

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen

**Eine explorative Studie zur Untersuchung von Defiziten
kortikaler Plastizität mittels transkranieller
Magnetstimulation bei Patienten mit amnestischer leichter
kognitiver Beeinträchtigung und Patienten mit Demenz vom
Alzheimer-Typ im Vergleich zu gesunden Probanden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

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

vorgelegt von

Meder, Adam

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Siegel

Tag der Disputation 04.02.2022

Für meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1. Demenz und Alzheimer Krankheit.....	11
1.1.1. Allgemeines.....	11
1.1.2. Epidemiologie.....	12
1.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie.....	13
1.1.4. Diagnostik.....	17
1.1.5. Therapie.....	20
1.2. Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI).....	22
1.3. Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	24
1.4. Elektroenzephalographie (EEG).....	26
1.5. Kombination TMS-EEG.....	28
1.6. Gepaarte assoziative Stimulation (PAS).....	32
1.7. Hypothesen und Ziele.....	35
2. Material und Methoden	38
2.1. Probanden.....	38
2.2. Experimentelles Design und Versuchsablauf.....	41
2.3. Datenaufzeichnung.....	44
2.3.1. TMS-EMG.....	44
2.3.2. TMS-EEG.....	45
2.4. Datenanalyse.....	46
2.4.1. EMG-Datenanalyse und Statistik.....	46
2.4.2. EEG-Datenanalyse und Statistik.....	48

3. Ergebnisse	51
3.1. EMG-Ergebnisse.....	51
3.1.1. Baseline RMT, SI1mV und MEP-Amplitude	51
3.1.2. PAS _{LTP} -induzierte Plastizität	53
3.1.3. Test-Retest-Reliabilität.....	55
3.1.4. Korrelation von demographischen, neuropsychologischen und CSF-Daten mit TMS-Parametern	57
3.2. EEG-Ergebnisse	57
3.2.1. TEPs vor und nach PAS _{LTP} -Intervention innerhalb der Gruppen	59
3.2.2. TEPs nach der PAS _{LTP} -Intervention zwischen den Gruppen	60
3.2.3. Globale mittlere Feldstärke (GMFP).....	61
4. Diskussion	62
4.1. Diskussion der Ergebnisse.....	62
4.1.1. Diskussion der EMG-Ergebnisse	62
4.1.1.1. Kein Nachweis von PAS _{LTP} -induzierter Plastizität bei HC	62
4.1.1.2. Schlechte Test-Retest-Reliabilität in allen Gruppen	63
4.1.1.3. Kein Nachweis beeinträchtigter PAS _{LTP} -induzierter Plastizität bei AD und aMCI im Vergleich zu HC	63
4.1.1.4. Höhere motor-kortikale Erregbarkeit in aMCI im Vergleich zu HC	64
4.1.1.5. Exzellente Test-Retest-Reliabilität von RMT und SI1mV in allen Gruppen	66
4.1.2. Diskussion der EEG-Ergebnisse	66
4.2. Diskussion der Methodik und Limitationen	68
4.2.1. Einfluss des ISI	68
4.2.2. Probandenauswahl	69
4.2.3. Verbesserung der TMS-Applikation	70

4.2.4. Verbesserung der EEG-Ableitung	71
4.2.5. Einfluss des Stimulationsortes	72
4.2.6. Alternativen zu PAS	73
4.3. Ausblick	74
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	78
7. Erklärungen zum Eigenanteil	104
8. Veröffentlichungen	105
9. Danksagung	106

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AD	Alzheimer-Demenz
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
AP	Aktionspotential
APB	Musculus abductor pollicis brevis
APP	Amyloid-Precursor-Protein (Amyloid-Vorläuferprotein)
BACE	β -site of APP cleaving enzyme (Beta-Sekretase)
BL	Baseline
CDR	Klinische Einschätzung des Schweregrades einer Demenz (Clinical Dementia Rating)
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CSF	Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid)
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex (dorsolateral prefrontal cortex)
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GMFP	Globale mittlere Feldstärke (global mean field power)
HC	Gesunde Kontrollprobanden (healthy controls)
ICA	Unabhängige Komponentenanalyse (independent component analysis)
I-O-Curve	Input-output-curve
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
ITI	Intertrial-Intervall
LTD	Langzeit-Depression (long-term depression)
LTP	Langzeit-Potenzierung (long-term potentiation)
M1	primär-motorischer Kortex

MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment); amnestische MCI (aMCI), nicht-amnestische MCI (naMCI)
MEP	motorisch evoziertes Potential (motor evoked potential)
MMSE	Mini-Mental-Status-Test (mini mental state examination)
MOCA	Montreal Cognitive Assessment Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MSO	maximal stimulator output
NFT	Neurofibrilläre Tangles
NIA-AA	National Institute on Aging/ Alzheimer's Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAS	gepaarte assoziative Stimulation (paired associative stimulation)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	periphere Nervenstimulation
PSEN	Presenilin-Gen
p-tau	phosphoryliertes Tau-Protein
RMT	motorische Ruheschwelle (resting motor threshold)
rTMS	repetitive TMS
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
SICI	Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (short-interval intracortical inhibition)
SI1mV	TMS-Stimulationsintensität, die ein MEP mit einer Amplitude von 1mV generiert
STDP	Spike-timing dependent plasticity
TBS	Theta-Burst-Stimulation
TEP	TMS-evoziertes EEG-Potential
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TOI	Interessens-Zeitfenster (time of interest)
t-tau	Gesamt Tau-Protein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Demenzformen.	12
Abbildung 2: Prognostizierte Entwicklung der weltweiten Anzahl an AD-Patienten.....	13
Abbildung 3: Histopathologische Merkmale der AD.....	14
Abbildung 4: Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese von Hardy und Higgins (1992).	15
Abbildung 5: Spaltung von APP durch die verschiedenen Sekretasen.	16
Abbildung 6: Kombination aus MRT und Florbetapir-PET.	19
Abbildung 7: Wirkort der BACE-Inhibitoren bzw. der Immuntherapie.....	21
Abbildung 8: Übergang vom physiologischen Altern zur manifesten Demenz im zeitlichen Verlauf.....	22
Abbildung 9: Diagnostischer Algorithmus für amnestische und nicht-amnestische leichte kognitive Beeinträchtigung	23
Abbildung 10: Modell der TMS am menschlichen Gehirn.	25
Abbildung 11: Prinzipien der EEG-Messung.	28
Abbildung 12: TEP über dem primär-motorischen Kortex.....	31
Abbildung 13: Experimenteller Aufbau.	34
Abbildung 14: Versuchsablauf.....	44
Abbildung 15: Verwendete Geräte	45
Abbildung 16: TME-EEG Messung.....	46
Abbildung 17: Box-Plots der RMT in Visite 3 (A) und Visite 4 (B) und SI1mV in Visite 3 (C) und Visite 4 (D) der drei Probandengruppen.....	52
Abbildung 18: PAS _{LTP} -induzierte Plastizität in Visite 3 (A) und Visite 4 (B).	54
Abbildung 19: Korrelationsdiagramme der Test-Retest-Reliabilität.....	56
Abbildung 20: TMS-evozierte Potentiale vor und nach PAS	58
Abbildung 21: TEPs nach PAS im Vergleich zu vor PAS über Visiten 3 und 4 gepoolt.....	59
Abbildung 22: Vergleich der Post-PAS-TEPs gepoolt über beide Visiten 3 und 4 zwischen den jeweiligen Gruppen (HC, aMCI, AD)	60
Abbildung 23: GMFP Kurven vor und nach PAS-Intervention.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenverteilung der jeweiligen Kohorten mit demographischen und klinischen Charakteristika.....	38
Tabelle 2: Spezifische Einschlusskriterien der jeweiligen Probandengruppen .	41
Tabelle 3: Studienübersicht.....	42
Tabelle 4: Baseline TMS-Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit.....	51
Tabelle 5: PAS _{LTP} -induzierte kortikospinale Exzitabilität.....	53
Tabelle 6: Cronbachs Alpha zur Messung der Test-Retest-Reliabilität zwischen den Visiten 3 und 4	55

1. Einleitung

1.1. Demenz und Alzheimer Krankheit

1.1.1. Allgemeines

Der Begriff Demenz findet seinen etymologischen Ursprung im lateinischen Wort *dementia* und bedeutet wörtlich übersetzt „ohne Verstand, ohne Denkkraft“. Nach der ICD-10 Klassifikation (Internationale Klassifikation von Krankheiten in der 10. Version) wird die Demenz als ein Syndrom der Störung von höheren kortikalen Funktionen als Folge einer chronischen oder fortschreitenden Erkrankung des Gehirns über mindestens sechs Monate bezeichnet. Hierzu gehören Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen ohne Störung des Bewusstseins. Eine demenzielle Entwicklung zeichnet sich somit durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und insbesondere von Alltagskompetenzen aus, die zuletzt zu vollständiger Abhängigkeit führen kann.

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist mit einem Anteil von etwa 70 % (Abb. 1) die häufigste Demenzform (Prince et al., 2013; Qiu et al., 2007). Weitere Formen sind die vaskuläre Demenz mit 20 %, die Lewy-Körper-Demenz mit 5 % und die frontotemporale Demenz mit ebenfalls 5 % (Cunningham et al., 2015). AD ist eine primär neurodegenerative Erkrankung mit meist schleichendem Beginn und langsamer aber stetiger Progredienz über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Es gilt hierbei die Unterscheidung von Alzheimer mit frühem Beginn vor dem 65. Lebensjahr, raschem Verlauf und vielfältigen Störungen der höheren kortikalen Funktionen sowie mit spätem Beginn nach dem 65. Lebensjahr, langsamer Progredienz und Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal. Eine Differenzierung zwischen frühem und spätem Beginn ist anhand neurobiologischer und klinischer Charakteristik nicht mit letzter Sicherheit zu führen. Ein prinzipieller Unterschied in der Pathophysiologie, Diagnostik oder Therapie ist bisher nicht bekannt.

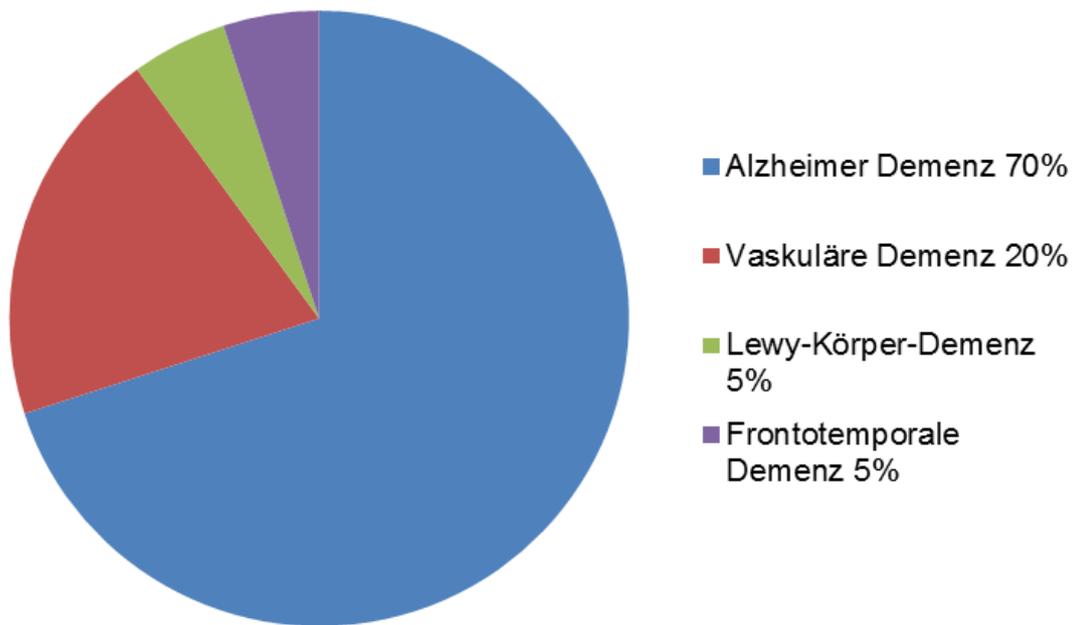


Abbildung 1: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Demenzformen

AD (blau) ist die häufigste Demenzform, gefolgt von der vaskulären Demenz (rot), der Lewy-Körper-Demenz (grün) und der frontotemporalen Demenz (lila); aus den Daten von Qiu et al. (2007) und Cunningham et al. (2015).

1.1.2. Epidemiologie

Die globale Prävalenz von Demenzkranken betrug im Jahr 2018 etwa 44 Millionen mit einer stark steigenden Tendenz (Abb. 2). Es wird angenommen, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 verdreifacht haben wird (Lane et al., 2018). Die Demenzen gelten in den entwickelten Ländern als vierthäufigste Todesursache nach Herz-Kreislaufkrankungen, malignen Tumoren und zerebrovaskulären Erkrankungen (Ziegler & Doblhammer, 2009).

Aus gesundheitsökonomischer Sicht besteht bei Demenzpatienten oft ein immenser Pflegebedarf, daher stellen sie eine kostenintensive geriatrische Krankheitsgruppe dar (Bickel, 2001). Die verursachten Kosten wurden im Jahr 2015 weltweit auf ca. 818 Milliarden US-Dollar geschätzt (Jia et al., 2018). Schätzungen zufolge wird sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf ca. 7,4 Billionen US-Dollar erhöhen. Daher kommen durch den immer größer werdenden Anteil

an Betroffenen auch enorme ökonomische Belastungen auf die jeweiligen Länder zu. Treffend dazu haben Holtzman et al. (2011) AD als die „Herausforderung des [...] Jahrhunderts“ bezeichnet.

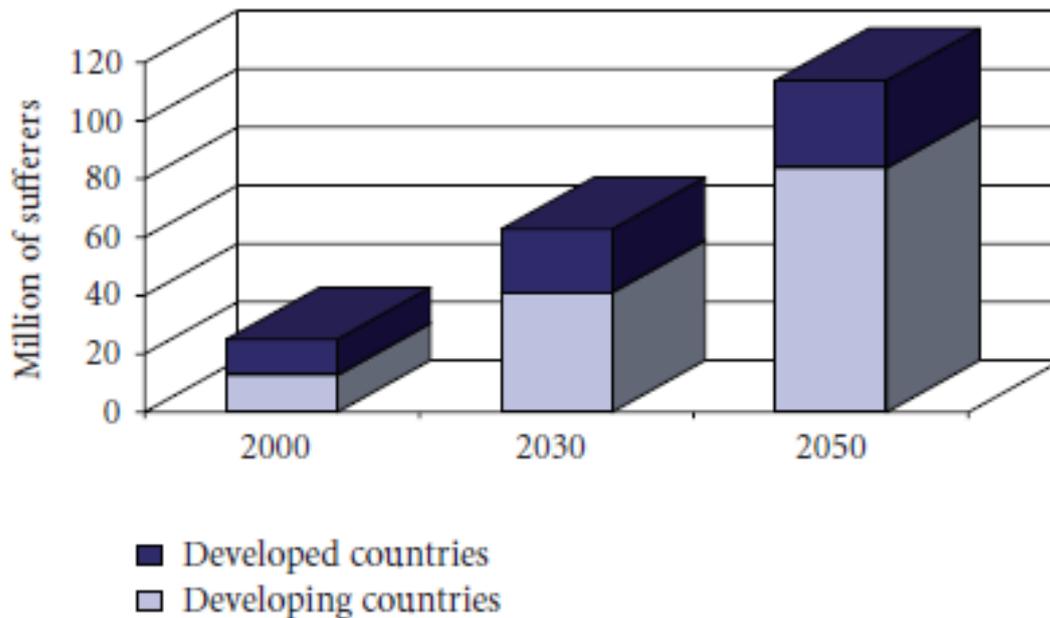


Abbildung 2: Prognostizierte Entwicklung der weltweiten Anzahl an AD-Patienten

Dargestellt ist der prognostizierte Anstieg der Anzahl der Patienten mit AD in den Industrie- und Entwicklungsländern. Bis zum Jahr 2050 soll die Zahl auf bis zu 120 Millionen weltweit steigen; aus Vialatte et al. (2011).

1.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie

Der Namensgeber der Krankheit Alois Alzheimer (1864-1915) beschrieb erstmals 1907 in einem Fallbericht die Symptome und die mikro- und makropathologischen Veränderungen der Erkrankung: rapider Gedächtnisverlust, makroskopisch sichtbare Hirnatrophie sowie das mikroskopische Auftreten von Neurofibrillen, Plaques und der Verlust von Neuronen (Alzheimer, 1907).

Senile Amyloid-Plaques sind extrazelluläre Ablagerungen von Beta-Amyloid, die zusammen mit intrazellulären neurofibrillären Bündeln (engl. neurofibrillary

tangles, NFT) im Rahmen des normalen Alterungsprozesses auftreten (Friedrich et al., 2010). Bei AD treten diese Ablagerungen jedoch in erhöhtem Maße auf und tragen zur Krankheitsentstehung bei (Abb. 3).

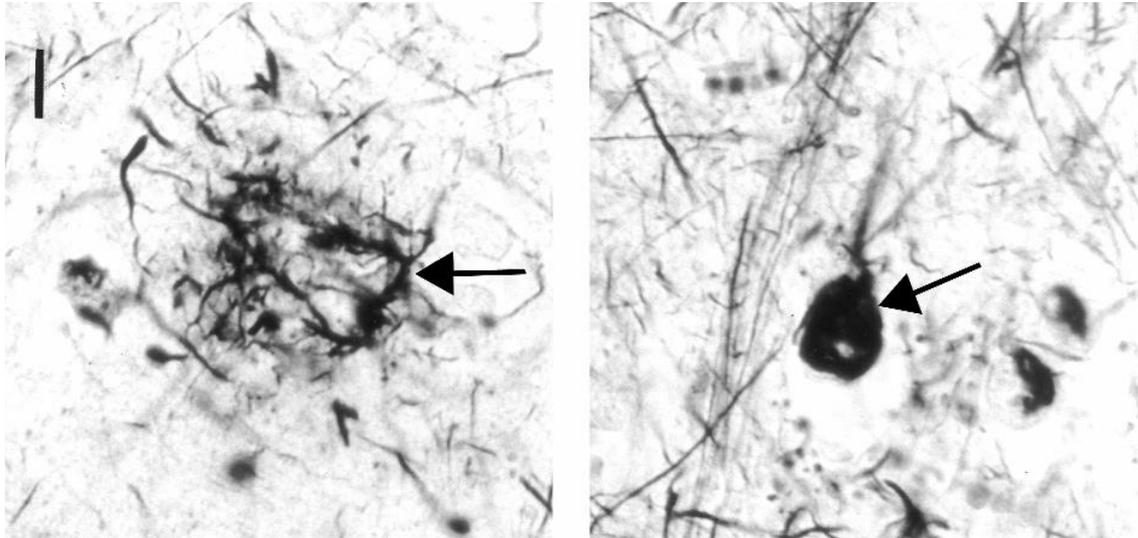


Abbildung 3: Histopathologische Merkmale der AD

Links: Neurofibrilläre Tangles (NFT), rechts: Amyloid-Plaques (modifizierte Silberfärbung nach Bielschowsky); aus Armstrong (2006).

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese (Abb. 4) von Hardy und Higgins (1992) beschrieb erstmals den Zusammenhang zwischen der Entstehung der Plaques und NFTs und dem folgenden Zelluntergang. Ausgangspunkt und zentrales Element bei dieser Kaskade ist das Amyloid-Precursor-Protein (APP). APP ist ein transmembranäres Protein, das ubiquitär exprimiert und von α -, β - und γ -Sekretasen sowie Lysosomen prozessiert wird (Abb. 4 und 5). Beim Abbau über den endosomal-lysosomalen Weg und durch Prozessierung durch die β - und γ -Sekretasen entstehen toxische Amyloid- β -Proteine, welche sich als typische Plaques ablagern und die Bildung von NFT induzieren (Hardy & Selkoe, 2002). NFTs sind hyperphosphorylierte Tau-Proteine, die ihre physiologische Funktion der Mikrotubuli-Stabilisierung verloren haben und die neuronalen Funktionen der Neuronen beeinträchtigen (Brion, 1998). Die Hypothese postuliert, dass die Amyloid-Proteine und NFTs zum Zelluntergang führen bzw. die synaptische Funktion zwischen Neuronen beeinträchtigen (Patterson et al., 2008). Durch Überexpression oder veränderten Metabolismus von APP infolge genetischer Mutationen kommt es zur exzessiven Produktion der Amyloid- β -Proteine, welche

zu Oligomere akkumulieren und somit zur Neurotoxizität beitragen (Mucke & Selkoe, 2012; Patterson et al., 2008). Eine exzessive Überstimulation von glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Kanälen ist ebenfalls eine Folge des erhöhten extrazellulären Amyloid- β und führt zur Exzitotoxizität, indem es zu einem erhöhten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die postsynaptischen Neurone kommt (Wang & Reddy, 2017). Die pathologisch erhöhten Ca^{2+} -Spiegel führen zu einem allmählichen Verlust der synaptischen Funktion und letztendlich zum Zelluntergang. Der Verlust der Synapsen stellt eine kritische pathophysiologische Etappe der Erkrankung dar und dient als pathologisches Korrelat zunehmender kognitiver Beeinträchtigung (Bastin et al., 2020; DeKosky & Scheff, 1990; Scheff et al., 2007; Terry et al., 1991). Letzten Endes führt die Degeneration dieser synaptischen Endigungen und die synaptische Dysfunktion zum neuronalen Zellverlust und Untergang neuronaler Netzwerke (Davies et al., 1987; Koffie et al., 2011). Diese degenerativen Prozesse finden v.a. im Hippocampus und Neokortex statt (Braak & Braak, 1990; Scheff et al., 2006).

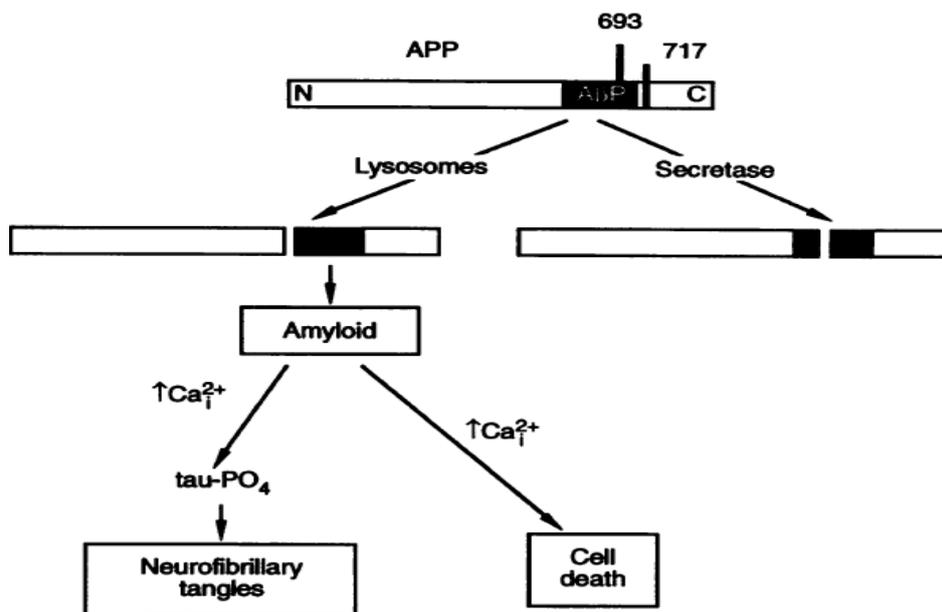


Abbildung 4: Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese von Hardy und Higgins (1992)

Die Prozessierung des APP erfolgt über zwei Wege: 1. (linker Weg) Spaltung über den endosomal-lysosomalen Weg. Es entstehen toxische Amyloid- β -Proteine, die ausfallen und die Bildung von NFTs induzieren, sowie zum Zelluntergang führen; 2. (rechter Weg) Spaltung des Amyloid- β -Proteins mittels Sekretasen. Hierbei entstehen Peptide, die nicht ausfallen und keine toxischen Amyloid- β -Proteine bilden; aus Hardy und Higgins (1992).

Nachgewiesene Mutationen im APP-Gen auf dem Chromosom 21 führen zur Inhibierung der α -Sekretasen und in der Konsequenz kommt es zu einem verstärkten Abbau über den β -Sekretase-Weg (Goate et al., 1991; Patterson et al., 2008). Bekannte Gene, die im Zusammenhang mit AD stehen, sind die Präsenilin-Gene 1 und 2 (PSEN-1 und PSEN-2) auf Chromosom 1 und 14 (Dubois et al., 2014). Mutationen dieser Gene verursachen die frühe Form von AD mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr und sind autosomal dominant vererbbar. PSEN-1 und PSEN-2 kodieren für Proteine, die Bestandteile des γ -Sekretase-Komplexes sind. Die Mutationen dieser Gene erhöhen die Aktivität der γ -Sekretasen und in der Folge entstehen mehr Amyloid- β -Proteine (Patterson et al., 2008). Eine Mutation im Apolipoprotein E (ApoE) auf dem Allel $\epsilon 4$ erhöht das Risiko für die Entwicklung einer AD (Blennow et al., 2006; Hsiung & Sadovnick, 2007). ApoE ist beteiligt am Cholesterintransport und der Amyloid- β -Bildung. Der genaue Mechanismus ist allerdings abschließend noch nicht geklärt (Blennow et al., 2006).

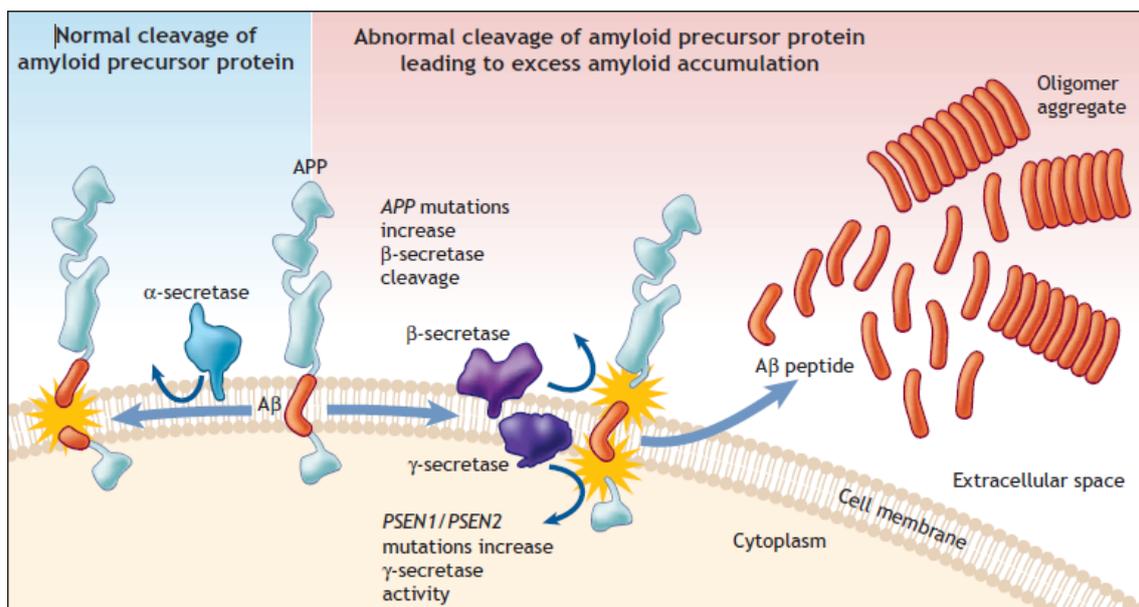


Abbildung 5: Spaltung von APP durch die verschiedenen Sekretasen

Mutationen im APP-Gen sowie im PSEN-1 und PSEN-2 Gen bewirken eine exzessive Amyloid- β -Produktion, welche schließlich zum Zelluntergang führt; aus Patterson et al. (2008).

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von AD sind hohes Alter, zerebrovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, metabolisches Syndrom, traumatische Hirnverletzungen sowie

Trisomie 21 (Rasmusson et al., 1995; Reitz & Mayeux, 2014). In anderen Studien wiederum wurden auch protektive Faktoren gefunden wie z.B. körperliche Betätigung und intellektuelle Aktivität bis ins hohe Alter (Laske, 2007; Reitz & Mayeux, 2014; Scalco & van Reekum, 2006).

1.1.4. Diagnostik

Eine adäquate Diagnostik ist Voraussetzung für eine frühzeitige, effektive Behandlung der Betroffenen, um in der Folge den Krankheitsverlauf zu verlangsamen. Für die Diagnosestellung müssen die Kriterien der National Institute on Aging/ Alzheimer's Association (NIA-AA) für AD vorliegen. Diese beinhalten eine Symptombdauer über mindestens sechs Monate, einen langsamen und schleichenden Beginn, Störung höherer kortikaler Funktionen wie z.B. Gedächtnis, Denken, Sprache, Orientierung und Ausschluss eines Delirs (McKhann et al., 1984; McKhann et al., 2011).

