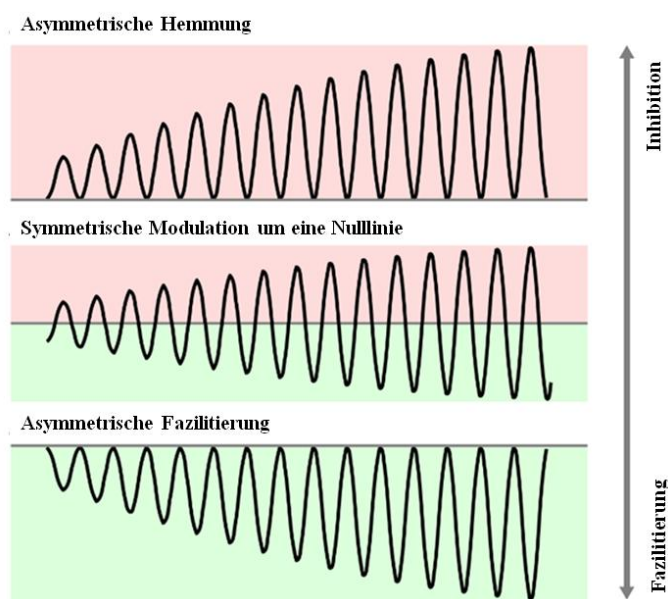
In unserer Studie möchten wir daher kortikale Erregbarkeit im motorischen System mittels TMS in Abhängigkeit von  $\mu$ -Alpha-Power sowie in Abhängigkeit unterschiedlicher  $\mu$ -Alpha-Phasen testen. Außerdem stellen wir die Frage, inwieweit  $\mu$ -Alpha-Oszillationen inhibitorische Elemente zu Grunde liegen, indem wir uns zusätzlich eines inhibitorischen Stimulationsprotokolls bedienen.

Wir stellen dabei folgende Nullhypothese (H0) auf (siehe Abb. 5):

- 1) Kortikospinale Exzitabilität wird sowohl durch die Phase als auch die Power der  $\mu$ -Alpha-Oszillation, nämlich durch die **relative oszillatorische Amplitude in Bezug zum Tiefpunkt**, moduliert. Es handelt sich hierbei um eine asymmetrische Modulation mit dem Tiefpunkt als maximale Exzitabilität und die Hochpunkte in Bezug auf diesen Tiefpunkt als Werte abnehmender Exzitabilität bei zunehmender  $\mu$ -Power (**asymmetrische Hemmung**) (Schalk 2015).

Als Alternativhypothesen (H1) sollen folgende zwei Szenarien berücksichtigt werden (s. Abb. 5):

- 2) Kortikospinale Exzitabilität wird sowohl durch die Phase als auch die Power der  $\mu$ -Oszillation moduliert mit gleichmäßiger oszillatorischer Amplitude in **Bezug auf eine Null-Baseline** im Sinne einer **symmetrischen Modulation**.
- 3) Kortikospinale Exzitabilität wird sowohl durch die Phase als auch die Power der  $\mu$ -Oszillation moduliert durch die relative oszillatorische Amplitude in **Bezug auf einen Hochpunkt**, somit **asymmetrische Fazilitierung**.

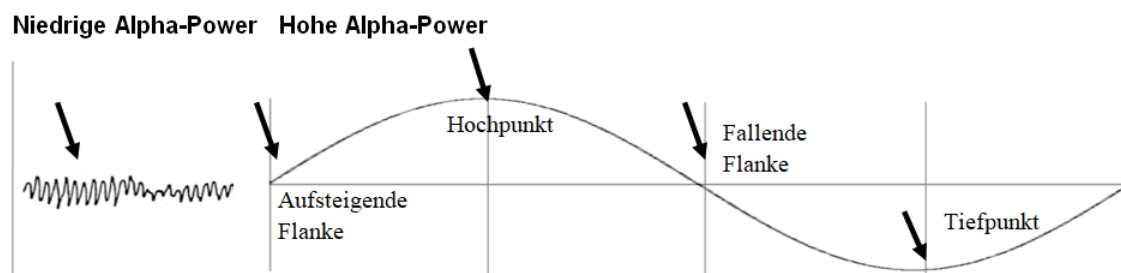


**Abb. 5 Hypothetische Szenarien der Modulation kortikospinaler Exzitabilität durch die  $\mu$ -Alpha-Oszillation.**

(1)  $\mu$ -Alpha-Oszillationen führen zu einer asymmetrischen Hemmung kortikospinaler Exzitabilität mit „null Hemmung“ in den Tiefpunkten versus zunehmender Hemmung mit zunehmender Amplitude der Hochpunkte. (2) Symmetrische Modulation mit abnehmender Hemmung bei zunehmender Amplitude der Tiefpunkte und gleichzeitig zunehmender Hemmung bei zunehmender Amplitude der Hochpunkte. (3) Asymmetrische Fazilitierung mit zunehmender Exzitabilität mit zunehmender Amplitude der Tiefpunkte bei gleichermaßen „null Exzitabilität“ in allen Hochpunkten. Quelle: nach Bergmann et al (2019, S. 10038)

Umgesetzt in eine TMS/EEG-Studie wurde folgendes Studiendesign entwickelt: Mittels EEG werden  $\mu$ -Alpha-Oszillationen abgeleitet und  $\mu$ -alpha-phasen- und -powerabhängig transkranielle Magnetstimulationspulse über dem motorischen Kortex getriggert. Mittels Elektromyographie (EMG) werden MEPs abgeleitet und die MEP-Amplituden abschließend anhand ihrer Größe zwischen den unterschiedlichen  $\mu$ -Alpha-

Power-Niveaus (hohe und niedrige Power) und zwischen verschiedenen Phasenwinkeln (Tiefpunkt, Hochpunkt und zwei Intermediärpunkte) verglichen (s. Abb. 6). Wir beschränkten uns dabei auf einen Zeitpunkt niedriger Power (d.h. ein beliebiger Phasenwinkel), um zum einen die Anzahl der Variablen geringer zu halten und zum anderen aufgrund möglicher (technisch bedingter) Messungenauigkeit in der Phasendetektion niedriger Power die Studienqualität nicht zu beeinträchtigen.



**Abb. 6 Darstellung der Stimulationszeitpunkte**

Links: Stimulation zu einem beliebigen Phasenwinkel niedriger  $\mu$ -Alpha-Power. Rechts: Stimulation zu den Phasenwinkeln Hochpunkt, Tiefpunkt, aufsteigende und fallende Flanke hoher  $\mu$ -Alpha-Power.

Konkret stellen wir in H0 (Szenario 1, Abb. 5) die Hypothese auf, dass die MEP-Amplituden (repräsentativ für kortikale Erregbarkeit) in den Tiefpunkten zu allen  $\mu$ -Powerniveaus gleich groß sind und hierbei insgesamt den größten MEP-Amplitudenwert (maximale Exzitabilität) einnehmen. Die MEPs zu Hoch- und Intermediärpunkten sollen in Abhängigkeit der Tiefpunkte kleinere MEP-Werte zeigen. Die kleinste MEP-Amplitude erwarten wir im Hochpunkt hoher  $\mu$ -Alpha-Power. Somit:

$$\begin{array}{l}
 \text{MEP}_{\text{niedrige Power}} > \text{MEP}_{\text{hohe Power}} \\
 \text{MEP}_{\text{Tiefpunkt}} > \text{MEP}_{\text{aufsteigend/fallend}} > \text{MEP}_{\text{Hochpunkt}} \\
 \text{MEP}_{\text{niedrige Power}} > \text{MEP}_{\text{Hochpunkt}}
 \end{array}$$

Für die Fragestellung, ob der Modulation kortikospinaler Erregbarkeit inhibitorische Effekte zu Grunde liegen, wurde neben Einzelpulsen SICI-Doppelpulse für die gleichen fünf Phasenwinkel verwendet. Dabei übertragen wir oben genannte Annahmen zur Modulation der Exzitabilität wie folgt auf die Inhibition: Im Fall der asymmetrischen Inhibition (unsere Hypothese) wird hierbei maximale SICI im Hochpunkt erwartet; für die symmetrische Modulation einen den MEPs entsprechenden Effekt für SICI in den

Hoch- und Tiefpunkten und für die asymmetrische Fazilitierung wird keine Modulation von SICI erwartet.

### 3 Methoden

Es handelte sich um eine TMS/EEG-Studie bestehend aus einer Sitzung pro Proband (n=23). Zusammenfassend wurden EEG-getriggerte Einzelpulse wie auch SICI<sub>2ms</sub>-Doppelpulse über dem linken motorischen Kortex (M1) während fünf verschiedener  $\mu$ -Phasenwinkel (4 Winkel innerhalb einer hohen Alpha-Power und 1 zufälliger Winkel während niedrigen Alpha-Power) appliziert. Der Einfluss der Stimulation wurde anhand von MEPs eines Handmuskels objektiviert. Die Studie wurde nach Erhalt der Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen (Ethikvotum 144/2017B01) von Juni 2016 bis Juni 2017 durchgeführt. Die Probanden wurden über ein Screening, das zwei Wochen vor den Hauptexperimenten stattfand, nach bestimmten Kriterien (s.u.) rekrutiert.

#### 3.1 Probanden und Screening

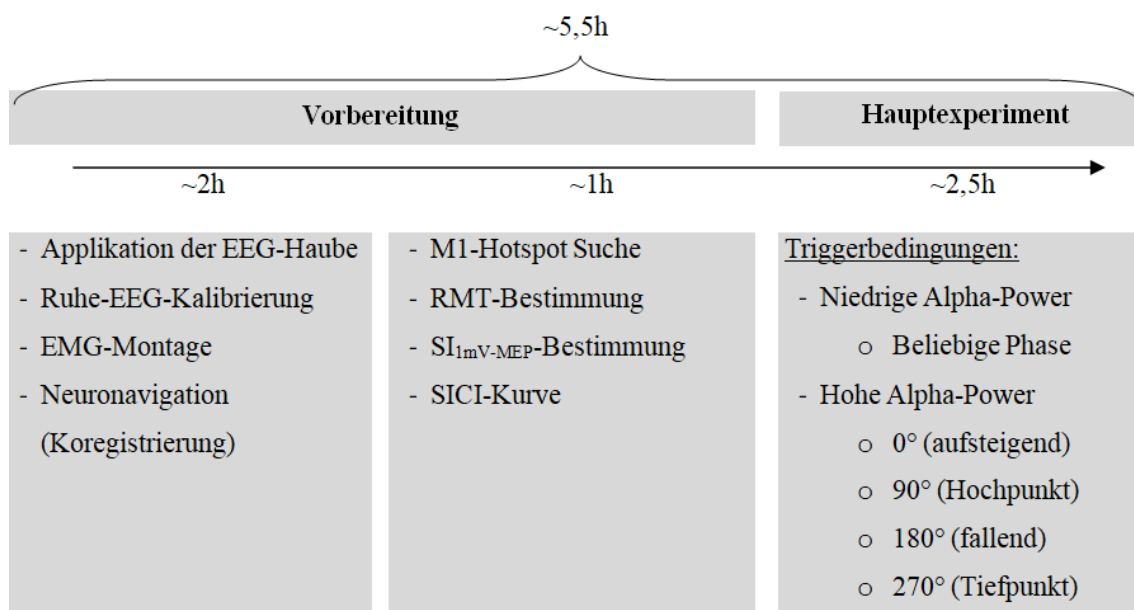
Insgesamt nahmen 36 Probanden am Screening teil. Einschlusskriterien für das Screening waren Alter zwischen 18 und 60 Jahren und Rechtshändigkeit. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventar bestimmt (s. Anhang). Als Ausschlusskriterien galten neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, nicht entfernbare Metallimplantate im oder am Körper sowie die Einnahme ZNS-gängiger Medikamente (s. Ein- und Ausschlusskriterien im Anhang). Im Screening führten wir eine Ruhe-EEG-Kalibrierung durch, über die wir die verschiedenen Powerspektren auf einem Diagramm darstellen konnten. Eingeschlossen wurden Probanden, die einen gut extrahierbaren (Amplitude > 2x 1/f Hintergrundrauschen),  $\mu$ -Alpha-Rhythmus zeigten. Probanden, deren  $\mu$ -Alpha-Rhythmus nur schwer (bspw. gegenüber Hintergrundrauschen) abzuleiten war, wurden ausgeschlossen. Die Detektierbarkeit des Alpha-Rhythmus stellt eine Grundvoraussetzung für die Anwendung des Closed-Loop-Real-Time-Setups dar (s. Kapitel 3.9). Der zweite Teil des Screenings bestand aus einer MEP-Hot-Spot-Suche. Hierbei applizierten wir TMS-Einzelpulse über dem linken motorischen Kortex und evaluierten die mittels EMG abgeleiteten MEPs am M.

interosseus dorsalis I (engl. *first dorsal interosseus*, FDI) rechts. Hier wurden Probanden ausgeschlossen, deren MEP-Amplituden stark variabel, d.h. nicht konstant ableitbar waren. Ebenso ausgeschlossen wurden Probanden, deren Ruhemotorschwelle 75% des maximalen Stimulatoroutputs überschritt, was eine zu schnelle Überhitzung der Magnetspule im Experiment zur Folge gehabt hätte mit erforderlichem vorzeitigem Abbruch einer Stimulationsphase.

In die Studie eingeschlossen wurden schließlich insgesamt 23 Probanden (N = 23 davon 12 männlich, im Alter von  $26,1 \pm 5,8$  Jahren), die nach Aufklärung vor Beginn des Experiments schriftlich ihr Einverständnis gaben.

### 3.2 Experimentalablauf

Der Ablauf des Experiments gliederte sich in mehrere Phasen, die wie folgt nacheinander durchlaufen wurden (s. Abb. 7):



**Abb. 7** Zeitlicher Ablauf eines Experiments.

Vorbereitung: In der Vorbereitungsphase wurden die EEG- und EMG-Elektroden geklebt sowie eine erneute Ruhe-EEG-Kalibrierung des  $\mu$ -Alpha-Rhythmus‘ zur Schwellenbestimmung durchgeführt. Anschließend wurden die Position des Kopfes, die EEG-Elektrodenpositionen sowie die Magnetspule mittels Neuronavigation in einem gemeinsamen 3D-Koordinatensystem koregistriert (TMS-Navigator, Localite GmbH,

St. Augustin, Deutschland). Hierzu gehörte auch eine erneute MEP-Hot-Spot-Suche mit Speicherung der optimalen Hot-Spot-Position im Koordinatensystem einer Neuronavigationssoftware, sodass wir über einen separaten Bildschirm die 3-dimensionale Spulenposition über dem MEP-Hot-Spot jederzeit reproduzieren konnten. Nach Einstellung des „Hardware-Settings“ erfolgte die automatisierte Adjustierung der Stimulatorendaten: Bestimmung der Ruhemotorschwelle, der Stimulationsintensität (für eine Ziel-MEP-Amplitude von 1mV für den Teststimulus (TS)) und der CS-Intensität (Konditionierender Stimulus (engl. *conditioning stimulus*, CS) mit 50% maximal möglicher Inhibition bei einer TS-Intensität von 1 mV), siehe Kapitel 3.2.4 – 3.2.6.

Die Probanden wurden schließlich, in einem Sessel mit Arm- und Rückenlehne sitzend, aufgefordert, möglichst ruhig zu sitzen, wach und konzentriert zu bleiben und die Augen während der Stimulationspulse auf ein X an der Wand ausgerichtet zu halten. Der Kopf der Probanden wurde in einem individuell anpassbaren Vakuumkissen leicht fixiert, sodass die Schwere der Spule über die Dauer des Experiments möglichst wenig zum Nachgeben des Kopfes führte und die Position möglichst exakt gehalten werden konnte.

Hauptexperiment: Ziel des Hauptexperiments war es, Einzel- und Doppelpulse (CS und TS mit einem Interstimulusintervall von 2 ms; SICI) während fünf verschiedener Bedingungen innerhalb eines  $\mu$ -Alpha-Rhythmus‘ zu triggern (vgl. Abb. 6):

(1) **Niedrige  $\mu$ -Alpha-Power** zu beliebigem Zeitpunkt

(2) **Hohe  $\mu$ -Alpha-Power** zu folgenden Zeitpunkten:

(2.1) während des Hochpunkts einer Phase ( $0^\circ$ )

(2.2) während der fallenden Flanke einer Phase ( $90^\circ$ )

(2.3) während des Tiefpunkts innerhalb einer Phase hoher  $\mu$ -Alpha-Stärke ( $180^\circ$ )

(2.4) während der steigenden Flanke ( $270^\circ$ )

Somit ergaben sich 10 Bedingungen innerhalb des Experiments: 2 Arten von Stimulationspulsen (Einzel- und SICI-Doppelpulse) zu je 5 Alpha-Bedingungen. Angestrebt wurden jeweils 10 Einzel- und 10 Doppelpulse pro Bedingung, d.h. 100 ( $95,3 \pm 13,1$ ) „Trials“ pro Bedingung und somit insgesamt 1000 Trials. Die Abfolge der Pulse und Bedingungen im Experiment erfolgte nach dem Zufallsprinzip und mit

jeweils unterschiedlichem Intervall zwischen den Einzel- und Doppelpuls-Stimulationspulsen, um eine Habituation und Vorinnervation mit Beeinflussung der MEP-Größen zu vermeiden. Eine Sitzung wurde in ca. 4-5 Blöcke aufgeteilt mit jeweils 5-10 minütigen Pausen zwischen den Blöcken. Die zwischengeschalteten Pausen waren u.a. notwendig, um die Magnetspule zu kühlen. Sie wurden bei den ersten 16 Probanden zudem für eine separate EEG-Rekalibrierung genutzt, da es im Laufe des Experiments zu einer deutlichen Verlangsamung der Triggerfrequenz kam. Diese war a.e. zurückzuführen auf Fluktuationen der Alpha-Power-Schwellen (Thies et al), die dazu führten, dass der Algorithmus seltener die Alpha-Stimulationskriterien innerhalb der initial kalibrierten Schwellen traf. Während der übrigen 7 Probanden konnte eine kontinuierliche EEG-Rekalibrierung in den Algorithmus implementiert werden, mit dem automatisch während des laufenden Experiments die Schwellen an die Fluktuationen adaptiert wurden. Die Dauer eines Blocks ( $15,1 \pm 4,0$  Min.) war individuell abhängig von der Stimulationsintensität (höhere Intensitäten erforderten häufigere Pausen für das Kühlen der Magnetspule) sowie der Schnelligkeit des Auftretens der definierten Stimulationskriterien (seltener bei ausgeprägteren Schwellenfluktuationen).

### 3.3 EEG – Montage

Um die TMS-Pulse abgestimmt auf die aktuelle Hirnaktivität zu den definierten Bedingungen triggern zu können, wurde ein TMS-kompatibles EEG-System (NeurOne Tesla, Bittium, Finnland) zur Koregistration verwendet. Dieses verfügt über eine digitale Datenausgabe in Echtzeit, welche wir für die Analyse der EEG-Signale verwendeten. Es bestand aus 64 Elektroden (10-20-System; s. Abb. 1) inklusive der an der Stirn positionierten Erdungselektrode (AFz) und einer Referenzelektrode auf Position FCz (EasyCap 64Ch für TMS, Brain Products GmbH, München, Deutschland). In der Vorbereitung wurde, um die Impedanz zwischen Kopfhaut und Elektroden gering zu halten, die Haut des Probanden an diesen Stellen mit einem abrasiven Gel (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company, Colorado, USA) präpariert und ein Elektrodengel (GE GmbH, Freiburg, Deutschland) aufgetragen, um die Kontaktfläche zwischen Kopfhaut und Elektrode zu optimieren. Die Impedanzen jeder Elektrode wurden mittels eines BrainVision-Moduls visuell kontrolliert.

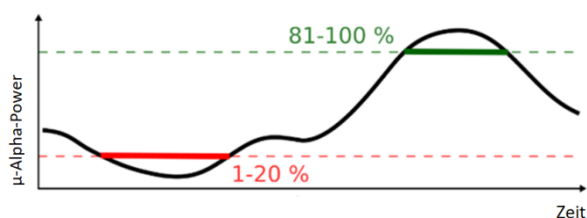


Die EEG-Daten wurden im DC-Modus aufgenommen, mittels 1000Hz-Tiefpassfilter gefiltert und mit einer Abtastrate von 5000 Hz 24-bit-digitalisiert (NeurOne Tesla mit Digital-Out Option, Bittium, Finnland). Die Zeitpunkte der Einzel- und Doppelstimulationspulse wurden in den EEG-Daten markiert. Die Ableitung erfolgte mit Elektrode FCz als Referenz, sowie zusätzlich toposelektiv über C3 mittels einer C3-zentrierten Hjorth-Montage (Hjorth 1975). Hierbei handelt es sich um eine Quellenableitung, die sich insbesondere zur Darstellung fokaler EEG-Veränderungen (Zschocke & Hansen 2012) eignet. In der C3-zentrierten Montage errechnet sich das Signal aus der Differenz des C3-Potenzials und des Mittelwerts der umliegenden Elektrodenpotenziale CP1, CP5, FC1 und FC5.

Die Auswertung erfolgte primär online über den Real-Time-Algorithmus und offline zur post-hoc Überprüfung der automatisierten Online-Analyse (siehe dort).

### 3.4 Ruhe-EEG-Kalibrierung: Power-Spektrum-Analyse und Schwellenbestimmung

Zur Darstellung der Power-Spektren wurde ein 3-minütiges Ruhe-EEG abgeleitet. Die Probanden wurden hierfür wieder instruiert, unter möglichst wenig Blinzeln das X an der gegenüberliegenden Wand (Abstand ca. 1,5 m) zu fixieren. Die Power-Spektren wurden mittels schneller Fourier-Transformation (FFT) im Hanning- Fenster analysiert, hierbei  $\mu$ -Alpha als definierter Frequenzbereich von 8-14 Hz. Zudem wurden die individuellen Schwellen bestimmt zur Definition der niedrigen versus hohen Alpha-Power: Alpha-Powerwerte unter 20% im individuellen Powerband innerhalb der 3 Minuten wurden als niedrige Alpha-Power und Powerwerte oberhalb des 80. Perzentils des individuellen Powerbands als hohe Alpha-Power definiert (Abb. 8).



**Abb. 8 Definition der Alpha-Powerschwellen**

Niedrige Alphapower: Werte innerhalb der unteren 1-20% im individuellen Alpha-Powerband.

Hohe Alpha-Power: Werte innerhalb der 81-100% im individuellen Alpha-Powerband eines Probanden.

### 3.5 EMG-Montage

Die MEPs wurden über ein bipolares EMG am rechten FDI in Muskelbauch-Muskelsehnen-Montage über denselben Verstärker abgeleitet. Ein Erdungssensor wurde am Unterarm befestigt. Die EMG-Daten wurden ebenfalls verstärkt, bandpassgefiltert (20 Hz bis 2 kHz) und mit einer Rate von 5000 Hz digitalisiert.

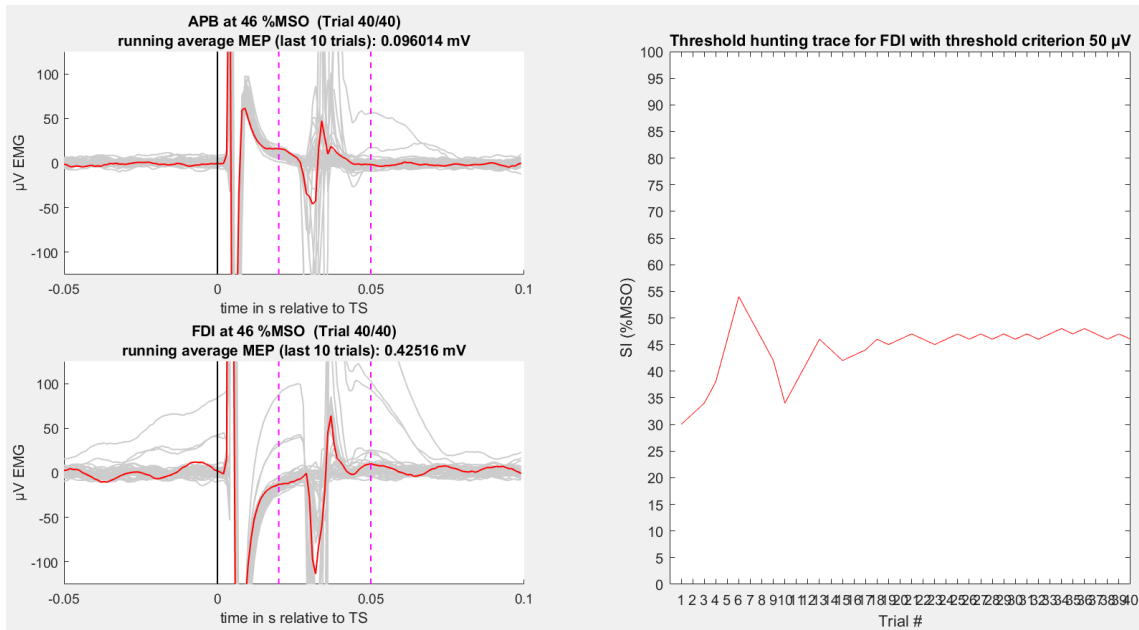
### 3.6 Transkranielle Magnetstimulation

Bei den Magnetstimulatoren wird zwischen monophasischen und biphasischen Stimulatoren unterschieden. Die klassischen, monophasischen Stimulatoren erzeugen einen monophasischen Spulenstrom und benötigen daher eine hohe Pulsenergie, um die Spulenspannung pro Stimulationspuls bis zum ausreichenden Effekt im Gewebe aufrechtzuerhalten (Siebner & Ziemann 2007). Sie verbrauchen daher viel Energie und die Spule erwärmt sich schnell, womit einige Stimulationsprotokolle technisch nicht umsetzbar sind. Mit der Entwicklung von biphasischen Stimulatoren konnte dieses Problem behoben werden. Für unser Stimulationsprotokoll verwendeten wir zwei biphasische Stimulatoren (zwei BiStim-Module mit 4 MagStim 200<sup>2</sup>-Stimulatoren der Firma MagStim Co, Whiteland, Dyfed, UK), die über eine 4-into-1-Combining Unit zusammengeschaltet wurden. Dieser Aufbau war nötig, da sich die Messungen mit den zahlreichen notwendigen Pulsen nur mit einem SICI-Interstimulusintervall von 2 ms innerhalb eines für die Probanden erträglichen Zeitraums vollziehen ließen. Da dieses Intervall die Nachladegeschwindigkeit eines einzelnen Moduls überschritt, waren zwei BiStim-Module notwendig. Bei der verwendeten Spule handelte es sich um eine achtförmige Spule (70 mm), die tangential an der Schädeldecke, ca. zwei Zentimeter linkslateral der zentralen Sagittalebene mit dem Griff 45° in der Horizontalen in linksposteriorer Ausrichtung (Erzeugung eines posterolateralen – anteromedialen Stromflusses), auf einem flexiblen Spulenhalter festgeschraubt wurde. Bei jedem Probanden wurde dabei zuvor manuell die individuelle Position über M1, an der das größte reproduzierbare MEP ausgelöst werden konnte, ausfindig gemacht und die Position mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Deutschland) gespeichert.

Die Doppelpulse wurden nach dem SICI-Protokoll mit einem ersten unterschwelligen Stimulus (CS) und einem zweiten überschwelligen Stimulus (TS) bei einem Interstimulusintervall von 2 ms appliziert.

### 3.7 Bestimmung der Ruhemotorschwelle und der Stimulationsintensität für 1mV-MEP

Die Stimulationsintensität wurde für den überschwelligen Teststimulus so gewählt, dass MEP-Amplituden von ca. 1 mV auslösbar waren bei einer motorischen Reizschwelle (auch Ruhemotorschwelle, RMS) von  $< 75\%$  MSO ( $SI_{1mV}$ :  $60,3 \pm 10,8\%$  MSO). Die Ruhemotorschwelle wurde nach üblichem Standard als die Minimalintensität definiert, bei der in mindestens 5 von 10 aufeinanderfolgenden Pulsen eine MEP-Amplitude von 50  $\mu$ V generiert werden konnte, in Prozent der maximalen Ausgangsleistung des Stimulator (engl. *maximal stimulator output*, MSO) (Rossini et al 1994). Hierfür wurde ein automatisiertes Testverfahren (Simple Adaptive Parameter Estimation by Sequential Testing [SA-PEST]; Taylor, 1983) verwendet, welches einen TMS-Puls triggert, die Amplitude des entstehenden MEPs registriert und die Stimulationsintensität des folgenden Pulses an diese Amplitude anpasst (s. Abb. 9). Nach einigen Pulsen pendelt sich so die Stimulationsintensität auf die definierte MEP-Amplitude ein. Wir beschränkten die Pulsanzahl bei jedem Probanden auf 40 Pulse. In die Berechnung des Durchschnittswerts zur Festlegung der definitiven Stimulationsintensität gingen die letzten 20 Pulse ein. Der Mechanismus des Verfahrens basiert auf dem laborinternen Closed-Loop-System.