Geeignete und einfache neuropsychologische Untersuchungen zur Einschätzung einer kognitiven Störung sind der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) nach Folstein et al. (1975), der DemTect (Kalbe et al., 2004), der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) (Ihl et al., 2000) und der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). Der Uhrentest kann je nach Kombination mit anderen Kurztests die diagnostische Aussagekraft erhöhen, ist aber als alleinstehender Test zur Untersuchung der Kognition nicht geeignet (Cullen et al., 2007). Für die weitere Behandlung und Betreuung ist es wichtig den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen. Beispielsweise würde dies anhand des MMSE bedeuten: unter 10 Punkten schwere, bis 19 Punkte moderate und über 20 bis 26 Punkten leichte AD. Allerdings ist zu beachten, dass die Grenzen zwischen den Schweregraden im individuellen Fall lediglich als Orientierungshilfe dienen.

Darüber hinaus gibt es umfangreichere neuropsychologische Untersuchungen. Diese sind als standardisierte Interviews für die klinische Diagnostik und Differentialdiagnostik entwickelt worden. Hierzu zählen der Test des amerikanischen Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

(CERAD) (Fillenbaum et al., 2008; Morris et al., 1989) und die Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (Hughes et al., 1982; Morris, 1993). Aufgrund der hohen Prävalenz affektiver Störungen im Alter ist die sogenannte Pseudodemenz bei Depression eine wichtige Differentialdiagnose zur AD. Zur besseren Abgrenzung kann zum Beispiel die Geriatriische Depressionsskala (GDS) eingesetzt werden (Chi et al., 2015; Yesavage et al., 1982).

Eine umfassende Labordiagnostik dient zum Ausschluss sekundärer Ursachen wie Endokrinopathien, Vitaminmangelkrankungen, metabolische Enzephalopathien und chronische Infektionskrankheiten. Die Basisparameter umfassen hierbei ein großes Blutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Nüchtern-Blutzucker, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Triiodthyronin (T3), Thyroxin (T4), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder C-reaktives Protein (CRP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12 und Folsäure.

Die Diagnostik von Liquor cerebrospinalis (CSF), inklusive Bestimmung der sogenannten Demenzmarker, ist zur Diagnosestellung nicht obligat, kann aber in unklaren Fällen und zum Ausschluss entzündlicher und immunvermittelter Demenzformen hilfreich sein. Bei Patienten mit AD zeigen sich in der CSF-Diagnostik erniedrigte Amyloid- β -1-42 Werte zusammen mit erhöhten Gesamt-Tau-Protein-Werten (t-tau) und/oder erhöhten Phospho-Tau-Protein-Werten (p-tau). Die kombinierte Bestimmung ist der nur eines Parameters überlegen (Frankfort et al., 2008; Sunderland et al., 2003). Erniedrigte Amyloid- β -Werte entstehen durch Aggregation und Ablagerung der Oligomere, wodurch weniger Amyloid- β in den Liquor diffundieren kann (Blennow et al., 2012; Pawlowski et al., 2017).

Die Diagnose der AD erfolgt klinisch. Eine zerebrale Bildgebung sollte beim Vorliegen bestimmter Symptomkonstellationen zum Ausschluss einer sekundären Demenzursache eingesetzt werden, unter anderem bei Verdacht auf vaskuläre Demenz oder eines Normaldruckhydrozephalus. In der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) bei AD zeigt sich häufig eine Hirnatrophie anhand erweiterter Liquorräume und vergrößerter Rindenfurchenzeichnung.

Besonders ausgeprägt ist die Atrophie im Temporallappen und Hippocampus. In der Amyloid-Positronen-Emissionen-Tomographie (Amyloid-PET) kann man Amyloid-Ablagerungen im Gehirn mittels Florbetapir nachweisen (Clark et al., 2012; Clark et al., 2011). Radioaktiv-markiertes Florbetapir bindet sich an Amyloid-Beta-Proteine und kann mithilfe der PET sichtbar gemacht werden (Abb. 6). Das Amyloid-PET kann das Vorliegen von zerebralem Amyloid ausschließen, was zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zur Demenz wichtig ist. Allerdings liegt auch bei fortschreitendem Alter zunehmend zerebrales Amyloid vor, von 0% bei gesunden Personen bis 60 Jahre auf fast 50 % bei gesunden Personen über dem 85. Lebensjahr (Jack et al., 2014). Daher kann mit einer alleinigen Amyloid-PET-Untersuchung keine definitive Diagnose gestellt werden. Aktuelle Studien untersuchen, ob der positive Amyloid-Nachweis bei älteren kognitiv gesunden Personen ein Hinweis auf eine präsymptomatische Alzheimer-Erkrankung ist. Bei der AD mit frühem Beginn ist ein positiver Amyloid-Nachweis im Amyloid-PET beweisend für das Vorliegen der Krankheit.

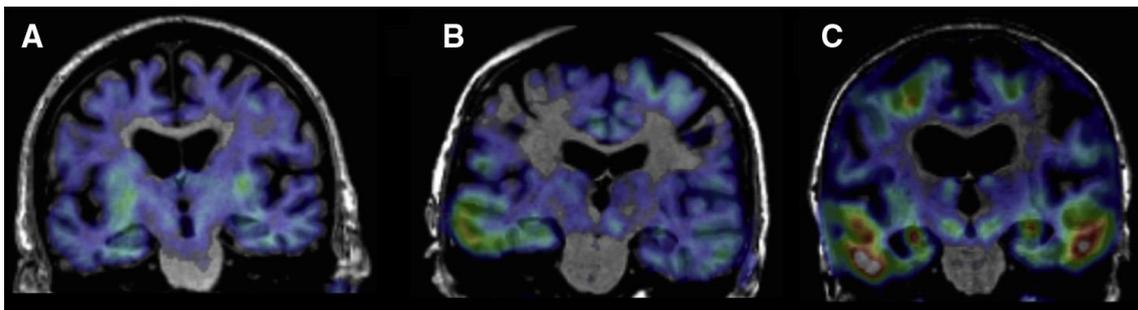


Abbildung 6: Kombination aus MRT und Florbetapir-PET

A: Gesunder Kontrollproband. B: Gesunder Kontrollproband mit Amyloid-Nachweis im Temporallappen. C: Patient mit AD zeigt ausgeprägte Amyloid-Ablagerungen im Temporal- und Parietallappen; aus Jagust et al. (2015).

Die Erforschung neurophysiologischer und bildgebender Biomarker ist wichtig, um AD Patienten bereits frühzeitig zu identifizieren. In noch milden Stadien ist mit der höchsten Wirksamkeit neuer krankheitsmodulierender Therapien zu rechnen.

1.1.5. Therapie

Zur symptomatischen Therapie des Erinnerungs- und Denkvermögens stehen Medikamente zur Verfügung, deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf jedoch gering ist. Eine kausale Therapie gibt es bislang nicht. (Briggs et al., 2016). Biochemisch ist bei AD ein Mangel an dem Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) und ein Verlust cholinergischer Neuronen nachweisbar (Davies & Maloney, 1976). Daher besteht der Therapieansatz in der Gabe von Acetylcholinesterase (AChE)-Inhibitoren (Birks, 2006). Die Präparate Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer AD zugelassen. Winblad et al. (2006) konnten zeigen, dass eine frühzeitige Behandlung mit Donepezil einen positiven Effekt auf den Verlauf der Krankheit haben kann. Diese Medikation sollte möglichst aufrechterhalten werden, da es nach Absetzen von Donepezil trotz langer Vorbehandlung zu einer signifikanten Verschlechterung der Kognition kommen kann (Howard et al., 2012). Ein weiteres zugelassenes Medikament ist Memantin, ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist, der zur Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen ist. Der Wirkmechanismus beruht auf der Annahme, dass die Überstimulation von NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle im Neuronen-Verlust bei der AD spielt (Stuart, 2005; Wang & Reddy, 2017). Es wirkt sich positiv auf die Kognition, Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck aus (McShane et al., 2006). Eine Add-on-Behandlung zu einer bestehenden Therapie mit Donepezil bei klinischer Verschlechterung von schwerem Alzheimer kann erwogen werden, es gibt allerdings keine Belege für eine Überlegenheit dieser Kombination (Tariot et al., 2004).

Eine Herausforderung in der Erprobung pharmakologischer Therapien ist, dass es derzeit noch keine geeigneten Maßnahmen zur unmittelbaren und langfristigen Erfolgskontrolle und keinen Konsens bezüglich Kriterien für den Therapieerfolg gibt. Aufgrund der Progredienz der Erkrankung können Patienten trotz wirksamer und langjähriger medikamentöser Therapie das Stadium einer schweren Demenz erreichen. Es wird deshalb empfohlen in regelmäßigen Abständen klinische Untersuchungen und kognitive Tests durchzuführen. Dieser Umstand betont auch die Notwendigkeit neue Tests zu entwickeln, mit denen

man die Wirksamkeit von Medikamenten wie AChE-Inhibitoren oder NMDA-Antagonisten überprüfen kann.

In den letzten Jahren wurden neue pharmakologische Angriffspunkte untersucht (Abb. 7). Einen neuen, innovativen Therapieansatz stellen Beta-Sekretase-Inhibitoren (BACE (β -site of APP cleaving enzyme)) dar und sollen die körpereigene Produktion von Amyloid-Beta-Proteinen unterbinden. Hierzu zählt z.B. die Entwicklung von Verubecestat (Evin, 2016; Forman et al., 2019). Jedoch konnte sich die klinische Wirksamkeit vielversprechender Ansätze bislang nicht bestätigen (Egan et al., 2019). Ein weiterer Ansatz ist die Immuntherapie. Aktuell befindet sich Aducanumab, ein humaner monoklonaler Antikörper in einer großen, multizentrischen Phase-III-Studie (ENGAGE- und EMERGE-Studie) (Schneider, 2020). Dieser Antikörper soll selektiv die aggregierte Form von Amyloid-Beta-Proteinen binden und unschädlich machen (Arndt et al., 2018; Budd Haerberlein et al., 2017).

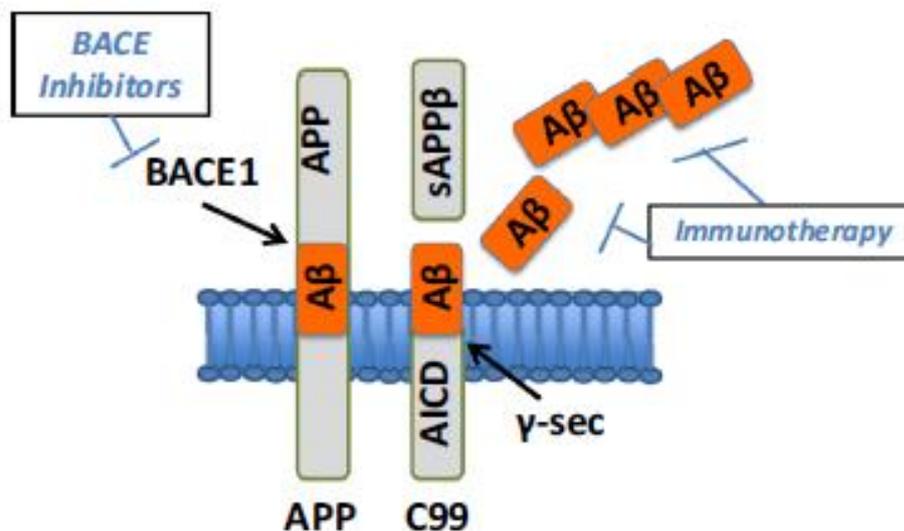


Abbildung 7: Wirkort der BACE-Inhibitoren bzw. der Immuntherapie

Beta-Sekretase-Inhibitoren (BACE-Inhibitoren) hemmen die körpereigene Produktion von Amyloid- β -Proteinen. Bei der Immuntherapie sollen Antikörper die Amyloid- β -Proteine binden und inaktivieren; aus Evin (2016).

1.2. Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI)

Der Begriff der leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) wurde erstmals von Reisberg et al. (1988) beschrieben. MCI wird als eine Übergangsphase (Abb. 8) zwischen dem physiologischen kognitiven Alterungsprozess und einer beginnenden AD definiert (DeCarli, 2003; Steenland et al., 2018).

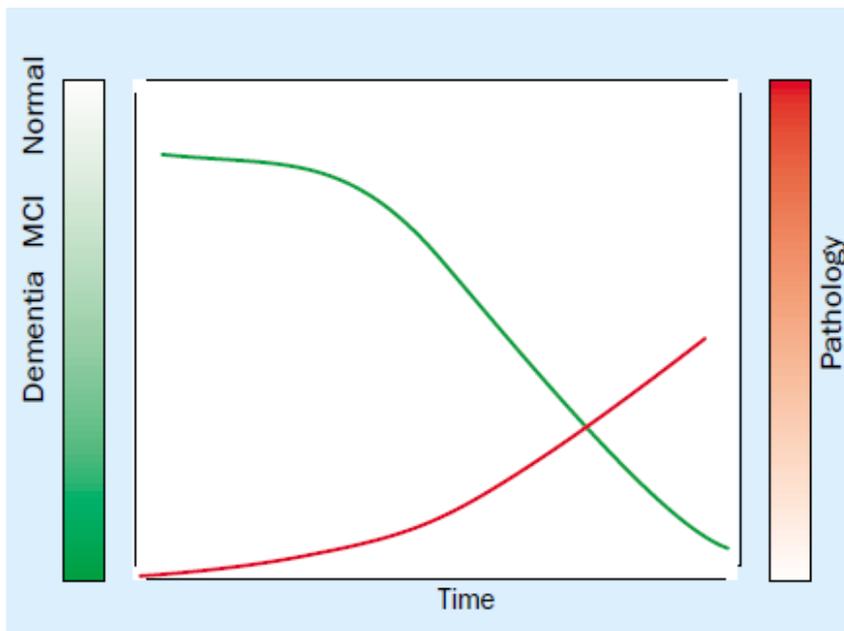


Abbildung 8: Übergang vom physiologischen Altern zur manifesten Demenz im zeitlichen Verlauf

Die grüne Linie zeigt den Übergang vom gesunden Altern über der MCI hin zur manifesten Demenz im zeitlichen Verlauf. Bereits vor dem Auftreten von Symptomen sind pathologische Merkmale (rote Linie) nachweisbar; aus DeCarli (2003).

Es werden zwei Formen der MCI unterschieden: die amnestische MCI (aMCI), bei der hauptsächlich das Gedächtnis betroffen ist und als Prodromalstadium der AD gilt (Morris et al., 2001; Petersen, 2016) und die nicht-amnestische MCI (naMCI). Die aMCI ist eine Krankheitsentität, bei der die Patienten eine subjektive kognitive Beeinträchtigung, die ungewöhnlich für ihr Alter ist, beklagen, jedoch nicht die Kriterien für eine Demenz erfüllen (Bondi et al., 2017; Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Die naMCI definiert sich durch Beeinträchtigungen in anderen Bereichen als das Gedächtnis wie z.B. Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Sprachbildung und -verständnis, visuelle/räumliche

Wahrnehmung (Tannenbaum et al., 2012) und entwickelt sich meist zu Demenz-Formen wie der Frontotemporalen Demenz und der Lewy-Body-Demenz (Csukly et al., 2016; Ferman et al., 2013; Petersen, 2011). Die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 70 und 89 Jahren beträgt bei aMCI 11,1 % und bei naMCI 4,9 % (Petersen et al., 2010). Die Diagnose wird klinisch aufgrund der vorhandenen Symptome gestellt (Abb. 9). Unterstützend können neuropsychologische Testungen (MMSE, CDR, GDS), laborchemische Biomarker (Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau) sowie zerebrale Bildgebung eingesetzt werden (Petersen, 2016).

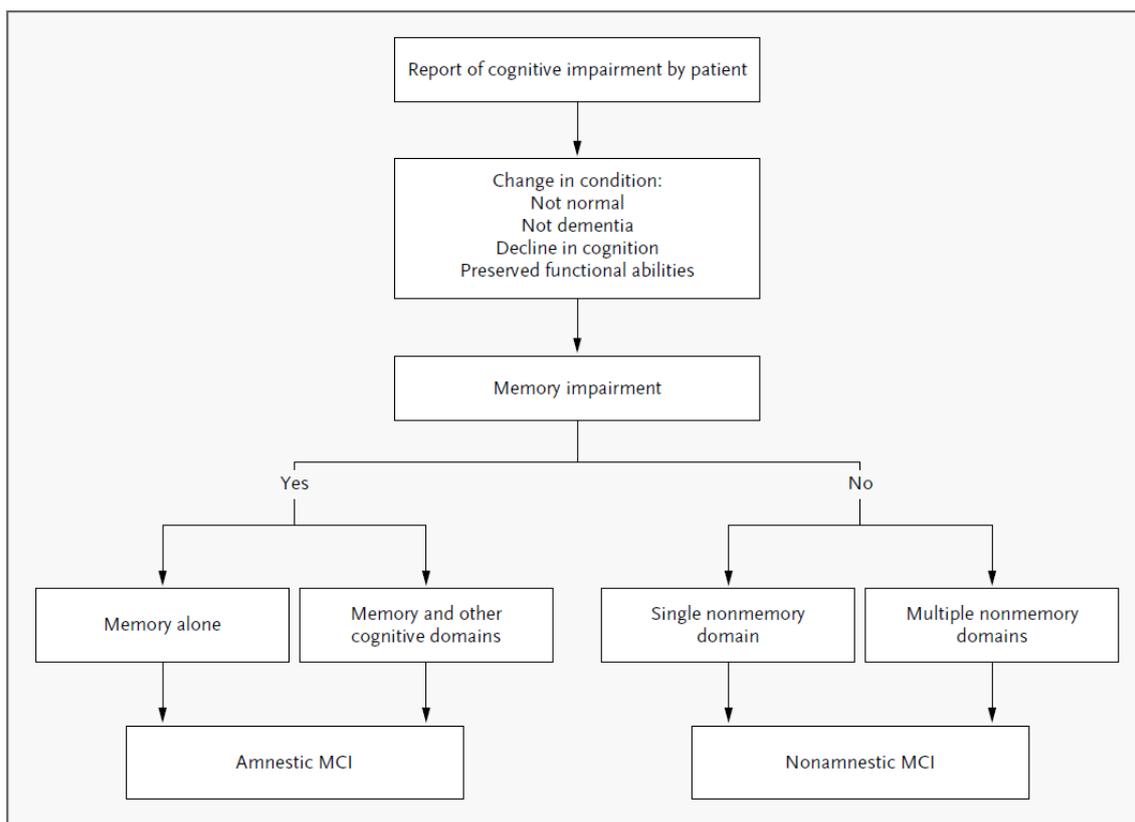


Abbildung 9: Diagnostischer Algorithmus für amnestische und nicht-amnestische leichte kognitive Beeinträchtigung

Klinik zur Diagnosestellung: (1) subjektive kognitive Beeinträchtigung, (2) ungewöhnlich für ihr jeweiliges Alter, (3) erfüllen die Kriterien einer Demenz nicht, (4) Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, (5) erhaltene funktionelle Alltagsfähigkeiten. Ist zusätzlich das Gedächtnis beeinträchtigt, wird zwischen amnestischer MCI (aMCI) und nicht-amnestischer MCI (naMCI) unterschieden; hier wird zudem noch zwischen alleiniger Beeinträchtigung und Beeinträchtigung in mehreren Bereichen unterschieden; reproduziert mit der Genehmigung von Petersen (2011), Copyright Massachusetts Medical Society.

Prädisponierende Faktoren für MCI sind Depression, Einnahme zentral-wirksamer Medikamente, neurovaskuläre Erkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen (Petersen, 2016). MCI geht wie die AD ebenfalls mit einem Verlust an Synapsen einher (Scheff et al., 2007; Scheff et al., 2006). Dieses strukturelle Korrelat des Synapsenverlustes dient als Erklärung für das Auftreten von aMCI bis hin zum Übergang in eine AD im Verlauf (Scheff et al., 2006).

Bei Menschen mit MCI sollte es das Ziel sein, die Erkrankung so früh wie möglich zu erkennen, um ein Fortschreiten und eine Progression in AD zu verhindern. Als diagnostische Mittel bieten sich hier die MMSE, der Uhrentest und die CDR an (Petersen et al., 2001). Patienten mit MCI profitieren mehr von der oben genannten medikamentösen Therapie als die Patienten mit einer manifesten AD (DeCarli, 2003). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnose der Erkrankung und Therapieeinleitung (Langa & Levine, 2014; Vega & Newhouse, 2014).

1.3. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde im Jahre 1985 von Barker et al. eingeführt und stellt eine nicht-invasive und schmerzfreie Methode dar, um den menschlichen Kortex zu erregen (Barker et al., 1985). Weiterhin ist die TMS bei entsprechender Einführung einfach durchführbar und sicher. Hinweise auf Langzeitschäden liegen nicht vor (Ilmoniemi & Kicic, 2010). Die Funktionsweise der TMS basiert auf dem Faraday'schen Induktionsgesetz von 1831: ein kurzer Strompuls durch die Reizspule induziert ein zeitveränderliches magnetisches Feld rechtwinklig zur Spule oder Leiterschleife, und dieses wiederum erzeugt einen elektrischen Stromfluss in einem weiteren Konduktor (in diesem Fall das Gehirn), welches rechtwinklig zu dem des magnetischen Feldes liegt (Groppa et al., 2012; Rothwell, 1997; Siebner & Ziemann, 2007). Das magnetische Feld kann ohne größere Schwächung den Schädelknochen passieren und im Hirngewebe einen elektrischen Fluss induzieren (Abb. 10). Bei Überschreitung einer kritischen Schwelle wird in der Folge die Membran von darunter liegenden Nervenzellen depolarisiert, spannungsabhängige Ionen-Kanäle werden geöffnet und lösen ein Aktionspotential (AP) aus (Ilmoniemi & Kicic, 2010). Wird der TMS-

Impuls über dem primär-motorischen Kortex abgegeben, kommt es durch Erregung von Neuronen zur Ausbildung von multiplen Erregungswellen im kortikospinalen Trakt (Pyramidenbahn). Im spinalen Motoneuron entstehen dadurch exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) und lösen bei Überschreiten der Reizschwelle ein AP aus, welches entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel weitergeleitet wird (Groppa et al., 2012; Siebner & Ziemann, 2007). Das entstehende motorisch-evozierte Potential (MEP) kann mittels Oberflächenelektroden über Elektromyographie (EMG) am Zielmuskel auf der kontralateralen Seite abgeleitet werden (Hallett, 2000).

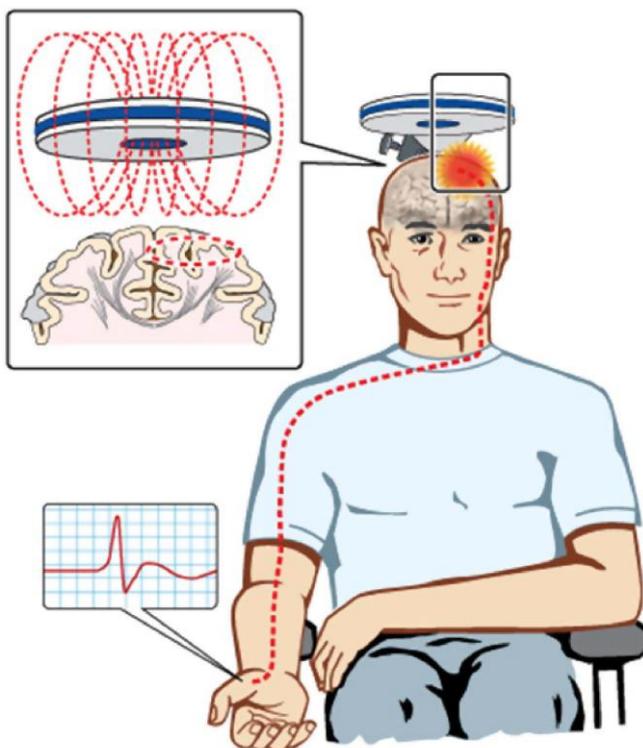


Abbildung 10: Modell der TMS am menschlichen Gehirn

Ein zeitveränderliches Magnetfeld erzeugt einen elektrischen Fluss und depolarisiert kortikale Neurone. Das entstehende AP führt über absteigende Bahnen und synaptischer Umschaltung zu einem MEP am kontralateralen Zielmuskel; aus Vucic et al. (2013).

In der Forschung wird die TMS unter anderem dazu benutzt, um verschiedene neurophysiologische Prozesse, wie z.B. Erregbarkeit, Inhibition und Plastizität des menschlichen Kortex zu untersuchen (Daskalakis et al., 2012). Auch findet sie klinische Anwendung zur Diagnostik und Behandlung unter anderem von Schizophrenie, Depression, Multiple Sklerose und chronischen

Schmerzzuständen (Fitzgerald et al., 2003; George et al., 2010; Hoffman et al., 2003; Lefaucheur et al., 2014; Rossini & Rossi, 2007).

In der heutigen Praxis verwendet man leistungsstarke Magnetstimulatoren mit einer zugehörigen achtförmigen Doppelspule, da sie direkt in der Mitte ein klar definiertes Maximum erzeugt und somit wesentlich fokaler als eine Rundspule ist (Rösler et al., 1989). Allerdings ist die Tiefenreichweite in das Gewebe begrenzt, da die Stärke des magnetischen Feldes mit der Entfernung von der Spule im Sinne einer Quadratfunktion abnimmt und somit auch das induzierte elektrische Feld kleiner wird (Groppa et al., 2012).

Die angewandte Reizstärke der Geräte wird auf einer Skala von 0 bis 100 % angegeben und bezieht sich auf das spezifische Maximum des jeweiligen Gerätetyps (MSO = maximal stimulator output). Hierdurch entstehen Unterschiede in der Vergleichbarkeit von verschiedenen Geräten und daher sollten bei Messungen immer die gleiche Spule und das gleiche Gerät verwendet werden (Siebner & Ziemann, 2007).

1.4. Elektroenzephalographie (EEG)

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine nicht-invasive Ableitung und Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns. Die Entdeckung der EEG geht auf Hans Berger 1923 zurück, der erstmals Messungen am menschlichen Gehirn vornahm (Berger, 1929). Beim EEG werden Potentialschwankungen von Nervenzellverbänden an der Kopfoberfläche mittels mehrerer Elektroden abgeleitet. Neuronen bestehen aus Zellkörper (Soma) und ihren zugehörigen Zellfortsätzen (Dendriten und Axon) und sind erregbare Zellen, die durch Aktivierung einen elektrischen Strom generieren. Die Informationsweiterleitung per Axon und Dendriten wird mittels AP vermittelt. Die Weitergabe der elektrischen Information an weitere Neuronen erfolgt via Synapsen und kann als postsynaptische Aktivitäten gemessen werden (Abb. 11). Erregende Neurotransmitter wie Glutamat oder Serotonin führen zu einer Depolarisation an der Postsynapse und erzeugen ein EPSP. Dagegen kommt es bei hemmenden Transmittern wie Glycin oder Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zu einer

Hyperpolarisation und resultiert in einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP). Als Folge dieses Stroms, welche durch die postsynaptische Potentiale generiert werden, entstehen Dipole (Lopes da Silva, 2010). Vor allem Pyramidenzellen sind an der Entstehung des EEG-Signals aufgrund ihrer langen Dendriten-Fortsätze und ihrer zur Schädeloberfläche senkrechten Lage beteiligt. Die entstehenden Dipole sind also Resultat der synaptischen Aktivität in oberflächlichen Kortexarealen. Somit repräsentiert das abgeleitete EEG die Summe der Aktivität von erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentialen, die gleichzeitig an der Oberfläche des Kortex entstehen (Kirschstein & Köhling, 2009; Lopes da Silva, 2004; Wilson & Cowan, 1972). Sie bietet eine hohe zeitliche Auflösung, allerdings eine geringe räumliche (Lopes da Silva, 2004). Heutzutage gehört die EEG in der Klinik zum Standardinstrumentarium in der neurologischen Diagnostik bei Epilepsien, Hirntumoren, Enzephalopathien und neuropsychiatrischen Krankheiten (Babiloni et al., 2011; Sponheim et al., 2000; Tot et al., 2002; Venables et al., 2009).

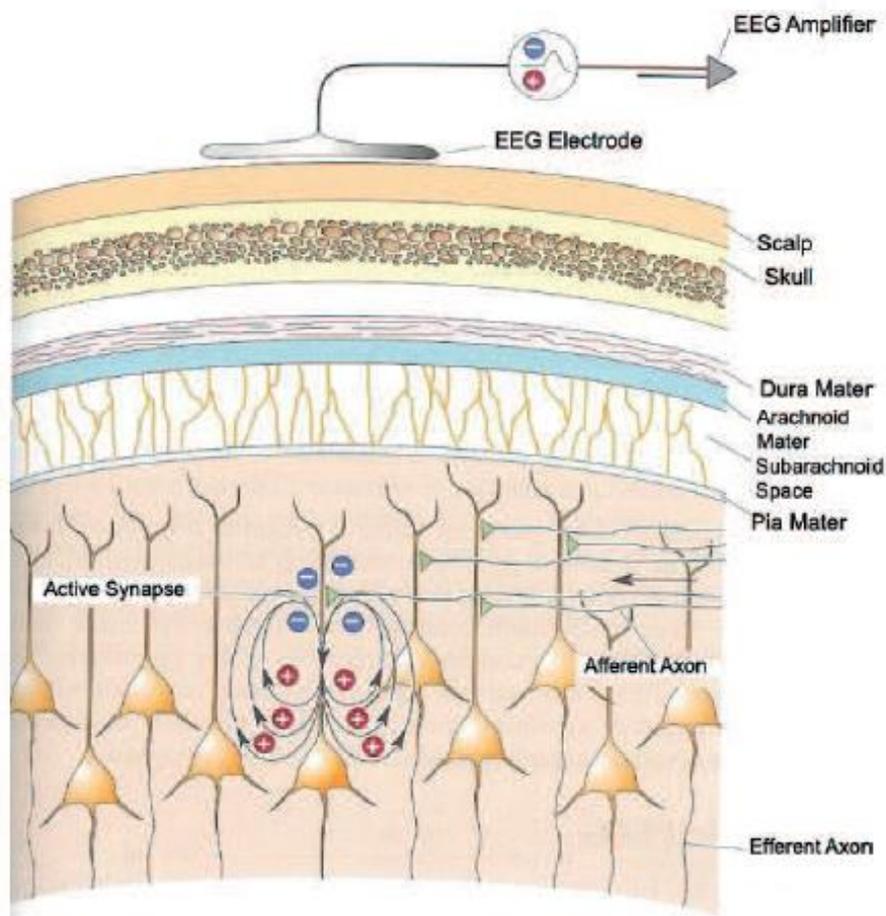


Abbildung 11: Prinzipien der EEG-Messung

Dipolentstehung durch postsynaptische Aktivität der Pyramidenzellen. Über Elektroden an der Kopfoberfläche kann diese elektrische Aktivität gemessen werden; aus Bear et al. (2020), S. 648.