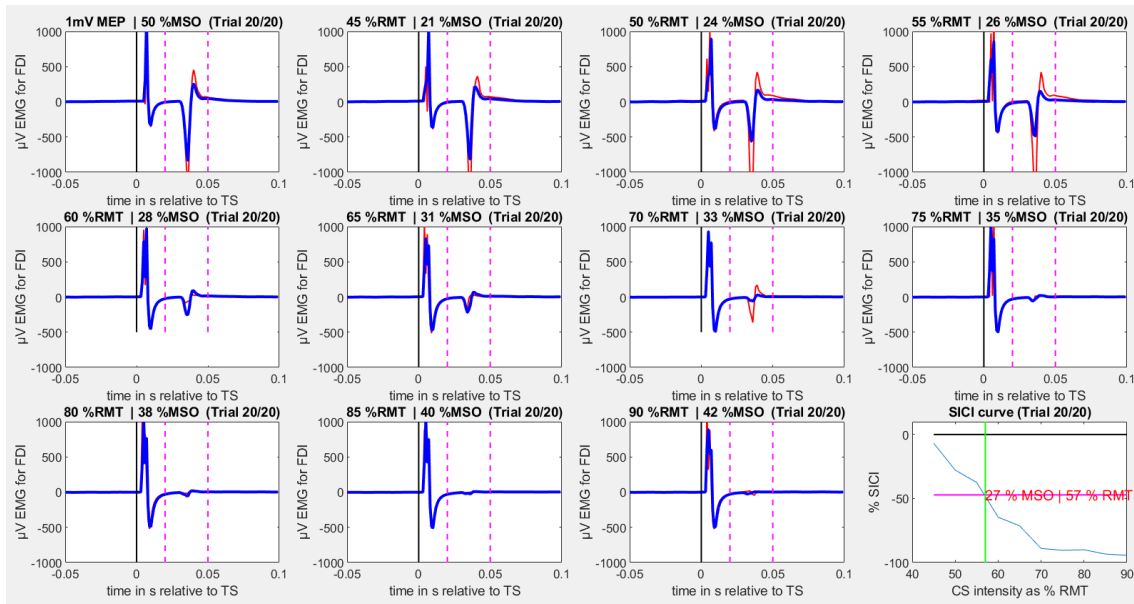


**Abb. 9 Bestimmung der Stimulationsintensität**

Links: Darstellung der generierten MEPs (im gestrichelten Bereich) nach automatisierter Triggerung eines TMS-Einpuls in variierender Stimulationsintensität für den M. abductor pollicis brevis (APB) und den M. dorsalis interosseus I (FDI). Rechts: Aufzeichnung der Stimulationsintensität (y-Achse) über 40 Einzelpulse (x-Achse) mit automatisiertem Einpendeln auf die Intensität (in %MSO), die 50 $\mu$ V-MEPs (motorische Reizschwelle) respektive 1mV-MEPs generierte (hier für den FDI). Für das Hauptexperiment wurde die durchschnittliche Stimulationsintensität der letzten 20 Pulse gewählt.

### 3.8 SICI-Kurve

Anhand oben errechneter Stimulationsintensität für 1mV-MEPs (TS-Intensität), wurden 10 verschiedene CS-Intensitäten von mindestens 45% MSO bis maximal 90% MSO in pseudorandomisierter Abfolge in 5%-Schritten getestet. Hierdurch entstand eine SICI-Kurve, anhand derer die Stimulationsintensität des unterschwelligen konditionierenden Stimulus (CS-Intensität) bestimmt wurde (s. Abb. 10). Die CS-Intensität sollte 50% der maximal möglichen SICI generieren ( $31,5 \pm 5,6\%$  MSO bzw.  $65,6 \pm 9,1\%$  RMS), um eine Modulation von SICI durch  $\mu$ -Alpha sowohl nach oben als auch nach unten möglich zu machen.



**Abb. 10 Bestimmung der Stimulationsintensität für den konditionierenden Stimulus (CS)**

Bild 1 (oben links): Stimulationsintensität für 1mV MEP (TS-Intensität). Bild 2 bis 11 (von links nach rechts): Zehn CS-Stimulationsintensitäten zwischen 45% und 90% RMS, in 5% Schritten steigend. Bild 12 (unten rechts): SICI-Kurve: CS-Intensität in % der motorischen Reizschwelle (x-Achse), mit 50% maximaler SICI (Schnittpunkt in der Grafik). Rot: MEP des letzten Trials. Blau: Gemitteltes MEP aller Trials.

### 3.9 Closed Loop Real-Time Setup

Um gewährleisten zu können, dass die Stimulationspulse zu den definierten  $\mu$ -Alpha-Stärke- und Phasenbedingungen ausgelöst wurden, wurde ein Closed Loop Real-Time Setup verwendet. Dieses misst die unmittelbar vorausgegangene Hirnaktivität im EEG und berechnet mehrere Male pro Sekunde, ob die  $\mu$ -Alpha-Stimulationskriterien erfüllt sind und der Puls ausgelöst werden kann (Zrenner & Ziemann 2015). Das in der Studie verwendete Echtzeit-Datenverarbeitungssystem (Weiterentwicklung des Simulink RealTime-Systems) erlaubt es, die Pulse mit einer Latenz von nur 3-4 ms phasen- oder amplitudenabhängig im definierten Frequenzbereich automatisiert zu triggern (Zrenner & Ziemann 2015).

Zusammenfassend wurden folgende Schritte durchlaufen:

- Einlesen der EEG- und EMG-Daten aus NeurOne
- Reduktion der Abtastrate auf 1000 Hz
- Zwischenspeicherung des Datensatz der letzten 512 ms
- Extrahierung des C3-Signals mittels Ortsfilter nach Hjorth, 1975 (C3 – Mittelwert aus CP1, CP5, FC1, FC5)

- Testung des Powerkriteriums:
  - Bestimmung der Power des letzten 512 ms- Datensatzes mittels FFT im Hanning-Fenster
  - Extrahierung des individuellen  $\mu$ -Alpha-Frequenzbands ( $10,9 \pm 1,1$  Hz  $M \pm SD$ )
  - Vergleich der aktuell erfassten Power mit dem aktuell zu triggernden Power-Kriterium
- Testung der Phasenkriterien:
  - Die individuelle  $\mu$ -Alpha-Frequenz ( $\pm 2$ Hz) wurde mittels Bandpassfilter aus dem C3-Hjorth-Rohsignal der letzten 512 ms extrahiert. Hierfür verwendeten wir einen Finite Impulse Response (FIR) Filter ohne Phasenverschiebung.
  - Störartefakte an den Bandgrenzen (64 ms auf jeder Seite) wurden entfernt und mit Hilfe einer autoregressiven Modellschätzung (s.u.) ersetzt.
- Entscheidung der Triggerung:
  - Mit einer autoregressiven Modellschätzung nach Yule-Walker wurde anhand der verbleibenden 384 ms eine Vorhersage des Signals in den zuvor entfernten 64 ms bis zum Zeitpunkt 0 ("jetzt"), sowie in den weiteren 64 ms in der Zukunft ermöglicht.
  - In Abhängigkeit des hochgerechneten nächstens Werts wurde das Signal (zum Zeitpunkt 0) definiert als Hochpunkt (Umkehrpunkt Maximum), Tiefpunkt (Umkehrpunkt Minimum), steigende Flanke (negativ-nach-positiv Null-Durchgang) oder fallende Flanke (positiv-nach-negativ Null-Durchgang)..
  - Nach Vergleich des vorliegenden Phasenwerts mit dem Phasenkriterien des aktuellen Trials wurde schließlich - falls beides sowie auch die Power übereinstimmte - getriggert oder aber das nächste Signal abgewartet und wieder verglichen.
  - Die Dateneinlese- und Berechnungsdauer bis zum Auslösen des Triggers nahm hierbei insgesamt  $<4$  ms in Anspruch.

- Zwischen den Triggerpulsen wurde ein Mindestintervall von 3 s eingehalten, um eine Verfälschung der Phasen- oder Powerberechnungen durch TMS-bedingte EEG-Artefakte und evozierte EEG-Potentiale des vorausgegangenen Trials zu vermeiden.

### 3.10 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mittels MATLAB (mit den Funktionen RMAOV1 und T-Test) durchgeführt. Als unabhängige Variable galt der jeweilige Zustand der Alpha-Oszillation in Bezug auf Power und Phase:

- niedrige Power / beliebige Phase
- hohe Power / Hochpunkt
- hohe Power / fallende Flanke
- hohe Power / Tiefpunkt
- hohe Power / steigende Flanke

Die abhängigen Variablen waren zum einen die kortikospinale Exzitabilität (repräsentiert in der MEP-Amplitude) und zum anderen die GABA-A-erge intrakortikale Inhibition (repräsentiert in SICI). Zur Überprüfung der Hypothesen wurden die Ergebnisse normalisiert und jeweils eine einfaktorielle rmANOVA mit post hoc t-Tests für abhängige Stichproben berechnet. Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests  $p \leq 0.05$  gewählt. Desweiteren sind Effektstärken für ANOVA ( $\eta_p^2$ ;  $p$ = partial), die t-Tests (Cohen's  $d_{av}$ , basierend auf der durchschnittlichen Standardabweichung) und der Bayes-Faktor (Jeffreys 1961) angegeben. Dargestellt sind die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (Aru et al 2015).

## 4 Analyse und Ergebnisse

### 4.1 Offline- Analyse

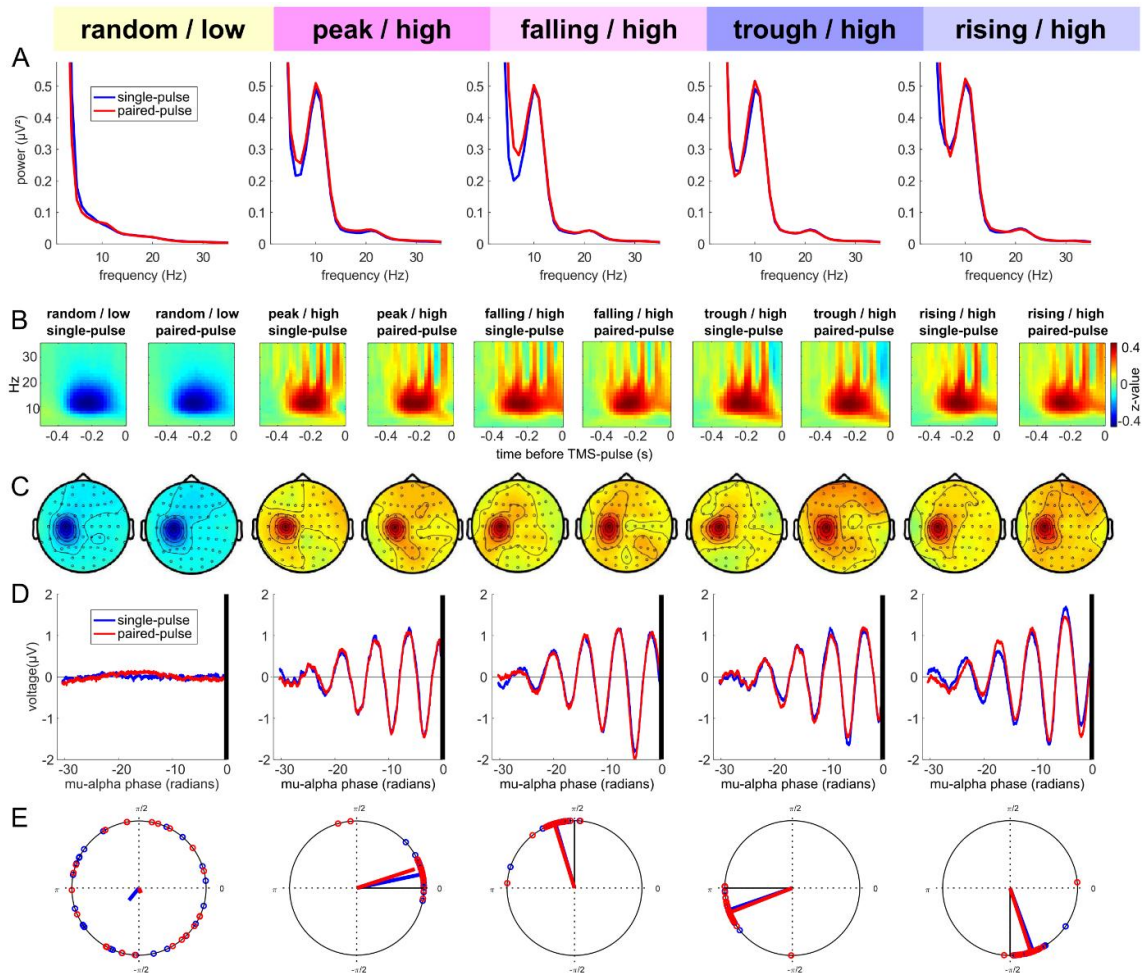
#### 4.1.1 EEG – Analyse

Die Offline-Analyse der EEG-Daten diente primär der Validierung der Online-Analyse des Real-Time-Algorithmus. Hierfür wurde die MATLAB-Toolbox „Fieldtrip“

(Oostenveld et al 2011) verwendet. Der Analyse unterzogen wurden gefensterterte Signalabschnitte im Bereich 1,5 s vor dem TMS-Puls. In einer Unabhängigkeitsanalyse (engl. = Independent Component Analysis, ICA) wurden zuvor Augenbewegungs- und Muskelartefakte aus den Daten entfernt. Eine ICA ermöglicht es, Daten vor einer Analyse in statistisch unabhängige Komponenten zu zerlegen, sodass Artefakte anhand definierender Charakteristika (wie beispielsweise anhand ihres räumlichen und zeitlichen Auftretens oder anhand ihres Powerspektrums) separiert werden können. Es wurden so  $2.1 \pm 0.9$  Augenbewegungen und  $3.7 \pm 2.3$  Muskelartefakte pro Proband entfernt. Ebenso wurden EEG-Artefakte in der Hjorth-Ableitung aus der Analyse entfernt, deren Prä-TMS-Signal mehr als 5 SD vom 1 Hz-hochpassgefilterten Signal abwichen. Ausgeschlossen wurden auch Trials, in denen eine Vorinnervation im EMG zu verzeichnen war (Amplitude  $> 50 \mu\text{V}$  im 80-140 Hz- bandpassgefilterten Signal) (durchschnittlich  $3.67 \pm 1.51$  Trials pro Bedingung pro Proband), da eine Vorinnervation die Größe, Breite und die Latenz des MEPs beeinflusst (Siebner & Ziemann 2007). Die Länge der Interstimulusintervalle wurde ebenso evaluiert, da Längendifferenzen zu einer Konfundierung der MEP-Amplituden führen können (Vaseghi et al 2015). Sie variierten auf Gruppenebene nicht signifikant zwischen den Phasenbedingungen ( $p > 0.2$ ) und auch nicht zwischen Einzel- und Doppelpulsen ( $p > 0.7$ ), es wurden jedoch pro Proband Trials entfernt, die intraindividuell besonders lange Durchschnitts-Interstimulusintervalle aufwiesen, bis sich in einer ANOVA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen innerhalb des Probanden mehr zeigte ( $p < 0.2$ ; Thies et al., 2018). Insgesamt gingen somit durchschnittlich noch  $73.6 \pm 1.9$  Trials pro Bedingung und pro Proband in die Analyse mit ein.

In der Auswertung (Bergmann et al 2019) wurden die Signale anhand folgender Signalcharakteristiken dargestellt (s. Abb. 11): Power-Spektrum (A), Zeit-Frequenz-Repräsentation (B), topographische Verteilung (C) und Phasenspezifität (D) mit dem durchschnittlich pro Probanden tatsächlich erfassten Phasenwinkel innerhalb eines Alphazyklus (E).





**Abb. 11 Darstellung der erfassten Phasen- und Powerbedingungen im Experiment.** Sowohl Alpha-Phase als auch -Power wurden in der Stimulation plangemäß erfasst. A: Power-Spektrum-Analyse. B: Zeit-Frequenz-Darstellung. C: Topographische Verteilung. D: Phasenspezifität. E: Durchschnittlich erfasster Phasenwinkel innerhalb eines Alpha-Zyklus pro Proband. Details siehe Text. Quelle: Bergmann et al (2019, S. 10038)

Power Spektrum-Analyse (Abb. 11A): Zur Darstellung der interessierenden niederfrequenten Powerspektren wurde die Fast Fourier Transformation (FFT) mittels Hanning-Fenster zwischen 1-35 Hz verwendet (Frequenzauflösung 1 Hz, Zeitfenster - 0.502 bis -0.002 s vor TMS mit Nullenauffüllung bis 1 s). Die Spektren wurden über alle Trials pro Bedingung sowie im Anschluss über alle Probanden gemittelt. In der Abbildung ist in allen High-Power-Bedingungen eine  $\mu$ -Alpha-Spitze erkennbar, nicht jedoch im Spektrum der Low-Power-Trials.

Zeit-Frequenz-Analyse (Abb. 11B): Ähnlich der Spektrum-Analyse wurde ein Henning-Fenster verwendet (Frequenzbereich 1- 35 Hz, Auflösung 1 Hz), allerdings dynamisch

über die Zeit unter Verwendung der Welch-Methode mit 3 Perioden pro Frequenz und Fenster bei Fortbewegung um jeweils 20 ms. Gefenstert wurden hierbei Signale aus C3-Hjorth ab -1.5 - 0 s vor TMS mit Nullenauffüllung bis 1 s nach TMS, um konfundierende, TMS-getriggerte späte Potenzialschwankungen zu vermeiden. Da aufgrund des Studienkonzepts mit unterschiedlichen Power- und Phasenwerten keine Baseline über alle Trials definiert werden konnte und somit auch keine Baseline-Anpassung über die Prä-TMS-Powerwerte aller Probanden durchführbar war, wurden die Zeit-Frequenz-Analysen für die interindividuelle Durchschnittsberechnung pro Bedingung und Proband relativ zu Mittelwert und Streuung über alle d Bedingungen innerhalb des Probanden normalisiert. In der Grafik wird die gemittelte Frequenzmodulation im Prä-TMS-Zeitfenster für alle Phasen- und Powerbedingungen sowie für Einzel- und Doppelpulse dargestellt. Es zeigt sich ein klarer Anstieg der  $\mu$ -Alpha-Power vor TMS in den Trials hoher Power. Der scheinbare Rückgang der Power vor TMS in den Trials niedriger Power ist auf die oben erwähnte Nullauffüllung zurückzuführen und nicht repräsentativ. Die Nullauffüllung erklärt, warum die Alpha-Power nicht bis zum Zeitpunkt 0 andauert, sondern bereits vorher aufhört. Zusätzlich ist die scheinbar negative (blau dargestellte) Power in den Low-Power Trials durch die z-Normalisierung zu erklären. Die in der Grafik erscheinenden vertikalen Banden, die über das Frequenzspektrum von Alpha hinausgehen, sind dadurch erklärt, dass alle Trials einer Bedingung an dieselbe Phase eines nicht-sinusoidalen  $\mu$ -Alpha-Rhythmus gekoppelt sind, die Power in den höheren Frequenzbändern in sich trägt.

Topographische Verteilung (Abb. 11C): Die Darstellung der räumlichen Verteilung der Powerwerte für  $\mu$ -Alpha mit eindeutigem Fokus über dem sensomotorischen Kortex zeigt, dass keine möglicherweise überlagernde Alpha-Power aus dem okzipitalen Kortex vorlag. Dargestellt wurden die z-normalisierten Prä-TMS-Powerwerte für  $\mu$ -Alpha aus der Zeit-Frequenz-Analyse (Zeitfenster -0.3–0.1s) mit sichtbarem Poweranstieg über dem linken sensomotorischen Kortex.

Phasenspezifität (Abb. 11D und E): Darstellung der Erfassung des korrekten Phasenwinkels pro Bedingung und pro Proband. Gefenstert ist der Zeitabschnitt, der dem TMS-Puls (schwarzer Balken) unmittelbar vorausgeht mit den über alle Trials pro Proband und Bedingung gemittelten Signalamplituden für Einzel- (blau) und

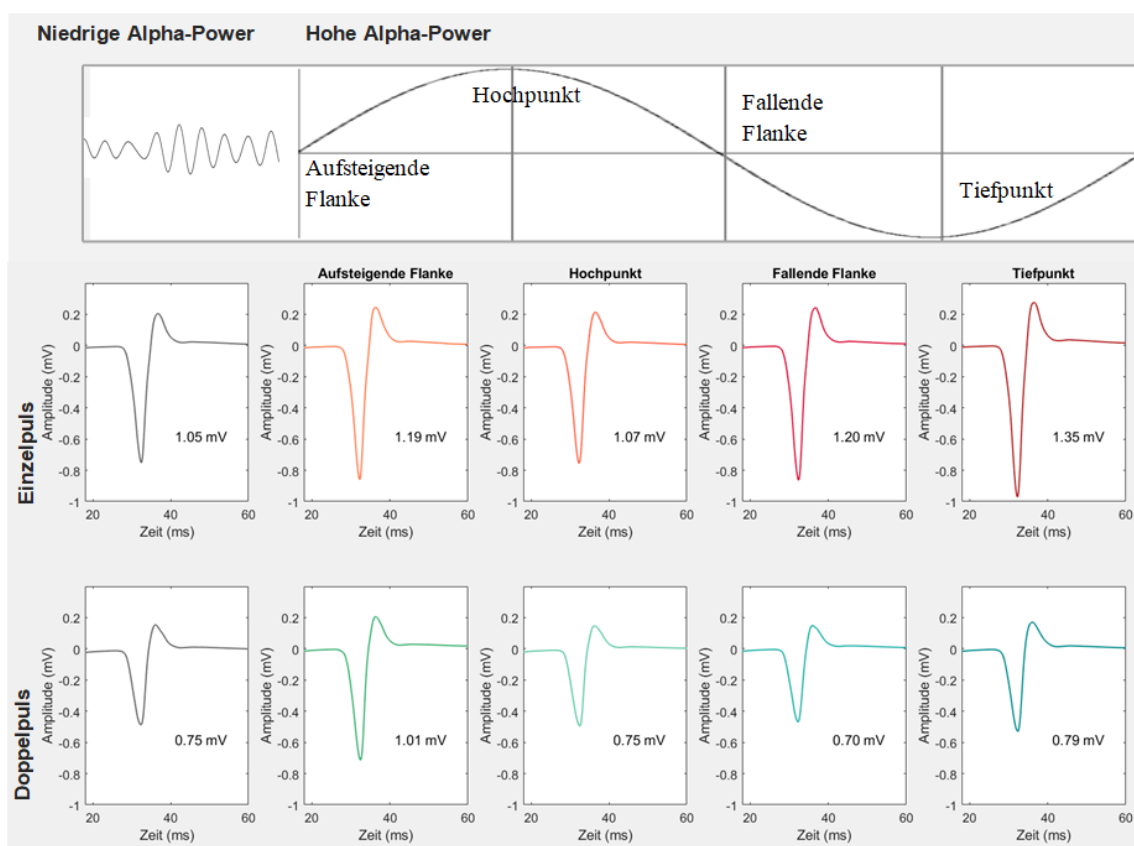
Doppelpuls-Trials (rot). Die Zeitachse wurde vor Gesamtmittelung über alle Probanden in Phasenwinkel umgerechnet, um ein Auslösen der Phase aufgrund von Schwankungen im individuellen  $\mu$ -Alpha-Frequenzband zu vermeiden. Bei jedem vom Algorithmus errechnetem Eintreffen einer Phasenbedingung wurde ein TMS-Puls ausgelöst um eine maximal hohe Zahl an Trials erreichen zu können. Zu welchem Zeitpunkt innerhalb eines Alpha-Phasenwinkels der TMS-Puls tatsächlich ankam, konnte somit aufgrund der TMS-induzierten Artefakte und TMS-evozierten Potenziale nicht exakt abgebildet werden. Alternativ wurde darauf ausgewichen, die Phase aus dem direkt vorausgegangenem, artefaktfreien Alpha-Zyklus zu schätzen. Eine individuelle Alpha-Periode wurde hierfür nicht anhand des Powerspektrums des Ruhe-EEG vor dem Experiment festgelegt, sondern innerhalb des Experiments engmaschig aus den durchschnittlichen Intervallen zwischen zwei Hochpunkten respektive Tiefpunkten der letzten drei Alpha-Zyklen jeweils neu kalkuliert ( $10,8 \pm 1,1$  Hz  $M \pm SD$ ; die absolute Abweichung von der initial geschätzten Spitzenfrequenz lag bei  $0,4 \pm 0,4$  Hz). Planmäßig zeigt sich hier zum einen die korrekte Erfassung der Phasenkriterien durch den Algorithmus und es ist erkennbar, dass nur in Episoden hoher  $\mu$ -Alpha-Power Signalmodulationen im Durchschnitt darstellbar sind. Die Signale in Trials niedriger Power löschen sich aus. In Abb. 11E sind die Phasenwinkel von Alpha in einem Kreis dargestellt mit einem Vektor, der den durch die Stimulation tatsächlich erfassten Phasenwinkel im Durchschnitt pro Proband anzeigt. Es zeigt sich hier ein Phasenversatz von  $\sim 18^\circ$ , entsprechend einer Verzögerung von lediglich  $\sim 4,5$  ms, welche a.e. technisch bedingt durch den Algorithmus zu werten ist.

#### 4.1.2 EMG- Analyse

Die MEP-Amplituden der verbleibenden Trials ( $73,6 \pm 1,9$  pro Bedingung, s.o.) wurden blockweise als prozentuale Abweichung des Durchschnittswerts pro Block genormt und dann über alle Blöcke pro Experiment gemittelt. Hiermit sollte verhindert werden, dass Veränderungen in der Exzitabilität im Verlauf des Gesamtexperiments zu zusätzlicher Varianz führen (Thies et al 2018, Zrenner et al 2018). SICI wurde aus dem Quotient zwischen MEPs, die durch Doppelpulse, und MEPs, die durch Einzelpulse getriggert wurden, errechnet und zusätzlich pro Proband in Prozent der maximal möglichen SICI normiert.

## 4.2 Ergebnisse

In Abb. 12 sind exemplarisch für einen Probanden die in der Studie erhobenen Daten zu den unterschiedlichen Bedingungen veranschaulicht. Oben in der Grafik abgebildet sind vereinfachte  $\mu$ -Alpha-Wellen (links: niedrige Power; rechts davon: hohe Power zu den verschiedenen Phasenwinkeln). Darunter finden sich die zu den unterschiedlichen Phasen- und Powerbedingungen gemessenen Einzelpuls-MEPs (Zeile 2), sowie die Doppelpuls-MEPs (Zeile 3) aus denen SICI errechnet wurde.



**Abb. 12 Exemplarische Darstellung der motorisch evozierten Potenziale (MEPs) eines Probanden zu den untersuchten Bedingungen (niedrige  $\mu$ -Alpha-Power und hohe  $\mu$ -Alpha-Power)**

Spalte 1: Einzelpuls- MEP und Doppelpuls-MEP während niedriger  $\mu$ -Alpha-Power (zu unbestimmter Phase).  
 Spalten 2-5: Einzel- und Doppelpuls-MEPs während der 4 Phasenbedingungen (aufsteigende Flanke, Hochpunkt, fallende Flanke und Tiefpunkt) hoher  $\mu$ -Alpha-Power.

In den Tabellen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Daten aller Probanden dargestellt (s. Tab. 1). Die Daten wurden pro Block (bei 4-5 Blöcken pro Sitzung pro Proband) über alle Bedingungen gemittelt, dann pro Bedingung pro Block gemittelt und schließlich die prozentuale Abweichung des Mittelwerts pro

Bedingung pro Block vom Durchschnittswert des Blocks berechnet. Hiermit sollte der Einfluss langsamer zeitlicher Veränderungen innerhalb der kortikospinalen Erregbarkeit im Verlauf des 5-stündigen Experiments reduziert werden. SICI wurde zusätzlich pro Bedingung als prozentuale Abweichung der maximal möglichen SICI pro Proband berechnet.