1.5. Kombination TMS-EEG

Die Kombination von TMS und EEG liefert Informationen mit hoher zeitlicher Präzision über die direkte Ableitung der kortikalen Reaktivität und erlaubt die Messung von TMS-evozierten Potentialen (TEP) (Ilmoniemi & Kicic, 2010). Die bisherige konventionelle Durchführung von TMS war durch Analyse von MEPs des Zielmuskels auf den motorischen Kortex begrenzt. Die Kombination von TMS und EEG ermöglicht dagegen die Analyse und Beobachtung auch von nicht-motorischen neurophysiologischen Prozessen, die der Erforschung von neurologischen und psychiatrischen Krankheiten wie z.B. Demenz und Schizophrenie dienen (Daskalakis et al., 2012; Platz & Rothwell, 2010). Die

Kombination von TMS und EEG wurde erstmalig von Cracco et al. 1989 beschrieben (Cracco et al., 1989). Hier hatte man allerdings Probleme bei der Analyse des abgeleiteten EEG mit durch die unmittelbar von der TMS Spule ausgelösten Reizartefakte und große muskuläre Artefakte (Ilmoniemi & Kicic, 2010; Ilmoniemi et al., 1997). Weiterentwicklungen der EEG-Verstärker, neuartige EEG-Hauben und effiziente Möglichkeiten der Nachbearbeitung wie die Unabhängigkeitsanalyse (independent component analysis (ICA)), um TMS induzierte Artefakte zu entfernen, konnten die EEG-Aufzeichnung TMS kompatibel machen (Daskalakis et al., 2012; Korhonen et al., 2011; Mäki & Ilmoniemi, 2011; Sekiguchi et al., 2011).

TEPs entstehen durch die Summation von schnellen und langsamen sowie erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentialen (EPSP und IPSP), die durch synchrone neuronale Aktivität erzeugt werden (Rosenthal et al., 1967). Schnelle EPSPs werden durch α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptoren vermittelt, während langsame EPSPs durch NMDA-Rezeptoren generiert und moduliert werden (Metherate & Ashe, 1994). Postsynaptische GABA-A-Rezeptoren generieren und modulieren schnelle IPSPs (Davies et al., 1990; Deisz, 1999; Ferreri et al., 2011) und die prä- und postsynaptischen GABA-B-Rezeptoren generieren und modulieren langsame IPSPs (Bender et al., 2005; Bonato et al., 2006; Ferreri et al., 2011; McDonnell et al., 2006; Nikulin et al., 2003).

Die Analyse von TEPs ermöglicht die direkte Darstellung und Untersuchung von funktionellen interhemisphärischen und intrakortikalen neuronalen Netzwerken (Ilmoniemi et al., 1997). Die Stimulation einer Hirnhemisphäre bewirkt eine Erregungsausbreitung über anatomisch und funktionell verbundene Leitungsbahnen über den gesamten Kortex (Komssi et al., 2002; Siebner et al., 2009). Im Gegensatz zur hohen Variabilität von MEPs (Kiers et al., 1993) gelten TEPs als konsistent reproduzierbar (Komssi et al., 2004; Lioumis et al., 2009). Die Einzelpuls-Stimulation des primär-motorischen Kortex erzeugt eine EEG-Antwort mit einer charakteristischen zeitlichen Latenz, Lokalisation und Amplitude (Ilmoniemi & Kicic, 2010; Komssi & Kähkönen, 2006). Folgende EEG-

Auslenkungen werden nach Stimulation des primär-motorischen Kortex (M1) üblicherweise beschrieben (Abb. 12): N15 (negativer Ausschlag 15 ms nach dem TMS-Impuls), P30 (positiver Ausschlag 30 ms nach dem TMS-Impuls), N45, P55, N100 und P180 (Ilmoniemi & Kicic, 2010; Komssi et al., 2002; Komssi et al., 2004; Maki & Ilmoniemi, 2010; Paus et al., 2001). Späte TEPs wie N300 und P380 wurden in bisherigen TMS-EEG-Studien kaum untersucht. N15 entsteht im prämotorischen Kortex ipsilateral zur Stimulation (Litvak et al., 2007; Maki & Ilmoniemi, 2010) und zusammen mit P30 reflektieren sie die Aktivierung von kortikalen Bereichen nach TMS induzierter M1-Stimulation (Bonato et al., 2006; Maki & Ilmoniemi, 2010). Die folgende räumlich-zeitliche Ausbreitung spiegelt das Vorhandensein und die Aktivierung von intra- und interhemisphärischen kortiko-kortikalen Bahnen wider (Ferreri & Rossini Paolo, 2013; Lee et al., 2003). Die späten EEG-Antworten, hierzu gehören auch N300 und P380, entstehen zum Teil durch axonal übertragene Signale (Ilmoniemi & Kicic, 2010) und reflektieren die Aktivität von Arealen, die nicht abhängig sind vom Stimulationsort (Rogasch et al., 2020). Die Entstehung von somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) durch die direkte Stimulation der Haut durch die TMS-Spule kann ebenfalls zu einem gewissen Teil zur Entstehung der TEPs beitragen (Nikouline et al., 1999), SEPs entstehen vor allem im Bereich um 80ms (Bennett & Jannetta, 1980; Hashimoto, 1988). Die SEPs sind vor allem auf die Stimulation des N. trigeminus zurückzuführen (Ilmoniemi & Kicic, 2010).

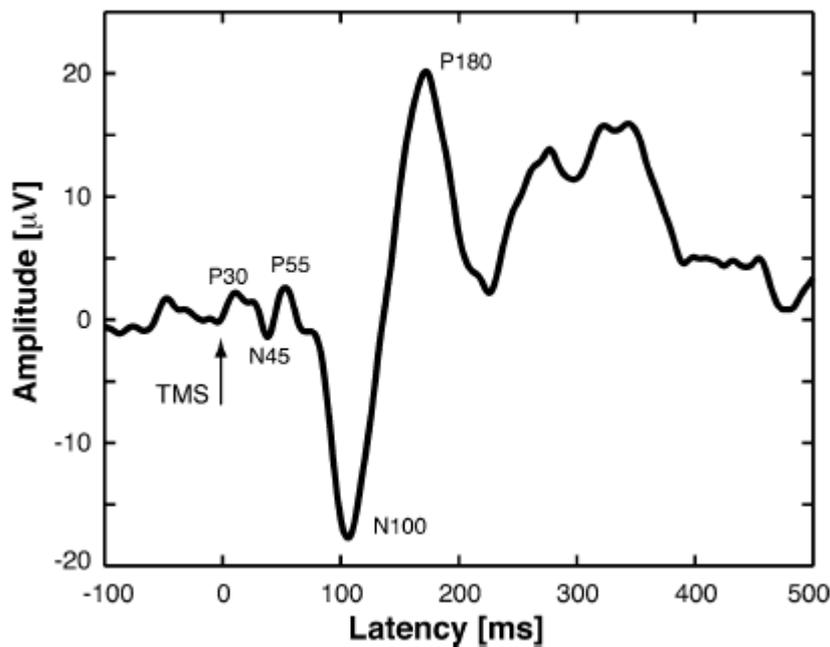


Abbildung 12: TEP über dem primär-motorischen Kortex

Charakteristische Änderung der Amplitude im zeitlichen Verlauf mit Markierung der Spitzen (P30, N45, P55, N100, P180); aus Ilmoniemi und Kicic (2010).

Als Alternative zur Analyse der zeitlichen Spitzenauslenkungen steht die Berechnung der globalen mittleren Feldstärke (global mean field power, GMFP) zur Verfügung (Lehmann & Skrandies, 1980; Siebner et al., 2009). Die GMFP dient zur Berechnung der globalen EEG-Aktivität im zeitlichen Verlauf und gibt die durch TMS hervorgerufene elektrische Aktivierung der Hirnrinde wieder (Esser et al., 2006). Insbesondere bei hochauflösender Aufzeichnung von EEG-Signalen erlaubt die Messung von GMFP-Amplitudenänderungen die Darstellung von kortikaler Erregbarkeit, die besonders sensitiv ist bei TMS-induzierter kortikaler Plastizität (Esser et al., 2006; Huber et al., 2007; Huber et al., 2008). Bei der Kombination von TMS mit EEG ist es daher also möglich: (1) die Stärke der unmittelbaren Reizantwort über dem kortikalen Zielareal zu messen (Komssi et al., 2007), (2) die zeitlich-räumliche Dynamik der Ausbreitung aktivierter Areale zu erkennen (Ilmoniemi et al., 1997; Massimini et al., 2005) und (3) kortiko-kortikale Leitungszeiten messen zu können (Komssi et al., 2002; Siebner et al., 2009). Der große Vorteil der TMS-EEG ist die Möglichkeit die TMS-induzierte kortikale Aktivität in einem zeitlich-räumlichen Kontext direkt verfolgen zu können (Siebner et al., 2009). Dadurch können kortiko-kortikale Regelkreise dargestellt

werden (Litvak et al., 2007; Massimini et al., 2007; Massimini et al., 2005). Im Vergleich zu TMS in Kombination mit bildgebenden Verfahren wie PET oder (f)MRT liegt der Vorteil der TMS-EEG in der direkten Ableitung der kortikalen Reaktivität und der exzellenten zeitlichen Auflösung. In der räumlichen Auflösung ist allerdings die PET oder (f)MRT deutlich im Vorteil (Siebner & Ziemann, 2007).

1.6. Gepaarte assoziative Stimulation (PAS)

Die gepaarte assoziative Stimulation (PAS) ist eine Kombination von zeitlich abgestimmter elektrischer Reizung eines peripheren Nervs mit einem TMS-Einzelreiz des betroffenen Handareals des kontralateralen primär-motorischen Kortex (Siebner & Ziemann, 2007). Die durch TMS ausgelösten Aktionspotentiale werden über kortiko-kortikale und kortikospinale Bahnen weitergeleitet. Die periphere Reizung eines Nervs führt zur Erregung somatosensibler Afferenzen, die den motorischen Kortex nach vorheriger Verschaltung über den primär-somatosensiblen Kortex oder über direkte thalamo-motorkortikale Projektionen erreichen und EPSPs generieren (Siebner & Ziemann, 2007). Die Induktion von EPSPs vor einem AP führt zu Langzeitpotenzierung (LTP) in den stimulierten Gehirnarealen (Markram et al., 1997). LTP stellt die neurophysiologische Grundlage für Lernen und Gedächtnisbildung auf zellulärer Ebene dar und entsteht durch Änderung synaptischer Verbindungen (Bliss & Collingridge, 1993; Hebb, 1949).

Die Grundlage des neurophysiologischen Phänomens der synaptischen Plastizität wurde bereits 1949 von Donald Hebb in *The Organization of Behavior* beschrieben: eine schwache Afferenz verursacht alleine keine LTP; wenn allerdings zusammenfallend zusätzliche postsynaptische Depolarisation eintritt, treten LTP-artige Veränderungen auf und führen zu einer Verstärkung der synaptischen Verbindung (Hebb, 1949). Hier wird deutlich, dass die Ausbildung von synaptischer Plastizität von der zeitlichen Abfolge der eintreffenden Erregungen ist. LTP entsteht, wenn der starke Reiz (TMS-Reiz) kurz nach dem (zwischen 10-20 ms) schwachen Reiz (periphere Nervenreizung) eintrifft (Ziemann et al., 2008). Bei umgekehrter Reihenfolge kommt es zu Langzeitdepression (LTD) (Markram et al., 1997). Diese Art von Potenzierung

wird als vom Zeitpunkt der Potenzialentstehung abhängige Plastizität genannt (spike-timing dependent plasticity, STDP) (Dan & Poo, 2004; Müller-Dahlhaus et al., 2010).

Das erste PAS-Protokoll wurde von Stefan et al. im Jahr 2000 (Abb. 13) erstmalig vorgestellt und beschreibt die Induktion LTP-ähnlicher Plastizität im menschlichen Kortex. Die induzierten Effekte in den synaptischen Verbindungen können in der Veränderung in den MEP-Amplituden gemessen werden. Diese MEP-Änderungen werden durch die Erhöhung der Erregbarkeit von exzitatorischen Interneuronen im M1 begründet (Ridding & Taylor, 2001). Darüber hinaus konnte eine topographische Spezifität festgestellt werden, da die induzierten Effekte nur in den vom peripheren Nerven versorgten Zielmuskeln, aber nicht in von anderen Nerven innervierten Muskeln, nachweisbar waren (Stefan et al., 2000; Weise et al., 2006; Ziemann et al., 2008). Die PAS-induzierten LTP-ähnlichen Effekte werden schnell ausgebildet, halten definitionsgemäß mehr als 30 Minuten an und sind allerdings nach 24 Stunden wieder reversibel (Stefan et al., 2000; Ziemann et al., 2004). Die nachgewiesenen LTP-ähnlichen Veränderungen finden im Kortex und nicht auf spinaler Ebene statt, da die Größe der F-Welle, ausgelöst durch die periphere Nervenreizung, nach der Intervention unverändert bleibt (Stefan et al., 2000). LTP- und LTD-ähnliche Effekte sind zudem abhängig vom Alter des untersuchten Probanden. Während bei Jüngeren die plastischen Effekte größer sind, werden sie bei Älteren kleiner (Müller-Dahlhaus et al., 2008).

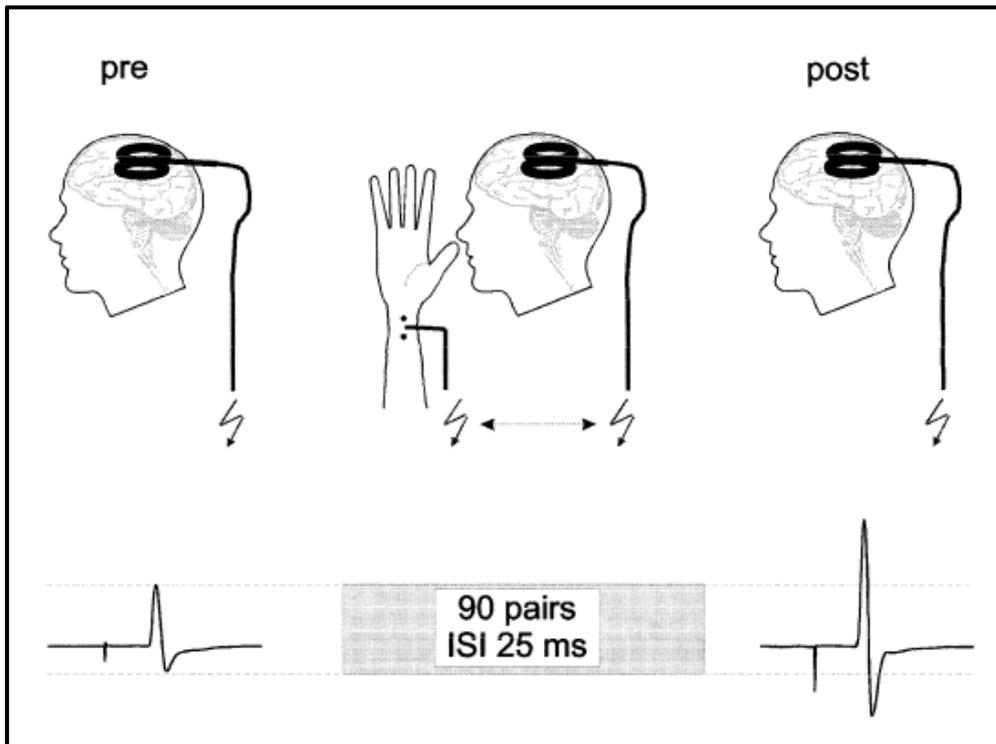


Abbildung 13: Experimenteller Aufbau

Vor und nach Durchführung des PAS-Protokoll wird eine Baseline-Bestimmung gemacht (pre/post). Die PAS-Intervention erfolgt durch kontralaterale TMS-Applikation über dem primär-motorischen Kortex und ipsilateraler N. medianus Stimulation. In diesem Fall wurden 90 Stimuli abgegeben, das Interstimulusintervall (ISI) beträgt 25ms. Die Änderung der MEP-Amplitude nach PAS zeigt eine LTP-ähnliche Plastizität des kortikospinalen Systems an; aus Stefan et al. (2000).

LTP wird durch die Aktivierung von glutamatergen NMDA-Rezeptoren vermittelt (Bliss & Collingridge, 1993). Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Einnahme von NMDA-Rezeptorantagonisten, wie z.B. Dextromethorphan zu einer Verhinderung der PAS-induzierten-LTP führen (Stefan et al., 2002). NMDA-Rezeptoren befinden sich an der postsynaptischen Membran und sind Kationen-Kanäle, die vor allem für Calcium durchlässig sind. Im Ruhezustand sind diese Kanäle durch extrazelluläres Magnesium geblockt (Paoletti & Neyton, 2007). Erst eine stärkere postsynaptische Depolarisation führt zu einer Aufhebung des spannungsabhängigen Magnesiumblocks. Die Kanalöffnung und der resultierende Einstrom von Calcium führen zu einer veränderten Genexpression an der Postsynapse, um sie langfristig für Glutamat sensibler zu machen. Auf diese Weise bewirken bereits einzelne APs eine stärkere Depolarisation der Postsynapse (Bliss et al., 2013; Volianskis et al., 2015). In der Studie von Weise et al. (2017) konnte gezeigt werden, dass die PAS_{LTP}-induzierte Plastizität von

verschiedenen Arten von spannungsabhängigen Calcium-Kanälen (L- und T-Typ) ebenfalls moduliert wird (Weise et al., 2017).

1.7. Hypothesen und Ziele

PAS_{LTP}-induzierte kortikospinale Plastizität ist eine etablierte neurophysiologische Methode zur Untersuchung TMS-induzierter Plastizität. LTP im Bereich des Hippocampus dient als molekulares und zelluläres Korrelat für die synaptische Plastizität und zeigt sich in frühen Formen von AD bereits beeinträchtigt (Rowan et al., 2003). Studien von Terranova et al. (2013) und Battaglia et al. (2007) haben gezeigt, dass eine signifikante Beeinträchtigung in der sensorisch-motorischen Plastizität bei Patienten mit AD existiert. Zwei weitere Studien zeigten normale motor-kortikale PAS_{LTP}-induzierte Plastizität bei Patienten mit aMCI im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Lahr et al., 2016; Minkova et al., 2019).

Ziel dieser Studie war es, diese Ergebnisse der PAS_{LTP}-induzierten Plastizität bei AD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (HC) zu überprüfen. Zusätzlich dazu wurden Patienten mit aMCI untersucht, da diese Krankheitsform als Frühstadium einer AD gilt und sich im Verlauf zu AD entwickeln kann (Oltra-Cucarella et al., 2018; Petersen, 2016; Steenland et al., 2018). Die drei Probandengruppen (HC, aMCI, AD) wurden nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (siehe Material und Methoden 2.1). Die Hypothese dieser Studie war, dass eine PAS-induzierte motor-kortikale LTP-ähnliche Plastizität bei Patienten mit AD, und in geringerem Ausmaß bei Patienten mit aMCI im Vergleich zu HC reduziert ist.

Gemessen wurden vor der PAS Intervention die TMS-Parameter motorische Ruheschwelle (RMT), die TMS-Stimulationsintensität, die ein MEP mit einer Amplitude von 1mV generiert (SI1mV) und die MEP-Amplitude. Hier wurde untersucht, ob es signifikante Unterschiede bei diesen Parametern der kortikospinalen Erregbarkeit zwischen den Gruppen (HC, aMCI, AD) gibt. Frühere Studien weisen auf eine höhere Erregbarkeit des Motorkortex in AD im Vergleich zu HC hin (Alagona et al., 2004; Benussi et al., 2017; Benussi et al.,

2020; de Carvalho et al., 1997; Di Lazzaro et al., 2004; Di Lazzaro et al., 2002; Hoepfner et al., 2012; Pepin et al., 1999). Es gibt wenige Studien mit aMCI, die die kortikospinale Erregbarkeit untersuchten. Jedoch zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede der RMT im Vergleich zu HC (Julkunen et al., 2008; Nardone et al., 2012; Sakuma et al., 2007).

Die Effekte der PAS_{LTP}-induzierten Effekte wurden anhand von MEPs und TEPs gemessen. Bei den MEPs wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der induzierten Plastizität zwischen den Gruppen besteht. Die erwarteten Ergebnisse waren signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, mit geringerer PAS-induzierter LTP-ähnlicher Plastizität bei AD im Vergleich zu HC, sowie intermediärer PAS-induzierter LTP-ähnlicher Plastizität bei aMCI.

Die Untersuchung der TEPs diente ebenfalls als Korrelat der induzierbaren synaptischen Plastizität. Es wurde untersucht, ob die PAS-Intervention hemmende bzw. aktivierende synaptische Aktivitäten beeinflusst und ob signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den einzelnen Gruppen bestehen. Bisherige Studien mit der Kombination von PAS und TMS-EEG konnten signifikante Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit nach PAS in der Nähe des stimulierten senso-motorischen Areals (Huber et al., 2008) sowie die Verstärkung der Kommunikation zwischen zwei Hirnarealen nachweisen (Veniero et al., 2013). Studien mit Messung und genauer Analyse der TEPs nach PAS-Anwendung sind in der Literatur bisher nicht beschrieben (Suppa et al., 2017). Die Ergebnisse sollen Rückschlüsse auf Beeinträchtigungen des kortikalen Netzwerkes bei AD und dessen Frühform aMCI liefern. Die Messung von GMFP erlaubt die Darstellung der kortikalen Erregbarkeit, die besonders sensitiv bei TMS-induzierter kortikaler Plastizität ist (Esser et al., 2006; Huber et al., 2007; Huber et al., 2008). Die erwarteten Ergebnisse waren ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, mit geringeren PAS-induzierten Effekten bei AD im Vergleich zu HC, sowie mittelgradigen PAS-induzierten Effekten bei aMCI.

Als weiteres Ziel diene die Überprüfung, ob die verwendete Methodik geeignet ist, um bei zukünftigen pharmakologischen Studien als mögliche Erfolgskontrolle der medikamentösen Therapie zu dienen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Insgesamt nahmen 53 Probanden an der Studie teil. Diese waren in die jeweiligen Kohorten HC, aMCI und AD unterteilt. Zur HC Gruppe gehörten 23 Probanden (mittleres Alter $67,1 \pm 6,9$ Jahre, davon 8 Frauen). Die aMCI-Gruppe bestand aus 15 Probanden ($69,4 \pm 5,8$ Jahre, davon 4 Frauen) und die AD-Gruppe aus ebenfalls 15 Probanden ($72,8 \pm 6,1$ Jahre, davon 5 Frauen). Die Größe der benötigten Anzahl an Probanden (Stichprobenumfang) wurde nach Vorlage einer vorherigen ähnlich strukturierten PAS_{LTP}-Studie (Battaglia et al., 2007) berechnet, indem eine Analyse mit dem Fehler 1. Art ($\alpha = 0.025$) und Fehler 2. Art ($\beta = 0.80$) durchgeführt wurde. Dies ergab einen Stichprobenumfang von mindestens 13 Probanden pro Gruppe. Die Rekrutierung der Probanden wurde von der Neurologischen Klinik und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. Die Studie (Projekt-Nummer 810/2015BO1) wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (letzte Revision 2013) genehmigt. Die demographischen und klinischen Charakteristika der drei Gruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Gruppenverteilung der jeweiligen Kohorten mit demographischen und klinischen Charakteristika

	HC (n=23)	aMCI (n=15)	AD (n=15)	p-Wert
Alter (in Jahren, mean \pm 1 SD)	67.1 \pm 6.9	69.4 \pm 5.8	72.8 \pm 6.1	n.s.
Geschlecht % weiblich, (n)	36.4, (8)	26.7, (4)	33.3, (5)	n.s.
Ausbildungsjahre (mean, \pm 1 SD)	14.5 \pm 3.0	13.6 \pm 3.0	14.3 \pm 3.8	n.s.
MMSE-Score (mean, \pm 1 SD)	29.3 \pm 0.6	27.3 \pm 1.7	17.4 \pm 7.1	p < 0.01
CDR-Score (mean, \pm 1 SD)	0.0 \pm 0.0	0.5 \pm 0.1	0.8 \pm 0.6	p < 0.01
GDS-Score (mean, \pm 1 SD)	0.1 \pm 0.2	2.3 \pm 1.7	1.7 \pm 1.5	p < 0.01
Rechtshänder %, (n)	95 (21)	100 (15)	100 (15)	n.s.
CSF A β 1-42 pg/ml (mean, \pm 1 SD)	---	390.9 \pm 128.8	453.9 \pm 90.4	p < 0.01
CSF total tau in pg/ml (mean, \pm 1 SD)	---	435.2 \pm 265.0	754.1 \pm 304.5	p < 0.01
CSF p-tau in pg/ml (mean, \pm 1 SD)	---	61.8 \pm 31.1	102.8 \pm 32.7	p < 0.01
Sensorische Schwelle in mA (mean, \pm 1 SD)	2.0 \pm 1.2	1.6 \pm 1.2	1.8 \pm 1.0	n.s.
PNS Intensität in mA (mean, \pm 1 SD)	6.0 \pm 3.8	4.8 \pm 3.7	5.4 \pm 3.1	n.s.

HC = healthy controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer`s disease, n = number, MMSE = mini mental state examination, CDR = clinical dementia rating, GDS = geriatric depression scale, CSF = cerebrospinal fluid, A β 1-42 = amyloid-beta peptide, p-tau = phosphorylated tau, PNS = periphere Nervenstimulation, n.s. = nicht signifikant

Die generellen Einschlusskriterien für alle Probanden umfassten folgende Eigenschaften: Alter zwischen 50 und 87 Jahren, ausreichende Bildung oder Arbeitserfahrung, Fähigkeit lesen und schreiben zu können, Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 35 kg/m², altersentsprechender Gesundheits- und medizinisch stabiler Zustand mit oder ohne Medikation auf Basis von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Vitalparameter, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und laborchemischen Untersuchungen, ausreichende visuelle und auditive Sinnesschärfe für die Durchführung neuropsychologischer Testung, GDS-Wert <5 und negative Krankheitsgeschichte bezüglich vaskulärer Demenz, Schlaganfall und Epilepsie. Die Probanden mussten verlässliche Bezugspersonen haben (Verwandter, Lebenspartner, Freunde). Die RMT musste $\leq 50\%$ MSO und $SI1mV \leq 70\%$ MSO sein, da bisherige Studien gezeigt haben, dass bei Probanden mit höheren motorischen Schwellen die Effekte der PAS-induzierten Plastizität geringer ausgeprägt sind (Müller-Dahlhaus et al., 2008). Die Bezugsperson musste bereit sein im Rahmen der Studie Informationen über den Patienten abzugeben. Die Bezugsperson musste genügend Kontakt haben, sodass der Untersucher das Gefühl hatte, er/sie konnte ausreichende Informationen über den Alltag des/der Probanden/Probandin teilen. Schließlich mussten die Probanden nach vorheriger ausführlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung unterschreiben, um nachzuweisen, dass sie die Sinnhaftigkeit dieser Studie verstanden hatten und an der Studie mitwirken wollten. Probanden die unfähig waren zuzustimmen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. In einem Fragebogen nach Rossi et al. (2009) wurde die Eignung zur TMS-Anwendung geprüft, sowie nach Oldfield (1971) die Händigkeit mittels Edinburgh Handedness Inventory.