**Tab. 1**  
Deskriptive Angaben ( $n=23$ )

**Niedrige  $\mu$ -Alpha-Power**

Variablen	<i>M</i>	<i>SD</i>
Einzel puls-MEP (mV)	1.26	$\pm 0.10$
Doppelpuls-MEP (mV)	0.83	$\pm 0.37$
MEP (% normalisiert <sup>1</sup> )	-5.06	$\pm 2.25$
SICI <sup>2</sup>	-35.28	$\pm 4.02$
SICI (in % max. SICI)	-47.58	$\pm 4.72$

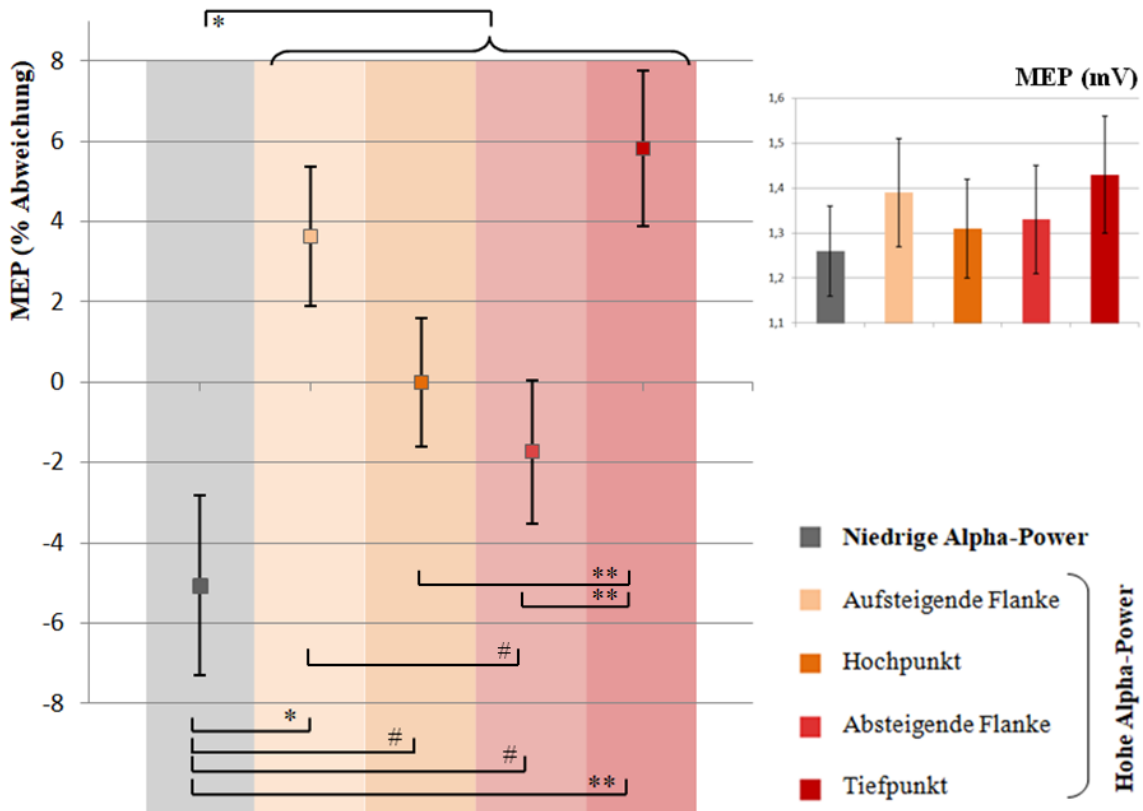
**Hohe  $\mu$ -Alpha-Power**

Variablen	Aufsteigend		Hochpunkt		Fallend		Tiefpunkt	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Einzel puls-MEP (mV)	1.39	$\pm 0.12$	1.31	$\pm 0.11$	1.33	$\pm 0.12$	1.44	$\pm 0.13$
Doppelpuls-MEP (mV)	0.94	$\pm 0.50$	0.88	$\pm 0.47$	0.88	$\pm 0.49$	0.92	$\pm 0.53$
MEP (% normalisiert <sup>1</sup> )	3.63	$\pm 1.74$	-2.65	$\pm 1.60$	-1.74	$\pm 1.78$	5.82	$\pm 1.94$
SICI <sup>2</sup>	-32.26	$\pm 4.45$	-33.23	$\pm 3.88$	-	$\pm 4.01$	-36.39	$\pm 3.55$
SICI (in % max. SICI)	-42.96	$\pm 5.89$	-44.67	$\pm 5.27$	35.10	-	-50.06	$\pm 3.90$
					46.15	$\pm 5.68$		

<sup>1</sup> Mittlere prozentuale Abweichung des MEP einer Bedingung von seinem Blockmittel.

<sup>2</sup> (CS/TS)\*100-100

Die Auswertung zeigt, dass die MEP-Amplituden während Episoden hoher  $\mu$ -Alpha-Power größer waren als während Episoden niedriger  $\mu$ -Alpha-Power ( $t_{(22)} = 2.25$ ,  $p = 0.03$ ,  $d_{av} = 0.80$ ,  $BF_{10} = 1.76$ ) (s. Abb. 13 sowie Tab. 2a). Im Vergleich von Amplituden bestimmter Phasen hoher Power zu den phasenunabhängig getriggerten Amplituden niedriger Power zeigt sich, dass die Amplituden hoher Power nur während des Tiefpunkts ( $t_{(22)} = 2.94$ ,  $p = 0.008$ ,  $d_{av} = 1.08$ ,  $BF_{10} = 6.18$ ) und der aufsteigenden Flanke ( $t_{(22)} = 2.25$ ,  $p = 0.03$ ,  $d_{av} = 0.90$ ,  $BF_{10} = 6.71$ ) einer Phase höher waren als die Amplituden niedriger Power, nicht aber während des Hochpunkts oder der absteigenden Flanke einer Phase.



**Abb. 13** Vergleich der Einzelpuls-MEPs ( $M \pm SD$ ) zwischen den Powerbedingungen mit Darstellung der Signifikanzstufen (links: MEP in % der Abweichung des durchschnittlichen MEPs pro Bedingung pro Block pro Experiment; rechts: MEP in mV).

Die MEPs hoher Alpha-Power (farbig) sind signifikant höher als die MEPs zu beliebiger Phase niedriger Power (grau). Unter Berücksichtigung der Phase sind hierbei nur die MEPs der Tiefpunkte (fünfte Säule) und aufsteigenden Flanke (zweite Säule) signifikant größer, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied der MEPs von Hochpunkt und fallender Flanke gegenüber der niedrigen Alpha-Power-Amplituden. Ein signifikanter Unterschied ergab sich ebenfalls zwischen den MEPs von Tiefpunkt und Hochpunkt, sowie zwischen den MEPs von Tiefpunkt und absteigender Flanke.

\*\*  $p \leq 0.01$ , \*  $p \leq 0.05$ , #  $p > 0.1$

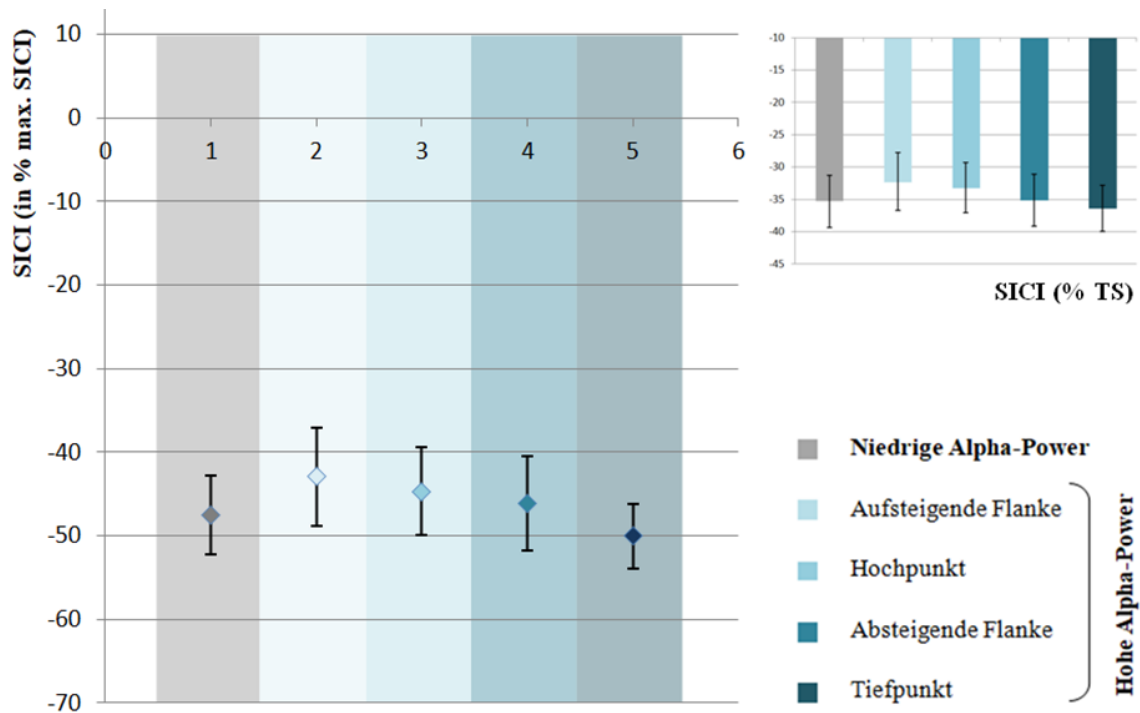
Im Vergleich der Phasenunterschiede innerhalb hoher  $\mu$ -Alpha-Power (s. Tab. 2b) waren die MEP-Amplituden zum Zeitpunkt von  $\mu$ -Alpha-Tiefpunkten nicht signifikant größer als die MEP-Amplituden während der aufsteigenden Flanke ( $p > 0.4$ ). Die Amplituden in den Tiefpunkten waren jedoch signifikant größer als die Amplituden während der Hochpunkte ( $t_{(22)} = 2.97$ ,  $p = 0.008$ ,  $d_{av} = 0.99$ ,  $BF_{10} = 6.09$ ). Ebenso waren die Amplituden zu Tiefpunkten signifikant größer als die Amplituden während der fallenden Flanke ( $t_{(22)} = 2.83$ ,  $p = 0.009$ ,  $d_{av} = 0.85$ ,  $BF_{10} = 5.04$ ). Die Amplitude in der aufsteigenden Flanke war ebenfalls signifikant größer als die Amplitude im Hochpunkt ( $t_{(22)} = 2.19$ ,  $p = 0.04$ ,  $d_{av} = 0.78$ ,  $BF_{10} = 1.95$ ). Die Amplituden von Hochpunkt und fallender Flanke unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0.6$ ,  $d_{av} = 0.11$ ,  $BF_{01} = 4.26$ ).

Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden der Tiefpunkte versus der aufsteigenden Flanke ( $p = 0.4$ ,  $d_{av} = 0.25$ ,  $BF_{01} = 3.37$ ). Bei Vergleich der Amplituden zwischen aufsteigender und absteigender Flanke konnten geringfügig signifikant höhere Werte für die aufsteigende Flanke berechnet werden ( $t_{(22)} = 1.8$ ,  $p = 0.08$ ,  $d_{av} = 0.64$ ,  $BF_{10} = 0.88$ ).

**Tab. 2**

<i>a) Vergleich der MEP-Amplituden zwischen <math>\mu</math>-Alpha-Powerbedingungen</i>				
		<i>t</i> (22)	<i>p</i>	Cohen's <i>d</i>
<b>Hohe Power</b>	<b>Niedrige Power</b>	<b>2.25</b>	<b>0.03</b>	<b>0.80</b>
Tiefpunkt		2.94	0.008	1.08
Aufsteigende Flanke		2.25	0.03	0.9
Hochpunkt		-	>0.4	0.26
Fallende Flanke		-	>0.3	0.34
<i>b) Vergleich der MEP-Amplituden hoher <math>\mu</math>-Alpha-Power zwischen unterschiedlichen Phasenbedingungen</i>				
<b>Tiefpunkt</b>	<b>Hochpunkt</b>	<b>2.97</b>	<b>0.008</b>	<b>0.99</b>
<b>Tiefpunkt</b>	<b>Fallende Flanke</b>	<b>2.83</b>	<b>0.009</b>	<b>0.85</b>
Aufsteigende Flanke	Hochpunkt	2.19	0.04	0.78
Aufsteigende Flanke	Fallende Flanke	1.8	0.08	0.64
Tiefpunkt	Aufsteigende Flanke	-	>0.4	0.25
Hochpunkt	Fallende Flanke	-	>0.6	0.11

Die SICI-Amplituden waren zu allen  $\mu$ -Alpha-Phasen und -Power darstellbar, zeigten jedoch keine Korrelation mit  $\mu$ -Alpha ( $F_{(4,88)} = 1.104$ ,  $p = 0.36$ ,  $\eta_p^2 = 0.05$ ,  $BF_{01} = 7.076$ ). SICI scheint demnach nicht an der MEP-Amplituden-Modulation beteiligt zu sein (s. Abb. 14).



**Abb. 14** Vergleich der SICI ( $M \pm SD$ ) zu den unterschiedlichen Power- und Phasenbedingungen (links: SICI in % maximaler SICI; rechts: SICI in %TS). Es ergab keinen signifikanten Unterschied in SICI zwischen den Power- und Phasenbedingungen (alle  $p > 0.3$ ).

In Bezug auf die Hypothesen sagen die Ergebnisse aus, dass die MEP-Amplitude als Funktion der Phase und Power des  $\mu$ -Alpha-Rhythmus‘ ( $F_{(4,88)} = 4.71$ ,  $p = 0.002$ ,  $\eta_p^2 = 0.18$ ) während des Tiefpunkts und der abfallenden Flanke einer Phase hoher  $\mu$ -Alpha-Power rhythmisch fazilitiert wird, jedoch ohne den Einfluss GABA-A-erger intrakortikaler Inhibition, repräsentiert in SICI.

## 5 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass kortikospinale Erregbarkeit im sensomotorischen durch  $\mu$ -Alpha-Oszillationen in Abhängigkeit von der Power als auch der Phase moduliert werden, dabei jedoch entgegen bisheriger Auffassung keine inhibitorische, sondern eine fazilitierende Funktion einnehmen.



## 5.1 Kortikale Exzitabilität und $\mu$ -Alpha-Phase

Die Ergebnisse unterstützen die bisherigen Erkenntnisse zur Alpha-Phase, nämlich dass kortikale Exzitabilität während der Tiefpunkte innerhalb einer  $\mu$ -Phase höher ist als während der Hochpunkte und stehen damit im Einklang zahlreicher vorangegangener Studien (Berger et al 2014, Haegens et al 2011, Khademi et al 2018, Schaworonkow & Triesch 2018, Zrenner et al 2018), die die Phasenabhängigkeit kortikospinaler Erregbarkeit demonstrierten.

## 5.2 Kortikale Exzitabilität und $\mu$ -Alpha-Power

In dieser Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen sensomotorischer  $\mu$ -Alpha-Power und kortikospinaler Exzitabilität. Dies unterstützt die Ergebnisse der genannten Studien mit ähnlicher Fragestellung im sensomotorischen System (Hussain et al 2018, Thies et al 2018), steht jedoch im Widerspruch zu anderen Studien wie beispielsweise im visuellen System und auch im Widerspruch zur Gating-by-Inhibition-Hypothese von Jensen, Mazaheri et al.

Es ist denkbar, dass Oszillationen in unterschiedlichen Regionen unterschiedliche Funktionen einnehmen. Einige der Studien, die die Kohärenz zwischen Alpha-Power und kortikaler Exzitabilität untersuchten und eine negative Korrelation zeigten, beziehen sich auf okzipitale Alpha-Power im Rahmen von visuellen Wahrnehmungsprozessen (Ergenoglu et al 2004, van Dijk et al 2008), auf zentroparietale Alpha-Power im Rahmen auditorischer Wahrnehmung (Wöstmann et al 2019), auf Alpha-Aktivität im somatosensorischen Kortex bei taktilen Aufgaben sowie Alpha-Power im Rahmen von Gedächtnisaufgaben (Klimesch et al 2006). Hier sprechen sich die Hypothesen jeweils für eine inhibitorische Rolle von Alpha im Sinne der Gating-by-Inhibition-Hypothese aus.

Im somatomotorischen System liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor, die zum einen eine negative Korrelation zeigen (Haegens et al 2011, Hummel et al 2002, Sauseng et al 2009) und Daten, die eine positive Korrelation untermauern (Hussain et al 2018, Ogata et al 2019, Thies et al 2018). Hier fällt im Vergleich der Studien zunächst auf, dass die erstgenannten Studien oszillatorische Aktivität und kortikale Exzitabilität

vorwiegend während der Ausführung einer Bewegung untersuchten, während die Daten zur positiven Korrelation wie auch unsere Daten im motorischen Ruhezustand erhoben wurden. Eine plausible Erklärung wäre demnach, dass sich Alpha-Power je nach Modus – Ruhezustand oder Bewegungsausführung – ändert mit einer Zunahme der Power im Ruhezustand versus niedriger Power während motorischer Aufgaben. Diese Auffassung stünde im Einklang mit Hypothesen, die vorschlagen, dass Alpha-Power in Abhängigkeit von Aufmerksamkeitsprozessen moduliert wird (Magosso et al 2019): Eine Abnahme der Alpha-Power tritt hiernach insbesondere dann auf, wenn Aufmerksamkeit auf externale Ereignisse gerichtet wird. Beispielsweise bei visuellen, auditorischen, somatosensiblen Wahrnehmungen und eben damit auch bei motorischen Aufgaben, die der visuellen Kontrolle bedürfen. Ein Anstieg der Alpha-Power wird mit vermehrter internaler Aufmerksamkeit assoziiert, beispielsweise bei Gedächtnisaufgaben (Magosso et al 2019). Es wäre also denkbar, dass der Anstieg der Alpha-Power im Rahmen somatomotorischer Ruhezustände nicht auf eine Art Default Mode des motorischen Systems zurückzuführen ist, sondern im weiteren Sinn ein Korrelat internaler Aufmerksamkeitsprozesse darstellt. Beispielsweise durch die Aufgabe, konzentriert ein X an der Wand zu betrachten.

Die Ergebnisse zu hoher Alpha-Power (Synchronisation) im somatomotorischen System während Bewegungsruhe und niedriger Alpha-Power (Desynchronisation) könnten sich somit als Top-Down-Kontrolle nicht bewegungsrelevanter Kortexareale in die bestehenden Hypothesen von Jensen und Klimesch, einfügen. Die Frage, welche Funktion Alpha-Oszillationen im Rahmen der Synchronisation, d.h. wie vorgeschlagen während mentaler Aufmerksamkeitsprozesse, genau einnehmen, ist damit nicht erklärt. Magosso et al. schlagen vor, dass hohe Alpha-Aktivität das Eintreffen sensorischer Stimuli vermindern und damit die Aufmerksamkeit für internale Prozesse erhöhen soll, ähnlich der Gating-by-Inhibition-Hypothese. D.h. durch die inhibitorische Funktion wird Alpha eine Art passive Mitbeteiligung an der Optimierung internaler Prozesse zugeschrieben, was die „cortical idling“-Hypothese „überholte“. Unsere Ergebnisse widerlegen jedoch erstmals die Annahme, dass die Funktion der Alpha-Oszillationen rein inhibitorisch ist, und schreiben Alpha – durch das Konzept rhythmischer Fazilitierung - eine aktive Rolle im Rahmen neuronaler Prozessierung zu.

Für die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zum Zusammenhang kortikaler Exzitabilität und oszillatorischer Power muss also zum einen topographische wie auch modalitätsabhängige Vergleichbarkeit gewährleistet sein. Weitere Studien, die beispielsweise  $\mu$ -Alpha-Aktivität nicht nur während motorischer Ruhe, sondern auch während einer motorischen Aufgabe unter Ausschaltung sensorischer Kontrollkanäle, wie beispielsweise in einer Virtual Reality-Umgebung analog zu Magossi et al., testen, sollten in Zukunft angestrebt werden.

Es gibt darüber hinaus noch folgende andere Fallstricke in der Interpretation sensomotorischer  $\mu$ -Alpha-Aktivität. Es ist bekannt, dass sich unter der als sensomotorischen  $\mu$ -Alpha zusammengefassten Aktivität unterschiedliche Neuronenpopulationen subsumieren, die unterschiedliche Funktionen ausüben. Sensomotorische  $\mu$ -Alpha-Aktivität lässt sich einteilen in eine Alpha- und eine Beta-Aktivität, welche beide als Partnerrhythmen im motorischen System kortikaler Exzitabilität modulieren (Stolk et al 2019, West et al 2018). Stolk und Kollegen konnten zeigen, dass diese anatomisch wie auch funktionell unterschiedliche Eigenschaften aufweisen: Eine verstärkte oszillatorische  $\mu$ -Alpha-Aktivität ließ sich mittels Elektrokortikographie während der Ausführung von Bewegung v.a. postzentral im somatosensorischen Kortex (S1) nachweisen, Beta-Aktivität dagegen mehr präzentral im primärmotorischen Kortex (M1) (Ritter et al 2009). Die isolierte Ableitung einer Alpha-Oszillation über dem (senso-) motorischen Kortex und die Auswertung der Abhängigkeit von MEPs von dieser impliziert also die Gefahr, dass zwei anatomisch und funktionell unterschiedliche Neuronenpopulationen bewertet werden. Zumal die von uns verwendete Hjorth-Ableitung sensitiver für postzentrale Alpha-Aktivität ist, während ein MEP ein Produkt des primär motorischen Kortex ist, also vermeintlicher Beta-Aktivität (Thies et al 2018). Stolk postuliert zudem, dass vielmehr die Beta-Aktivität für die Modulierung kortikaler Exzitabilität verantwortlich ist, da sich während der Ausübung einer Aufgabe lediglich eine signifikante relative Änderung der Beta-Aktivität über dem kontralateralen Kortex nachweisen ließ bei weitgehend unveränderter relativer Alpha-Aktivität. Diesbezüglich vermuten Stolk et al., dass Alpha-Aktivität, eher von postzentral kommend, mehr die somatosensorische Komponente einer Bewegung und Beta-Aktivität eher die somatomotorische Komponente repräsentiert. Hierzu liegen einige erst kürzlich veröffentlichten

Ergebnisse vor, die den Einfluss der Beta-Aktivität auf die kortikospinale Erregbarkeit zeigen (Hussain et al 2018, Hussain et al 2019, Khademi et al 2018, Khademi et al 2019, Naros et al 2020). Die Größe der MEP-Amplituden in den TMS/EEG-Studien, als Maß für die kortikospinale Erregbarkeit, konnte durch die unmittelbar vorangehende Beta-Aktivität vorausgesagt werden (Hussain et al 2019), und zwar insofern, dass die größte Erregbarkeit während niedriger Beta-Power als auch phasenabhängig während der aufsteigenden Flanke einer Beta-Oszillation abzuleiten war (Khademi et al 2019). Eine zusätzlich vorhandene, interindividuelle Variabilität in den MEP-Amplituden ließ sich in der Studie von Hussain und Kollegen jedoch nicht durch Beta-Aktivität allein erklären und bleibt somit auch hier ungeklärt. Sowohl  $\mu$ -Alpha- als auch Beta-Aktivität allein können demnach nicht ungeachtet des gegenseitigen Einflusses auf die kortikale Exzitabilität im motorischen System betrachtet werden.

Als weitere Erklärung für die unterschiedliche Korrelation oszillatorischer Aktivität und kortikaler Exzitabilität im motorischen System wird derzeit zudem die Problematik der unterschiedlichen TMS-Stimulusintensitäten diskutiert (Hussain et al 2019, Khademi et al 2019), mit deren in den verschiedenen Studien stimuliert wird. Aus früheren Studien ist, wie oben bereits erwähnt, bekannt, dass Neurone aus den Schichten II und III sensitiver für einen TMS-Puls sind, d.h. niedere Stimulusintensitäten aktivieren überwiegend exzitatorische und inhibitorische Interneurone aus den Schichten II und III, die je nach Exzitationslevel die großen kortikospinalen Pyramidenzellen aus Schicht V beeinflussen und damit entsprechend Einfluss auf die MEP-Amplituden nehmen. Bei höheren Stimulusintensitäten werden die kortikospinalen Pyramidenzellen aus Schicht V zusätzlich direkt stimuliert und die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung eines größeren MEPs wird höher (Hussain et al 2019). Diese direkte Stimulation der Schicht V-Neurone vs. der indirekten Stimulation über zwischengeschaltete Neurone sehen Hussain et al. als wesentlichen Faktor an in der Beurteilung von Einflüssen auf die kortikospinale Erregbarkeit. Dies konnte auch unsere Arbeitsgruppe in einer Studie 2018 bestätigen, in der unterschiedliche Stimulationsintensitäten in Abhängigkeit von  $\mu$ -Alpha einen unterschiedlichen modulatorischen Effekt auf MEPs ausübten: Hohe Stimulationsintensitäten (deutlich oberhalb der RMT) führten hierbei zu einer deutlich geringeren  $\mu$ -Alpha-abhängigen Modulierbarkeit kortikaler Exzitabilität im Gegensatz zu niedrig bis mittleren Intensitäten (Schaworonkow et al 2019). Wir verwendeten in

unserem Studienmodell individuell angepasste Stimulationsintensitäten, die für den Teststimulus unabhängig von Alpha 1mV-MEPs produzierten und lagen damit im Durchschnitt bei 60% MSO.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die funktionellen Zusammenhänge kortikaler Oszillationen im sensomotorischen System deutlich komplexer gestaltet sind als in den insbesondere visuellen Arealen. Es ist möglich, dass die Divergenz der Studienergebnisse bezüglich der Funktion von  $\mu$ -Alpha in der bislang nicht berücksichtigten S1-M1-Netzwerkonnektivität und ihrer gegenseitigen Beeinflussung, sowie des wesentlichen Mitbestandteils der Beta-Aktivität aufgeht. Es bestehen zudem keine einheitlichen Daten bezüglich der oszillatorischen Funktion in Ruhe versus bei Bewegungsausführung sowie in Bezug auf die verwendete Stimulusintensität.

Zur abschließenden Klärung sind in Zukunft weitere Studien nötig, die den Zusammenhang der genannten Einflüsse auf kortikale Exzitabilität untersuchen.

### 5.3 Absolutwert der Amplituden als Maß kortikaler Erregbarkeit versus niedrige $\mu$ -Alpha-Power als Baseline?

Was als gemeinsamer Nenner festgehalten werden kann, ist die phasische Modulation kortikaler Erregbarkeit durch oszillatorische Aktivität und zwar in Form einer Amplitudenasymmetrie, wie sie u.a. von Mazaheri, Jensen et al. in den Arbeiten zur Gating-by-Inhibition Hypothese dargelegt wurde. Oszillatorische Aktivität, speziell Alpha-Aktivität, folgt hierbei nicht sinusoidalen Eigenschaften, sondern ist asymmetrisch mit einer verstärkten unidirektionalen Modulation der Amplituden. In der Gating-by-Inhibition-Hypothese wird daher vorgeschlagen, dass durch die verstärkte Modulation der Hochpunkte bei unverändertem Tiefpunkt rhythmisch Information weitergeleitet wird, im Sinne einer „Pulsed Inhibition“, wie oben beschrieben. Analog zu diesem Modell entsprechen die aus unserer Studie gewonnenen Erkenntnissen einer rhythmischen Fazilitierung mit verstärkter Modulation der Tiefpunkte bei unverändertem Hochpunkt.

Indem die Hochpunkte in unserem Experiment sowohl während hoher als auch niedriger Power keine Modulierbarkeit zeigten im Gegensatz zu den Tiefpunkten, die

mit zunehmender Power eine größere kortikale Erregbarkeit zeigten, wäre denkbar, dass die Amplituden der Tiefpunkte ein Maß für kortikale Erregbarkeit bzw. genauer gesagt für kortikale Fazilitierung darstellen. Demnach könnten die Hochpunkte während unterschiedlicher Powerwerte eine Bezugs-Baseline repräsentieren. Dieser Fragestellung müsste in einer weiteren Studie nachgegangen werden.

Was wir jedoch nicht zeigen konnten, ist, dass die Amplituden beispielsweise auf eine vergleichbare Absolutwerte-Skala aufgetragen und ein bestimmter Absolutwert mit einem bestimmten Maß an kortikaler Erregbarkeit gleichgesetzt werden kann. Da wir nur in den aufsteigenden Flanken der Alpha-Oszillationen auch ein Anstieg kortikaler Exzitabilität verzeichnen konnten, nicht jedoch während der fallenden Flanken der Oszillation entsprechend vergleichbare Werte, scheinen die Absolutwerte der Amplituden allein nicht maßgebend für kortikale Erregbarkeit zu sein, sondern muss der Phasenabschnitt an sich mehr ins Gewicht fallen. Unsere Ergebnisse widersprechen damit der von Schalk und Kollegen formulierten Hypothese der „Function through biased oscillations“, in der vorgeschlagen wird, dass weniger Power oder Phase der Oszillationen an sich, sondern vielmehr der Absolutwert der Amplituden ausschlaggebend für kortikale Exzitabilität sei.