Im Folgenden werden die spezifischen Einschlusskriterien für die jeweiligen Gruppen aufgezählt (Tab. 2). Probanden der HC-Gruppe mussten einen MMSE-Wert zwischen 24 und 30 haben, einen CDR-Wert von 0 und Memory Box-Wert ebenfalls von 0 haben und durften über keine Gedächtnisstörungen berichten (eigen- oder fremdanamnestisch). Für die Probandengruppe mit aMCI galten folgende Kriterien, um in die Studie eingeschlossen zu werden: subjektive Gedächtniseinschränkung (eigen- oder fremdanamnestisch), CDR-Wert von 0,5

und ein Memory Box-Wert $\geq 0,5$, Abweichungen von ≥ 1 SD (z-Wert ≤ -1) bei der Durchführung bestimmter Tests (Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen oder konstruktive Praxis Abrufen) in der CERAD-PLUS-Testbatterie, Erfüllung der klinischen Kriterien für aMCI (Petersen, 2004), nachgewiesene Amyloid-Pathologie mit erniedrigten Amyloid- β_{1-42} -Werten (< 600 pg/ml) im CSF, MMSE-Wert zwischen 24 und 30, Ausschluss der Diagnose AD und Pause der medikamentösen Therapie mit psychoaktiven Substanzen (u.a. mit ACh-Esterase-Inhibitoren und NMDA-Antagonisten) spätestens zwei Wochen zuvor und für die Dauer des gesamten Versuchszeitraums. Um als Patient mit AD an der Studie partizipieren zu können mussten folgende Kriterien erfüllt werden: MMSE-Wert zwischen 12 und 26, CDR-Wert zwischen 0,5 und 1,0, nachgewiesene Amyloid-Pathologie mit erniedrigten Amyloid- β_{1-42} -Werten (< 600 pg/ml) im CSF und Erfüllung der NIA-AA-Kriterien für AD (McKhann et al., 2011). Die AD-Probanden durften während der Studie die medikamentöse Therapie mit psychoaktiven Substanzen beibehalten, sofern die Medikamente für mindestens 12 Wochen vor dem ersten Versuchstag konsequent eingenommen wurden. Acht AD-Patienten nahmen Donepezil (10mg/d) und ein Patient nahm Rivastigmin (9,5mg/d) ein; keiner der Patienten war unter Therapie mit NMDA-Antagonisten.

Im Folgenden werden die Ausschlusskriterien für die Probanden aller Gruppen aufgeführt: Nachweis einer neurologischen Erkrankung, die nicht AD ist, Nachweis einer familiär autosomalen Form von AD, Schilddrüsenfehlfunktion oder -erkrankung (Rizzo et al., 2008), Vitamin B12 oder Folsäure Mangel, nachgewiesene signifikante Depression, Down-Syndrom (Trisomie 21), jegliche Kontraindikationen für MRT (wie z.B. Metallprothesen, Implantate, Klaustrophobie oder Herzschrittmacher), Einnahme von für die Studie verbotenen Substanzen wie z.B. Benzodiazepine, Organdysfunktion wie z.B. Niereninsuffizienz (Battaglia et al., 2005) oder eine hämatologische Grunderkrankung wie z.B. Anämie, Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit, Spende von mehr als 450ml Blut oder eine äquivalente Menge Blutverlust in den letzten 90 Tagen vor dem Screening, Kontraindikationen für die Durchführung von TMS, basierend auf dem Fragebogen nach Rossi et al. (2011) oder inhalatives Zigarettenrauchen in den letzten drei Monaten oder Konsum von

Nikotin-äquivalenten Produkten, da Nikotin die Erregung und Plastizität des motorischen Kortex beeinflussen kann (Grundey et al., 2013; Grundey et al., 2012). Daher war während der gesamten Studie das Rauchen verboten.

Tabelle 2: Spezifische Einschlusskriterien der jeweiligen Probandengruppen

HC	aMCI	AD
MMSE: 24-30, CDR: 0, Memory-Box: 0, Keine Gedächtnisstörungen	MMSE: 24-30, CDR: 0,5, Memory-Box: $\geq 0,5$, CERAD-PLUS: z-Wert ≤ -1 , Subjektive Gedächtnis-einschränkungen, erniedrigte Amyloid- β -Werte im CSF, Ausschluss AD, keine antidementive Therapie	MMSE: 12-26, CDR: 0,5 - 1, erniedrigte Amyloid- β -Werte im CSF, Erfüllung der NIA-AA-Kriterien für AD

HC = healthy controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer`s disease, MMSE = mini mental state examination, CDR = clinical dementia ratings, CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease, NIA-AA = National Institute on Aging/ Alzheimer`s Association

2.2. Experimentelles Design und Versuchsablauf

Die Studie bestand aus insgesamt 4 Visiten für die jeweiligen Probanden (Tab. 3). Visite 1 (Vorstellung und generelle Informationen der Studie) und Visite 2 beinhalteten ein umfassendes Screening der Probanden. Hier wurden die Einverständniserklärung unterzeichnet, Screening-Fragebögen ausgefüllt, Anamnese, körperliche Untersuchung, neuropsychologische Testungen (MMSE, deutsche Version der CERAD-PLUS-Testbatterie, CDR und GDS) sowie Blutentnahme und RMT und SI1mV Bestimmung durchgeführt. Zusätzlich wurde bei den Probanden mit AD und aMCI eine Liquorpunktion und MRT-Untersuchung veranlasst. Nach Erfüllung der Einschlusskriterien wurden die geeigneten Probanden in die Studie eingeschlossen. Zwei Versuchstage (Visite 3 und 4) wurden im Abstand von 7 bis 12 Tagen gewählt und die Probanden dementsprechend einbestellt. Die Durchführung der Versuche bei den jeweiligen Probanden erfolgte immer zur selben Tageszeit, da zirkadiane Schwankungen

des Cortisol-Spiegels im Blutplasma die PAS-Effektivität verändern (Sale et al., 2008). Die Visiten 3 und 4 waren in gleicher Weise aufgebaut, um die Test-Retest-Verlässlichkeit der PAS-induzierten Effekte untersuchen zu können. Der Untersucher und Daten-Analyst waren bezüglich der Gruppenzugehörigkeit (HC, aMCI, AD) verblindet.

Tabelle 3: Studienübersicht

Screening-Phase		TMS-EEG-Phase	
Visite 1	Visite 2	Visite 3 (Test)	Visite 4 (Re-Test)
Vorstellung der Studie, generelle Informationen	Einverständniserklärung, Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme, Neuropsychologische Testungen, Liquorpunktion, MRT, TMS-Screening	TMS-EEG mit PAS	TMS-EEG mit PAS

TMS = Transkranielle Magnetstimulation, EEG = Elektroenzephalographie, MRT = Magnetresonanztomographie PAS = gepaarte assoziative Stimulation

Zu Beginn der Messung wurden die Probanden auf einen bequemen, verstellbaren Stuhl gesetzt. Ag/AgCl-Oberflächenelektroden wurden am rechten M. abductor pollicis brevis (APB) in Muskelbauch-Sehnenansatz-Technik befestigt, um die MEPs mittels EMG messen zu können. An beiden Versuchstagen wurden jeweils RMT und SI1mV bestimmt. Zuerst wurde die Motorruheschwelle (RMT) bestimmt, die definiert ist als die minimale Stimulationsintensität, die noch gerade so eine MEP-Amplitude von mehr als 50µV in 5 von 10 Versuchen generiert (Groppa et al., 2012). Im nächsten Schritt wurde mithilfe von Input-Output-Curves (I-O-Curves) die Stimulationsintensität, die benötigt wird, um MEPs von 1mV zu generieren (SI1mV), bestimmt. Diese ermittelte Stimulationsintensität wurde während des gesamten Versuchs konstant beibehalten. Die I-O-Curves wurden durch einen randomisierten Ablauf bestimmt, um einen möglichen Hysterese-Effekt zu vermeiden (Möller et al., 2009). Während dem Versuch wurde die EMG Aktivität über ein visuelles und akustisches Feedback kontrolliert, um eine ausreichende und komplette

Relaxation der Hand zu gewährleisten. Der gesamte Versuchsablauf ist in Abbildung 14 dargestellt. In zwei Baseline Messungen (BL1 und BL2) mit jeweils 80 Trials, der vorher bestimmten Reizintensität $SI1mV$ und einem Intertrial-Intervall (ITI) von 5 ± 1 s, wurde der Mittelwert der Baseline MEP-Amplitude (mean BL) bestimmt. Als nächster Schritt erfolgte die Durchführung der PAS. PAS wurde entsprechend eines bewährten Protokolls durchgeführt (Stefan et al., 2000; Ziemann et al., 2004). Hierbei erfolgte mit einem Interstimulationsintervall (ISI) von 25 ms vor einem TMS-Puls eine elektrische Stimulation des rechten Nervus medianus (N. medianus) über dem Handgelenk mittels einer bipolaren Elektrode (Kathode proximal), die an einen Konstantstrom-Stimulator angeschlossen war (DS7A, Digitimer Co. Ltd., Hertfordshire, UK). Dieses Intervall erwies sich als optimal, um eine andauernde Erhöhung der Motorkortex-Erregbarkeit zu induzieren (Wolters et al., 2003). Die Dauer der Stimulation betrug $200 \mu s$ mit 300 % der sensorischen Erregungsschwelle des Probanden. Insgesamt wurden 225 ± 2 Pulse abgegeben mit einer Frequenz von 0,25 Hz (ITI 4 s). Die Probanden wurden zusätzlich aufgefordert während der Untersuchung die Anzahl der Stimuli mitzuzählen, um die Konzentration zu gewährleisten, da die Aufmerksamkeit das Ausmaß der Plastizität beeinflussen kann (Stefan et al., 2004). Die Ursache hierfür liegt vermutlich in einer durch Aufmerksamkeit vermittelten Aktivierung des aufsteigenden cholinergen Systems (Ziemann et al., 2008). Die Anzahl der abgegebenen und gezählten Stimuli war im Durchschnitt fast gleich und es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen (gemittelte Werte aus Visite 3 und 4, $SD \pm 1$). HC 224.8 ± 1.2 (abgegebene Stimuli), 225.0 ± 10.3 (gezählte Stimuli); aMCI 225.2 ± 1.4 (abgegeben), 225.9 ± 8.1 (gezählt); AD 224.8 ± 1.1 (abgegeben), 222.2 ± 28.2 (gezählt). Daher kann man von einem adäquaten Level an Aufmerksamkeit in allen drei Gruppen während der gesamten PAS_{LTP} -Intervention ausgehen.

Nach einer 15-minütigen Pause erfolgte die Post 15-min-MEP Messung und nach weiteren 5 Minuten Pause die Post 30-min-MEP Messung (jeweils 80 Trials, Stimulationsintensität $SI1mV$, ITI 5 ± 1 s). Der PAS_{LTP} -Effekt wurde gemessen als Verhältnis der MEP-Amplitude nach 15 (post 15) und nach 30 Minuten (post 30) zu der Baseline Amplitude (mean BL) in den Visiten 3 (Test) und 4 (Retest).

Bei errechneten MEP-Quotienten > 1.0 konnte eine induzierte LTP-ähnliche Plastizität angenommen werden. Die Dauer des kompletten Versuchsablaufes betrug insgesamt 100 Minuten.

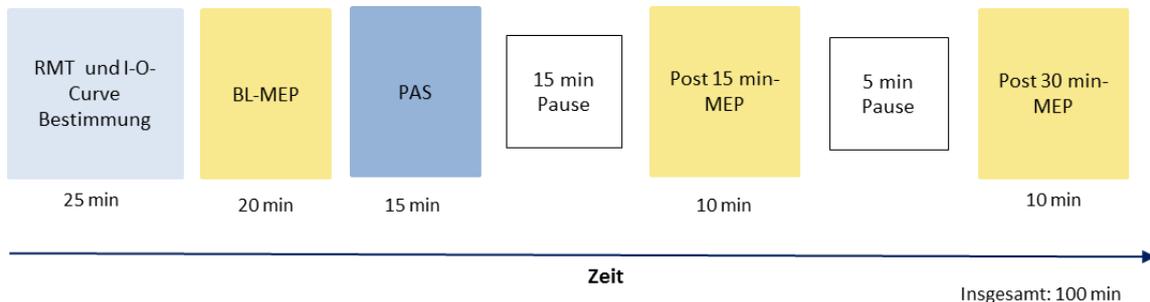


Abbildung 14: Versuchsablauf

In jeder Visite wurden zuerst RMT und SI1mV bestimmt gefolgt von den Baseline-Messungen. Nach der PAS-Intervention wurden die Post 15-min und Post 30-min Messungen durchgeführt.

2.3. Datenaufzeichnung

2.3.1. TMS-EMG

Die EMG Signale wurden mittels D360 Verstärker (Digitimer Ltd., UK) gemessen, die Bandbreite zwischen 20 Hz und 20 kHz gefiltert, mit einem CED Micro 1401 (Cambridge Electronic Design, UK) digitalisiert (Analog-zu-Digital-Wandler-Rate von 5 kHz) und auf einem Monitor mittels der Software Spike2 (Version 6.09) online dargestellt.

Die TMS-Einzelpulse wurden mit einem Magstim 200 Magnetstimulator (Magstim Company, Carmarthenshire, Wales, UK) via achtförmiger Doppelspule (Durchmesser jeder Teilspule 90mm) über dem linkshemisphärischen M1, welcher sich ca. 4-5 cm lateral und 1-2 cm anterior vom Vertex befindet, abgegeben. Diese Art von Spule erzeugt ein klar definiertes fokales Maximum des elektrischen Feldes unterhalb der Mitte der Doppelspule (Siebner & Ziemann, 2007). Die verwendeten Geräte sind in Abbildung 15 dargestellt. Die Spule wurde tangential an den Kopf angelegt und um 45° von der Mittellinie nach außen gedreht, wobei das Handstück der Spule nach hinten zeigte (Abb. 16). Diese Positionierung erzeugt einen fokalen elektrischen Stromfluss unter der

Spule von posterior-lateral nach anterior-medial und wird als die optimale Orientierung erachtet, um MEPs direkt über M1 zu erzeugen (Thielscher et al., 2011). Die Position der Spule wurde an der Schädeloberfläche solange optimiert bis ein maximales MEP auslösbar war. Der optimale Stimulationsort (hot-spot) für den APB wurde auf dem Kopf mit einem Stift markiert, um während dem Versuch eine dauerhafte Orientierung zu ermöglichen und nicht vom optimalen Stimulationsort abzuweichen (Rossini et al., 2015).



Abbildung 15: Verwendete Geräte

Links: Magstim 200 Magnetstimulator, rechts: Digitimer D360.

2.3.2. TMS-EEG

EEG-Signale wurden während des gesamten Versuchs aufgezeichnet, um Informationen über die TMS-induzierte kortikale Erregbarkeit zu erhalten. Zur Messung der TEPs wurde ein 64-Kanal NeurOne-System (NeurOne, Mega Electronics, Kuopio, Finnland) mit der zugehörigen Software (Version 1.3.1.28) benutzt. Das Signal wurde über eine elastische Kappe mit 64 Ag/AgCl-Elektroden abgeleitet (BrainCap-Fast'n Easy 64Ch, Brain Products GmbH, München, Deutschland), welche im internationalen 10-20 Standard Layout angeordnet waren (Seeck et al., 2017). Die Rohsignale wurden verstärkt, Tiefpass gefiltert mit einer Frequenz von 1000 Hz und digitalisiert mit einer Abtastrate von 5 kHz. Um eine optimale EEG-Aufzeichnung während des Versuches zu gewährleisten wurde im Vorfeld die EEG-Haube ordentlich präpariert. Hierzu wurde der Kopf jedes Probanden mit Alkohol eingesprüht und gereinigt, anschließend wurde mit einem aufrauenden Gel (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company,

Colorado, USA) mittels eines Wattestäbchens die Kopfhaut etwas angeraut und schließlich eine Elektrodenpaste (GE GmbH, Freiburg, Germany) aufgetragen, um den direkten Kontakt zwischen Elektrode und Kopfhaut herzustellen. Der Widerstand an allen Elektroden wurde durch diese Art der Präparation unter 5 kOhm gehalten. Um TMS-induzierte Artefakte zu verringern, wurden die Elektrodenkabel sternförmig von der Magnetspule weggedreht (Sekiguchi et al., 2011). Vor jeder Messung wurde der Widerstand der Elektroden kontrolliert. Um während der Messung die Wachheit und Aufmerksamkeit zu garantieren sowie Augenbewegungen zu minimieren, wurden die Probanden angehalten die Augen offen zu halten und ein Kreuz an der Wand zu fixieren. FCz und AFz wurden als Referenz beziehungsweise als Erdungselektrode verwendet.

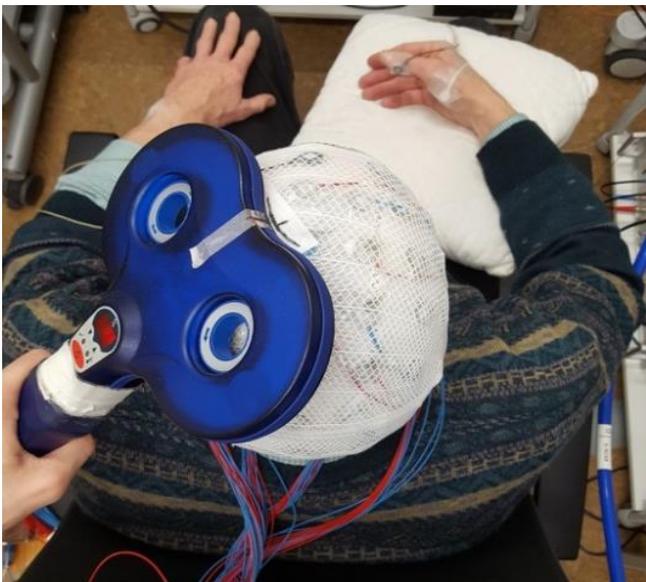


Abbildung 16: TME-EEG Messung

Korrekte Platzierung der TMS-Spule auf der präparierten EEG-Haube.

2.4. Datenanalyse

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistics for Windows (Version 26.0; IBM, Armonk, NY, USA) analysiert.

2.4.1. EMG-Datenanalyse und Statistik

Die aufgezeichneten EMG-Rohdaten wurden einer Datensäuberung unterzogen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Vorinnervation des abgeleiteten

Muskels zu verhindern. Vorinnervation durch Willküraktivität des betroffenen Muskels bewirkt eine verstärkte Reizantwort (Hess et al., 1987). Diese Analyse wurde mit MATLAB 2015b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Für die Erkennung der Vorinnervation wurde eine Schwelle von 0,05 mV 100 ms vor und 100 ms nach dem TMS-Impuls angelegt. Bei Überschreitung dieser Schwelle wurden die jeweiligen Trials verworfen, sodass ein sauberer Datensatz ohne jegliche Vorinnervation resultierte.

Die Ziele dieser Studie waren es den Einfluss von *Gruppe* (HC, aMCI, AD) und *Visite* (Visite 3, Visite 4) auf die TMS-Marker von kortikospinaler Erregbarkeit (RMT, SI1mV, MEP Amplitude), mittels gemischter Varianzanalyse mit Messwiederholung (mixed repeated measures analysis of variance (rmANOVA)) zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Einfluss von *Gruppe* (HC, aMCI, AD), *Visite* (Visite 3, Visite 4) und *Zeit* (post 15, post 30) auf den PAS_{LTP}-Effekt ebenfalls mittels rmANOVA untersucht. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Test überprüft. Zur Überprüfung der Sphärizität wurde der Mauchly-Test angewendet. Im Falle eines signifikanten Effektes auf die *Gruppe* wurde ein zweiseitiger post-hoc t-test zusammen mit Levene's Test durchgeführt. Zudem wurde eine Bonferroni-Korrektur bei multiplen Vergleichen zur Vermeidung der Alphafehler-Kumulierung angewendet. Außerdem wurde die Test-Retest-Reliabilität der MEP-Amplituden post 15 Minuten und post 30 Minuten normiert auf die Baseline Amplitude in den Visiten 3 (Test) und 4 (Re-Test) untersucht. Für die Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität von RMT, SI1mV und PAS-LTP-Effekt zwischen Visite 3 und 4 wurde Cronbachs Alpha berechnet, wobei Alpha >0,9 eine exzellente und Alpha <0,6 eine geringe Test-Retest-Reliabilität anzeigt. Negative Alpha-Werte wurden als 0 gewertet. Zusätzlich erfolgte durch die Anwendung eines Binomialtest ebenfalls die Berechnung der Test-Retest-Reliabilität. Hierbei wurde der Anteil der Probanden bestimmt, die sowohl in Visite 3 als auch in Visite 4 LTP-ähnliche Effekte zeigten und die kumulative Wahrscheinlichkeit P gemäß nachfolgender Formel berechnet:

$$P(X \geq k) = \sum_{i=[k]}^n \binom{n}{i} \cdot p^i \cdot (1-p)^{n-i}$$

Hierbei bezeichnet k die Anzahl der erfolgreichen Ereignisse (Anzahl der LTP-ähnlichen Effekte in Visite 4), n ist die Anzahl der gesamten Ereignisse (Anzahl der Probanden, die bereits in Visite 3 LTP-ähnliche Effekte gezeigt haben) und p ist die unabhängige Wahrscheinlichkeit für jedes Ereignis erfolgreich zu sein (auf 0.5 festgelegt). Für $P < 0.05$ wurde eine signifikante Abweichung von der Zufallswahrscheinlichkeit angenommen.

Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen demographischen (Alter), neuropsychologischen Testdaten (MMST, CDR), CSF-Daten ($A\beta_{1-42}$ Wert) und den erhobenen TMS-Parametern in Visite 3 und 4 (RMT, SI1mV, MEP Amplitude, PAS_{LTP} -Effekte post 15 und post 30) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Zusätzlich wurde eine Bonferroni-Korrektur bei multiplen Vergleichen durchgeführt. Für die Analyse von Unterschieden zwischen den Gruppen bezüglich demographischer und klinischer Charakteristika wurden einfaktorielle ANOVAs durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen falls $p < 0.05$ war.

2.4.2. EEG-Datenanalyse und Statistik

Für die Analyse der EEG-Daten wurden MATLAB 2015b und die Fieldtrip Open Source Software MATLAB toolbox (Version 2013, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour of the Radboud University Nijmegen, Niederlande, (Oostenveld et al. (2011)) verwendet. Das kontinuierlich aufgezeichnete EEG-Signal wurde in Zeitintervalle von -600 bis 600 ms ausgehend vom abgegebenen TMS-Impuls aufgeteilt. Die EEG-Daten 1 ms vor und 15 ms nach dem TMS-Puls wurden entfernt und Spline interpoliert. Im Anschluss wurden die Daten auf 1000 Hz heruntergerechnet. Schlechte Versuche und verunreinigte EEG-Kanäle wurden mittels visueller Kontrolle entfernt. Danach wurde die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) auf die EEG-Daten in zwei Schritten angewendet (Rogasch et al., 2014). Als Erstes werden die TMS-induzierten Artefakte entfernt, die Daten mit einem 1-80 Hz Butterworth Frequenzfilter der 3. Ordnung mit Nullphasen-Filterung und einem 49-51 Hz Kerbfilter gefiltert. Nun wurde die ICA nochmals angewendet und TMS induzierte Komponenten, die physiologische (z.B. Augenblinzeln oder -bewegungen sowie Muskelartefakte) oder elektrische

Artefakte darstellten, wurden entfernt (Chaumon et al., 2015). Entfernte Kanäle wurden interpoliert, indem die Signale der benachbarten Kanäle verwendet wurden (Perrin et al., 1989). Als Referenzelektroden wurden die Elektroden über den Mastoiden verwendet (TP 9 und TP 10). Zum Schluss wurden die Daten Baseline korrigiert, indem der Durchschnitt der Signale im Zeitfenster von 600 bis 100 ms vor dem TMS-Stimulus abgezogen und ein 45 Hz Tiefpass-Filter angelegt wurde (Premoli et al., 2014). Die TEPs wurden nun berechnet, indem die EEG-Signale separat für die prä- und postinterventionellen Messungen, über den verbliebenen Versuchen gemittelt wurden. Sieben reproduzierbare TEP-Komponenten mit positivem (P) und negativem (N) Ausschlag wurden definiert, indem der Durchschnitt aller prä- und postinterventionellen TEPs der Probanden berechnet wurde und anhand nicht überlappender Interessens-Zeitfenster (TOI) bestimmt wurden: P30 (24-40 ms), N45 (40-48 ms), P55 (48-65 ms), N100 (75-145 ms), P180 (150-276 ms), N300 (286-335 ms) und P380 (351-462 ms). Die Zeiten beziehen sich auf das Zeitfenster nach dem TMS-Puls.

Um die durch die PAS-Intervention hervorgerufenen TEP-Veränderungen zu analysieren, wurden die entsprechenden Werte (1) pre-PAS und post-PAS über beide Sitzungen V3 und V4 gepoolt und innerhalb der jeweiligen Gruppen (HC, aMCI, AD) gegenübergestellt und weiter wurden (2) die TEP-Veränderungen post-PAS zwischen den jeweiligen Gruppen (HC vs. aMCI, HC vs. AD, aMCI vs. AD) untersucht. Für jede Gruppe wurden die durch Intervention hervorgerufenen TEP-Veränderungen berechnet, indem für alle individuellen TOIs kanalweise abhängige t-Tests angewendet wurden. Zudem wurde ein räumlicher Clusterbasierter Permutations-Test angewendet, um eine Alphafehler-Kumulierung zu vermeiden (Maris & Oostenveld, 2007). Bei dieser Art der Analyse werden alle Kanäle berücksichtigt und das multiple Testproblem vermieden. T-Werte, die das Signifikanzniveau $p < 0.05$ unterschritten, wurden entsprechend des angrenzenden Zeitintervalls und benachbarter Oberflächenelektroden zu Clustern/Gruppen zusammengeführt. Die kleinste Anzahl von Kanälen unterhalb des Signifikanzniveaus, um eine Gruppe zu bilden war 2. Um die Statistik auf Cluster-Ebene zu berechnen, wurden die Summen der T-Werte innerhalb eines Clusters verwendet und die Maxima der T-Werte verglichen. Eine

Referenzverteilung der Maxima der T-Werte wurde berechnet, indem ein Permutationstest, der die Daten in randomisierter Reihenfolge zwischen prä- und post-PAS-Messungen untersuchte, angewendet wurde. Es wurden 1500 Randomisierungen durchgeführt, um die Referenzverteilung zu erhalten. Statistische Signifikanz erreichten die Cluster, falls $p < 0.05$ war und weniger als 5 % der Permutationen, die die Referenzverteilung bildeten, ein Maximum der T-Werte auf Cluster-Ebene ergab, welches größer als die Werte der ursprünglichen Daten waren. Im Anschluss wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt. Es wurden topographische Schaubilder/Diagramme (Topoplots) erstellt, welche die regionale Erregung der einzelnen Elektroden-Kanäle widerspiegeln. Diese Diagramme veranschaulichen die räumliche Verteilung der kortikalen Aktivierung auf zwei-dimensionaler Ebene.

Die gesamte durch TMS hervorgerufene EEG-Aktivität wurde mittels GMFP über allen ausgewählten Kanälen und einer Zeitspanne von 25-463 ms nach dem TMS-Puls ermittelt (Huber et al., 2008; Lehmann & Skrandies, 1980). Hierzu wurde der Durchschnitt der aufgezeichneten EEG-Signale über allen Kanälen im zeitlichen Verlauf berechnet. GMFP wurde entsprechend für alle drei Gruppen (HC, aMCI, AD) und pre-/post-PAS berechnet. Es wurde der Einfluss der *Gruppe* (HC, aMCI, AD) und *Zeit* (pre- und post-PAS) auf die GMFP mittels rmANOVA untersucht. Die Sphärizität wurde anhand des Mauchly Test überprüft. Im Falle eines signifikanten Effekts wurde ein zweiseitiger post-hoc t-test angewendet. Das Signifikanzniveau war $p < 0.05$. Zusätzlich wurde eine Bonferroni-Korrektur bei multiplen Vergleichen durchgeführt (Desideri et al., 2018; Esser et al., 2006).

3. Ergebnisse

Das Studienprotokoll mit allen erforderlichen Visiten und Untersuchungen wurde insgesamt von 53 Probanden erfüllt. Alle Teilnehmer haben die TMS- und PAS-Untersuchungen gut toleriert und es sind keine Nebenwirkungen aufgetreten.

Das Kapitel „3.1. EMG-Ergebnisse“ basiert auf der Arbeit von Meder et al. (2021).