#### 5.4 $\mu$ -Alpha und die Rolle der Inhibition

Im Zuge der bisherigen Annahme einer asymmetrischen Modulation der oszillatorischen Aktivität zugunsten der Amplitudenhochpunkte im Vergleich zu den Tiefpunkten, war man bislang von einer inhibitorischen Rolle der Oszillationen ausgegangen (Hummel et al 2002, Klimesch 1999, Mazaheri & Jensen 2010). D.h. die während der Tiefpunkte gegebene Erregbarkeit wurde mit einem Minimalwert an Inhibition gleichgesetzt und die Hochpunkte entsprechend mit zunehmender Inhibition.

Auf physiologischer Ebene fußt diese Interpretation wie bereits erwähnt auf zahlreichen v.a. in Tiermodellen gewonnenen Erkenntnissen, dass oszillatorische  $\mu$ -Alpha-Aktivität durch thalamokortikale Neurone in Interaktion mit GABAergen (d.h. inhibitorischen) Interneuronen generiert und beeinflusst wird (Buzsaki 2006, Hughes & Crunelli 2005, Lörincz et al 2008, Lörincz et al 2009).

Mit SICI untersuchten wir die Beteiligung der intrakortikalen, GABA-A-ergen Interneurone. Wenn Alpha-Aktivität durch intrakortikale, inhibitorische Interneurone moduliert wird, die mutmaßlich durch eine Feedforward-Inhibition (Murray & Keller 2011) der kortikospinalen Pyramidenzellen einer überschießender Reizreaktion entgegenwirken, wäre durch die Stimulation dieser Interneurone mittels SICI in Abhängigkeit von Alpha eine unterschiedlich starke Suppression der MEP-Amplituden zu erwarten gewesen. Die fehlende signifikante phasenabhängige Beeinflussbarkeit der MEP-Amplituden durch SICI in unserer Studie konnte somit keine Beteiligung GABA-A-vermittelter, intrakortikaler Inhibition in der  $\mu$ -alpha-oszillatorisch vermittelten Modulation kortikaler Erregbarkeit zeigen. Dies führt zu der Annahme, dass Alpha-Aktivität im Motorkortex im Wesentlichen eine rhythmische Fazilitierung kortikaler Erregbarkeit ohne den phasischen Einfluss einer intrakortikalen inhibitorischen Komponente darstellt. Es wäre somit denkbar, dass  $\mu$ -Alpha-Oszillationen durch thalamische Rhythmusgeneratoren, die in Interaktion mit intrathalamischen, inhibitorischen Interneuronen (Esser et al 2005) mit einer Frequenz von 10-20 Hz (Hughes & Crunelli 2005, Steriade 2000) die Erregbarkeit hauptsächlich kortikospinaler L2/L3- und L5-Zellen (Esser et al 2005) modulieren, keinen zusätzlichen Effekt auf intrakortikale inhibitorische Interneurone ausüben. Zumindest nicht während motorischer Ruhephasen. Inwieweit sich die Beteiligung der inhibitorischen Komponenten im Kontext motorischer Aufgaben verändert, bleibt offen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen einer Bewegungsausführung, inhibitorische kortikale Neurone hinzugeschaltet werden, die die Erregbarkeit der für die Ausführung nicht relevanten Areale (wie von Mazaheri, Jensen und Klimesch et al. postuliert) minimieren. In Ruhe zeigt sich in unserer Studie jedoch eine fazilitierende  $\mu$ -Alpha-Aktivität ohne Nachweis beteiligter inhibitorischer, intrakortikaler Komponenten. Thalamische Neurone wurden in unserer Studie nicht untersucht.

Es gibt Hypothesen zur Beta-Aktivität, u.a. von Hussain et al., die vorschlagen, dass Beta-Aktivität intrakortikale Inhibition repräsentiert (Hussain et al 2019). Sie stützen sich dabei u.a. auf Ergebnisse aus einem biophysischen Computermodell von Sherman et al. (Sherman et al 2016), in welchem gezeigt wird, dass Beta-Aktivität durch die gleichzeitige Aktivierung intrakortikaler inhibitorischer Interneurone sowie exzitatorischer, kortikospinaler Neurone generiert werden könnte (Hussain et al 2019).

Weitere Studien zur Testung möglicher SICI-Effekte in Abhängigkeit von sensomotorischer Beta-Aktivität wären somit an dieser Stelle noch hilfreich.

## 5.5 Ausblick: $\mu$ -Alpha-Aktivität als neurophysiologischer Marker für motorische Rehabilitation

Wie können wir die gewonnenen Erkenntnisse nutzen und einen Transfer zur klinischen Praxis herstellen? Wenn die  $\mu$ -oszillatorische Alpha-Aktivität, als Modulator kortikaler Exzitabilität im sensomotorischen System, eine aktive, fazilitierende Rolle einnimmt und klinische Studien eine Verbesserung des motorischen Rehabilitationspotenzials nach Schlaganfall mit einem Anstieg an Alpha-Aktivität im geschädigten Motorkortex assoziieren (Pellicciari et al 2018), könnte Alpha als Biomarker für motorkortikale Rehabilitation dienen.

Klinischen Studien zur Beeinflussung des Rehabilitationspotenzials von Schlaganfallpatienten mittels TMS-EEG fehlen bislang noch verlässliche prognostische Marker vor, während und nach Beginn einer Hirnstimulationstherapie (Tremblay et al 2019). Wie bereits von Pellicciari vorgeschlagen, könnte  $\mu$ -Alpha-Aktivität ein potenzieller Marker für motorische Rehabilitation sein und – beispielsweise – als Wegweiser eines effektiven Zeitfensters für modulierbare plastische Vorgänge in der Rehabilitationsphase dienen (Pellicciari et al 2018).

## 5.6 Limitationen dieser Studie

In der vorliegenden Studie wurde nur eine geringe Anzahl an Probanden ( $n= 23$ ) untersucht, die zuvor über ein Screening anhand oben genannter Kriterien (hoher Alpha-Peak in der C3-Hjorth-Powerspektrumanalyse sowie reproduzierbar auslösbare MEPs) selektiert wurden. Dieses Vorgehen, ist zwar erforderlich für die Implementierung eines validen Algorithmus, schränkt allerdings die Repräsentativität der Studie ein. Das gilt auch für den verhältnismäßig jungen Altersdurchschnitt.

Bezüglich der Konfundierung weiterer Einflussgrößen sei hier nochmals erwähnt, dass mit der C3-Hjorth-Montage potenziell vermehrt postzentrale statt erwartungsgemäß präzentrale Alpha-Aktivität abgeleitet und somit unterschiedliche



Neuronenpopulationen für die EEG Signalauslese und die TMS Erregbarkeitsmessung herangezogen wurden.

Auch die Eigenschaften der TMS-Spule und ihre Ausrichtung, nimmt Einfluss auf die erreichte und damit stimulierte Neuronenpopulation (Esser et al 2005, Siebner & Ziemann 2007). Wir versuchten über die Montierung der Spule während des Experiments und die Semi-Fixierung des Kopfes des Probanden in einem Vakuumkissen zumindest intraindividuell konstante Stimulationsbedingungen zu schaffen. Interindividuell wurde unter Zuhilfenahme der Neuronavigation und dem MR-Scan des Probanden eine möglichst motorkortexnahe Stimulationslokalisation ausfindig gemacht. Die räumliche Auflösung bleibt hierbei in der TMS weiterhin verhältnismäßig gering und die individuell anatomisch stimulierten Strukturen bei individueller Gyriusanatomie sind letztlich unklar.

Ein weiteres Problem ist die interindividuelle Variabilität der Exzitationsschwelle in der Bestimmung der Ruhemotorschwelle (Hartwigsen et al 2015), die unterschiedliche Stimulationsintensitäten nötig macht, die wiederum wie oben bereits erwähnt den Effekt der Modulierbarkeit der MEPs beeinflussen können.

## 6 Zusammenfassung

Kortikospinale Neurone bewegen sich durch intrinsischen Membraneigenschaften in unterschiedlichen Exzitationslevels zwischen De- und Hyperpolarisation. Man geht davon aus, dass diese rhythmischen Fluktuationen des Membranpotenzials ein zeitliches Fenster generieren, in dem Neuronenpopulationen miteinander kommunizieren. Der markante Alpha-Rhythmus gilt dabei als maßgebend an der Modulation kortikaler Erregbarkeit beteiligt, indem sowohl die Power, als auch die Phase in Korrelation mit der Exzitabilität einer Neuronenpopulation stehen. Insbesondere durch zahlreiche Studien, die zeigen konnten, dass Erregbarkeit während der Tiefpunkte innerhalb einer Alpha-Phase am höchsten ist, wurde den Alpha-Oszillationen eine überwiegend inhibitorische Funktion zugesprochen (Ergenoglu et al 2004, Haegens et al 2011, Hussain et al 2018, Jensen et al 2012, Jensen & Mazaheri 2010, Klimesch et al 2007, Mathewson et al 2011, Sauseng et al 2009, Schalk 2015). Die Konzepte von Mazaheri und Jensen zur Gating-by-Inhibition oder „Pulsed Inhibition“ (Alpha-Aktivität als rhythmische Inhibition kortikaler Neuronenpopulationen mit Phasen abnehmender und zunehmender Inhibition) zur übergeordneten Inhibierung nicht-relevanter kortikaler Areale war hier in den letzten Jahren führend. Über den Zusammenhang zwischen Alpha-Power und -Phase in Bezug auf kortikale Erregbarkeit besteht jedoch Unklarheit und es entstanden eine Vielzahl an Hypothesen, die versuchen, diesen Aspekt zu vereinen (Fries 2015, Hussain et al 2018, Hussain et al 2019, Khademi et al 2018, Khademi et al 2019, Naros et al 2020, Schalk 2015, Stefanou et al 2018, Stolk et al 2019). Eine Hypothese von Schalk et al., 2015, lautete hierbei, dass kortikale Exzitabilität durch die relative oszillatorische Amplitude von Alpha-Oszillationen in Bezug zum Tiefpunkt moduliert wird. In dieser Studie untersuchten wir diese Hypothese im somatomotorischen System für die sensomotorische  $\mu$ -Alpha-Oszillation anhand einer TMS-EEG-Studie. Die Studie wurde an gesunden Probanden im motorischen Ruhezustand durchgeführt mit einem Einzelpuls-Protokoll und einem inhibitorischen Doppelpulsprotokoll (SICI), kortikospinale Exzitabilität wurde anhand der Größe von MEPs der Handmuskeln gemessen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass  $\mu$ -Alpha im motorischen System nicht von einer inhibitorischen Komponente beeinflusst wird und als solche auch keinen inhibitorischen Effekt zeigt, sondern eine Fazilitierung

kortikospinaler Exzitabilität bewirkt. Desweiteren zeigte sich, dass diese Fazilitierung zwar phasen- und auch powerabhängig ist, jedoch nicht amplitudenabhängig absolut auf den Tiefpunkt einer Oszillation bezogen werden kann. Unsere Ergebnisse unterstützen kürzlich gewonnene Erkenntnisse in Zusammenführung der Power- und Phasenaspekte (Hussain et al 2018, Stefanou et al 2018, Thies et al 2018), insbesondere das von Hussain 2018 vorgeschlagenen Konzept, dass durch eine hohe  $\mu$ -Alpha-Power die phasenabhängige Modulierbarkeit kortikospinaler Exzitabilität im motorischen System wird. In Zusammenschau der Ergebnisse postulieren wir somit als erste Studie auf dem Gebiet der Netzwerkforschung im motorischen System die  $\mu$ -Alpha-Oszillation als rhythmische Fazilitierung bzw. – als Pendant zur Pulsed Inhibition-Hypothese – als „Pulsed Facilitation“ kortikospinaler Erregbarkeit.

In Bezug auf Erkenntnisse der klinischen Forschung, in denen kürzlich gezeigt werden konnte, dass erhöhte Alpha-Aktivität im geschädigten motorischen Areal von Schlaganfall-Patienten mit einem besseren Rehabilitationspotenzial einhergeht (Tremblay et al 2019), deuten unsere Ergebnisse daraufhin, dass TMS-evozierte  $\mu$ -Alpha-Aktivität in der Behandlung von Schlaganfallpatienten als neurophysiologischer Biomarker für eine effiziente und individualisierte Rehabilitation eingesetzt werden könnte.

## 7 Referenzen

- Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Farhat WH, Lefaucheur J-P. 2016. The hand motor hotspot is not always located in the hand knob: a neuronavigated transcranial magnetic stimulation study. *Brain topography* 29: 590-97
- Andrew C, Pfurtscheller G. 1996. Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98: 144-8
- Aru J, Aru J, Priesemann V, Wibral M, Lana L, et al. 2015. Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Curr Opin Neurobiol* 31: 51-61
- Bastos AM, Usrey WM, Adams RA, Mangun GR, Fries P, Friston KJ. 2012. Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron* 76: 695-711
- Berger B, Minarik T, Liuzzi G, Hummel FC, Sauseng P. 2014. EEG oscillatory phase-dependent markers of corticospinal excitability in the resting brain. *BioMed research international* 2014
- Berger H. 1929. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten* 87: 527-70
- Bergmann T, Lieb A, Zrenner C, Ziemann U. 2019. Pulsed Facilitation of Corticospinal Excitability by the Sensorimotor  $\alpha$ -Rhythm. *The Journal of Neuroscience* 39: 10034 - 43
- Bergmann TO, Hartwigsen G. 2020. Inferring Causality from Noninvasive Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience. *J Cogn Neurosci*: 1-29
- Bouyer J, Tilquin C, Rougeul A. 1983. Thalamic rhythms in cat during quiet wakefulness and immobility. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 55: 180-87
- Buzsaki G. 2006. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press.
- Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal L, Mandel R, Gage FH. 1988. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *Journal of neuroscience* 8: 4007-26
- Buzsaki G, Draguhn A. 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304: 1926-9
- Buzsaki G, Geisler C, Henze DA, Wang XJ. 2004. Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci* 27: 186-93
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, et al. 2006. High Gamma Power Is Phase-Locked to Theta Oscillations in Human Neocortex. *Science* 313: 1626-28
- Chatrian GE, Petersen MC, Lazarte JA. 1959. The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 11: 497-510
- Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Walter WG. 1965. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 18: 217-28
- Crunelli V, Tóth TI, Cope DW, Blethyn K, Hughes SW. 2005. The 'window' T-type calcium current in brain dynamics of different behavioural states. *The Journal of physiology* 562: 121-29