3.1. EMG-Ergebnisse

3.1.1. Baseline RMT, SI1mV und MEP-Amplitude

Es gab keinen signifikanten Effekt der *Gruppe* ($F_{2,50} = 3.15$, $p = 0.052$), der *Visite* ($F_{1,50} = 0.30$, $p = 0.59$) oder der *Gruppe x Visite* Interaktion ($F_{2,50} = 0.21$, $p = 0.81$) bezüglich der RMT (Abb. Nr. 17 A-B). Im Gegensatz dazu gab es beim SI1mV einen signifikanten Effekt der *Gruppe* ($F_{2,50} = 3.98$, $p = 0.025$), während die *Visite* ($F_{1,50} = 3.97$, $p = 0.59$) und *Gruppe x Visite* Interaktion ($F_{2,50} = 0.52$, $p = 0.60$) keinen Effekt hatten. Post hoc t-Tests für unabhängige Gruppen zeigten, dass das SI1mV bei aMCI signifikant niedriger war im Vergleich zu HC (Bonferroni-Korrektur $p = 0.021$). Zwischen HC und AD oder aMCI und AD gab es keine signifikanten Effekte (Abb. 17 C-D). Bei der Baseline MEP-Amplitude gab es keinen signifikanten Effekt der *Gruppe* ($F_{2,50} = 0.36$, $p = 0.70$), der *Visite* ($F_{1,50} = 0.006$, $p = 0.94$) oder der *Gruppe x Visite* Interaktion ($F_{2,50} = 0.47$, $p = 0.63$). Die Mittelwerte mit ± 1 SD sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Baseline TMS-Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit

	HC (n=23)	aMCI (n=15)	AD (n=15)
RMT (Visite 3) [in %MSO]	42.1 \pm 5.7	37.8 \pm 6.3	42.6 \pm 7.1
RMT (Visite 4) [in %MSO]	42.5 \pm 4.8	37.8 \pm 6.6	42.7 \pm 6.9
SI1mV (Visite 3) [in %MSO]	59.2 \pm 8.9	50.5 \pm 9.5	56.8 \pm 10.6
SI1mV (Visite 4) [in %MSO]	60.3 \pm 7.6	51.7 \pm 10.8	57.0 \pm 10.1
MEP (Visite 3) [in mV]	0.98 \pm 0.41	0.98 \pm 0.30	0.93 \pm 0.59
MEP (Visite 4) [in mV]	0.96 \pm 0.25	1.06 \pm 0.35	0.89 \pm 0.49

Die Angaben sind Mittelwerte ± 1 SD; HC = healthy controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease, RMT = resting motor threshold, SI1mV = stimulus intensity needed to elicit a motor evoked potential of 1mV in peak-to-peak amplitude, MEP = motor evoked potentials, MSO = maximum stimulator output

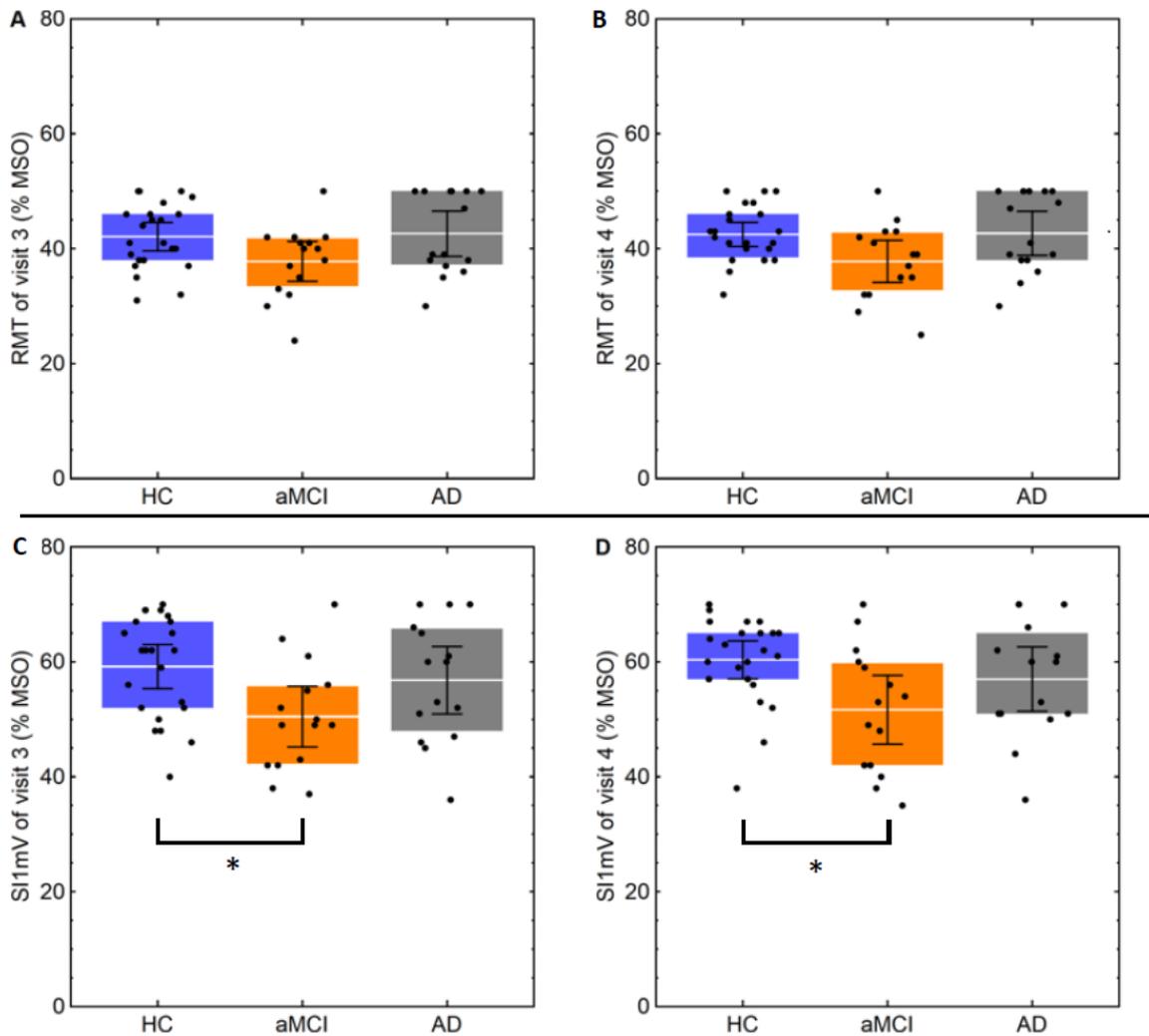


Abbildung 17: Box-Plots der RMT in Visite 3 (A) und Visite 4 (B) und SI1mV in Visite 3 (C) und Visite 4 (D) der drei Probandengruppen

Die weißen horizontalen Linien geben den Mittelwert an, die Größe der Boxen reichen von der unteren (25%) bis zur oberen (75%) Quartile, die Whisker-Antennen geben das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes an, die schwarzen Punkte sind die individuellen Daten. * $p < 0.05$ (nach Bonferroni-Korrektur und post hoc t-Tests für unabhängige Gruppen); (HC (blau)= healthy controls, aMCI (orange)= amnesic mild cognitive impairment, AD (grau)= Alzheimer's disease); aus Meder et al. (2021).

3.1.2. PAS_{LTP}-induzierte Plastizität

Es gab keinen signifikanten Effekt der *Gruppe* ($F_{2,50} = 0.35$, $p = 0.70$), der *Visite* ($F_{1,50} = 0.03$, $p = 0.87$), der *Zeit* ($F_{2,50} = 0.02$, $p = 0.90$) oder jeglicher Interaktion der Haupteffekte (alle Werte $p > 0.60$) bezüglich des PAS_{LTP}-Effektes (Abb. 18 A und B). Die Daten der gemessenen PAS_{LTP}-Effekte in Visite 3 und 4 der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: PAS_{LTP}-induzierte kortikospinale Exzitabilität

	Visite 3 Post 15	Visite 3 Post 30	Visite 4 Post 15	Visite 4 Post 30
HC	1.051 ± 0.060 (0.930 – 1.172)	1.035 ± 0.085 (0.863 – 1.206)	1.058 ± 0.104 (0.850 – 1.266)	1.119 ± 0.079 (0.961 – 1.277)
aMCI	1.106 ± 0.074 (0.957 – 1.256)	1.143 ± 0.106 (0.931 – 1.355)	1.105 ± 0.128 (0.848 – 1.363)	1.100 ± 0.097 (0.905 – 1.296)
AD	1.063 ± 0.074 (0.931 – 1.212)	1.070 ± 0.106 (0.858 – 1.282)	1.104 ± 0.128 (0.839 – 1.350)	1.116 ± 0.097 (0.920 – 1.312)

Dargestellt sind die Mittelwerte ± 1 SEM (standard error of the mean) und das 95%-Konfidenzintervall in Klammern; HC = healthy controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease, Post 15 = MEP-Messung 15 Minuten nach der PAS-Intervention, Post 30 = MEP-Messung 30 Minuten nach der PAS-Intervention

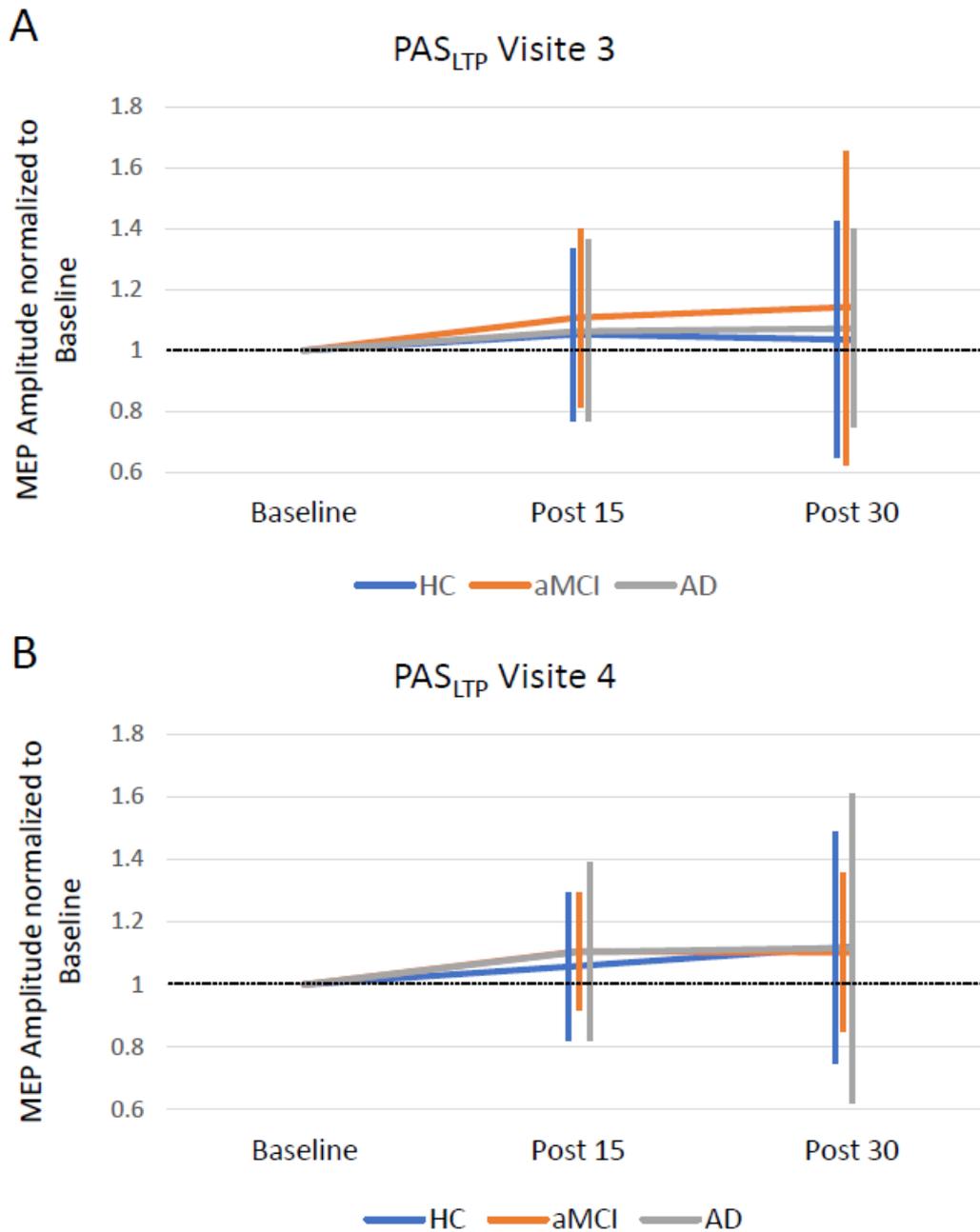


Abbildung 18: PAS_{LTP}-induzierte Plastizität in Visite 3 (A) und Visite 4 (B)

Der induzierte PAS-Effekt wird gemessen als MEP-Amplitude 15 Minuten (Post 15) und 30 Minuten (Post 30) nach der PAS-Intervention im Verhältnis zur Baseline-MEP in allen drei Probandengruppen (HC (blau) = healthy controls (n=23), aMCI (orange) = amnesic mild cognitive impairment (n=15), AD (grau) = Alzheimer's disease (n=15)). Die Daten sind als Mittelwerte \pm 1 SD dargestellt; aus Meder et al. (2021).

3.1.3. Test-Retest-Reliabilität

In Tabelle 6 werden die Werte von Cronbachs Alpha, die durch Messung der Konsistenz zwischen den Visiten 3 und 4 erhoben wurden, dargestellt. Die Korrelationsdiagramme in Abbildung 19 zeigen eine exzellente Test-Retest-Reliabilität für die Messungen der kortikospinalen Erregbarkeit (Abb. 19 A-B). Hingegen zeigen sie eine schlechte Test-Retest-Reliabilität für die PAS_{LTP}-Effekte (Abb. 19 C-D).

Tabelle 6: Cronbachs Alpha zur Messung der Test-Retest-Reliabilität zwischen den Visiten 3 und 4

	RMT	S11mV	PAS_{LTP} Post 15	PAS_{LTP} Post 30
Gesamt	0.976	0.975	0	0.191
HC	0.952	0.937	0.229	0.095
aMCI	0.968	0.983	0	0
AD	0.995	0.992	0	0.777

RMT = resting motor threshold, S11mV = TMS-Stimulationsintensität, die ein MEP mit einer Amplitude von 1mV generiert, PAS_{LTP} Post 15 = PAS_{LTP}-induzierte Plastizität 15 Minuten nach der PAS-Intervention, PAS_{LTP} Post 30 = PAS_{LTP}-induzierte Plastizität 30 Minuten nach der PAS-Intervention, HC = healthy controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease

Wurden nur diejenigen Probanden in die Test-Retest-Reliabilitäts-Analyse der PAS_{LTP}-Effekte einbezogen, die den erwarteten LTP-ähnlichen Effekt (normierte MEP-Amplitude >1.0) in Visite 3 zeigten (post 15: 26/53 (49 %); post 30: 25/53 (47 %)), dann zeigten über alle Gruppen verteilt 17/26 (65 %) bei post 15 und 16/25 (64 %) bei post 30 in Visite 4 ebenfalls einen LTP-ähnlichen Effekt. Die Berechnung der Binomialstatistik beschreibt, dass diese Anteile keinen Unterschied zu der Zufallswahrscheinlichkeit aufweisen: P = 0.08 für 17/26 Probanden mit LTP-ähnlicher Antwort in Visite 4 für post 15 und P = 0.11 für 16/25 Probanden mit LTP-ähnlicher Antwort in Visite 4 für post 30. Diese Berechnungen unterstützen die schlechte Test-Retest-Reliabilität für PAS_{LTP}.

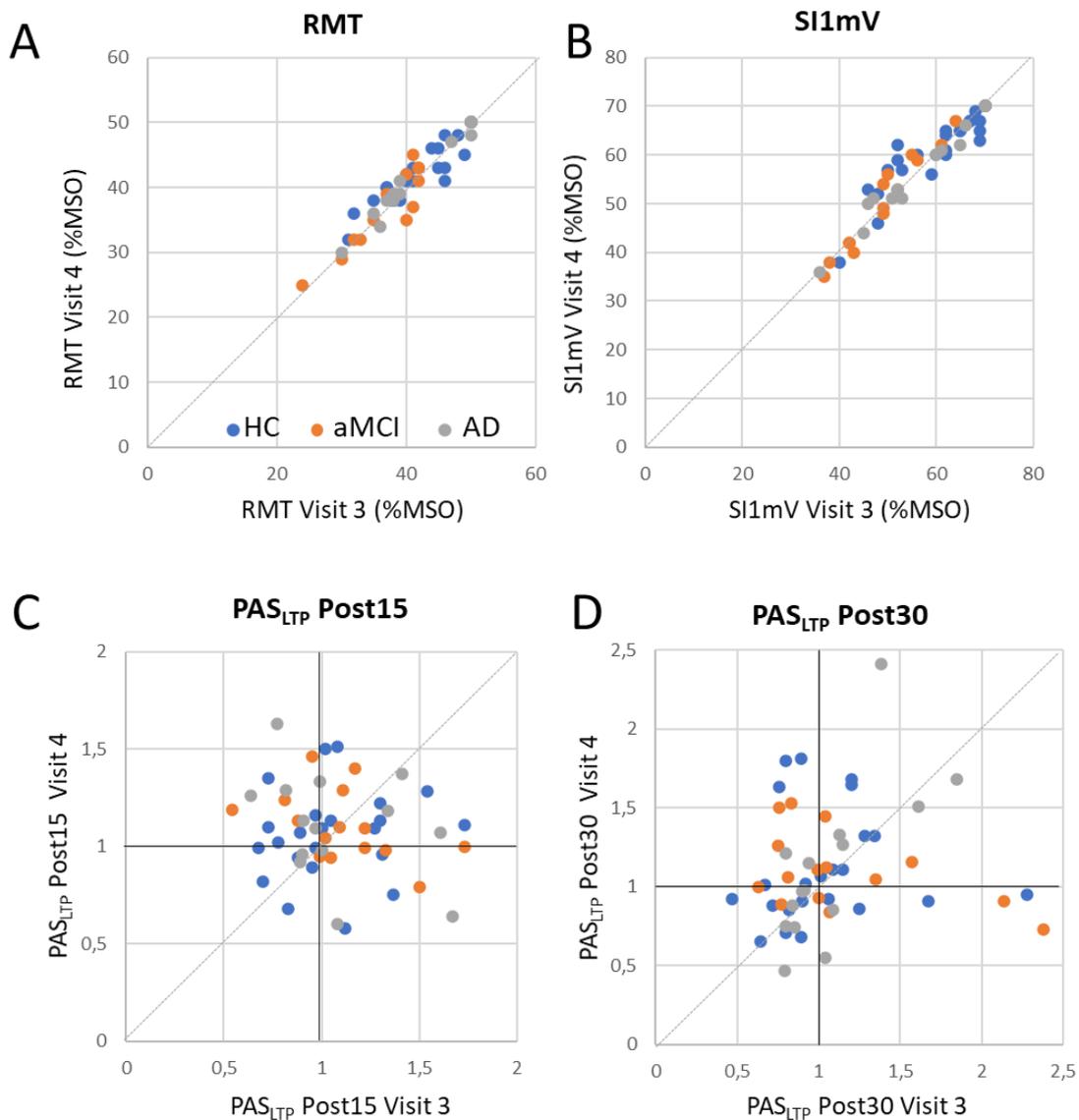


Abbildung 19: Korrelationsdiagramme der Test-Retest-Reliabilität

Dargestellt ist die Test-Retest-Reliabilität in Visite 3 (x-Achse) und Visite 4 (y-Achse) für die motorische Ruheschwelle (RMT) (A), die TMS-Stimulationsintensität, die ein MEP mit einer Amplitude von 1mV generiert (SI1mV) (B), PAS_{LTP}-induzierte Plastizität 15 Minuten nach der PAS-Intervention (PAS_{LTP} Post 15) (C), PAS_{LTP}-induzierte Plastizität 30 Minuten nach der PAS-Intervention (PAS_{LTP} Post 30) (D). Die Punkte geben jeweils einen Messwert an für die gesunden Kontrollprobanden (HC, blau), Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung (aMCI, orange) und Patienten mit Alzheimer (AD, grau). Die graue diagonale Linie gibt eine perfekte Korrelation zwischen den Visiten 3 und 4 an; aus Meder et al. (2021).

3.1.4. Korrelation von demographischen, neuropsychologischen und CSF-Daten mit TMS-Parametern

Die demographischen (Alter), neuropsychologischen (MMSE, CDR) und CSF-Daten ($A\beta_{1-42}$) zeigten keine signifikante Korrelation zu den erhobenen TMS-Parametern (RMT, SI1mV, MEP-Amplitude, PAS_{LTP} -Effekte post 15 und post 30) in Visite 3 und 4 (alle Korrelationskoeffizienten, $p > 0.05$).

3.2. EEG-Ergebnisse

Nach fokaler TMS-Stimulation der linkshemisphärischen M1-Region konnten als ereigniskorrelierte Gehirnantwort charakteristische TEPs aufgezeichnet werden (Abb. 20). Es wurden die TEPs der jeweiligen Gruppe (HC, aMCI, AD) vor und nach PAS_{LTP} -Intervention (pre/post PAS) an beiden Versuchstagen (V3/V4) untersucht. Ein EEG-Datensatz eines Probanden konnte aufgrund mangelnder Qualität der Aufzeichnung nicht verwertet werden.

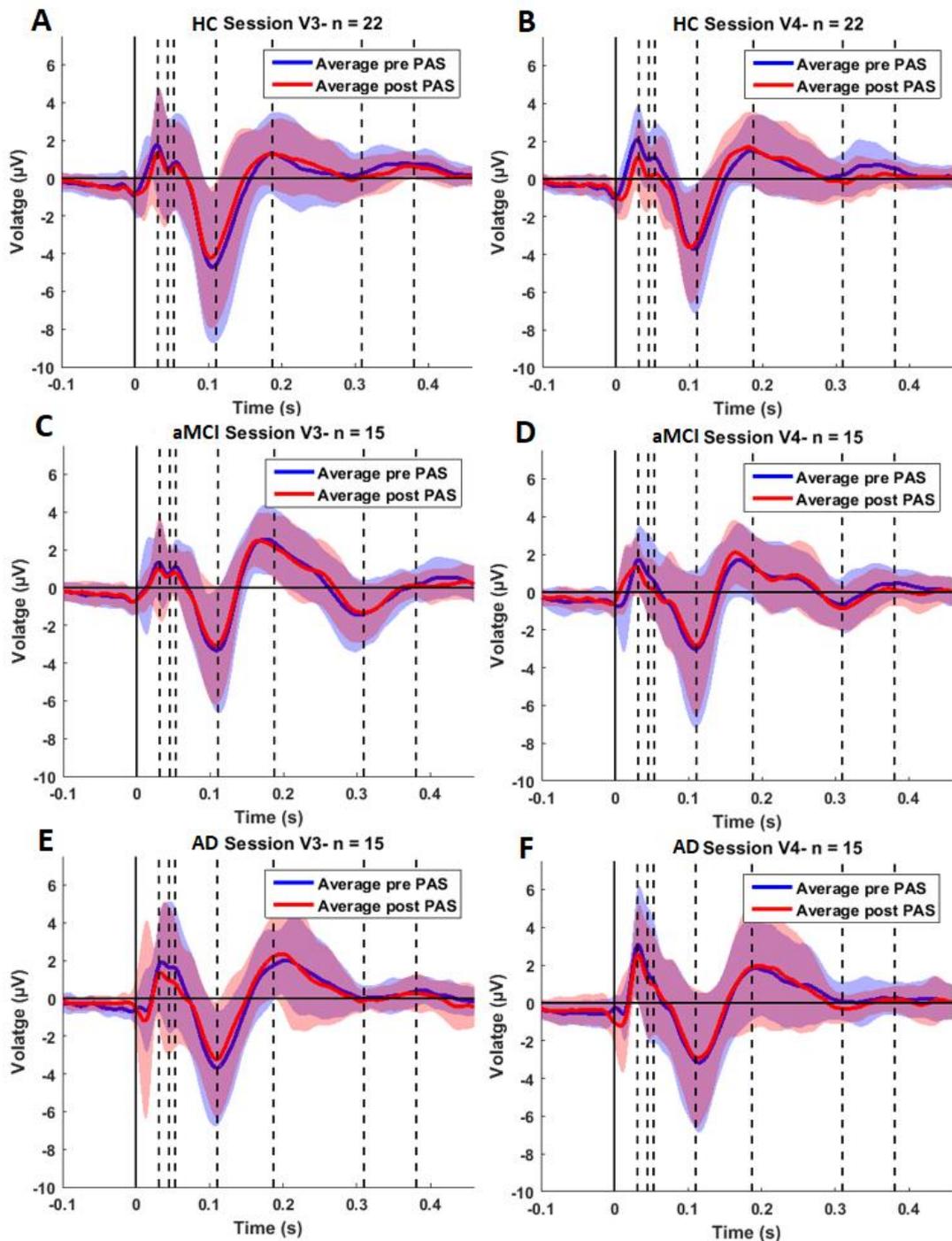


Abbildung 20: TMS-evozierte Potentiale vor und nach PAS

Gesamter Durchschnitt aller TEPs der jeweiligen Gruppen (HC (n=22), aMCI (n=15), AD (n=15)) in beiden Visiten (linke Spalte V3, rechte Spalte V4). Die gestrichelten vertikalen Linien repräsentieren die jeweiligen TOIs (P35, N45, P55, N100, P 180, N300, P380). Die blaue Linie zeigt die TEPs vor der PAS-Intervention (pre PAS), die rote Linie nach der PAS-Intervention (post PAS) an. y-Achse: Spannung in μV von -10 bis $6\mu\text{V}$. x-Achse: Zeit in s von $-0,1$ bis $0,4\text{s}$. Die Schattierungen zeigen ± 1 SEM. (HC = healthy, controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease, TOI = time of interest, TEP = TMS evoziertes EEG-Potential, PAS = paarig assoziative Stimulation).

3.2.1. TEPs vor und nach PAS_{LTP}-Intervention innerhalb der Gruppen

Es wurden (1) die TEPs nach der PAS_{LTP}-Intervention (post PAS) mit den TEPs vor der PAS_{LTP}-Intervention (pre PAS) jeder Gruppe (HC, aMCI, AD) in beiden Visiten (Visite 3/4) gepoolt und analysiert, ob es eine signifikante Änderung in der TEP-Konfiguration über den abgeleiteten Kanälen gab (Abb. 21). Es wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche angewendet. Der Signifikanzwert war $p = 0.0023$. Somit blieb nach Korrektur nur eine signifikant nachgewiesene Zunahme von N300 bei HC über den kontralateralen Kanälen der stimulierten Seite ($p = 0.0013$). In den Gruppen aMCI und AD konnten keine signifikanten TEP-Effekte nachgewiesen werden.

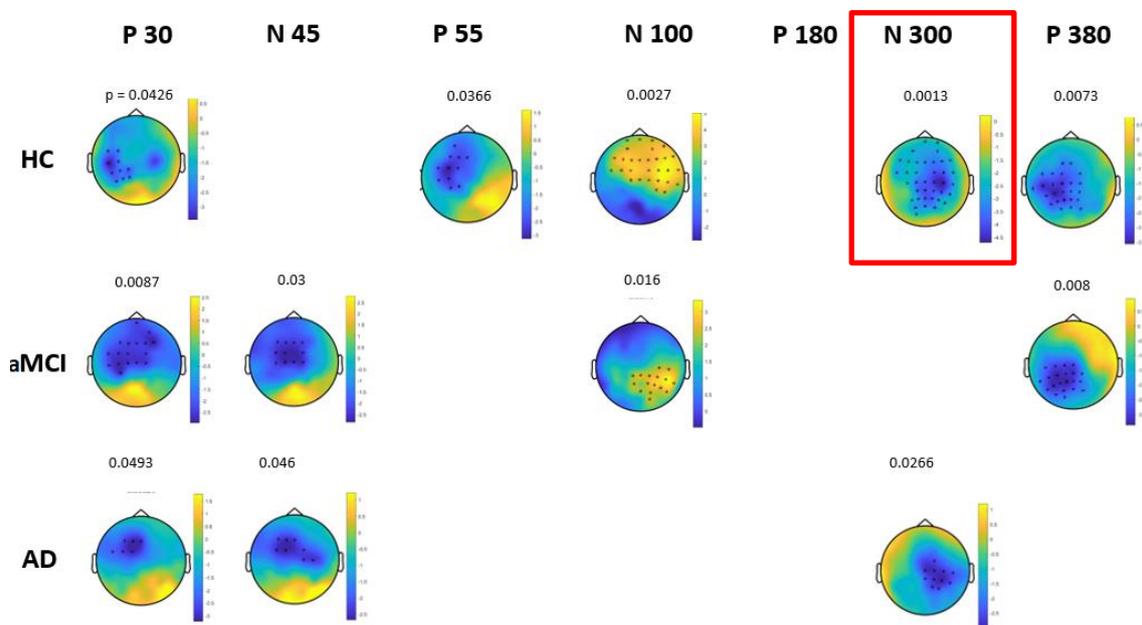


Abbildung 21: TEPs nach PAS im Vergleich zu vor PAS über Visiten 3 und 4 gepoolt

Es wurden die post-PAS-TEPs mit den pre-PAS-TEPs in beiden Visiten (V3 und V4) gepoolt und für jede Gruppe (HC, aMCI, AD) analysiert. In HC gab es bei N300 eine signifikante TEP-Änderung ($p = 0.0013$) nach der PAS-Intervention (rotes Quadrat). Die blaue Farbe über den Topoplots zeigen eine Erhöhung der Negativität bzw. Verminderung der Positivität der Oberflächenspannung an. Die schwarzen Punkte repräsentieren die signifikanten Kanäle. Über den Topoplots sind die jeweiligen Signifikanzniveaus angegeben, die nach Bonferroni-Korrektur die Signifikanzschwelle von $p < 0.0023$ nicht erreichten. Die Amplitude der Spannung ist rechts vom Topoplot in den Farbbalken angegeben. Bei HC und N300 reicht die Amplitude von 0 bis -4,5 μ V. (HC = healthy, controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease, TEP = TMS evoziertes EEG-Potential, PAS = paarig assoziative Stimulation).

3.2.2. TEPs nach der PAS_{LTP}-Intervention zwischen den Gruppen

Als nächstes wurden (2) die TEPs post-PAS zwischen den einzelnen Gruppen (HC vs. aMCI, HC vs. AD, aMCI vs. AD) untersucht. Diese Analyse soll beleuchten, ob es Unterschiede nach der PAS-Intervention zwischen den einzelnen Gruppen gibt. Es wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt. Es gab keine nachgewiesenen signifikanten TEPs über den TOIs (Signifikanzniveau $p = 0.0023$). Das Maß der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde als t-Wert angegeben und als Topoplot visualisiert (Abb. 22).

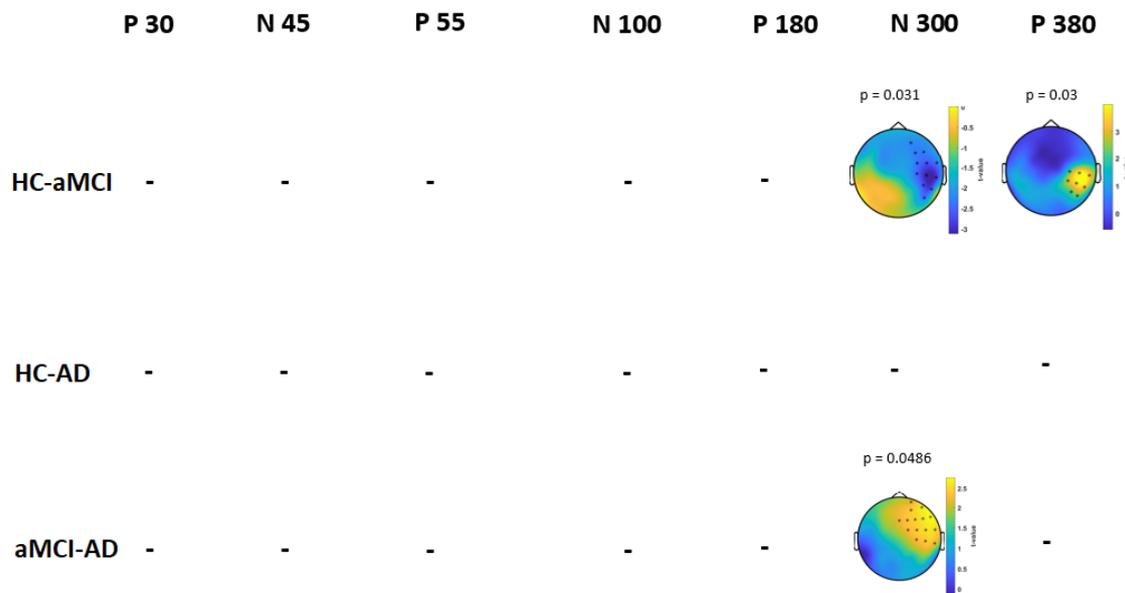


Abbildung 22: Vergleich der Post-PAS-TEPs gepoolt über beide Visiten 3 und 4 zwischen den jeweiligen Gruppen (HC, aMCI, AD)

Es wurden die post-PAS-TEPs in beiden Visiten (V3 und V4) gepoolt und zwischen den Gruppen (HC-aMCI, HC-AD, aMCI-AD) analysiert. Es gab keine signifikante TEP-Änderung (Signifikanzniveau $p = 0.0023$). Die blaue Farbe über den Topoplots zeigen eine Erhöhung der Negativität bzw. Verminderung der Positivität der Oberflächenspannung an. Die schwarzen Punkte repräsentieren die signifikanten Kanäle. Über den Topoplots sind die jeweiligen Signifikanzniveaus angegeben, die nach Bonferroni-Korrektur die Signifikanzschwelle $p < 0.0023$ nicht erreichten. Die Farbskala rechts der Topoplots gibt den t-Wert an. (HC = healthy, controls, aMCI = amnestic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease, TEP = TMS evoziertes EEG-Potential, PAS = paarig assoziative Stimulation).

3.2.3. Globale mittlere Feldstärke (GMFP)

Durch die Untersuchung und Darstellung von GMFP kann die gesamte mittlere Stärke der EEG-Aktivität über den gesamten Kortex im zeitlichen Verlauf dargestellt werden (Lehmann & Skrandies, 1980). Amplitudenänderungen der GMFP-Kurven geben Hinweis auf die Änderungen der kortikalen Erregbarkeit. Nach Analyse der GMFP ergaben sich für keine der Gruppen Änderungen der kortikalen Oberflächenspannung über den gesamten Kortex im zeitlichen Verlauf (Abb.23, $p > 0.05$).

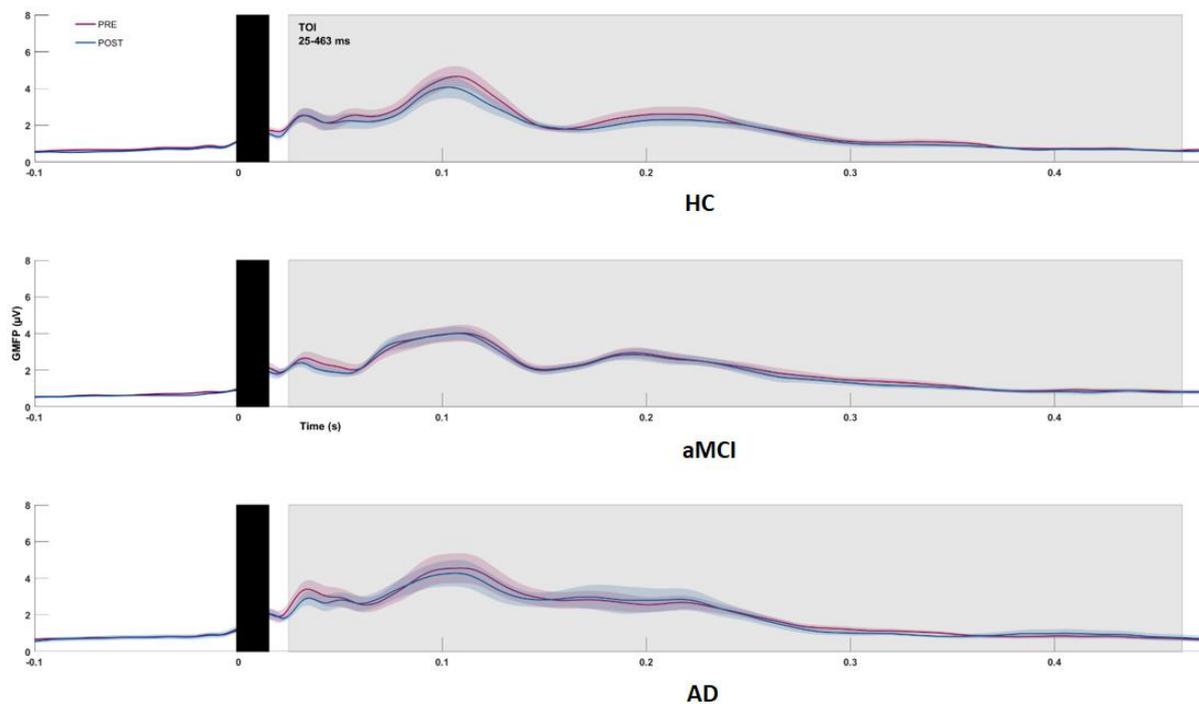


Abbildung 23: GMFP Kurven vor und nach PAS-Intervention

Grauer Bereich: Zeitfenster von Interesse von 25-463 ms. Rote Linie: GMFP vor PAS. Blaue Linie: GMFP nach PAS. Schwarzer Balken ist das TMS-Artefakt, die Schattierung ist ± 1 SEM. y-Achse: Spannung in μV von 0 bis 8 μV ; x-Achse: Zeit in s von -0,1 bis 0,4 s. (GMFP = global mean field power, HC = healthy controls, aMCI = amnesic mild cognitive impairment, AD = Alzheimer's disease, TEP = TMS evoziertes EEG-Potential, PAS = paarig assoziative Stimulation, TOI = time of interest).

4. Diskussion

In dieser TMS-EEG-Studie wurde die durch PAS induzierte LTP-ähnliche kortikospinale Plastizität in drei verschiedenen Kohorten (HC, aMCI, AD) untersucht. Die Ergebnisse lieferten keinen Nachweis von PAS_{LTP}-induzierter Plastizität über dem menschlichen motorischen Kortex nach der Auswertung der EMG- und EEG-Daten. Jedoch konnte eine höhere motor-kortikale Erregbarkeit von aMCI gegenüber HC festgestellt werden.

4.1. Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Diskussion der EMG-Ergebnisse

4.1.1.1. Kein Nachweis von PAS_{LTP}-induzierter Plastizität bei HC

PAS_{LTP}-induzierte kortikospinale Plastizität dient als neurophysiologisches Korrelat für die Grundlage von Lernen und Gedächtnisbildung auf zellulärer Ebene und entsteht durch Änderung synaptischer Verbindungen (Bliss & Collingridge, 1993). Die Ergebnisse früherer Studien, in denen eine nachgewiesene PAS_{LTP}-induzierte Plastizität beschrieben wurde, bildeten die Grundlage unserer Studie (Meunier et al., 2007; Rosenkranz et al., 2007; Stefan et al., 2002; Stefan et al., 2000; Stefan et al., 2004). Darüber hinaus konnten zwei weitere Studien eine signifikante PAS_{LTP}-induzierte Plastizität in HC, jedoch nicht in AD, nachweisen (Battaglia et al., 2007; Terranova et al., 2013). Anhand dieser Ergebnisse erfolgte die Konzeption der Studie und die Verwendung eines bewährten PAS-Protokolls.

Unsere Daten konnten keine PAS_{LTP}-induzierte Plastizität in der HC Gruppe nachweisen. Die von uns erhobenen Daten decken sich allerdings mit Ergebnissen früherer Studien, in denen eine große interindividuelle Variabilität der Probanden bezüglich der PAS_{LTP}-induzierten Plastizität nachgewiesen wurde (Campana et al., 2019; Lahr et al., 2016; Lopez-Alonso et al., 2014; Minkova et al., 2019; Müller-Dahlhaus et al., 2008; Murase et al., 2015). Hier zeigten sich bei dem Großteil der HC-Kohorte eine MEP-Amplituden Abnahme, statt der erwarteten Verstärkung und das Fehlen oder eingeschränktes Vorhandensein

von PAS_{LTP}-induzierten Effekten. Daher gibt es aufgrund der großen interindividuellen Variabilität Bedenken und es gilt in Zukunft abzuwägen, ob die in der Literatur angewendeten PAS_{LTP}-Protokolle tatsächlich für die Untersuchung von LTP-ähnlicher kortikaler Plastizität des menschlichen motorischen Kortex bei Patienten mit AD oder anderen Patientengruppen geeignet sind.

4.1.1.2. Schlechte Test-Retest-Reliabilität in allen Gruppen

Frühere Studien zeigten eine schlechte Test-Retest-Reliabilität in allen Gruppen für repetitive TMS-Protokolle, die PAS_{LTP}- Plastizität induzieren sollen (Fried et al., 2017; Jannati et al., 2019; Vernet et al., 2014). Unsere Daten festigen diese Ergebnisse und zeigen erneut die Ungeeignetheit der aktuellen PAS_{LTP}-Protokolle zur Untersuchung von LTP-ähnlicher Plastizität des menschlichen motorischen Kortex.

4.1.1.3. Kein Nachweis beeinträchtigter PAS_{LTP}-induzierter Plastizität bei AD und aMCI im Vergleich zu HC

Es konnte keine Beeinträchtigung der PAS_{LTP}-induzierten Plastizität in den Gruppen aMCI und AD im Vergleich zu HC gezeigt werden. Ergebnisse aus Studien von Battaglia et al. (2007) und Terranova et al. (2013), die eine beeinträchtigte PAS_{LTP}-induzierte Plastizität bei Probanden mit AD im Vergleich zu HC nachgewiesen haben, konnten nicht reproduziert werden. Hier sind neben der bereits erwähnten interindividuellen Variabilität auch methodologische Gründe möglich. In der Studie von Terranova et al. (2013) wurde ein PAS-Protokoll mit einer Stimulationsfrequenz von 5 Hz (im Gegensatz zu unserem Protokoll mit 0,25 Hz) verwendet. Zudem konnte man in weiteren Studien, alle von derselben Arbeitsgruppe, durch die Anwendung von intermittierender Theta-Burst-Stimulation (TBS) eine eingeschränkte LTP-ähnliche kortikospinale Plastizität bei AD nachweisen (Di Lorenzo et al., 2016; Koch et al., 2012; Koch et al., 2016; Koch et al., 2017). TBS verwendet ein salvenartiges repetitives Stimulationsprotokoll mit einer Frequenz von 5 Hz (Theta-Bereich zwischen 4-7 Hz) der Dreiersalven (engl. bursts). Durch die grundlegend unterschiedlichen Protokolle sind die Ergebnisse der Studien nur eingeschränkt miteinander

vergleichbar. Eine standardisierte Anwendung von Stimulationsprotokollen wäre wünschenswert, jedoch besteht kein Konsens hinsichtlich des optimalen Stimulationsprotokolls; auch ist fraglich, ob ein Protokoll für alle Fragestellungen geeignet ist.

4.1.1.4. Höhere motor-kortikale Erregbarkeit in aMCI im Vergleich zu HC

Mehrere Studien beschrieben eine niedrigere RMT und größere MEP-Amplituden in AD als bei HC gleicher Altersklasse (Alagona et al., 2004; Benussi et al., 2017; Benussi et al., 2020; de Carvalho et al., 1997; Di Lazzaro et al., 2004; Di Lazzaro et al., 2002; Hoepfner et al., 2012; Pepin et al., 1999). Dies deutet auf eine höhere axonale und/oder glutamaterge synaptische Erregbarkeit des kortikospinalen Systems hin (Di Lazzaro et al., 2004). Die Ursache dieser Beobachtungen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Störung der motorkortikalen Erregbarkeit zurückzuführen, da die Messung der spinalen Motoneuron-Erregbarkeit anhand des H-Reflexes und F-Wellen, bei AD keine pathologischen Befunde ergab (Alagona et al., 2004; de Carvalho et al., 1997). Bei AD bestehen Abnormitäten im erregenden glutamatergen sowie hemmenden cholinergen Neurotransmittersystem (Bartus, 2000; Di Lazzaro et al., 2004). Die erhöhte Erregbarkeit des Motorkortex bei AD ist mit einer pathologischen Veränderung von afferenter Hemmung kurzer Latenzen (short-latency afferent inhibition, SAI) assoziiert. SAI untersucht die Erregbarkeit cholinergischer Kreisläufe im Motorkortex und korreliert mit dem Mangel an ACh und dem Verlust cholinergischer Neurone. Allerdings ist der Einfluss und die Bedeutung weiterer Neurotransmitter wie Glutamat, GABA oder Dopamin auf SAI noch unklar (Di Lazzaro et al., 2004). Bei der Applikation von Ketamin, einem Medikament, das zu einer endogenen Erhöhung von Glutamat führt, kann ebenfalls eine Erhöhung der Motorkortex-Erregbarkeit festgestellt werden (Di Lazzaro et al., 2003). Funktionelle GABA-A-erge Kreisläufe im motorischen Kortex scheinen unabhängig von der erhöhten Erregbarkeit zu sein, da diese bei AD Patienten durch Testungen mit intrakortikaler Hemmung mit kurzen Interstimulusintervallen (SICI) keine Veränderungen aufweisen (Di Lazzaro et al., 2004; Di Lazzaro et al., 2002; Motta et al., 2018; Olazarán et al., 2010; Pepin et al., 1999).

Der Vergleich der RMT-Werte zwischen HC und AD ergab in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied. Eine mögliche Erklärung für die Verfehlung des Nachweises niedrigerer RMT-Werte für AD im Vergleich zu HC ist der Einschluss von Probanden ausschließlich mit RMT-Werten ≤ 50 % MSO. Da die RMT der Handmuskeln in gesunden Probanden im Mittel etwa 50 % beträgt (Rossini et al., 2015), kommt es durch diese Selektion der Probanden wahrscheinlich zu einem Bodeneffekt, in dem der wahre RMT-Unterschied zwischen HC und AD unterbewertet wird. Diese Annahme wird unterstützt durch bestehende Daten, die höhere RMT-Mittelwerte von HC im Vergleich zu unserer Studie zeigen (Alagona et al., 2004; de Carvalho et al., 1997; Di Lazzaro et al., 2004; Di Lazzaro et al., 2002; Hoepfner et al., 2012; Martorana et al., 2009; Pepin et al., 1999). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte in einer größeren Kohorte von AD-Patienten ebenfalls kein signifikanter RMT-Unterschied zu HC-Probanden nachgewiesen werden (Benussi et al., 2020). Der Mittelwert der RMT in HC in der Studie von Benussi betrug 45 ± 8 % MSO und war damit sehr ähnlich zu den von uns erhobenen Werten (42.1 ± 5.7 % MSO [Visite 3] bzw. 42.5 ± 4.8 % MSO [Visite 4]).

In aMCI wurde die RMT nur in wenigen Studien untersucht. Jedoch zeigten sich hier statistisch nicht-signifikante Unterschiede von RMT im Vergleich zu HC (Julkunen et al., 2008; Nardone et al., 2012; Pennisi et al., 2011; Sakuma et al., 2007). Diese Beobachtungen konnten wir mit unseren Daten bestätigen.

Die RMT kann vor allem als Proxy der axonalen Erregbarkeit verstanden werden, während SI1mV eine Beurteilung der Erregbarkeit von späten I-Wellen-Kreisläufen ermöglicht, d.h. die Erregbarkeit von glutamatergen synaptischen Projektionen von erregenden Interneuronen auf kortikospinale Neurone (Ziemann et al., 2015).

Zusammenfassend unterstützen die vorangestellten Ergebnisse die Annahme, dass glutamaterge Übererregbarkeit als neurodegenerative Grundlage in frühen Phasen der AD, hierunter zählt aMCI als Prodromalphase der AD, auftritt (Lewerenz & Maher, 2015; Wang & Reddy, 2017). Die Übererregbarkeit im motorischen Kortex ist durch ein Ungleichgewicht zwischen erregenden und

hemmenden Neuronen in Folge von Amyloid- β und NFT erklärt (Ferreri et al., 2011; Ferreri et al., 2003). Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit, die am ehesten durch die erhöhte Rate von neurodegenerativen Prozessen im Motorkortex einschließlich kortikospinaler Neurone hervorgerufen wird (Niskanen et al., 2011; Suva et al., 1999). Unsere Daten zeigen, dass SI1mV in aMCI niedriger ist als in HC und unterstützen die Annahme der motor-kortikalen Übererregbarkeit in der frühen Phase von AD.

4.1.1.5. Exzellente Test-Retest-Reliabilität von RMT und SI1mV in allen Gruppen

Longitudinale Messungen im Rahmen klinischer Studien erfordern Messparameter, die über den Messzeitraum konsistent und stabil sind, um die Effekte einer Intervention adäquat abbilden zu können. Mehrere Studien konnten bisher eine hohe Test-Retest-Reliabilität für RMT und/oder SI1mV in longitudinalen Studien nachweisen (Carroll et al., 2001; Davila-Perez et al., 2018; Ferland et al., 2019; Hermsen et al., 2016; Malcolm et al., 2006; Mills & Nithi, 1997; Ngomo et al., 2012; Pellegrini et al., 2018). Unsere Daten unterstützen diese Annahme. Daher kann man davon ausgehen, dass RMT und SI1mV als verlässliche TMS-Parameter dienen, um motorische kortikale Erregung in Longitudinalstudien zu untersuchen.

4.1.2. Diskussion der EEG-Ergebnisse

Die zeitlich-räumliche Ableitung der TEPs erlaubt die Beurteilung der lokalen und globalen Erregbarkeit und Konnektivität des Kortex (Ilmoniemi & Kicic, 2010; Komssi et al., 2002; Komssi et al., 2004). TEPs entstehen durch die Summation von schnellen und langsamen sowie erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentialen (EPSP und IPSP), die durch synchrone neuronale Aktivität erzeugt werden (Rosenthal et al., 1967).

Bisherige Studien mit der Kombination von PAS und TMS-EEG konnten signifikante Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit nach PAS in der Nähe des stimulierten sensorimotorischen Areals (Huber et al., 2008) sowie die Verstärkung der Kommunikation zwischen dem posterioren parietalen Kortex und

M1 nachweisen (Veniero et al., 2013). In einer TMS-EEG-Studie von Ferreri et al. (2016) konnte eine erhöhte kortikale Erregbarkeit in AD nachgewiesen werden, was als Ausdruck von Exzitotoxizität gewertet wurde. Die deutlichsten Effekte traten in der Zeit von 24 bis 90 ms nach dem TMS-Puls auf, insbesondere im Zeitraum des P30. Das P30 reflektiert die Aktivität in der Nähe des ipsilateralen sensori-motorischen bzw. prämotorischen Kortex und ist Ausdruck der intrahemisphärischen Ausbreitung über die Aktivierung kortiko-kortikaler oder subkortikaler Bahnen (Litvak et al., 2007). Eben jene funktionellen und strukturellen Bahnen sind bei AD beeinträchtigt (Hoeppner et al., 2012). Bislang gibt es keine Untersuchung von TEPs nach PAS (Suppa et al., 2017).

Wir untersuchten die Effekte von PAS_{LTP} auf TEPs und GMFP in AD und aMCI im Vergleich zu HC. PAS_{LTP} führte bei HC zu einer signifikanten Verstärkung später TEPs bei N300 über der kontralateralen Hemisphäre. In den Gruppen AD und aMCI konnten keine signifikanten Veränderungen der kortikalen Antwort festgestellt werden. Die fehlende Induktion von kortikaler Plastizität in AD und aMCI ist hinweisend auf eine gestörte Netzwerkaktivität infolge von neurodegenerativen Veränderungen (Koch et al., 2017). Die Verstärkung in der späten Phase der TEPs bei N300 bei HC ist möglicherweise auf die Aktivierung oberflächlicher oder tiefer glutamaterger NMDA-Kanäle zurückzuführen. PAS_{LTP}-induzierte Effekte werden durch die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren vermittelt und sind bei Blockade der Rezeptoren verhindert (Stefan et al., 2002; Ziemann et al., 2008).

In keiner der Gruppen konnten PAS-induzierte Effekte bei der Analyse der GMFP festgestellt werden. Die fehlende Induktion von LTP-ähnlicher Plastizität in AD und aMCI ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass TEPs vom funktionellen Zustand des stimulierten Areals abhängen und direkt dessen Erregbarkeit und Konnektivität reflektieren (Ferreri & Rossini Paolo, 2013; Massimini et al., 2005). Durch neurodegenerative Prozesse kommt es zu einem dysfunktionalen neuronalen Netzwerk (Koffie et al., 2011) und dadurch zu fehlenden Mechanismen zur Induktion von LTP-ähnlichen Effekten.

In der Literatur gibt es wenige Studien, welche die physiologischen Charakteristika des N300 nach Einzelpuls-TMS des M1 untersucht haben. In Ferreri et al. (2011) wurde bei 280 ms (N280) nach TMS-Einzelpuls über M1 eine negative Auslenkung im prämotorischen Kortex der ipsilateralen Hemisphäre beschrieben. Aufgrund der langen Latenz und der weiten Ausbreitung geht man davon aus, dass die späten TEP-Komponenten (P180, N280) kreisende kortiko-subkortikale Bahnen repräsentieren. Bei Patienten mit Multipler Sklerose zeigte sich bei rechts- und linkshemisphärischer M1-Stimulation eine höhere N280-Amplitude im Vergleich zu gesunden Probanden (Zipser et al., 2018). Aufgrund unzureichender Kenntnisse der physiologischen Grundlage des N280 kann keine abschließende Zuordnung des Befundes erfolgen. Hier bedarf es in Zukunft weiterer Forschung, um die Relevanz der späten TEPs heraus zu finden.

Durch die Anwendung von ICA in der Analyse kann es im Rahmen der Postprozessierung der TMS-EEG-Daten (Rogasch et al., 2014) zu erheblichen Informationsverlust kommen, da hierbei potentielle kortikale Antworten entfernt werden und somit die erhobenen Ergebnisse beeinflussen (Desideri et al., 2018). Zudem kommt es durch die Analyse zu einem Verlust von EEG-Signalen 15 ms nach dem TMS-Stimulus. Es ist nicht auszuschließen, dass hier wichtige durch TMS und PAS ausgelöste kortikale Antworten entfernt werden. Besonders, da vor allem in den ersten wenigen Millisekunden nach TMS erregende pyramidale Neuronen aktiviert werden (Li et al., 2017).

4.2. Diskussion der Methodik und Limitationen

4.2.1. Einfluss des ISI

Die Induktion von PAS_{LTP} -Effekten ist abhängig vom zeitlichen Abstand (ISI) des peripheren elektrischen Reizes zum nachfolgenden TMS-Impuls. In der Originalarbeit von Stefan et al. (2000) wurde bei einer ISI von 25 ms die größte Verstärkung der Erregbarkeit festgestellt. Nach einer ISI von > 100 ms konnte keine Verstärkung der Erregbarkeit mehr festgestellt werden (Stefan et al., 2000). Bei einer ISI von etwa 10 ms kommt es zu LTD-ähnlichen Effekten (Weise et al., 2013; Wolters et al., 2003). Wir verwendeten ein ISI von 25 ms, da dies eine

nahezu exakte Synchronizität der eintreffenden Stimuli liefert. Dieser Abstand ist in Einklang mit der Beschreibung, dass paarige Stimulation einen zeitlichen Rahmen von 40-60 ms nicht überschreiten darf, um eine perfekte LTP-ähnliche Antwort zu erzeugen (Baranyi & Feher, 1981). Eine Alternative ist die Verwendung von individuellen N20-Latenzen als ISI (Ziemann et al., 2004). Die individuelle N20-Latenz ist definiert als die mittlere Latenz der N20-Komponente von SEP nach Stimulation des N. medianus (Wolters et al., 2005). Die N20-Komponente des N. medianus SEP ist typischerweise nach 20ms im primär somatosensorischen Kortex (S1) (Allison et al., 1991) und etwa 4 ms später im M1 (Goldring et al., 1970) messbar. Die Verwendung der individuellen N20-Latenz bringt den Vorteil, dass interindividuelle Streuungen der afferenten Leitungszeit zum sensomotorischen Kortex berücksichtigt werden (Siebner & Ziemann, 2007; Ziemann et al., 2008). Die weiteren PAS-Parameter (Stimulationsintensität mit SI1mV, periphere Stimulationsintensität, Dauer der Intervention, Anzahl der Stimuli) wurden anhand der allgemeinen Empfehlungen für PAS-Studien gewählt (Suppa et al., 2017). Darüber hinaus wurden in mehreren Studien eine erhebliche Zahl an Non-Respondern, d.h. Probanden, bei denen keine PAS_{LTP}-ähnlichen Effekte nachgewiesen wurden, oder Probanden, die statt der erwarteten Verstärkung der Erregbarkeit das Gegenteil gezeigt haben, festgestellt (Krivanekova et al., 2011; Lopez-Alonso et al., 2014; Müller-Dahlhaus et al., 2008; Vallence et al., 2013).

4.2.2. Probandenauswahl

Die Auswahl der Probanden der drei Gruppen war bezüglich demographischer Kriterien (Alter, Geschlecht) sehr gut getroffen worden. Jedoch kann die Auswahl der im Alter vergleichbaren Kontroll-Probanden (HC) ein möglicher Faktor sein, der das Scheitern der Induktion von PAS_{LTP}-ähnlichen Effekten erklären kann. Bei jungen Probanden ist der Effekt der induzierten kortikalen Plastizität groß, während dies im erhöhten Alter kaum induziert werden kann. Daher nimmt das Ausmaß der induzierten motor-kortikalen Plastizität mit zunehmendem Alter stetig ab (Müller-Dahlhaus et al., 2008). Dieses Phänomen konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden (Sawaki et al., 2003; Ward et al., 2008). In

der AD-Gruppe war die Einnahme von Antidementiva erlaubt. Von den 15 Probanden nahmen 9 AChE-Inhibitoren, keiner nahm NMDA-Antagonisten. Allerdings wurden bisher keine beeinträchtigte LTP-ähnliche motorkortikale Plastizität bei einer Monotherapie mit AChE-Inhibitoren beobachtet (Brem et al., 2013).

Die Anzahl der Probanden in den Versuchsgruppen war relativ klein. Es ist möglich, dass kleine Unterschiede zwischen den Gruppen in unserer Studie aufgrund der kleinen Probandenzahlen unerkant, d.h. nicht signifikant, geblieben sind. Um eine statistische Signifikanz zu erlangen ist es möglicherweise erforderlich größere Gruppen zu untersuchen. Daher sollte in Zukunft versucht werden eine größere Anzahl an Probanden zu untersuchen, um signifikante Gruppenunterschiede feststellen zu können.

4.2.3. Verbesserung der TMS-Applikation

Die Positionierung der TMS-Spule erfolgte nach der Hot-spot-Methode, um ein möglichst maximales MEP im Zielmuskel (APB) auszulösen (Conforto et al., 2004; Rossini et al., 2015). Um eine genaue und verlässliche Aussage über die kortikale Reizantwort treffen zu können, ist es erforderlich über den gesamten Versuchsablauf den optimalen Reizort zu stimulieren und gleiche TEPs zu reproduzieren. Bereits Abweichungen von 10 mm von der optimalen Spulenposition führen zur Stimulation von Hirnarealen, die nicht dem Ort des Interesses entsprechen und daher zu relevanten Veränderungen in der Konfiguration der TEPs (Casali et al., 2010; Komssi et al., 2002). Insbesondere bei Studien mit Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität ist es notwendig immer das zu untersuchende Zielareal zu stimulieren und die korrekte Positionierung der Spule beizubehalten (Danner et al., 2008). Die Methodik der Wahl, um eine exakte und akkurate TMS-Spulenpositionierung zu erreichen ist die Verwendung von stereotaktischer bildbasierter Neuronavigation (Boroojerdi et al., 1999; Herwig et al., 2001; Schonfeldt-Lecuona et al., 2005; Sparing et al., 2008; Wagner et al., 2007). Rahmenlose stereotaktische Systeme zur Neuronavigation verwenden die individuellen anatomischen Gegebenheiten des Probanden auf Grundlage einer im Vorfeld durchgeführten Schädel-MRT-Bildgebung. Mit

diesem System kann man das zu stimulierende kortikale Zielareal auswählen und während der gesamten Untersuchung die korrekte Spulenpositionierung überwachen und bei Bedarf sofort korrigieren. Die Genauigkeit der Neuronavigation liegt im Bereich von wenigen Millimetern (Schonfeldt-Lecuona et al., 2005; Sparing et al., 2008). Daher bietet die TMS-Neuronavigation ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit, da so sichergestellt wird, dass in allen Sitzungen das gleiche Hirnareal stimuliert wird. Zur weiteren Unterstützung der Genauigkeit können robotisch automatisierte mechanische Halterungen für die TMS-Spule verwendet werden (Lancaster et al., 2004; Richter et al., 2013). Darüber hinaus können durch eine optimale Spulenpositionierung Muskelartefakte reduziert werden, weil Fehlplatzierungen durch die Spule nicht mehr durch erhöhte Stimulationsintensitäten kompensiert werden (Ilmoniemi & Kicic, 2010). Die Neuronavigation erlaubt auch die Messung des Abstandes zwischen Spule und zu erregendem Kortex-Areal (Hubers et al., 2012), welche in direktem Zusammenhang mit der RMT steht (List et al., 2013; McConnell et al., 2001). Daher kann es bei AD aufgrund von Hirnatrophie zu einem vergrößerten Abstand zwischen Spule und Kortex kommen. Eine möglicherweise vorhandene kortikospinale Übererregbarkeit von AD gegenüber HC könnte daher auch wegen fehlender Korrektur des Spulen-Kortex-Abstandes dem Nachweis entgangen sein. In künftigen TMS-EEG-Studien sollte der Einsatz MRT-unterstützter Neuronavigation erwogen werden, um diese Limitation zu überwinden.

4.2.4. Verbesserung der EEG-Ableitung

Die Entstehung von TMS-Pulsen geht mit einem hochfrequenten Klicklaut einher. Dieser Laut entsteht durch die Entladung der Stimulationsspule, welche zur schnellen Ausdehnung der Spulenwindungen im Gehäuse führt (Siebner & Ziemann, 2007; Starck et al., 1996). Die Lautstärke des Klicklauts ist abhängig von der Stärke des TMS-Stimulus (Starck et al., 1996). Diese Klick-Laute verursachen akustisch evozierte Potentiale (AEP) und tragen zu einem gewissen Teil zur Verunreinigung von TEPs bei (Ilmoniemi & Kicic, 2010; Miniussi & Thut, 2010; Nikouline et al., 1999). Ein Ansatz der Entstehung von AEPs entgegen zu

wirken, ist die Anwendung eines maskierenden Hintergrundgeräusches mittels Kopfhörer (Fuggetta et al., 2005; Hamidi et al., 2010; Paus et al., 2001; ter Braack et al., 2015; Veniero et al., 2010). Der durch TMS entstehende Klick-Laut beeinflusst die TEPs im Bereich von N100 bis P180 und führt zu einer positiven Auslenkung bei 50 ms (P50) (ter Braack et al., 2015). Durch die Anwendung eines maskierenden Hintergrundgeräusches kam es zu einer signifikanten Reduktion in N100-P180, allerdings konnte ein noch größerer Effekt durch die zusätzliche Einlage einer 5 mm dicken Schaumstoffscheibe zwischen Kopfhaut und TMS-Spule erzielt werden (ter Braack et al., 2015). Hierdurch wird die Knochenleitung des entstehenden Lautes verringert. Jedoch kommt es durch die zusätzliche Distanz zwischen Zielareal und TMS-Spule zu einer signifikanten Erhöhung der RMT (ter Braack et al., 2015). In unserer Studie kam es bei der Messung des EEG-Signals zu keinem Einsatz von Hintergrundgeräuschen, um AEP zu maskieren. Dies sollte in Zukunft bei jeglicher Art von TMS-EEG-Studie durchgeführt werden. Die zusätzliche Anwendung eines Schaumstoff-Isolationsschutzes muss kritisch hinterfragt werden, da es hierdurch zu einer signifikanten Erhöhung der RMT kommt.

4.2.5. Einfluss des Stimulationsortes

Ein weiterer möglicher Faktor bei der Induktion PAS-LTP-ähnlicher Effekte bei AD ist die Wahl des Stimulationsortes über dem Kortex. In einer Studie von Kumar et al. (2017) konnten durch ein etabliertes PAS-Protokoll nach Rajji et al. (2013) Defizite in der kortikalen Plastizität im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bei AD nachgewiesen werden. Dysfunktionen im Bereich des DLPFC äußern sich als Beeinträchtigungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses in frühen Formen von AD (Baddeley et al., 1991; Huntley & Howard, 2010). Im Bereich des DLPFC konnte in mehreren Studien mit AD und durch Beobachtungen die Fähigkeit der Neuroplastizität festgestellt werden, um neuropathologische Veränderungen zu kompensieren (Becker et al., 1996; Grady et al., 2003; van Veluw et al., 2012; Voytek et al., 2010). Zudem ist der DLPFC über neuronale Netzwerke mit posterioren Hirnarealen verbunden und somit an der Gedächtnisbildung beteiligt (Fuster, 2009). Bei Messungen der

Verbindung des posterioren parietalen Kortex zum Motorkortex (Di Lorenzo et al., 2018) zeigte sich bei AD ebenfalls eine signifikante Reduktion LTP-ähnlicher Plastizität. Veränderungen im Bereich des Motorkortex treten als klinisch beobachtbare motorische Symptome erst im späteren Verlauf der Krankheit auf, jedoch können bereits in früheren Stadien histopathologisch β -Amyloid-Plaques sowie NFTs in ähnlicher Dichte wie im Hippocampus oder Frontalhirnarealen nachgewiesen werden (Ferreri et al., 2003; Ferreri et al., 2016; Golaz et al., 1992; Mastrangelo & Bowers, 2008; Suva et al., 1999; Yuan et al., 2013). Als mögliche Gründe für die späten klinischen Symptome erachtet man verschiedene Kompensationsmechanismen auf die neuropathologischen Veränderungen wie plastische Reorganisation mit Bildung von alternativen neuronalen Kreisläufen und damit einhergehender veränderter Netzwerkaktivität und -konnektivität (Arendt, 2009; D'Amelio & Rossini, 2012; Ferreri et al., 2003; Koffie et al., 2011; Suva et al., 1999). Diese Mechanismen können durch die in mehreren Studien nachgewiesene kortikale Übererregbarkeit erklärt werden (Cantone et al., 2014; Di Lazzaro et al., 2004; Di Lazzaro et al., 2002; Ferreri et al., 2003; Guerra et al., 2011; Rossini et al., 2013). Die kortikale Übererregbarkeit ist Folge eines Ungleichgewichts zwischen erregenden und hemmenden Neuronen, welche durch zytotoxische Amyloid- β -Ablagerungen und NFTs hervorgerufen werden (Ferreri et al., 2011; Ferreri et al., 2003). Daher muss man in Zukunft bei Untersuchungen der kortikalen Plastizität auch die Wahl des Stimulationsortes in Betracht ziehen.

4.2.6. Alternativen zu PAS

Als mögliche Alternative für die Induktion von LTP-ähnlichen Effekten über dem motorischen Kortex durch PAS kann die repetitive TMS (rTMS) in Frage kommen. Es wird angenommen, dass es durch die hohe Stimulationsfrequenz von normalerweise 5 Hz und der Abgabe von 900 Einzelpulsen zu einer Reorganisation in kortikalen Regelkreisläufen kommt (Esser et al., 2006). Die Verwendung von rTMS mit 5 Hz und 900 bzw. 1800 Einzelpulsen über dem motorischen Kortex führt zu einer signifikanten Erhöhung der MEP-Amplitude (Peinemann et al., 2004; Quartarone et al., 2005). Dagegen führt eine Stimulation

mit 1 Hz und 1500 Einzelpulsen zu einer Reduktion der MEP-Amplitude (Gangitano et al., 2002; Maeda et al., 2000). Nach der Anwendung von rTMS über dem linken Motorkortex konnte mittels PET ein erhöhter zerebraler Blutfluss sowie Glucosemetabolismus über den bilateralen motorischen und prämotorischen Arealen gezeigt werden (Siebner et al., 2000; Takano et al., 2004). In der TMS-EEG-Studie von Esser et al. (2006) konnten durch die Anwendung rTMS im Bereich des M1 direkte LTP-ähnliche Effekte nachgewiesen werden. Es wurden insgesamt 1500 Pulse mit einer Frequenz von 5 Hz über M1 abgegeben. Im Bereich des prämotorischen Kortex kam es hierbei bilateral zu einer signifikanten Erhöhung in der Amplitude der abgeleiteten Kanäle. Dieses Phänomen ist dadurch zu erklären, dass TMS zu gleichen Teilen erregende und hemmende Neurone aktiviert, wodurch es über dem stimulierten Areal zu einer Aufhebung der Effekte kommt (Esser et al., 2005). Allerdings kommt es durch die Aktivierung von langstreckigen Bahnen zu einer indirekten Stimulation von benachbarten Arealen (Esser et al., 2006). In einer rTMS-Studie von Koch et al. (2017) konnte bei AD nach Stimulation über dem Praecuneus eine Erhöhung der neuronalen Aktivität festgestellt werden. Der Praecuneus ist ein Teil des Lobulus parietalis superior und übernimmt Aufgaben beim Abrufen von Gedächtnisinhalten (Lundstrom et al., 2005; Wagner et al., 2005). Nach der rTMS Anwendung konnte zudem eine Verbesserung der Gedächtnisleistung beobachtet werden (Koch et al., 2017). Daher könnte rTMS als eine mögliche Therapiealternative zur medikamentösen Therapie angesehen werden.

4.3. Ausblick

Für die Zukunft besteht eine große Wichtigkeit für die Entwicklung von Plastizitäts-Protokollen, die verlässlich synaptische Plastizität induzieren können, da beeinträchtigte synaptische Plastizität ein möglicher neurophysiologischer Mechanismus für die kognitiven Defizite von AD sein kann (Kumar et al., 2017) in dessen Folge es zu einer Dysfunktion des gesamten neuronalen Netzwerkes kommen kann. Zudem bedarf es weiterhin an viel Forschung auf dem Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen wie AD. Hierbei handelt es sich um die Erforschung und das Verständnis der komplexen pathophysiologischen

Vorgänge bei AD, um möglichst präzise, sensible und sensitive diagnostische Möglichkeiten und Verfahren der Früherkennung zu entwickeln sowie daraufhin die Einleitung einer effektiven, personalisierten Therapie. In diesem Zusammenhang ist es notwendig ein robustes Verfahren als Verlaufsparemeter zu entwickeln, um die klinische Wirksamkeit der pharmakologischen Therapie zu überprüfen. Daher wäre es denkbar, die (motor)kortikale Plastizität in unterschiedlichen Krankheitsstadien zu beobachten und somit Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Studienmedikamenten zu ziehen. Hierzu muss ein solides, reproduzierbares Verfahren entwickelt werden. Daher bedarf es weiterer Studien zur Überprüfung des Nutzens von plastizitätsinduzierten Stimulationsprotokollen als Verlaufsparemeter bei AD. Das Verfahren sollte möglichst nicht nur in hoch entwickelten Ländern zur Verfügung steht, sondern auch in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen, da in diesen Ländern die Prävalenz von AD (58 % aller AD-Patienten) besonders hoch ist (Prince et al., 2013) und in den nächsten Jahren ein starker Anstieg der AD-Patienten zu erwarten ist (Lane et al., 2018; Vialatte et al., 2011).

5. Zusammenfassung

Synaptische Plastizität ist die Fähigkeit des Gehirns strukturelle und funktionelle Modifikationen aufgrund von verstärktem bzw. erniedrigtem Gebrauch oder pathologischen Veränderungen vorzunehmen. Langzeit-Potenzierung (LTP) ist das neurophysiologisch messbare Korrelat der induzierten synaptischen Plastizität. Wir untersuchten die Induktion von kortikospinaler LTP-ähnlicher Plastizität durch gepaarte assoziative Stimulation (PAS) in Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) und amnestischer milder kognitiver Beeinträchtigung (aMCI), die als eine Frühform von AD gilt. Insgesamt nahmen 53 Probanden, davon 23 Kontrollprobanden (HC), 15 Probanden mit aMCI und 15 Probanden mit AD teil. An zwei Versuchstagen wurden jeweils die motorische Ruheschwelle (RMT), die Stimulationsintensität, die benötigt wird, um motorisch evozierte Potentiale (MEP) von 1mV zu generieren (SI1mV) als Parameter der kortikospinalen Erregbarkeit mittels Einzelpuls transkranieller Magnetstimulation (TMS) am M. abductor pollicis brevis (APB) bestimmt, gefolgt von der Durchführung eines etablierten PAS_{LTP}-Protokolls. Die durch PAS_{LTP}-induzierten Effekte wurden als Änderungen in der MEP-Amplitude vor und nach der PAS-Intervention gemessen. Gleichzeitig erfolgte eine Aufzeichnung der kortikalen Aktivität über eine 64-Kanal-Elektroenzephalographie (EEG).

Das SI1mV war in aMCI gegenüber HC signifikant erniedrigt ($p = 0.021$), hingegen gab es zwischen AD und HC keine Unterschiede. RMT und SI1mV zeigten eine exzellente Test-Retest-Reliabilität in allen Gruppen. Die Anwendung von PAS_{LTP} führte zu keiner Induktion von LTP-ähnlichen Effekten in den drei Versuchsgruppen und zeigte eine schlechte Test-Retest-Reliabilität. Die Analyse der TMS-evozierten Potentiale (TEP) ergab eine signifikante Zunahme von N300 in HC nach PAS_{LTP} ($p = 0.0013$). Weitere signifikante Unterschiede innerhalb oder zwischen den Gruppen konnten nach Analyse der TEPs und der mittleren globalen Feldstärke (GMFP) nicht gefunden werden.

Wir konnten eine höhere motor-kortikale Erregbarkeit in aMCI im Vergleich zu HC feststellen, was die Annahme einer glutamatergen Übererregbarkeit in der Frühphase von AD unterstreicht. Die fehlende Induktion von kortikaler Plastizität

in AD und aMCI weist auf eine gestörte Netzwerkaktivität bei beginnenden neurodegenerativen Veränderungen hin, konnte aber aufgrund großer interindividueller Variabilität nicht verlässlich untersucht werden. Die Aktivierung später TEPs in HC nach Anwendung von PAS deutet auf die Aktivierung von glutamatergen NMDA-Rezeptoren hin. Dennoch erscheint es aufgrund der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse mit Nachweis schlechter Test-Retest-Verlässlichkeit unwahrscheinlich, dass das herkömmliche PAS_{LTP}-Protokoll für die Untersuchung von motorkortikaler Plastizität geeignet ist.

6. Literaturverzeichnis

- Alagona, G., Ferri, R., Pennisi, G., Carnemolla, A., Maci, T., Domina, E., et al. (2004). Motor cortex excitability in Alzheimer's disease and in subcortical ischemic vascular dementia. *Neurosci Lett*, 362(2), 95-98.
- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C. C., & Jones, S. J. (1991). Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain*, 114 (Pt 6), 2465-2503.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 64, 146-148.
- Arendt, T. (2009). Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 118(1), 167-179.
- Armstrong, R. A. (2006). Plaques and tangles and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, 44(1), 1-11.
- Arndt, J. W., Qian, F., Smith, B. A., Quan, C., Kilambi, K. P., Bush, M. W., et al. (2018). Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Scientific Reports*, 8(1), 6412.
- Babiloni, C., Vecchio, F., Lizio, R., Ferri, R., Rodriguez, G., Marzano, N., et al. (2011). Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *J Alzheimers Dis*, 26 Suppl 3, 201-214.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114 (Pt 6), 2521-2542.
- Baranyi, A., & Feher, O. (1981). Synaptic facilitation requires paired activation of convergent pathways in the neocortex. *Nature*, 290(5805), 413-415.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Bartus, R. T. (2000). On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol*, 163(2), 495-529.
- Bastin, C., Bahri, M. A., Meyer, F., Manard, M., Delhaye, E., Plenevaux, A., et al. (2020). In vivo imaging of synaptic loss in Alzheimer's disease with [18F]UCB-H positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47(2), 390-402.

- Battaglia, F., Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Floccari, F., et al. (2005). Brain dysfunction in uremia: a question of cortical hyperexcitability? *Clin Neurophysiol*, 116(7), 1507-1514.
- Battaglia, F., Wang, H. Y., Ghilardi, M. F., Gashi, E., Quartarone, A., Friedman, E., et al. (2007). Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1405-1412.
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition*: Jones & Bartlett Learning, LLC.
- Becker, J. T., Mintun, M. A., Aleva, K., Wiseman, M. B., Nichols, T., & DeKosky, S. T. (1996). Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(3), 692-700.
- Bender, S., Basseler, K., Sebastian, I., Resch, F., Kammer, T., Oelkers-Ax, R., et al. (2005). Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Annals of Neurology*, 58(1), 58-67.
- Bennett, M. H., & Jannetta, P. J. (1980). Trigeminal evoked potentials in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48(5), 517-526.
- Benussi, A., Di Lorenzo, F., Dell'Era, V., Cosseddu, M., Alberici, A., Caratozzolo, S., et al. (2017). Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*, 89(7), 665-672.
- Benussi, A., Grassi, M., Palluzzi, F., Koch, G., Di Lazzaro, V., Nardone, R., et al. (2020). Classification Accuracy of Transcranial Magnetic Stimulation for the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias. *Ann Neurol*, 87(3), 394-404.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570.
- Bickel, H. (2001). [Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs]. *Z Gerontol Geriatr*, 34(2), 108-115.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD005593.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 368(9533), 387-403.
- Blennow, K., Zetterberg, H., & Fagan, A. M. (2012). Fluid biomarkers in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(9), a006221.

- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*(6407), 31-39.
- Bliss, T. V. P., Collingridge, G. L., & Morris, R. G. M. (2013). Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *369*(1633), 20130129-20130129.
- Bonato, C., Miniussi, C., & Rossini, P. M. (2006). Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clinical Neurophysiology*, *117*(8), 1699-1707.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *23*(9-10), 818-831.
- Borojerd, B., Foltys, H., Krings, T., Spetzger, U., Thron, A., & Topper, R. (1999). Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol*, *110*(4), 699-704.
- Braak, H., & Braak, E. (1990). [Morphology of Alzheimer disease]. *Fortschr Med*, *108*(33), 621-624.
- Brem, A. K., Atkinson, N. J., Seligson, E. E., & Pascual-Leone, A. (2013). Differential pharmacological effects on brain reactivity and plasticity in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, *4*, 124.
- Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine (London, England)*, *16*(3), 247-253.
- Brion, J. P. (1998). Neurofibrillary Tangles and Alzheimer's Disease. *European Neurology*, *40*(3), 130-140.
- Budd Haeberlein, S., O'Gorman, J., Chiao, P., Bussiere, T., von Rosenstiel, P., Tian, Y., et al. (2017). Clinical Development of Aducanumab, an Anti-Aβ Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*, *4*(4), 255-263.
- Campana, M., Papazova, I., Pross, B., Hasan, A., & Strube, W. (2019). Motor-cortex excitability and response variability following paired-associative stimulation: a proof-of-concept study comparing individualized and fixed inter-stimulus intervals. *Exp Brain Res*, *237*(7), 1727-1734.
- Cantone, M., Di Pino, G., Capone, F., Piombo, M., Chiarello, D., Cheeran, B., et al. (2014). The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clin Neurophysiol*, *125*(8), 1509-1532.

- Carroll, T. J., Riek, S., & Carson, R. G. (2001). Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods*, *112*(2), 193-202.
- Casali, A. G., Casarotto, S., Rosanova, M., Mariotti, M., & Massimini, M. (2010). General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS. *Neuroimage*, *49*(2), 1459-1468.
- Chaumon, M., Bishop, D. V., & Busch, N. A. (2015). A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods*, *250*, 47-63.
- Chi, S., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X. C., Yu, J. T., & Tan, L. (2015). The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*, *12*(2), 189-198.
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., et al. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, *11*(8), 669-678.
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., et al. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, *305*(3), 275-283.
- Conforto, A. B., Z'Graggen, W. J., Kohl, A. S., Rosler, K. M., & Kaelin-Lang, A. (2004). Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, *115*(4), 812-819.
- Cracco, R. Q., Amassian, V. E., Maccabee, P. J., & Cracco, J. B. (1989). Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *74*(6), 417-424.
- Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., et al. (2016). The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI. *Frontiers in aging neuroscience*, *8*, 52-52.
- Cullen, B., O'Neill, B., Evans, J. J., Coen, R. F., & Lawlor, B. A. (2007). A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(8), 790-799.
- Cunningham, E. L., McGuinness, B., Herron, B., & Passmore, A. P. (2015). Dementia. *The Ulster medical journal*, *84*(2), 79-87.
- D'Amelio, M., & Rossini, P. M. (2012). Brain excitability and connectivity of neuronal assemblies in Alzheimer's disease: from animal models to human findings. *Prog Neurobiol*, *99*(1), 42-60.

- Dan, Y., & Poo, M. M. (2004). Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron*, *44*(1), 23-30.
- Danner, N., Julkunen, P., Kononen, M., Saisanen, L., Nurkkala, J., & Karhu, J. (2008). Navigated transcranial magnetic stimulation and computed electric field strength reduce stimulator-dependent differences in the motor threshold. *J Neurosci Methods*, *174*(1), 116-122.
- Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Radhu, N., & Fitzgerald, P. B. (2012). Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: its past, present and future. *Brain Res*, *1463*, 93-107.
- Davies, C. A., Mann, D. M., Sumpter, P. Q., & Yates, P. O. (1987). A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, *78*(2), 151-164.
- Davies, C. H., Davies, S. N., & Collingridge, G. L. (1990). Paired-pulse depression of monosynaptic GABA-mediated inhibitory postsynaptic responses in rat hippocampus. *J Physiol*, *424*, 513-531.
- Davies, P., & Maloney, A. J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, *2*(8000), 1403.
- Davila-Perez, P., Jannati, A., Fried, P. J., Cudeiro Mazaira, J., & Pascual-Leone, A. (2018). The Effects of Waveform and Current Direction on the Efficacy and Test-Retest Reliability of Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuroscience*, *393*, 97-109.
- de Carvalho, M., de Mendonca, A., Miranda, P. C., Garcia, C., & Luis, M. L. (1997). Magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol*, *244*(5), 304-307.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*, *2*(1), 15-21.
- Deisz, R. A. (1999). GABA(B) receptor-mediated effects in human and rat neocortical neurones in vitro. *Neuropharmacology*, *38*(11), 1755-1766.
- DeKosky, S. T., & Scheff, S. W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, *27*(5), 457-464.
- Desideri, D., Zrenner, C., Gordon, P. C., Ziemann, U., & Belardinelli, P. (2018). Nil effects of μ -rhythm phase-dependent burst-rTMS on cortical excitability in humans: A resting-state EEG and TMS-EEG study. *PLOS ONE*, *13*(12), e0208747.

- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Marra, C., et al. (2004). Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(4), 555-559.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Pennisi, M. A., Pilato, F., Zito, G., et al. (2003). Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, *547*(Pt 2), 485-496.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Tonali, P. A., Marra, C., Daniele, A., Profice, P., et al. (2002). Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *59*(3), 392-397.
- Di Lorenzo, F., Ponzo, V., Bonni, S., Motta, C., Negro Serra, P. C., Bozzali, M., et al. (2016). Long-term potentiation-like cortical plasticity is disrupted in Alzheimer's disease patients independently from age of onset. *Ann Neurol*, *80*(2), 202-210.
- Di Lorenzo, F., Ponzo, V., Motta, C., Bonni, S., Picazio, S., Caltagirone, C., et al. (2018). Impaired Spike Timing Dependent Cortico-Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis*, *66*(3), 983-991.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614-629.
- Egan, M. F., Kost, J., Voss, T., Mukai, Y., Aisen, P. S., Cummings, J. L., et al. (2019). Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *380*(15), 1408-1420.
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2005). Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *J Neurophysiol*, *94*(1), 622-639.
- Esser, S. K., Huber, R., Massimini, M., Peterson, M. J., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2006). A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study. *Brain Research Bulletin*, *69*(1), 86-94.
- Evin, G. (2016). Future Therapeutics in Alzheimer's Disease: Development Status of BACE Inhibitors. [journal article]. *BioDrugs*, *30*(3), 173-194.
- Ferland, M. C., Therrien-Blanchet, J. M., Lefebvre, G., Klees-Themens, G., Proulx, S., & Theoret, H. (2019). Longitudinal assessment of (1)H-MRS (GABA and Glx) and TMS measures of cortical inhibition and facilitation in the sensorimotor cortex. *Exp Brain Res*, *237*(12), 3461-3474.
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., et al. (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *81*(23), 2032-2038.

- Ferreri, F., Pasqualetti, P., Maatta, S., Ponzo, D., Ferrarelli, F., Tononi, G., et al. (2011). Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, *54*(1), 90-102.
- Ferreri, F., Pasqualetti, P., Maatta, S., Ponzo, D., Guerra, A., Bressi, F., et al. (2011). Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation follow-up study. *Neurosci Lett*, *492*(2), 94-98.
- Ferreri, F., Pauri, F., Pasqualetti, P., Fini, R., Dal Forno, G., & Rossini, P. M. (2003). Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, *53*(1), 102-108.
- Ferreri, F., & Rossini Paolo, M. (2013). TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex, *Reviews in the Neurosciences* (Vol. 24, pp. 431).
- Ferreri, F., Vecchio, F., Vollero, L., Guerra, A., Petrichella, S., Ponzo, D., et al. (2016). Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: A TMS-EEG Co-registration study. *Hum Brain Mapp*, *37*(6), 2083-2096.
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., et al. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*, *4*(2), 96-109.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., Daskalakis, Z. J., De Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(10), 1002-1008.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Forman, M., Palcza, J., Tseng, J., Stone, J. A., Walker, B., Swearingen, D., et al. (2019). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the β -Site Amyloid Precursor Protein-Cleaving Enzyme 1 Inhibitor Verubecestat (MK-8931) in Healthy Elderly Male and Female Subjects. *Clinical and Translational Science*, *0*(0).
- Frankfort, S. V., Tulner, L. R., van Campen, J. P., Verbeek, M. M., Jansen, R. W., & Beijnen, J. H. (2008). Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharmacol*, *3*(2), 123-131.
- Fried, P. J., Jannati, A., Davila-Perez, P., & Pascual-Leone, A. (2017). Reproducibility of Single-Pulse, Paired-Pulse, and Intermittent Theta-Burst

TMS Measures in Healthy Aging, Type-2 Diabetes, and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*, 9, 263.

- Friedrich, R. P., Tepper, K., Röncke, R., Soom, M., Westermann, M., Reymann, K., et al. (2010). Mechanism of amyloid plaque formation suggests an intracellular basis of Abeta pathogenicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(5), 1942-1947.
- Fuggetta, G., Fiaschi, A., & Manganotti, P. (2005). Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: a combined EEG and TMS study. *Neuroimage*, 27(4), 896-908.
- Fuster, J. M. (2009). Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *J Cogn Neurosci*, 21(11), 2047-2072.
- Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J. M., Mottaghy, F. M., Romero, J. R., & Pascual-Leone, A. (2002). Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 113(8), 1249-1257.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67(5), 507-516.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704-706.
- Golaz, J., Bouras, C., & Hof, P. R. (1992). Motor cortex involvement in presenile dementia: report of a case. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 5(2), 85-92.
- Goldring, S., Aras, E., & Weber, P. C. (1970). Comparative study of sensory input to motor cortex in animals and man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 29(6), 537-550.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H., & Black, S. E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 23(3), 986-993.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., et al. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 123(5), 858-882.
- Grundey, J., Freznosa, S., Klinker, F., Lang, N., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, 229(4), 653-664.

- Grundey, J., Thirugnanasambandam, N., Kaminsky, K., Drees, A., Skwirba, A. C., Lang, N., et al. (2012). Neuroplasticity in cigarette smokers is altered under withdrawal and partially restituted by nicotine exposition. *J Neurosci*, 32(12), 4156-4162.
- Guerra, A., Assenza, F., Bressi, F., Scrascia, F., Del Duca, M., Ursini, F., et al. (2011). Transcranial magnetic stimulation studies in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 263817.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150.
- Hamidi, M., Slagter, H. A., Tononi, G., & Postle, B. R. (2010). Brain responses evoked by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: an event-related potential study. *Brain Stimul*, 3(1), 2-14.
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.
- Hashimoto, I. (1988). Trigeminal evoked potentials following brief air puff: enhanced signal-to-noise ratio. *Ann Neurol*, 23(4), 332-338.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Oxford, England: Wiley.
- Hermesen, A. M., Haag, A., Duddek, C., Balkenhol, K., Bugiel, H., Bauer, S., et al. (2016). Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci*, 362, 209-216.
- Herwig, U., Schonfeldt-Lecuona, C., Wunderlich, A. P., von Tiesenhäusen, C., Thielscher, A., Walter, H., et al. (2001). The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res*, 108(2), 123-131.
- Hess, C. W., Mills, K. R., & Murray, N. M. (1987). Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *The Journal of physiology*, 388, 397-419.
- Hoepfner, J., Wegrzyn, M., Thome, J., Bauer, A., Oltmann, I., Buchmann, J., et al. (2012). Intra- and inter-cortical motor excitability in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 119(5), 605-612.
- Hoffman, R. E., Hawkins, K. A., Gueorguieva, R., Boutros, N. N., Rachid, F., Carroll, K., et al. (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*, 60(1), 49-56.

- Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Goate, A. M. (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science translational medicine*, 3(77), 77sr71-77sr71.
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., et al. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 366(10), 893-903.
- Hsiung, G. Y., & Sadovnick, A. D. (2007). Genetics and dementia: risk factors, diagnosis, and management. *Alzheimers Dement*, 3(4), 418-427.
- Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, 2(3), e276.
- Huber, R., Maatta, S., Esser, S. K., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Watson, A., et al. (2008). Measures of cortical plasticity after transcranial paired associative stimulation predict changes in electroencephalogram slow-wave activity during subsequent sleep. *J Neurosci*, 28(31), 7911-7918.
- Hubers, A., Klein, J. C., Kang, J. S., Hilker, R., & Ziemann, U. (2012). The relationship between TMS measures of functional properties and DTI measures of microstructure of the corticospinal tract. *Brain Stimul*, 5(3), 297-304.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140, 566-572.
- Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(2), 121-132.
- Ihl, R., Grass-Kapanke, B., Lahrem, P., Brinkmeyer, J., Fischer, S., Gaab, N., et al. (2000). [Development and validation of a test for early diagnosis of dementia with differentiation from depression (TFDD)]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 68(9), 413-422.
- Ilmoniemi, R. J., & Kicic, D. (2010). Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr*, 22(4), 233-248.
- Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Naatanen, R., et al. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 8(16), 3537-3540.
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Knopman, D. S., Mielke, M. M., et al. (2014). Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 13(10), 997-1005.

- Jagust, W. J., Landau, S. M., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., Chen, K., Mathis, C. A., et al. (2015). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 PET Core: 2015. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), 757-771.
- Jannati, A., Fried, P. J., Block, G., Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2019). Test-Retest Reliability of the Effects of Continuous Theta-Burst Stimulation. *Front Neurosci*, 13, 447.
- Jia, J., Wei, C., Chen, S., Li, F., Tang, Y., Qin, W., et al. (2018). The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 483-491.
- Julkunen, P., Jauhiainen, A. M., Westeren-Punnonen, S., Pirinen, E., Soininen, H., Kononen, M., et al. (2008). Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurosci Methods*, 172(2), 270-276.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., et al. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(2), 136-143.
- Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K. H., & Fang, J. (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89(6), 415-423.
- Kirschstein, T., & Köhling, R. (2009). What is the Source of the EEG? *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 146-149.
- Koch, G., Bonni, S., Pellicciari, M. C., Casula, E. P., Mancini, M., Esposito, R., et al. (2017). Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 169, 302-311.
- Koch, G., Di Lorenzo, F., Bonni, S., Ponzio, V., Caltagirone, C., & Martorana, A. (2012). Impaired LTP- but not LTD-like cortical plasticity in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 31(3), 593-599.
- Koch, G., Di Lorenzo, F., Del Olmo, M. F., Bonni, S., Ponzio, V., Caltagirone, C., et al. (2016). Reversal of LTP-Like Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients with Tau-Related Faster Clinical Progression. *J Alzheimers Dis*, 50(2), 605-616.
- Koch, G., Di Lorenzo, F., Loizzo, S., Motta, C., Travaglione, S., Baiula, M., et al. (2017). CSF tau is associated with impaired cortical plasticity, cognitive decline and astrocyte survival only in APOE4-positive Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 7(1), 13728.

- Koffie, R. M., Hyman, B. T., & Spires-Jones, T. L. (2011). Alzheimer's disease: synapses gone cold. *Mol Neurodegener*, 6(1), 63.
- Komssi, S., Aronen, H. J., Huttunen, J., Kesäniemi, M., Soine, L., Nikouline, V. V., et al. (2002). Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 113(2), 175-184.
- Komssi, S., & Kähkönen, S. (2006). The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Research Reviews*, 52(1), 183-192.
- Komssi, S., Kähkönen, S., & Ilmoniemi, R. J. (2004). The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapping*, 21(3), 154-164.
- Komssi, S., Savolainen, P., Heiskala, J., & Kahkonen, S. (2007). Excitation threshold of the motor cortex estimated with transcranial magnetic stimulation electroencephalography. *Neuroreport*, 18(1), 13-16.
- Korhonen, R. J., Hernandez-Pavon, J. C., Metsomaa, J., Maki, H., Ilmoniemi, R. J., & Sarvas, J. (2011). Removal of large muscle artifacts from transcranial magnetic stimulation-evoked EEG by independent component analysis. *Med Biol Eng Comput*, 49(4), 397-407.
- Krivanekova, L., Lu, M. K., Bliem, B., & Ziemann, U. (2011). Modulation of excitability in human primary somatosensory and motor cortex by paired associative stimulation targeting the primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci*, 34(8), 1292-1300.
- Kumar, S., Zomorodi, R., Ghazala, Z., Goodman, M. S., Blumberger, D. M., Cheam, A., et al. (2017). Extent of Dorsolateral Prefrontal Cortex Plasticity and Its Association With Working Memory in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1266-1274.
- Lahr, J., Peter, J., Minkova, L., Lauer, E., Reis, J., Heimbach, B., et al. (2016). No difference in paired associative stimulation induced cortical neuroplasticity between patients with mild cognitive impairment and elderly controls. *Clin Neurophysiol*, 127(2), 1254-1260.
- Lancaster, J. L., Narayana, S., Wenzel, D., Luckemeyer, J., Roby, J., & Fox, P. (2004). Evaluation of an image-guided, robotically positioned transcranial magnetic stimulation system. *Hum Brain Mapp*, 22(4), 329-340.
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59-70.
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*, 312(23), 2551-2561.

- Laske, C. (2007). Was schützt vor Demenz? *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 20(1), 59-67.
- Lee, L., Harrison, L. M., & Mechelli, A. (2003). A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage*, 19(2), 457-465.
- Lefaucheur, J. P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., et al. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125(11), 2150-2206.
- Lehmann, D., & Skrandies, W. (1980). Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48(6), 609-621.
- Lewerenz, J., & Maher, P. (2015). Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? *Front Neurosci*, 9, 469.
- Li, B., Virtanen, J. P., Oeltermann, A., Schwarz, C., Giese, M. A., Ziemann, U., et al. (2017). Lifting the veil on the dynamics of neuronal activities evoked by transcranial magnetic stimulation. *Elife*, 6.
- Lioumis, P., Kičić, D., Savolainen, P., Mäkelä, J. P., & Kähkönen, S. (2009). Reproducibility of TMS—Evoked EEG responses. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1387-1396.
- List, J., Kubke, J. C., Lindenberg, R., Kulzow, N., Kerti, L., Witte, V., et al. (2013). Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *Neuroimage*, 83, 809-816.
- Litvak, V., Komssi, S., Scherg, M., Hoehstetter, K., Classen, J., Zaaroor, M., et al. (2007). Artifact correction and source analysis of early electroencephalographic responses evoked by transcranial magnetic stimulation over primary motor cortex. *NeuroImage*, 37(1), 56-70.
- Lopes da Silva, F. (2004). Functional localization of brain sources using EEG and/or MEG data: volume conductor and source models. *Magnetic Resonance Imaging*, 22(10), 1533-1538.
- Lopes da Silva, F. (2010). EEG: Origin and Measurement. In C. Mulert & L. Lemieux (Eds.), *EEG - fMRI: Physiological Basis, Technique, and Applications* (pp. 19-38). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lopez-Alonso, V., Cheeran, B., Rio-Rodriguez, D., & Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*, 7(3), 372-380.

- Lundstrom, B. N., Ingvar, M., & Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, *27*(4), 824-834.
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, *111*(5), 800-805.
- Maki, H., & Ilmoniemi, R. J. (2010). The relationship between peripheral and early cortical activation induced by transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, *478*(1), 24-28.
- Mäki, H., & Ilmoniemi, R. J. (2011). Projecting out muscle artifacts from TMS-evoked EEG. *NeuroImage*, *54*(4), 2706-2710.
- Malcolm, M. P., Triggs, W. J., Light, K. E., Shechtman, O., Khandekar, G., & Gonzalez Rothi, L. J. (2006). Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol*, *117*(5), 1037-1046.
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*, *164*(1), 177-190.
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., & Sakmann, B. (1997). Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, *275*(5297), 213.
- Martorana, A., Mori, F., Esposito, Z., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Codeca, C., et al. (2009). Dopamine modulates cholinergic cortical excitability in Alzheimer's disease patients. *Neuropsychopharmacology*, *34*(10), 2323-2328.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S. K., Riedner, B. A., Huber, R., Murphy, M., et al. (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(20), 8496-8501.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., & Tononi, G. (2005). Breakdown of Cortical Effective Connectivity During Sleep. *Science*, *309*(5744), 2228.
- Mastrangelo, M. A., & Bowers, W. J. (2008). Detailed immunohistochemical characterization of temporal and spatial progression of Alzheimer's disease-related pathologies in male triple-transgenic mice. *BMC Neurosci*, *9*, 81.
- McConnell, K. A., Nahas, Z., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Kozel, F. A., Bohning, D. E., et al. (2001). The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry*, *49*(5), 454-459.

- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 173(1), 86-93.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.
- McShane, R., Areosa Sastre, A., & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003154.
- Meder, A., Liepelt-Scarfone, I., Sulzer, P., Berg, D., Laske, C., Preische, O., et al. (2021). Motor cortical excitability and paired-associative stimulation-induced plasticity in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2264-2273.
- Metherate, R., & Ashe, J. H. (1994). Facilitation of an NMDA receptor-mediated EPSP by paired-pulse stimulation in rat neocortex via depression of GABAergic IPSPs. *The Journal of physiology*, 481 (Pt 2)(Pt 2), 331-348.
- Meunier, S., Russmann, H., Simonetta-Moreau, M., & Hallett, M. (2007). Changes in spinal excitability after PAS. *J Neurophysiol*, 97(4), 3131-3135.
- Mills, K. R., & Nithi, K. A. (1997). Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*, 20(5), 570-576.
- Miniussi, C., & Thut, G. (2010). Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. *Brain Topogr*, 22(4), 249-256.
- Minkova, L., Peter, J., Abdulkadir, A., Schumacher, L. V., Kaller, C. P., Nissen, C., et al. (2019). Determinants of Inter-Individual Variability in Corticomotor Excitability Induced by Paired Associative Stimulation. *Front Neurosci*, 13, 841.
- Möller, C., Arai, N., Lücke, J., & Ziemann, U. (2009). Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 120(5), 1003-1008.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-2414.

- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., et al. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58(3), 397-405.
- Motta, C., Di Lorenzo, F., Ponzio, V., Pellicciari, M. C., Bonni, S., Picazio, S., et al. (2018). Transcranial magnetic stimulation predicts cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(12), 1237-1242.
- Mucke, L., & Selkoe, D. J. (2012). Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(7), a006338-a006338.
- Müller-Dahlhaus, F., Ziemann, U., & Classen, J. (2010). Plasticity resembling spike-timing dependent synaptic plasticity: the evidence in human cortex. *Front Synaptic Neurosci*, 2, 34.
- Müller-Dahlhaus, J. F., Orekhov, Y., Liu, Y., & Ziemann, U. (2008). Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*, 187(3), 467-475.
- Murase, N., Cengiz, B., & Rothwell, J. C. (2015). Inter-individual variation in the after-effect of paired associative stimulation can be predicted from short-interval intracortical inhibition with the threshold tracking method. *Brain Stimul*, 8(1), 105-113.
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., et al. (2012). Short latency afferent inhibition differs among the subtypes of mild cognitive impairment. *J Neural Transm (Vienna)*, 119(4), 463-471.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699.
- Ngomo, S., Leonard, G., Moffet, H., & Mercier, C. (2012). Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. *J Neurosci Methods*, 205(1), 65-71.
- Nikouline, V., Ruohonen, J., & Ilmoniemi, R. J. (1999). The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clinical Neurophysiology*, 110(8), 1325-1328.
- Nikulin, V. V., Kičić, D., Kähkönen, S., & Ilmoniemi, R. J. (2003). Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation:

- evidence for changes in cortical excitability related to movement. *European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1206-1212.
- Niskanen, E., Kononen, M., Maatta, S., Hallikainen, M., Kivipelto, M., Casarotto, S., et al. (2011). New insights into Alzheimer's disease progression: a combined TMS and structural MRI study. *PLoS One*, 6(10), e26113.
- Olazaran, J., Prieto, J., Cruz, I., & Esteban, A. (2010). Cortical excitability in very mild Alzheimer's disease: a long-term follow-up study. *J Neurol*, 257(12), 2078-2085.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Diaz-Ortiz, L. M., Rios, R., et al. (2018). Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Aging*, 33(7), 1007-1021.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 156869.
- Paoletti, P., & Neyton, J. (2007). NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(1), 39-47.
- Patterson, C., Feightner, J. W., Garcia, A., Hsiung, G. Y. R., MacKnight, C., & Sadovnick, A. D. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Canadian Medical Association Journal*, 178(5), 548.
- Paus, T., Sipila, P. K., & Strafella, A. P. (2001). Synchronization of Neuronal Activity in the Human Primary Motor Cortex by Transcranial Magnetic Stimulation: An EEG Study. *Journal of Neurophysiology*, 86(4), 1983-1990.
- Pawlowski, M., Meuth, S. G., & Duning, T. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease-From Brain Starch to Bench and Bedside. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 7(3), 42.
- Peinemann, A., Reimer, B., Loer, C., Quartarone, A., Munchau, A., Conrad, B., et al. (2004). Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115(7), 1519-1526.
- Pellegrini, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2018). The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res*, 1700, 190-198.

- Pennisi, G., Ferri, R., Lanza, G., Cantone, M., Pennisi, M., Puglisi, V., et al. (2011). Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability. *Journal of Neural Transmission*, 118(4), 587-598.
- Pepin, J. L., Bogacz, D., de Pasqua, V., & Delwaide, P. J. (1999). Motor cortex inhibition is not impaired in patients with Alzheimer's disease: evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 170(2), 119-123.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72(2), 184-187.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2227-2234.
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 404-418.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., et al. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133-1142.
- Platz, T., & Rothwell, J. C. (2010). Brain stimulation and brain repair--rTMS: from animal experiment to clinical trials--what do we know? *Restor Neurol Neurosci*, 28(4), 387-398.
- Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., et al. (2014). TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *J Neurosci*, 34(16), 5603-5612.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75.e62.
- Qiu, C., De Ronchi, D., & Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 20(4), 380-385.

- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant'angelo, A., Battaglia, F., et al. (2005). Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res*, *161*(1), 114-124.
- Rajji, T. K., Sun, Y., Zomorodi-Moghaddam, R., Farzan, F., Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., et al. (2013). PAS-induced potentiation of cortical-evoked activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *38*(12), 2545-2552.
- Rasmusson, D. X., Brandt, J., Martin, D. B., & Folstein, M. F. (1995). Head injury as a risk factor in Alzheimer's disease. *Brain Inj*, *9*(3), 213-219.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., et al. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, *15*(2-3), 101-114.
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, *88*(4), 640-651.
- Richter, L., Trillenber, P., Schweikard, A., & Schlaefer, A. (2013). Stimulus Intensity for Hand Held and Robotic Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulation*, *6*(3), 315-321.
- Ridding, M. C., & Taylor, J. L. (2001). Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *The Journal of physiology*, *537*(Pt 2), 623-631.
- Rizzo, V., Crupi, D., Bagnato, S., Quartarone, A., Benvenga, S., Bartolone, L., et al. (2008). Neural response to transcranial magnetic stimulation in adult hypothyroidism and effect of replacement treatment. *J Neurol Sci*, *266*(1-2), 38-43.
- Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Farzan, F., Fitzgibbon, B. M., Bailey, N. W., Hernandez-Pavon, J. C., et al. (2014). Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *NeuroImage*, *101*, 425-439.
- Rogasch, N. C., Zipser, C., Darmani, G., Mutanen, T. P., Biabani, M., Zrenner, C., et al. (2020). The effects of NMDA receptor blockade on TMS-evoked EEG potentials from prefrontal and parietal cortex. *Scientific reports*, *10*(1), 3168-3168.
- Rosenkranz, K., Kacar, A., & Rothwell, J. C. (2007). Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci*, *27*(44), 12058-12066.

- Rosenthal, J., Waller, H. J., & Amassian, V. E. (1967). An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation. *J Neurophysiol*, 30(4), 844-858.
- Rösler, K. M., Hess, C. W., Heckmann, R., & Ludin, H. P. (1989). Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neuroscience Letters*, 100(1), 347-352.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol*, 122(8), 1686.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., et al. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, 126(6), 1071-1107.
- Rossini, P. M., Ferilli, M. A., Rossini, L., & Ferreri, F. (2013). Clinical neurophysiology of brain plasticity in aging brain. *Curr Pharm Des*, 19(36), 6426-6439.
- Rossini, P. M., & Rossi, S. (2007). Transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 68(7), 484.
- Rothwell, J. C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 74(2), 113-122.
- Rowan, M. J., Klyubin, I., Cullen, W. K., & Anwyl, R. (2003). Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432), 821-828.
- Sakuma, K., Murakami, T., & Nakashima, K. (2007). Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*, 118(7), 1460-1463.
- Sale, M. V., Ridding, M. C., & Nordstrom, M. A. (2008). Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci*, 28(33), 8285-8293.
- Sawaki, L., Yaseen, Z., Kopylev, L., & Cohen, L. G. (2003). Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol*, 53(4), 521-524.

- Scalco, M. Z., & van Reekum, R. (2006). Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. *Can Fam Physician*, *52*, 200-207.
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., DeKosky, S. T., & Mufson, E. J. (2007). Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, *68*(18), 1501-1508.
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., & Mufson, E. J. (2006). Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, *27*(10), 1372-1384.
- Schneider, L. (2020). A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *19*(2), 111-112.
- Schonfeldt-Lecuona, C., Thielscher, A., Freudenmann, R. W., Kron, M., Spitzer, M., & Herwig, U. (2005). Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, *17*(4), 253-259.
- Seeck, M., Koessler, L., Bast, T., Leijten, F., Michel, C., Baumgartner, C., et al. (2017). The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clinical Neurophysiology*, *128*(10), 2070-2077.
- Sekiguchi, H., Takeuchi, S., Kadota, H., Kohno, Y., & Nakajima, Y. (2011). TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode's lead wire before recording. *Clinical Neurophysiology*, *122*(5), 984-990.
- Siebner, H. R., Bergmann, T. O., Bestmann, S., Massimini, M., Johansen-Berg, H., Mochizuki, H., et al. (2009). Consensus paper: Combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimulation*, *2*(2), 58-80.
- Siebner, H. R., Peller, M., Willoch, F., Minoshima, S., Boecker, H., Auer, C., et al. (2000). Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology*, *54*(4), 956-963.
- Siebner, H. R., & Ziemann, U. (2007). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*: Springer Berlin Heidelberg.
- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Paus, T., & Fink, G. R. (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum Brain Mapp*, *29*(1), 82-96.
- Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G., & Beiser, M. (2000). Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *48*(11), 1088-1097.
- Starck, J., Rimpilainen, I., Pyykko, I., & Esko, T. (1996). The noise level in magnetic stimulation. *Scand Audiol*, *25*(4), 223-226.

- Steenland, K., Zhao, L., John, S. E., Goldstein, F. C., Levey, A., Alvaro, A., et al. (2018). A 'Framingham-like' Algorithm for Predicting 4-Year Risk of Progression to Amnesic Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease Using Multidomain Information. *J Alzheimers Dis*, 63(4), 1383-1393.
- Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G., & Classen, J. (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*, 543(Pt 2), 699-708.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R., & Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123 Pt 3, 572-584.
- Stefan, K., Wycislo, M., & Classen, J. (2004). Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol*, 92(1), 66-72.
- Stuart, A. L. (2005). The Molecular Basis of Memantine Action in Alzheimers Disease and Other Neurologic Disorders: Low-affinity, Uncompetitive Antagonism. *Current Alzheimer Research*, 2(2), 155-165.
- Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., Putnam, K. T., Friedman, D. L., Kimmel, L. H., et al. (2003). Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, 289(16), 2094-2103.
- Suppa, A., Quartarone, A., Siebner, H., Chen, R., Di Lazzaro, V., Del Giudice, P., et al. (2017). The associative brain at work: Evidence from paired associative stimulation studies in humans. *Clin Neurophysiol*, 128(11), 2140-2164.
- Suva, D., Favre, I., Kraftsik, R., Esteban, M., Lobrinus, A., & Miklossy, J. (1999). Primary motor cortex involvement in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58(11), 1125-1134.
- Takano, B., Drzezga, A., Peller, M., Sax, I., Schwaiger, M., Lee, L., et al. (2004). Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 23(3), 849-859.
- Tannenbaum, C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J., & Carnahan, R. (2012). A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*, 29(8), 639-658.
- Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Graham, S. M., McDonald, S., Gergel, I., et al. (2004). Memantine treatment in patients with moderate to

- severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(3), 317-324.
- ter Braack, E. M., de Vos, C. C., & van Putten, M. J. (2015). Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topogr*, 28(3), 520-528.
- Terranova, C., SantAngelo, A., Morgante, F., Rizzo, V., Allegra, R., Arena, M. G., et al. (2013). Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer's disease. *Brain Stimul*, 6(1), 62-66.
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., et al. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 30(4), 572-580.
- Thielscher, A., Opitz, A., & Windhoff, M. (2011). Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 54(1), 234-243.
- Tot, S., Ozge, A., Comelekoglu, U., Yazici, K., & Bal, N. (2002). Association of QEEG findings with clinical characteristics of OCD: evidence of left frontotemporal dysfunction. *Can J Psychiatry*, 47(6), 538-545.
- Vallence, A. M., Kurylowicz, L., & Ridding, M. C. (2013). A comparison of neuroplastic responses to non-invasive brain stimulation protocols and motor learning in healthy adults. *Neurosci Lett*, 549, 151-156.
- van Veluw, S. J., Sawyer, E. K., Clover, L., Cousijn, H., De Jager, C., Esiri, M. M., et al. (2012). Prefrontal cortex cytoarchitecture in normal aging and Alzheimer's disease: a relationship with IQ. *Brain Struct Funct*, 217(4), 797-808.
- Vega, J. N., & Newhouse, P. A. (2014). Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Current psychiatry reports*, 16(10), 490-490.
- Venables, N. C., Bernat, E. M., & Sponheim, S. R. (2009). Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(4), 826-839.
- Veniero, D., Maioli, C., & Miniussi, C. (2010). Potentiation of short-latency cortical responses by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*, 104(3), 1578-1588.
- Veniero, D., Ponzo, V., & Koch, G. (2013). Paired associative stimulation enforces the communication between interconnected areas. *J Neurosci*, 33(34), 13773-13783.

- Vernet, M., Bashir, S., Yoo, W. K., Oberman, L., Mizrahi, I., Ifert-Miller, F., et al. (2014). Reproducibility of the effects of theta burst stimulation on motor cortical plasticity in healthy participants. *Clin Neurophysiol*, *125*(2), 320-326.
- Vialatte, F.-B., Dauwels, J., Maurice, M., Musha, T., & Cichocki, A. (2011). Improving the specificity of EEG for diagnosing Alzheimer's disease. *International journal of Alzheimer's disease*, *2011*, 259069-259069.
- Volianskis, A., France, G., Jensen, M. S., Bortolotto, Z. A., Jane, D. E., & Collingridge, G. L. (2015). Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain research*, *1621*, 5-16.
- Voytek, B., Davis, M., Yago, E., Barceló, F., Vogel, E. K., & Knight, R. T. (2010). Dynamic neuroplasticity after human prefrontal cortex damage. *Neuron*, *68*(3), 401-408.
- Vucic, S., Ziemann, U., Eisen, A., Hallett, M., & Kiernan, M. C. (2013). Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *84*(10), 1161-1170.
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*, *9*(9), 445-453.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *9*(1), 527-565.
- Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, *57*(4), 1041-1048.
- Ward, N. S., Swayne, O. B., & Newton, J. M. (2008). Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: an fMRI study. *Neurobiol Aging*, *29*(9), 1434-1446.
- Weise, D., Mann, J., Ridding, M., Eskandar, K., Huss, M., Rumpf, J. J., et al. (2013). Microcircuit mechanisms involved in paired associative stimulation-induced depression of corticospinal excitability. *J Physiol*, *591*(19), 4903-4920.
- Weise, D., Mann, J., Rumpf, J. J., Hallermann, S., & Classen, J. (2017). Differential Regulation of Human Paired Associative Stimulation-Induced and Theta-Burst Stimulation-Induced Plasticity by L-type and T-type Ca²⁺ Channels. *Cereb Cortex*, *27*(8), 4010-4021.
- Weise, D., Schramm, A., Stefan, K., Wolters, A., Reiners, K., Naumann, M., et al. (2006). The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain*, *129*(10), 2709-2721.

- Wilson, H. R., & Cowan, J. D. (1972). Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys J*, 12(1), 1-24.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., et al. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256(3), 240-246.
- Winblad, B., Wimo, A., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., et al. (2006). 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21(5-6), 353-363.
- Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann, A., Kunesch, E., Stefan, K., Cohen, L. G., et al. (2003). A Temporally Asymmetric Hebbian Rule Governing Plasticity in the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 89(5), 2339-2345.
- Wolters, A., Schmidt, A., Schramm, A., Zeller, D., Naumann, M., Kunesch, E., et al. (2005). Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *The Journal of physiology*, 565(Pt 3), 1039-1052.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17(1), 37-49.
- Yuan, Q., Su, H., Zhang, Y., Chau, W. H., Ng, C. T., Song, Y. Q., et al. (2013). Amyloid pathology in spinal cord of the transgenic Alzheimer's disease mice is correlated to the corticospinal tract pathway. *J Alzheimers Dis*, 35(4), 675-685.
- Ziegler, U., & Doblhammer, G. (2009). [Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen*, 71(5), 281-290.
- Ziemann, U., Ilic, T. V., Pauli, C., Meintzschel, F., & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 24(7), 1666-1672.
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., et al. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul*, 1(3), 164-182.
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., et al. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*, 126(10), 1847-1868.
- Zipser, C. M., Premoli, I., Belardinelli, P., Castellanos, N., Rivolta, D., Heidegger, T., et al. (2018). Cortical Excitability and Interhemispheric Connectivity in

Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Studied With TMS-EEG.
Front Neurosci, 12, 393.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Ulf Ziemann.

Die Konzeption und Durchführung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herr Prof. Dr. Ulf Ziemann, Frau Prof. Dr. Daniela Berg, Herr Prof. Dr. Christoph Laske, Herr Dr. Carl Moritz Zipser, Frau PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone, Frau Patricia Sulzer, Herr Oliver Preische, Frau Debora Desideri, Herr Giacomo Salvadore, Herr Kanaka Tatikola und Herr Dr. Maarten Timmers.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Carl Moritz Zipser von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Dr. Paolo Belardinelli und Dr. Debora Desideri durch mich.

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

Die Erlaubnis zur Verwendung der jeweiligen Abbildungen wurde von den Verlagen und Autoren eingeholt.

Tübingen, den 09.06.2021

Adam Meder

8. Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Meder, A., Liepelt-Scarfone, I., Sulzer, P., Berg, D., Laske, C., Preische, O., et al. (2021). Motor cortical excitability and paired-associative stimulation-induced plasticity in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2264-2273.

9. Danksagung

Im Folgenden möchte ich allen Personen meinen tief empfundenen Dank aussprechen, die mir bei der Durchführung und Entstehung dieser Dissertation tatkräftig zur Seite gestanden haben und ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulf Ziemann, meinem Doktorvater, für die Möglichkeit unter seiner Anleitung und Ägide eine wissenschaftliche Arbeit zu betreuen und durchführen zu können. Des Weiteren bedanke ich mich für die immerwährende hervorragende Unterstützung, die konstruktiven Diskussionen, die Beharrlichkeit bei der Erstellung unserer wissenschaftlichen Publikation und nicht zuletzt der Fertigstellung dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch Dr. Carl Moritz Zipser für die kompetente Einarbeitung und Einführung in das Gebiet der transkraniellen Magnetstimulation sowie die kritische und finale Durchsicht meiner Dissertation.

Bedanken möchte ich mich weiter bei den wissenschaftlichen Mitarbeitern Herrn Dr. Paolo Belardinelli, Frau Dr. Debora Desideri und Frau Dr. Ghazal Darmani für die Hilfe bei der Analyse und die Einführung in die wissenschaftlichen Arbeitsweisen.

Ebenso möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die sich freiwillig für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Frau, Familie und Freunden danke ich ganz besonders für die jahrelange Motivation, Zuspruch und Geduld während der Erstellung dieser Dissertation.