- Da Silva FL, Van Leeuwen WS. 1977. The cortical source of the alpha rhythm. *Neuroscience letters* 6: 237-41
- Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. 2013. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci* 16: 838-44
- Desideri D, Zrenner C, Ziemann U, Belardinelli P. 2019. Phase of sensorimotor  $\mu$ -oscillation modulates cortical responses to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, et al. 2000. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology* 111: 794-99
- Di Lazzaro V, Ziemann U. 2013. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 7: 18
- Diener H-C, Deuschl G, Hopf HC, Reichmann H, Bast T, et al. 2011. EEG. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- Dugué L, Marque P, VanRullen R. 2011. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. *Journal of neuroscience* 31: 11889-93
- Dugue L, VanRullen R. 2017. Transcranial Magnetic Stimulation Reveals Intrinsic Perceptual and Attentional Rhythms. *Front Neurosci* 11: 154
- Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. 2005. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 28: 940-46
- Ergenoglu T, Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Ergen M, Beydagi H, Uresin Y. 2004. Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans. *Cognitive Brain Research* 20: 376-83
- Esser SK, Hill SL, Tononi G. 2005. Modeling the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Circuits. *Journal of Neurophysiology* 94: 622-39
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 9673-8
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9: 474-80
- Fries P. 2015. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron* 88: 220-35
- Haegens S, Nacher V, Luna R, Romo R, Jensen O. 2011. alpha-Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 19377-82
- Hari R, Salmelin R, Mäkelä JP, Salenius S, Helle M. 1997. Magnetoencephalographic cortical rhythms. *International journal of psychophysiology* 26: 51-62
- Hartwigsen G, Bergmann TO, Herz DM, Angstmann S, Karabanov A, et al. 2015. Modeling the effects of noninvasive transcranial brain stimulation at the biophysical, network, and cognitive level In *Progress in brain research*, pp. 261-87: Elsevier
- Heinrichs JH. 2012. The promises and perils of non-invasive brain stimulation. *Int J Law Psychiatry* 35: 121-9

- Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhäusen C, Thielscher A, et al. 2001. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 108: 123-31
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, et al. 2010. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 37: 333-40
- Hjorth B. 1975. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 39: 526-30
- Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 140: 177-83
- Hughes SW, Crunelli V. 2005. Thalamic Mechanisms of EEG Alpha Rhythms and Their Pathological Implications. *The Neuroscientist* 11: 357-72
- Hughes SW, Lörincz M, Cope DW, Blethyn KL, Kékesi KA, et al. 2004. Synchronized oscillations at  $\alpha$  and  $\theta$  frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 42: 253-68
- Hummel F, Andres F, Altenmüller E, Dichgans J, Gerloff C. 2002. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain* 125: 404-20
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu W-H, et al. 2005. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128: 490-99
- Hummel FC, Cohen LG. 2006. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet Neurology* 5: 708-12
- Hussain SJ, Claudino L, Bonstrup M, Norato G, Cruciani G, et al. 2018. Sensorimotor Oscillatory Phase-Power Interaction Gates Resting Human Corticospinal Output. *Cereb Cortex*
- Hussain SJ, Cohen LG, Bönstrup M. 2019. Beta rhythm events predict corticospinal motor output. *Scientific Reports* 9: 1-10
- Ilić TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. 2002. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *The Journal of physiology* 545: 153-67
- Isaichev S, Derevyankin V, Koptelov YM, Sokolov E. 2001. Rhythmic alpha-activity generators in the human EEG. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 31: 49-53
- Jeffreys H. 1961. Theory of probability, 3rd edn oxford: Oxford university press.
- Jensen O, Bonnefond M, VanRullen R. 2012. An oscillatory mechanism for prioritizing salient unattended stimuli. *Trends Cogn Sci* 16: 200-6
- Jensen O, Colgin LL. 2007. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in Cognitive Sciences* 11: 267-69
- Jensen O, Gips B, Bergmann TO, Bonnefond M. 2014. Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends Neurosci* 37: 357-69
- Jensen O, Mazaheri A. 2010. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4: 186
- Khademi F, Royter V, Gharabaghi A. 2018. Distinct beta-band oscillatory circuits underlie corticospinal gain modulation. *Cerebral Cortex* 28: 1502-15
- Khademi F, Royter V, Gharabaghi A. 2019. State-dependent brain stimulation: Power or phase? *Brain stimulation* 12: 296-99

- Kim Y-H, You SH, Ko M-H, Park J-W, Lee KH, et al. 2006. Repetitive transcranial magnetic stimulation–induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 37: 1471-76
- Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. 1999. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52: 3-6
- Klimesch W. 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews* 29: 169-95
- Klimesch W, Doppelmayr M, Hanslmayr S. 2006. Upper alpha ERD and absolute power: their meaning for memory performance. *Prog Brain Res* 159: 151-65
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. 2007. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53: 63-88
- Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 58: 208-13
- Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. 2012. Annual summary of vital statistics: 2009. *Pediatrics* 129: 338-48
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. 2001. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32: 2735-40
- Kujirai T, Caramia M, Rothwell JC, Day B, Thompson P, et al. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology* 471: 501-19
- Lefaucheur J. 2010. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiologie clinique= Clinical neurophysiology* 40: 1
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, et al. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125: 2150-206
- Lehtelä L, Salmelin R, Hari R. 1997. Evidence for reactive magnetic 10-Hz rhythm in the human auditory cortex. *Neuroscience letters* 222: 111-14
- Llinas RR. 2014. Intrinsic electrical properties of mammalian neurons and CNS function: a historical perspective. *Front Cell Neurosci* 8: 320
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-7
- Lopes da Silva F, Hoeks A, Smits H, Zetterberg L. 1974. Model of brain rhythmic activity. *Biological Cybernetics* 15: 27-37
- Lopes da Silva FH, Vos J, Mooibroek J, Rotterdam Av. 1980. Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 50: 449-56
- Lörincz ML, Crunelli V, Hughes SW. 2008. Cellular dynamics of cholinergically induced  $\alpha$  (8–13 Hz) rhythms in sensory thalamic nuclei In Vitro. *Journal of Neuroscience* 28: 660-71
- Lörincz ML, Kékesi KA, Juhász G, Crunelli V, Hughes SW. 2009. Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron* 63: 683-96

- Magosso E, De Crescenzo F, Ricci G, Piastra S, Ursino M. 2019. EEG Alpha Power Is Modulated by Attentional Changes during Cognitive Tasks and Virtual Reality Immersion. *Comput Intell Neurosci* 2019: 7051079
- Mathewson KE, Lleras A, Beck DM, Fabiani M, Ro T, Gratton G. 2011. Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed-inhibition of ongoing cortical processing. *Front Psychol* 2: 99
- Mazaheri A, Jensen O. 2008. Asymmetric amplitude modulations of brain oscillations generate slow evoked responses. *Journal of Neuroscience* 28: 7781-87
- Mazaheri A, Jensen O. 2010. Rhythmic pulsing: linking ongoing brain activity with evoked responses. *Front Hum Neurosci* 4: 177
- Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, et al. 2008. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain stimulation* 1: 326-36
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 55: 400-09
- Murray PD, Keller A. 2011. Somatosensory response properties of excitatory and inhibitory neurons in rat motor cortex. *Journal of neurophysiology* 106: 1355-62
- Naros G, Lehnertz T, Leão MT, Ziemann U, Gharabaghi A. 2020. Brain State-dependent Gain Modulation of Corticospinal Output in the Active Motor System. *Cerebral Cortex* 30: 371-81
- Nikulin VV, Linkenkaer-Hansen K, Nolte G, Lemm S, Müller KR, et al. 2007. A novel mechanism for evoked responses in the human brain. *European Journal of Neuroscience* 25: 3146-54
- Ogata K, Nakazono H, Uehara T, Tobimatsu S. 2019. Prestimulus cortical EEG oscillations can predict the excitability of the primary motor cortex. *Brain Stimulation* 12: 1508-16
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M. 2011. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience* 2011
- Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. 2015. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* 109: 140-50
- Osipova D, Hermes D, Jensen O. 2008. Gamma power is phase-locked to posterior alpha activity. *PloS one* 3
- Pellicciari MC, Bonni S, Ponzio V, Cinnera AM, Mancini M, et al. 2018. Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients. *NeuroImage* 175: 365-78
- Penttonen M, Buzsáki G. 2003. Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus & Related Systems* 2: 145-52
- Pfurtscheller G. 1992. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83: 62-9
- Pfurtscheller G, Berghold A. 1989. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72: 250-8
- Pfurtscheller G, Stancák A, Neuper C. 1996a. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band — an electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *International Journal of Psychophysiology* 24: 39-46



- Pfurtscheller G, Stancak Jr A, Neuper C. 1996b. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International journal of psychophysiology* 24: 39-46
- Pineda JA. 2005. The functional significance of mu rhythms: Translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain Research Reviews* 50: 57-68
- Ritter P, Moosmann M, Villringer A. 2009. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum Brain Mapp* 30: 1168-87
- Romei V, Brodbeck V, Michel C, Amedi A, Pascual-Leone A, Thut G. 2008. Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex* 18: 2010-8
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, et al. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79-92
- Rossini PM, Rossi S. 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic therapeutic and research potential. *NEUROLOGY* 68: 484-88
- Rusu CV, Murakami M, Ziemann U, Triesch J. 2014. A Model of TMS-induced I-waves in Motor Cortex. *Brain Stimulation* 7: 401-14
- Sauseng P, Klimesch W, Gerloff C, Hummel FC. 2009. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia* 47: 284-8
- Schalk G. 2015. A general framework for dynamic cortical function: the function-through-biased-oscillations (FBO) hypothesis. *Front Hum Neurosci* 9: 352
- Schaworonkow N, Caldana Gordon P, Belardinelli P, Ziemann U, Bergmann TO, Zrenner C. 2018a. mu-Rhythm Extracted With Personalized EEG Filters Correlates With Corticospinal Excitability in Real-Time Phase-Triggered EEG-TMS. *Front Neurosci* 12: 954
- Schaworonkow N, Caldana Gordon P, Belardinelli P, Ziemann U, Bergmann TO, Zrenner C. 2018b.  $\mu$ -Rhythm Extracted With Personalized EEG Filters Correlates With Corticospinal Excitability in Real-Time Phase-Triggered EEG-TMS. *Frontiers in Neuroscience* 12
- Schaworonkow N, Triesch J. 2018. Ongoing brain rhythms shape I-wave properties in a computational model. *Brain Stimul* 11: 828-38
- Schaworonkow N, Triesch J, Ziemann U, Zrenner C. 2019. EEG-triggered TMS reveals stronger brain state-dependent modulation of motor evoked potentials at weaker stimulation intensities. *Brain Stimulation* 12: 110-18
- Schulz R, Gerloff C, Hummel FC. 2013. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology* 64: 579-87
- Sherman MA, Lee S, Law R, Haegens S, Thorn CA, et al. 2016. Neural mechanisms of transient neocortical beta rhythms: Converging evidence from humans, computational modeling, monkeys, and mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113: E4885-E94
- Siebner HR, Ziemann U. 2007. *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer-Verlag.
- Stefanou MI, Desideri D, Belardinelli P, Zrenner C, Ziemann U. 2018. Phase Synchronicity of mu-Rhythm Determines Efficacy of Interhemispheric Communication Between Human Motor Cortices. *J Neurosci* 38: 10525-34

- Steriade M. 2000. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101: 243-76
- Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Da Silva FL, Mesulam M-M. 1990. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 76: 481-508
- Stolk A, Brinkman L, Vansteensel MJ, Aarnoutse E, Leijten FSS, et al. 2019. Electroencephalographic dissociation of alpha and beta rhythmic activity in the human sensorimotor system. *eLife* 8: e48065
- Thielscher A, Opitz A, Windhoff M. 2011. Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 54: 234-43
- Thies M, Zrenner C, Ziemann U, Bergmann TO. 2018. Sensorimotor mu-alpha power is positively related to corticospinal excitability. *Brain Stimulation* 11: 1119-22
- Thut G, Bergmann TO, Fröhlich F, Soekadar SR, Brittain JS, et al. 2017. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper. *Clin Neurophysiol* 128: 843-57
- Tremblay S, Rogasch NC, Premoli I, Blumberger DM, Casarotto S, et al. 2019. Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clinical Neurophysiology* 130: 802-44
- Triesch J, Zrenner C, Ziemann U. 2015. Modeling TMS-induced I-waves in human motor cortex. *Prog Brain Res* 222: 105-24
- van Dijk H, Schoffelen JM, Oostenveld R, Jensen O. 2008. Prestimulus oscillatory activity in the alpha band predicts visual discrimination ability. *J Neurosci* 28: 1816-23
- Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. 2015. Inter-pulse interval affects the size of single-pulse TMS-induced motor evoked potentials: a reliability study. *Basic and clinical neuroscience* 6: 44
- Voytek B, Canolty RT, Shestyuk A, Crone N, Parvizi J, Knight RT. 2010. Shifts in gamma phase–amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Frontiers in human neuroscience* 4: 191
- Ward LM. 2003. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 7: 553-9
- Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. 2015. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front Hum Neurosci* 9: 265
- West TO, Berthouze L, Halliday DM, Litvak V, Sharott A, et al. 2018. Propagation of beta/gamma rhythms in the cortico-basal ganglia circuits of the parkinsonian rat. *Journal of Neurophysiology* 119: 1608-28
- Wöstmann M, Waschke L, Obleser J. 2019. Prestimulus neural alpha power predicts confidence in discriminating identical auditory stimuli. *Eur J Neurosci* 49: 94-105
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff B, Paulus W. 1996. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 40: 367-78
- Zrenner B, Zrenner C, Gordon PC, Belardinelli P, McDermott EJ, et al. 2020. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 13: 197-205

- Zrenner C, Belardinelli P, Muller-Dahlhaus F, Ziemann U. 2016. Closed-Loop Neuroscience and Non-Invasive Brain Stimulation: A Tale of Two Loops. *Front Cell Neurosci* 10: 92
- Zrenner C, Desideri D, Belardinelli P, Ziemann U. 2018. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. *Brain Stimul* 11: 374-89
- Zrenner C, Ziemann U. 2015. [Therapeutic applications of closed-loop brain stimulation : Success and expectations]. *Nervenarzt* 86: 1523-7
- Zschocke S, Hansen H-C. 2012. Grundlagen der digitalen EEG-Verarbeitung. Frequenzanalyse des EEG In *Klinische Elektroenzephalographie*, ed. S Zschocke, H-C Hansen, pp. 435-53. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg