

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

UNTERSUCHUNG DER ERREGBARKEIT DES VISUELLEN KORTEX MITTELS
TRANSKRANIELLER MAGNETSTIMULATION: MESSUNG DER STABILITÄT
UND VERÄNDERBARKEIT VISUELLER EXZITATION ANHAND DER
PHOSPHENSCHWELLE UND DES AUSMAßES VISUELLER MASKIERUNG

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

vorgelegt von
CHRISTOPH SCHLICKE
aus Leonberg

Kiel (2011)

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. U. Stephani

2. Berichtstatter: PD Dr. med. J. Raethjen

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2012

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 30.01.2012

gez.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 1 -
1.2.	Transkranielle Magnetstimulation (TMS) als Methode zur Untersuchung der Exzitabilität im visuellen Kortex.....	- 3 -
1.2.1	Entwicklung, Technik und physikalische Grundlagen der TMS	- 3 -
1.2.2	Phosphene	- 5 -
1.2.3	Visuelle Maskierung (Suppression of visual perception).....	- 7 -
1.3	Methoden der Untersuchung kortikaler Plastizität im visuellen Kortex.....	- 9 -
1.3.1	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	- 9 -
1.3.2	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	- 10 -
1.4	Ziele und Hypothesen der vorliegenden Studie.....	- 12 -
2	Material und Methoden.....	- 14 -
2.1	Probanden	- 14 -
2.2	Studiendesign.....	- 14 -
2.3	Versuchsdurchführung	- 17 -
2.3.1	Bestimmung der Phosphenschwelle	- 18 -
2.3.2	Untersuchung der visuellen Maskierung	- 19 -
2.3.3	Durchführung der Repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (10 Probanden).....	- 21 -
2.3.4	Durchführung der Transkraniellen Gleichstromstimulation (12 Probanden) ..	- 22 -
2.4	Statistische Auswertung	- 22 -
3	Ergebnisse.....	- 24 -
3.1	Retest-Reliabilität	- 24 -
3.1.1	Retest-Reliabilität der Phosphenschwelle.....	- 24 -
3.1.2	Retest-Reliabilität der visuellen Maskierung	- 28 -
3.2	Vergleich Phosphene und visuelle Maskierung.....	- 33 -
3.3	Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation	- 34 -
3.4	Einfluss repetitiver Magnetstimulation	- 39 -
4	Diskussion.....	- 43 -
4.1	Phosphene.....	- 43 -
4.1.1	Stabilität und Wiederholbarkeit der Phosphenschwellenmessung.....	- 43 -

II

4.1.2 Einfluss von tDCS auf die Phosphenschwelle	- 44 -
4.1.3 Einfluss von rTMS auf die Phosphenschwelle.....	- 47 -
4.2 Visuelle Maskierung	- 49 -
4.2.1 Wiederholbarkeit der visuellen Maskierung	- 49 -
4.2.2 Einfluss von tDCS auf die visuelle Maskierung	- 51 -
4.2.3 Einfluss von rTMS auf die visuelle Maskierung.....	- 52 -
4.3 Neuronale Systeme	- 53 -
5 Zusammenfassung	- 55 -
6 Literaturverzeichnis.....	- 57 -
7 Anhang.....	- 64 -
7.1 Auflistungen aller Messergebnisse:	- 64 -
7.2 Baselinemessungen Messtag 1 und Messtag 2	- 70 -
7.3 Messungen vor und nach anodaler tDCS	- 70 -
7.4 Messungen vor und nach kathodaler tDCS	- 70 -
7.5 Messungen vor und nach Plazebo-rTMS	- 71 -
7.6 Messungen vor und nach 1-Hz-rTMS.....	- 71 -
7.7 Beispiel eines Messprotokolls mit Skizzierung der Phosphene durch Probanden	- 72 -
8 Danksagung.....	- 73 -
9 Lebenslauf.....	- 74 -
10 Eigene Veröffentlichung.....	- 75 -

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampère
AP	Aktionspotential
BCM-Modell	Theoretisches Modell zur neuronalen Metaplastizität, entwickelt von Bienenstock, Cooper, Munro
CO	Kohlenmonoxid
DCS	Direct Current Stimulation
Hz	Hertz
LTP	Long-Term Potention
LTD	Long-Term Depression
MEP	Motorisch Evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickoxid
PAF	Platelet Activating Factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PT	Phosphene-Threshold
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
S	Sekunde
SOA	Stimulus Onset Asynchronie
SA	Stimulations-Ausgangsleistung des TMS-Gerätes
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
T	Tesla
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
V	Volt

1 Einleitung

Neurologische Erkrankungen haben die Eigenschaft, mit einer Störung neuronaler Erregung einherzugehen, sei es als Folge einer morphologischen Schädigung von Hirngewebe (z. B. beim Zustand nach Hirninfarkt) oder im Rahmen einer Fehlsteuerung funktionaler Systeme (z. B. beim Morbus Parkinson). Häufig ist dabei auch der visuelle Kortex betroffen, was sich in Krankheiten wie Epilepsie und Migräne äußert. Zum besseren Verständnis dieser Erkrankungen ist es wichtig, die Regulationsmechanismen neuronaler Erregung aufzudecken. Hierzu soll unsere Studie - gemeinsam mit den anderen Arbeiten auf diesem Gebiet - beitragen.

1.1 Neurophysiologische Grundlagen kortikaler Exzitabilität und Plastizität

Die Erregbarkeit von Nervenzellen wird als **Exzitabilität** bezeichnet. Auf zellulärer Ebene wird diese mittels winziger Elektroden gemessen. Hierbei werden Neuronen elektrisch gereizt, und die dabei entstehenden Aktionspotentiale an einer anderen Stelle des Neurons abgeleitet. Je mehr Aktionspotentiale durch einen definierten elektrischen Impuls ausgelöst werden, desto höher ist die Exzitabilität eines Neurons. Auf molekularer Ebene unterscheidet man intrinsische von synaptischer Exzitabilität.

Intrinsische Exzitabilität bezieht sich auf den Ladungszustand der Zellmembran, also das Gradmaß der Polarisation. Dieses wird beeinflusst durch Veränderungen der Anzahl und der Aktivität spezifischer und unspezifischer Ionenkanäle (aus Bear, Malenka 1994). Dafür verantwortlich ist eine Verschiebung des Zahlenverhältnisses verschiedener transmembranöser Ionenkanäle zueinander. So steigt die Anzahl an Natriumkanälen in Folge Erregbarkeitszunahme, wobei gleichzeitig die Anzahl bestimmter Kaliumkanäle sinkt. Der Erregungszustand einer Zelle kann also experimentell durch Veränderungen der Membranpolarisation beeinflusst werden. Diese Modulation wird als **intrinsische Plastizität** bezeichnet.

Es gibt jedoch noch einen weiteren Mechanismus, der für die Exzitabilität von entscheidender Bedeutung ist, und welcher mit dem Begriff **synaptische Exzitabilität** bezeichnet wird. Dabei ist die Anzahl an Aktionspotentialen in Folge einfacher synaptischer Reizung abhängig von der synaptischen Übertragungsstärke. Diese wird beeinflusst durch die Aktivität einer Synapse, also Dauer und Stärke vorangegangener elektrischer Stimulation. 1973 beschrieben Bliss und Lomo erstmals das Phänomen *anhaltender* Synaptischer Verstärkung, genannt Langzeit Potenzierung, engl. **Long-Term Potentiation (LTP)**. Diese Steigerung synaptischer Übertragung wurde bei Zellen des Hippocampus festgestellt als für mehrere Minuten *persistierende* Folge elektrischer Stimulation (tetanic stimulation). Sie resultiert in einer Erhöhung postsynaptischer Aktionspotentiale (AP) bei erneuter elektrischer Nervenreizung. Mittlerweile ist bekannt, dass es außer einer synaptischen Verstärkung auch eine synaptische Schwächung gibt, die **Long-Term Depression (LTD)**, und dass beide Prozesse nicht auf den Hippocampus begrenzt sind, sondern auch beispielsweise in Zellen der Pyramidenbahn oder des visuellen Kortex stattfinden (Bear, Malenka 1994). Die genauen molekularen LTP- / LTD-Mechanismen sind noch nicht vollkommen geklärt. Man nimmt an, dass Veränderungen des postsynaptischen intrazellulären Kalziumgehalts von entscheidender Bedeutung sind. Diese Änderungen beeinflussen den Phosphorylierungsgrad eines synaptischen Phosphoproteins, welches letztlich die synaptische Wirkungsstärke regelt.

LTD und LTP sind also Mechanismen, die zur synaptischen Steuerung der Exzitabilität beitragen. Sie sind im Zellexperiment durch repetitive Nervenstimulation auslösbar und werden unter dem Begriff **Synaptische Plastizität** zusammengefasst. Eine Beeinflussung Synaptischer Plastizität ist durch Änderung des Erregungszustandes der Nervenzelle möglich (**Metaplastizität**) (Abraham, Bear 1996). Wird eine Nervenzelle beispielsweise mehrfach kurz gereizt (30 Hz, 0,15 s), so kann zwanzig Minuten später keine LTP in solcher Stärke ausgelöst werden, wie man sie im Kontrollexperiment ohne vorherige Reizung erhält. Zur Induktion von Metaplastizität im Experiment dienen elektrische Stimuli, die nicht unbedingt selbst dazu fähig sein müssen, synaptische Plastizität hervorzurufen, die aber das Auslösen von LTP oder LTD erleichtern oder erschweren. Um Metaplastizität einzugrenzen muss es wiederum weitere Regulationsmechanismen geben, die innerhalb eines Nervensystems wirken. Diese bislang noch nicht

vollständig bekannten Abläufe werden unter dem Begriff der **Homöostatischen Plastizität zusammengefasst** (Desai 2003).

Ob die Übertragung all dieser theoretischen Modelle zu Exzitabilität und Plastizität in der Praxis funktioniert ist Gegenstand zahlreicher Forschungsgruppen. Die in den letzten Jahren etablierte nicht-invasive Stimulation kortikaler Areale mittels Transkranieller Magnetstimulation sowie mittels Gleichstromstimulation scheinen hierbei geeignete Verfahren zu sein (Methoden beschrieben in 1.2 und 1.3). Gibt es für den motorischen Kortex schon eine Reihe an Exzitabilitätsstudien, so ist die Zahl der Arbeiten auf dem Gebiet des visuellen Kortex noch deutlich geringer. Bei der vorliegenden Arbeit geht es darum, die Eignung von TMS zur Messung der Exzitabilität des visuellen Kortex zu untersuchen.

1.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS) als Methode zur Untersuchung der Exzitabilität im visuellen Kortex

1.2.1 Entwicklung, Technik und physikalische Grundlagen der TMS

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein Verfahren, das die kurzzeitige Stimulation der Hirnrinde von außen durch die Schädeldecke hindurch ermöglicht. Das Prinzip dieser nicht invasiven Untersuchungstechnik beruht auf der von Faraday erstmals 1831 beschriebenen elektromagnetischen Induktion: ein sich schnell auf- bzw. abbauendes Magnetfeld induziert einen elektrischen Strom.

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts und zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde mit der Einwirkung von Magnetfeldern auf das Gehirn experimentiert (d'Arsonval 1896; Dunlap 1897; Beer 1902; Thompson 1910; aus: Geddes 1991 und Barker 1991), wobei u. a. das Auftreten von Phosphenen als kurze Lichterscheinungen beschrieben wurde. Die moderne TMS etablierte sich, nachdem sie von Barker et al. 1985 als eine Methode zur nicht invasiven, schmerzlosen und sicheren Stimulation des motorischen Kortex vorgestellt worden war. Seitdem wurde die Entwicklung der TMS zügig und systematisch

vorangetrieben. Dabei entwickelte sich abseits der Untersuchung kortiko-spinaler Bahnen mittels Motorisch Evozierter Potentiale (MEP) eine Vielzahl neuer Forschungsspektren, so auch zur Erforschung der Erregbarkeit des visuellen Kortex. Im Bereich kortikaler Plastizität kann TMS nicht nur dazu dienen solche Veränderungen aufzudecken, sondern darüber hinaus bei kontinuierlicher bzw. repetitiver Anwendung selbst modulatorisch wirksam zu werden (s. Abschnitt 1.3).

Das Wechsellmagnetfeld bei der TMS wird mittels einer Zylinderspule erzeugt: ein Kondensator wird geladen und via Knopfdruck abrupt über die Spule entladen. Auf diese Weise entsteht innerhalb kürzester Zeit (ca. 50-100 μ s) kurzfristig (für ca. 200-400 μ s) ein extrem hoher Stromfluss innerhalb der Spule (ca. 1-5 kA). Bedingt durch elektromagnetische Induktion baut sich hierbei rasch ein starkes Magnetfeld von bis zu etwa 2,2 Tesla (T) auf und mit Abklingen des Stromflusses wieder ab. Die Linien des magnetischen Feldes sind kreisförmig um die Spule herum gerichtet. Dadurch, dass die Spule tangential zur Schädeldecke gehalten wird, durchdringt das magnetische Feld die Kalotte. Somit induziert man im leitenden Gewebe innerhalb des Schädels (sprich: in den Nervenzellen) ein elektrisches Feld, dessen Flussrichtung entgegengesetzt zur Stromrichtung innerhalb der Spule ist. Depolarisation von Nervenzellen entsteht dann, wenn ein einwirkendes elektrisches Feld einen Feldgradienten besitzt. Das kann entweder durch Abschwächung eines Feldes passieren, oder wenn das elektrische Feld auf Axone trifft, die einen gewundenen Verlauf haben: dann nämlich weist das ursprünglich gleichförmige elektrische Feld in Bezug auf das Axon einen Gradienten auf. Da die kortikalen Leitungsbahnen nahezu alle gebogen verlaufen, kann hier Depolarisation entlang des Axons stattfinden (aus Siebner, Ziemann 2007: Das TMS-Buch – Handbuch der Transkraniellen Magnetstimulation). Voraussetzung zur somit entstehenden kortikalen Exzitation ist, dass die induzierte Stromstärke die Reizschwelle kortikaler Axone übersteigt (Barker et al 1985). Die Stärke des induzierten Stromes ist von mehreren Faktoren abhängig. So steigt sie mit zunehmender Änderungsgeschwindigkeit des magnetischen Flusses an und sinkt mit Zunahme der räumlichen Entfernung von der Spule ab. Je größer der Spulendurchmesser, desto weiter reicht die Eindringtiefe. Mit den üblicherweise verwendeten Geräten wird Exzitation neuronaler Elemente in bis zu ca. 4 cm Tiefe erreicht. (Barker 1991; Wassermann 1998).

Als kurzfristige Nebenwirkung von TMS ist vor allem das Zucken umgebender Muskulatur zu nennen, welches durch gleichzeitige Erregung oberflächlicher Muskeln zustande kommt. Da zudem auch sensorische Nervenfasern durch TMS erregt werden, können Stimulationspulse - abhängig von der Intensität und Anzahl - zu Missempfindungen führen. Bei länger dauernden Experimenten kann es durch diese Sensationen zu Spannungskopfschmerzen kommen, welche gut auf nicht steroidale Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen, Acetylsalicylsäure) ansprechen (Wassermann 1998). Bei umfangreicher TMS-Applikation sollte einer vorübergehenden Erhöhung der Hörschwelle durch Verwendung von Ohrenschützern vorgebeugt werden (Pascual-Leone et al 1993).

1.2.2 Phosphene

Wie im vorherigen Abschnitt geschildert, kann mittels TMS kortikale Aktivität ausgelöst werden. Bei Anwendung über dem visuellen Kortex ruft TMS dabei visuelle Erscheinungen hervor (Merten, Morten 1980; Marg, Rudiak 1994), die als Phosphene bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich um eine Art Lichtsensation, die Folge der Entladung visueller Neurone ist (Brindley et al 1972), und die durch das induzierte elektrische Feld verursacht wird. Versuchspersonen beschreiben diese Phosphene als kurze, aufflackernde, gezackte helle Flecken, teilweise auch wellenförmig und mit farblicher Beimischung. Überwiegend treten Phosphene in horizontaler Ausrichtung und meist in der unteren Gesichtsfeldhälfte auf.

Dass Phosphenwahrnehmung nach okzipitaler elektromagnetischer Stimulation nicht Ursache einer direkten Exzitation der Retina durch übergreifende induzierte Elektrizität ist, sondern Folge einer kurzzeitig entstandenen zerebralen Aktivität, konnten verschiedene Arbeitsgruppen nachweisen (Merten, Morton 1980; Meyer et al 1991b). Ob die hervorgerufene Erregung ihren Fokus - wie anfangs angenommen - im primär visuellen Areal V1 (dem striären Kortex, Brodmann Areal 17 entsprechend) hat, ist jedoch noch unklar. Zwar lässt die Lokalisation der Phosphene im Gesichtsfeld eine grobe Zuordnung zum Stimulationsort über der Sehrinde erkennen, eine genaue topographische Kartierung gelingt jedoch nicht (Marg, Rudiak 1994; Kammer et al 2005b). Als andere po-

tentielle Ursprungsorte für Phosphene sind daher die Areale V2 und V3 (Brodmann Areale 18 und 19) denkbar, aber auch die Sehstrahlung selbst (Marg, Rudiak 1994) oder Fasern, die extrastriäre Areale mit V1 verbinden (Kammer et al 2005b).

Die notwendige magnetische Feldstärke zum Auslösen der Phosphene wird in Prozent der maximalen Stimulator-Kapazität angegeben und als Wahrnehmungsschwelle (engl. **phosphene-threshold, PT**) bezeichnet. Je geringer diese ist, desto leichter lässt sich also kortikale Exzitation herstellen. Die Wahrnehmungsschwelle sowie Stärke und Größe der Phosphene sind abhängig von Stimulationsparametern wie Spulenform und Spulengröße (Marg, Rudiak 1994), Stromrichtung bzw. Spulenlokalisierung und den herstellerspezifischen Eigenschaften des Stimulators (Kammer et al 2001). Außerdem kann die Wahrnehmungsschwelle von Phosphenen beeinträchtigt werden durch externe visuelle Stimuli (Rauschecker et al 2004), kurzzeitigen Lichtentzug (Borojerdj et al 2000) und wahrscheinlich auch durch Erkrankungen wie Migräne, die mit einer gestörten Regulierung neuronaler Erregbarkeit einhergehen (Aurora et al 1998). Unabhängig scheint die visuelle Wahrnehmungsschwelle zu sein vom Schwellenwert Motorisch Evozierter Potentiale (Stewart et al 2001) und von der Umfeldhelligkeit im Untersuchungsraum (Kammer, Beck 2002).

Um Veränderungen der visuellen Erregbarkeit durch Krankheiten wie Migräne oder durch Medikamente (wie z.B. Antiepileptika) einordnen zu können ist es interessant, das Ausmaß der Stabilität der visuellen Wahrnehmungsschwelle zu kennen. In den bisherigen Arbeiten hierzu wurde die Phosphenschwelle zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten unter identischen Untersuchungsbedingungen gemessen und reliable Wiederholbarkeit der Phosphenschwelle festgestellt (Kammer, Beck 2002; Kammer et al 2001 und 2005a; Borojerdj et al 2000; Sparing et al 2002, Stewart et al 2001). Allerdings wurde bei all diesen Arbeiten ein Teil der initial untersuchten Probanden im Verlauf ausgeschlossen, da bei ihnen das Hervorrufen von Phosphenen nicht gelang. Somit beschränken sich alle bisherigen Studien bezüglich Wiederholbarkeit der Phosphenschwelle auf eine limitierte Anzahl ausgewählter Probanden. Ob die Ergebnisse zur Stabilität der visuellen Wahrnehmungsschwelle auf ein breites Kollektiv übertragbar sind, konnte bislang noch nicht gezeigt werden.

1.2.3 Visuelle Maskierung (Suppression of visual perception)

TMS kann bei Anwendung über der Sehrinde also kortikale Erregung verursachen, die sich in Form von Phosphenen darstellt. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit, mit Hilfe von TMS über dem Okzipitalkortex eine Unterdrückung visueller Wahrnehmungen auszulösen. Hierbei wird der visuelle Informationsweg durch TMS gestört, sodass ein optischer Reiz kurzzeitig ausgelöscht und somit nicht wahrgenommen wird (Amassian et al 1989). Da diese Auslöschung nur wenige Millisekunden anhält (ca. 20 - 60 ms), darf der optische Stimulus bei solchen Untersuchungen ebenfalls nur sehr kurz auftauchen, weshalb man ihn in Form von Buchstaben, Symbolen oder Bildchen auf einem Computermonitor darbietet (für ca. 25 ms). Setzt man den TMS-Puls zu verschiedenen Zeiten vor bzw. nach dem jeweiligen Bilderstimulus, so kann man durch zeitliche Triggerung die Phasen ermitteln, innerhalb derer TMS die retinokortikale Signalweiterleitung im Bereich der kortikalen Sehbahn stört. Liegt der TMS-Puls innerhalb einer solchen Phase, so kann der Proband als Konsequenz das dargebotene Bild nicht erkennen. Da die visuelle Information im Okzipitalkortex nach ca. 100 ms ankommt (Leitungszeit von der Retina bis zum okzipitalen Kortex, wie sie standardmäßig mittels VEP bestimmt wird), kann zu dieser Zeit eine Wahrnehmung mittels TMS unterdrückt werden. Interessanterweise tritt auch bei gleichzeitigem Auslösen von TMS und Bilddarbietung eine Auslöschung auf, deren Zustandekommen man sich durch Artefakte erklärt (z. B. durch Blinzeln des Probanden aufgrund des TMS-Reizes). Somit lässt sich eine sog. Suppressionskurve erstellen, die typischerweise zwei „negative Peaks“ (dips) aufweist (s. Abbildung 1).

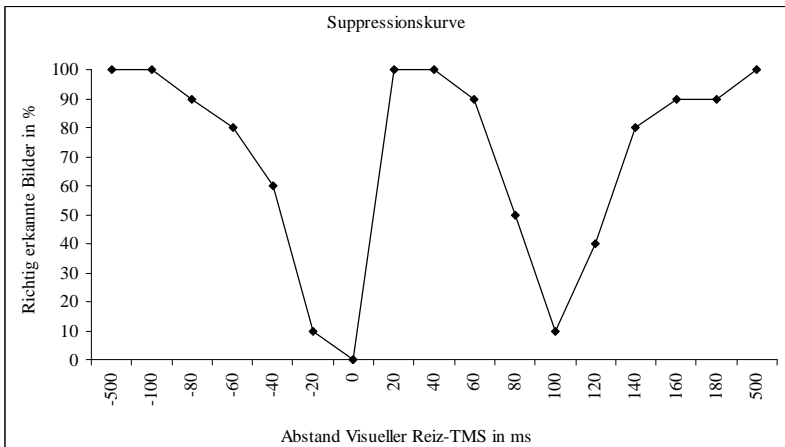


Abbildung 1: ideale Suppressionskurve bei visueller Maskierung. Auf der x-Achse sind die Abstände zwischen Beginn des visuellen Reizes und TMS-Puls eingezeichnet. Die y-Achse zeigt die Trefferquote der erkannten Bilder pro Mess-Zeitpunkt in Prozent.

Da die Phosphenschwelle als Zeichen der durch TMS hervorgerufenen Exzitabilität des visuellen Kortex gesehen werden kann (Meyer et al 1991b), lässt sich als Ursache für TMS-Maskierung ein inhibitorischer Prozess vermuten (Amassian et al 1989), gerade wenn man die Einflüsse von TMS am motorischen Kortex zum Vergleich heranzieht (Kammer et al 2005a). Demnach wäre ein Hemmungsmechanismus entweder bedingt durch Erregung inhibitorischer kortikaler Interneurone, oder durch eine intraneuronale Reaktion als Folge einer Exzitation (Moliadze et al 2003, Kammer et al 2005b). Jedoch wäre im Rahmen visueller Wahrnehmungssupprimierung auch ein exzitatorischer Prozess denkbar, der mit dem visuellen Stimulus konkurriert. Die topographische Beziehung der Stimulationslokalisation zur betroffenen Gesichtsfeldhälfte - sowohl bei Phosphenen (Amassian et al 1989, Meyer et al 1991b), als auch bei visueller Maskierung - weist darauf hin, dass beide TMS-Phänomene an gleiche anatomische Strukturen gekoppelt sind. Die Forschungsgruppe um Kammer bekräftigte diese These durch perimetrischen Vergleich von Phosphenarealen mit den flüchtigen Skotomen visueller Maskierung (Kammer et al 2005b).

Dass visuelle Maskierung und Phosphene unterschiedlichen neurophysiologischen Mechanismen unterliegen wird aufgrund der aktuellen Studien hierzu vermutet. Ein Indiz hierfür ist vor allem die unterschiedliche TMS-Intensität, die notwendig ist, um Phosphene auszulösen bzw. um visuelle Maskierung zu unterdrücken. Kammer et al verglichen die intraindividuellen Werte der Phosphenschwelle mit den TMS-Intensitäten, bei welchen visuelle Maskierung beginnt. Sie bestätigten die Ergebnisse früherer Studien, wonach visuelle Maskierung ab einer TMS-Intensität entsteht, die ca. der 1,6-fachen der Phosphenschwelle entspricht. Bislang keine Publikation gibt es jedoch zur Korrelation von Phosphenschwelle und dem Ausmaß visueller Maskierung. Gehen Änderungen der Phosphenschwelle mit Änderungen visueller Maskierung einher, wäre, entgegen aller bisherigen Erkenntnisse, ein identischer neurophysiologischer Mechanismus anzunehmen.

1.3 Methoden der Untersuchung kortikaler Plastizität im visuellen Kortex

1.3.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Wie im Abschnitt 1.2.1 angedeutet eignet sich TMS nicht nur für diagnostische Zwecke, sondern sie stellt auch ein Werkzeug dar, mit welchem Einfluss auf das Gleichgewicht kortikaler Aktivität genommen werden kann. Solche Veränderungen der Erregbarkeit können dadurch initiiert werden, dass TMS als sog. repetitive TMS wiederholt angewandt, und somit neuromodulatorisch wirksam wird. Über den genauen Mechanismus dieser Modulationen kann bislang nur spekuliert werden. Wahrscheinlich sind daran Prozesse Synaptischer Plastizität beteiligt, wie die am Tiermodell erforschte LTP und LTD (s. Abschnitt 1.1.1).

Ist die Gefahr der Auslösung eines epileptischen Anfalls durch Applikation niederfrequenter rTMS (ca. 1 Hz) bei Nicht-Risiko-Patienten vernachlässigbar, so kann hochfrequente rTMS (> 10 Hz) durchaus zerebrale Krampfanfälle auch bei Gesunden auslösen (Pascual-Leone et al 1993), abhängig von Stimulationsintensität und -frequenz sowie der Pausenlänge zwischen den Stimulationssalven (Pascual-Leone et al 1993). 1996

wurden in einer Konsensuskonferenz „zur Sicherheit Repetitiver transkranieller Magnetstimulation“ Richtlinien erstellt für Grenzwerte der Stimulationsintensitäten in Relation zur Stimulationsfrequenz (Wassermann 1998). Bei länger dauernder rTMS-Anwendung muss außerdem berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Missempfindung, Spannungskopfschmerz und Steigerung der Hörschwelle steigt (Pascual-Leone et al 1993; Wassermann 1998).

rTMS wird anhand der Stimulationsfrequenz eingeteilt in hochfrequente rTMS von 5–50 Hz, niederfrequente rTMS um ca. 1 Hz und manchmal auch sehr langsame rTMS („very slow rTMS“) mit einer Wiederholungsrate kleiner als 0,5 Hz (Wassermann 1998; Siebner, Ziemann 2007). Diese Einteilung richtet sich nach den verschiedenen neurophysiologischen Effekten durch schnelle und langsame rTMS. So führt eine 1-Hz-rTMS für mehrere Minuten über der prämotorischen Hirnrinde zur kurzzeitigen Erregungshemmung kortikospinaler Motoneurone, die sich in einer verminderten Amplitude der MEP widerspiegelt. Stimulation mit 5-20 Hz wiederum erhöht die Erregbarkeit dieser Motoneurone, resultierend in einer Amplitudensteigerung der MEP (Anand, Hotson 2002). Auch außerhalb der motorischen Rinde scheint kortikale Erregbarkeit durch rTMS in ähnlicher Art und Weise modulierbar. Am visuellen Kortex steigt der Schwellenwert zur Phosphenerkennung (PT) nach 1 Hz rTMS an, als Zeichen verminderter okzipitaler Erregbarkeit (Borojerdj et al 2000a). Die Anzahl an Studien bezüglich mittels rTMS induzierter Plastizität des visuellen Kortex ist jedoch sehr beschränkt. Über den Einfluss von rTMS auf visuelle Maskierung liegen bislang noch keine Publikationen vor.

1.3.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Ein weiteres Verfahren zur nicht invasiven elektrischen Stimulation des Gehirns ist die Transkranielle Gleichstromstimulation (engl. Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS). Hierbei wird mittels einer stromdurchflossenen Gummielektrode ein elektrisches Feld über der zu untersuchenden Hirnrinde aufgebaut, dessen Vektorlinien radiär von der Elektrode wegzeigen. Die Stromstärke beträgt dabei je nach Experiment ca. 0,5 - 2,0

mA, sodass bei den üblicherweise verwendeten Elektroden (25 - 35 cm²) kortikal eine Stromdichte in der Größenordnung von unter 0,1 $\mu\text{A}/\text{mm}^2$ induziert wird (Miranda et al 2006). Der Strom wird durch ein mit der Elektrode verbundenes, batteriebetriebenes Gerät erzeugt, und über Angleichung der Ausgangsspannung an den elektrischen Widerstand konstant gehalten. Die Referenzelektrode wird an einer anderen Körperstelle des Probanden (vorzugsweise am Kopf) angebracht. Unter Berücksichtigung der genannten, üblicherweise verwendeten Stimulationsparameter gilt tDCS als sichere, schmerzlose und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode.

Im Vergleich zur überschwelligem elektrischen Reizung kortikaler Neurone, wie sie im Rahmen neurochirurgischer Untersuchungen, aber auch bei TMS verwendet wird, wirkt tDCS unterschwellig durch Polarisationsverschiebung des Ruhemembranpotentials stimulierter Neurone (Bindmann et al 1964, Purpura, McMurtry 1965). Am effektivsten werden Neurone dann beeinflusst, wenn die Feldlinien parallel zur Richtung des Axons verlaufen, da die Polarisationsstrecke hier am größten ist. Anodale Stimulation führt dabei, abhängig von Stimulationsintensität, -dauer und -ort, zur Depolarisation der Neurone und dementsprechend zu erhöhter Erregbarkeit (Nitsche, Paulus 2000). Diese Exzitabilitätszunahme (Exzitation des neuronalen Systems) geht im Tierexperiment einher mit einer Steigerung neuronaler Spontanaktivität (Bindmann et al 1964). Interessanterweise ebbt der Effekt erhöhter Erregbarkeit nach Beendigung anodaler Gleichstromstimulation nicht sofort ab, sondern hält noch einige Minuten bis Stunden über den Zeitraum der Stimulationsdauer hinaus an (Bindmann et al 1964), ebenfalls abhängig von Stimulationsdauer und -intensität (Nitsche, Paulus 2000). Dieser Nacheffekt ist möglicherweise durch Synaptische Plastizität in Form von LTP oder LTD bedingt (Nitsche et al 2005). Andererseits scheinen hierbei auch Mechanismen Intrinsischer Plastizität eine Rolle zu spielen (Ardolino et al 2005). Die Auswirkungen kathodaler tDCS sind zu den eben beschriebenen Auswirkungen anodaler Stimulation entgegengesetzt und resultieren in der Minderung kortikaler Exzitabilität und Aktivität (Inhibition des neuronalen Systems), ebenfalls die Stimulationszeit überdauernd.

Die durch tDCS hervorgerufenen Modulationen kortikaler Erregbarkeit betreffen zwar primär den motorischen Kortex (Nitsche, Paulus 2000), können aber auch in ähnlicher Ausprägung über dem visuellen Kortex nachgewiesen werden (Antal et al 2004a). Ins-

gesamt ist die Anzahl an Studien bezüglich visueller Erregbarkeit und Beeinflussung mittels tDCS jedoch noch sehr gering. Zudem gibt es bislang keine Publikation über die Auswirkungen von tDCS auf das Ausmaß visueller Maskierung.

1.4 Ziele und Hypothesen der vorliegenden Studie

Ein Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob die bisherigen Ergebnisse anderer Forschungsgruppen bezüglich Stabilität der Phosphenschwelle reproduzierbar sind. Außerdem wollen wir wissen, ob sich eine relativ einfache Messmethode zur Untersuchung visueller Maskierung eignet, um kortikale Erregungslevels verlässlich, also mit guter Reproduzierbarkeit zu bestimmen, und ob gegebenenfalls beide TMS-Phänomene dem gleichen Mechanismus unterliegen. Ein weiteres Ziel ist es, die Auswirkung der rTMS und tDCS auf die Wahrnehmungsschwelle von Phosphenen und auf die Unterdrückung visueller Wahrnehmung zu untersuchen.

Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

1. Die Untersuchungen zur Wahrnehmungsschwelle von
 - a.) Phosphenen und
 - b.) visueller Maskierungsind reliabel und somit wiederholbar.
2. Änderungen der Phosphenschwelle gehen mit Änderungen bei der visuellen Maskierung einher; Anstieg der Phosphenschwelle geht mit Minderung visueller Wahrnehmungsunterdrückung einher, Abfall der Phosphenschwelle mit Steigerung visueller Wahrnehmungsunterdrückung.
3. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) beeinflusst visuelle Erregbarkeit. Dies macht sich sowohl in einer Änderung der Phosphenschwelle, als auch in einer Änderung des Ausmaßes visueller Maskierung bemerkbar.

4. Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein geeignetes Instrument zur Modulation visueller Erregbarkeit. 1 Hz rTMS erhöht die Phosphenschwelle und verändert das Ausmaß visueller Maskierung.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Insgesamt nahmen ursprünglich 24 Probanden an der Studie teil, 12 der Testpersonen waren männlich, 12 weiblich. Zwei Frauen schieden nach dem ersten Untersuchungstag wegen privater Umstände und terminlichen Schwierigkeiten aus der Studie aus, ihre Daten gingen daher nicht in die Auswertung mit ein. Alle 24 Testpersonen waren gesund, in guter geistiger Verfassung und zwischen 21 und 36 Jahren alt. Bei keiner Person lagen Ausschlusskriterien vor. Als solche galten neurologische Erkrankungen, insbesondere auch Anfallsleiden wie Epilepsie oder Migräne. Ferner zählten dazu Implantate wie Herzschrittmacher oder Vagusnervstimulatoren, intrazerebrale Metallimplantate, Cochleaimplantate, sowie Zustand nach zerebralem Shunt. Auch die Einnahme von Antiepileptika, Sedativa, Neuroleptika oder anderen neurogenen Medikamenten wurde als Ausschlusskriterium festgelegt. Schwangere Patientinnen durften vorsichtshalber nicht an der Studie teilnehmen. Von einer Beteiligung am Straßenverkehr bis mindestens vier Stunden nach Beendigung der Untersuchung wurde abgeraten.

Die Probanden wurden vor Beginn der Testreihe umfassend durch den Versuchsleiter aufgeklärt über Durchführung, Nutzen und Risiken der Studie, sowie die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und das jederzeitige Rücktrittsrecht. Ein Aufklärungsbogen für eventuell im Nachhinein auftretende Fragen oder Probleme wurde ebenfalls ausgehändigt. Eine Aufwandsentschädigung wurde gezahlt. Die Untersuchung erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität zu Kiel und unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

2.2 Studiendesign

Die beschriebene Studie ist eine randomisierte, einfach verblindete experimentelle Studie. Sie beinhaltet Versuche mittels TMS bei gesunden Probanden zur Untersuchung neuronaler Exzitation und Plastizität des visuellen Kortex. Untersucht wurden der Ein-

fluss von Magnetstimulation und Gleichstromstimulation auf die kortikale Erregbarkeit, sowie die Grundstabilität kortikaler Exzitabilität über längere Zeit hinweg.

Der Versuchsaufbau bestand aus zwei Untersuchungseinheiten. Jede Untersuchungseinheit gliederte sich in drei Teile:

1. TMS-Messung unter Kontrollbedingungen (= Baseline)
 - Bestimmung der Phosphenschwelle (s. Abschnitt 2.3.1)
 - Untersuchung der visuellen Maskierung (s. Abschnitt 2.3.2)

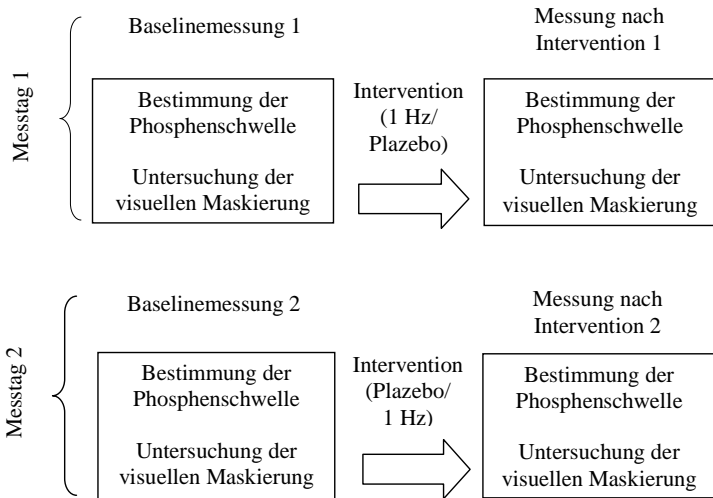
2. Intervention: entweder durch anodale / kathodale tDCS oder rTMS / Scheinstimulation (= Plazebo) (s. Abschnitte 2.3.3 und 2.3.4)

3. TMS-Messung nach Intervention
 - Bestimmung der Phosphenschwelle (s. Abschnitt 2.3.1)
 - Untersuchung der visuellen Maskierung (s. Abschnitt 2.3.2)

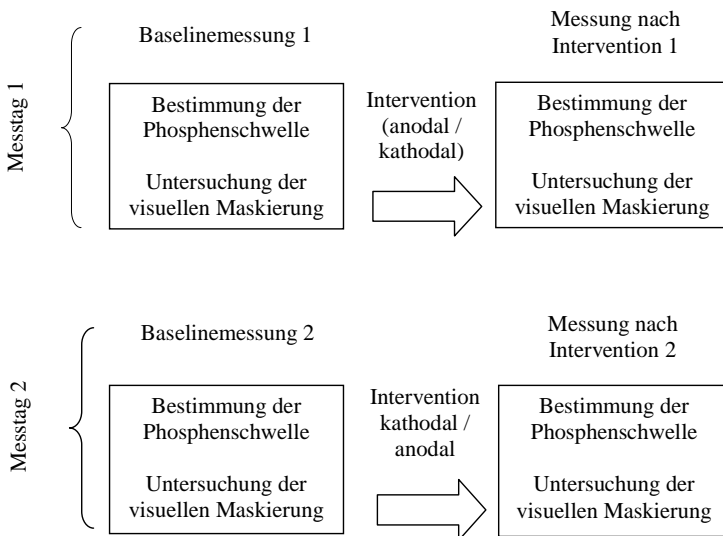
Interventionsschema

22 Probanden	
10 Probanden rTMS	12 Probanden tDCS
1 Hz rTMS / Scheinstimulation	Anodale tDCS / Kathodale tDCS

Untersuchungsschema für rTMS



Untersuchungsschema für tDCS



Zu Studienbeginn wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt: 12 Probanden wurden mit Gleichstromstimulation stimuliert (tDCS-Experiment), die anderen 10 Probanden wurden einer Stimulation durch rTMS unterzogen (rTMS-Experiment). Die Reihenfolge der Stimulation bzw. Scheinstimulation war randomisiert und den Testpersonen nicht bekannt. Sie wurde vom Versuchsleiter per Losverfahren bestimmt. Die rTMS-Untersuchungen erfolgten an zwei Untersuchungstagen, einmal mit wirklicher 1-Hz-Stimulation, einmal mit Scheinstimulation (Plazebo). Die Probanden der tDCS-Gruppe wurden an einem Tag anodal und an einem anderen Tag kathodal stimuliert. Zwischen den einzelnen Untersuchungstagen lag mindestens eine Woche Abstand, um Fehler durch Überschneidung von Langzeiteffekten der verschiedenen Stimulationen zu vermeiden.

Als Indikator für kortikale Exzitabilität wurde der Schwellenwert zur Erkennung von Phosphenen verwendet. Ob visuelle Maskierung ebenfalls als solch ein Indikator geeignet ist, sollte in der Studie untersucht werden.

2.3 Versuchsdurchführung

Nach der ausführlichen Aufklärung der Probanden durch den Versuchsleiter (s. Abschnitt 2.1) und der freiwilligen Zustimmung der Versuchsteilnehmer zur Teilnahme am Experiment wurde mit den Untersuchungen begonnen. Die Versuche fanden im Neurophysiologischen Labor der Universitäts-Kinderklinik statt. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt war ein Arzt im Hause abrufbar, der erfahren ist in der Behandlung neurologischer Notfälle. Alle Versuche wurden im gleichen Raum durchgeführt bei reduzierter Umfeldhelligkeit durch zugezogene Vorhänge. Die Testpersonen saßen auf einem bequemen Bürostuhl, mit Blick auf den Computerbildschirm bei der Untersuchung visueller Maskierung. Die Bestimmung der Phosphenschwelle erfolgte bei geschlossenen Augen. Die Probanden trugen eine Badekappe, auf der ein Gitternetz aufgezeichnet war, dessen Mittelpunktmarkierung sich über der Protuberantia occipitalis externa (Inion) befand. Die runde Magnetspule wurde so gehalten, dass der untere Spulenrand direkt auf der Kopfhaut lag, 2 - 5 cm über dem Inion.

2.3.1 Bestimmung der Phosphenschwelle

Phosphene wurden durch TMS-Applikation in Form von Doppelpulsen ausgelöst, welche für die Evozierung von Phosphenen reliabler sind als Einzelpuls-TMS (Fierro et al., 2005; Gerwig et al., 2005). Die Auslösung erfolgte über zwei mittels eines BiStim-Moduls verschaltete MagStim 200 Stimulatoren (maximale Magnetflussdichte jeweils 2 T, MagStim Company Ltd., Cardiff, UK). Diese gaben über eine runde Standardspule (90 mm Durchmesser) zwei Strompulse im Abstand von 50 ms ab. Beide Ströme waren von nahezu monophasischer Konfiguration, ihre Pulsanstiegsdauer betrug jeweils etwa 0,1 ms, der Rückgang auf Null dauerte ca. 0,8 ms. Der Doppelpuls erschien automatisch alle 5 s, koordiniert durch das Software-Programm Signal Version 3,0 mittels CED Micro 1622 A/D Konverter (Cambridge Electronic Devices Co., Cambridge, UK). Der Strom innerhalb der Spule floss über der Auflagefläche von links nach rechts, dementsprechend war der im Gehirn induzierte Stromfluss von rechts nach links gerichtet.

Die Probanden hatten die Augen geschlossen und wurden zu Beginn des Versuches zuerst an die Stimulationsmethode gewöhnt, indem einige Pulse niedriger Intensität appliziert wurden. Anschließend wurde die TMS-Intensität in grober Abstufung auf 60 % der maximalen Ausgangsleistung von 2 T (entspricht ca. 1,2 T) erhöht, und das Auftreten von Phosphenen abgefragt. Als Phosphene werteten wir die Angabe einer der in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Licht-Erscheinungen (Messprotokoll s. Anhang unter 7.7).

Als Maßstab zur Bestimmung der Phosphen-Schwelle dienten uns die Werte der jeweiligen TMS-Intensität, welche am TMS-Gerät abzulesen waren. Dabei handelt es sich um Stimulationsintensitäten in % der Maximalleistung von ca. 2 T. Es gilt zu beachten, dass die Stärke des im Gehirn induzierten elektrischen Feldes nicht proportional ist zur Ausgangsleistung des TMS-Gerätes (Barker 1991). Aus methodischen Gründen und zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen verzichteten wir jedoch auf weitere Umrechnungen der erhobenen Messwerte. Als Zielgröße und somit als abhängige Variable diente uns bei der Phosphenschwellenmessung also der gängige Parameter TMS-Intensität auf einer Skala von 0 bis 100 (in % der maximalen Ausgangsleistung von 2 T).

Ungeübte Testpersonen haben beim Erkennen von Phosphenen anfangs oft Schwierigkeiten, und es bedarf einer gewissen Adaptation sowohl an das Klicken des Stimulators, als auch an die lokalen sensorischen Empfindungen und Muskelzuckungen, bis die Konzentration auf das Erscheinen der Lichtsensation gelenkt werden kann. Gelang es auch nach mehreren Versuchen mit Reizung von 60 % der Ausgangsleistung nicht, Phosphene zu erzeugen, so erhöhte der Versuchsleiter die Ausgangsleistung bis auf 80 % (ca. 1,6 T). Nachdem Phosphene klar erkennbar waren wurde die Position der Spule mehrmals um einige Zentimeter nach oben, unten, rechts oder links verschoben, um den optimalen Stimulationsort zu finden und diesen auf dem Gitternetz der Badehaube einzutragen. Anschließend wurde die Stimulationsintensität in 5er-Schritten (gemessen an der Ausgangsleistung von 100 %) heruntergefahren und auf jeder Stufe fünf Doppelpulse abgegeben. Diese Schritte wurden wiederholt, bis Probanden keine Phosphene mehr erkennen konnten. Dann wurde in 1er-Schritten die Stimulationsintensität wieder erhöht, bis der Bereich gefunden war, wo Phosphene gerade noch erkennbar waren. Durch diese Gabelungsstrategie wurde der Schwellenwert zur Phosphenerkennung ermittelt.

2.3.2 Untersuchung der visuellen Maskierung

Die äußeren Untersuchungsbedingungen zur Messung visueller Maskierung waren identisch mit denen zur Untersuchung der Phosphenschwelle. Das MagStim 200 Gerät wurde diesmal mit der gleichen Spule, aber ohne Doppelpulsstimulation angewandt. Auch die Spulenlokalisierung über dem visuellen Kortex war gleich. Visuelle Stimuli wurden in Form von Buchstabendreiergruppen (Triplets) für 25 ms in der Mitte eines Bildschirms dargeboten (100 Hz vertikale Erneuerungsfrequenz, 17-inch-, „Samsung“-Monitor, Auflösung 1025 x 768 Pixel, Korea). Die Buchstabengröße war „20“ im Schriftbild „Arial“ (entspricht 3 x 4 mm = 8 x 11 Pixel). Bei einem Bildschirm-Auge-Abstand von 80 cm erscheint ein Triplet im Schinkel von $0.75^\circ \times 0.28^\circ$. Die durchschnittliche Helligkeit der Buchstabenstimuli betrug 1,60 cd / m², die des Bildschirmhintergrundes 0,03 cd / m². Die Buchstaben-Triplets erschienen in randomisierter Reihenfolge in Großbuchstaben ohne „Y“, „Q“, „Ä“, „Ö“, „Ü“, ohne ähnlich aussehende Buchstaben nebeneinander (z. B. „O“ und „D“) und ohne gängige Begriffe oder Wörter

(wie „ZDF“, „TUN“, „VON“, „HIV“ etc.). Insgesamt erschienen je Testreihe 170 verschiedene Triplets, wobei die Testreihe vor der Intervention aus anderen Buchstabenkombinationen bestand als die danach. Die Reihenfolge der beiden Testreihen wurde ebenfalls bei jedem Versuchsteilnehmer randomisiert gewählt. Die zeitliche Koordination visueller Stimuli und magnetischer Impulse wurde mit Hilfe des Softwareprogramms SuperLab erreicht (Cedrus Co., Phoenix, USA), der Konverter hieß D-1200 A/D (National Instruments Co., Texas, USA). Der magnetische Stimulus erschien zeitlich getriggert zu einem von 17 möglichen verschiedenen Zeitpunkten vor oder nach Auftreten der Buchstaben. Diese Zeitpunkte (engl.: stimulus onset asynchrony, SOA) waren: -500 ms, -100 ms, -80 ms, -60 ms, -40 ms, -20 ms, 0 ms, 20 ms, 40 ms, 60 ms, 80 ms, 100 ms, 120 ms, 140 ms, 160 ms, 180 ms, 500 ms. Negative Werte bedeuten, dass der Magnet-Stimulus *vor* Darbietung der Buchstaben appliziert wurde, positive Werte stehen für Auslösung *nach* Erscheinen des Triplets. Bei 0 ms tritt der TMS-Puls zeitgleich mit Beginn des visuellen Stimulus auf, bei 20 ms zum Ende des visuellen Reizes (da die Reizdauer 25 ms beträgt). Ein Ereignis wurde als richtig gewertet, wenn alle drei Buchstaben korrekt erkannt worden waren. Die Anzahl richtig erkannter Triplets wurde für jedes einzelne SOA ausgezählt und als Trefferquote für jede Versuchsperson registriert.

Als Einführung bekamen die Probanden die Buchstaben-Triplets zuerst ohne begleitenden Magnetimpuls gezeigt. Sie hatten die Buchstabenreihenfolge zu beobachten und auf ein Blatt zu schreiben (Probanden sollten nötigenfalls raten, wenn sie sich nicht sicher waren). Erst wenn diese Einübung sicher gelang wurde der Magnetimpuls mit appliziert. In einem zweiten Probelauf wurde die Spule an jene Stelle gehalten, wo Phosphene optimal auslösbar waren. Die Impulse wurden jetzt mit 75 % der Ausgangsleistung immer 100 ms nach dem visuellen Stimulus abgegeben, da zu diesem Zeitpunkt die maximale Suppression visueller Wahrnehmung beschrieben ist (Amassian 1989, Corthout 1999). Wurden die Buchstaben weiterhin gut und richtig erkannt, so wurde die Ausgangsleistung in 5er-Schritten bis maximal 85 % erhöht. War nun immer noch kein Effekt der Beeinträchtigung visueller Wahrnehmung zu erzielen, wurde auf weitere Erhöhung der Stimulationsintensität verzichtet. Zum einen, um die in diesem Intensitätsbereich deutlich zunehmenden negativen sensorischen wie motorischen Begleiterscheinungen der TMS nicht in den Vordergrund treten zu lassen, zum anderen, weil die

Durchführung der Versuchsreihe durch Überhitzen der Spule dann für einige Minuten unterbrochen werden müsste, um die Spule wieder abzukühlen. Die Änderung der Spulenposition um einige Zentimeter nach oben, unten, rechts oder links wurde zur Optimierung des Suppressionseffektes vorgenommen. Schließlich wurde mit dem Versuchsdurchlauf begonnen. Die Testpersonen starteten jede einzelne Testung selbst durch Drücken einer Taste. Daraufhin erfolgte nach 2 s das jeweilige Buchstaben-Triplet, welches vom Probanden gelesen und aufgeschrieben wurde. Bei der Auswertung wurde die vom Computerprogramm vorgegebene Triplet-Folge verglichen mit dem Aufschrieb der Versuchsperson (Messprotokoll s. Anhang unter 7.7).

2.3.3 Durchführung der Repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (10 Probanden)

Für die repetitive Magnetstimulation verwendeten wir einen MagPro X 100 Stimulator (Medtronic, Skovlunde, Dänemark) mit 8-förmiger MCF-B65 Spule (2 x 75 mm Durchmesser). Der biphasische Puls dauerte 0,28 ms. Die Spule wurde während der Stimulation so positioniert, dass der Spulengriff nach oben zeigte, und der Strom des ersten Pulsanstieges folglich in kranio-kaudaler Ausrichtung war. Diese Stimulationsrichtung wurde auch in anderen Studien angewandt, bei denen Einflüsse von rTMS auf die Phosphenschwelle beschrieben wurden (Borojerdi et al 2000; Fierro et al 2005). Als Stimulationsintensität wurde die nötige Ausgangsleistung des MagStim 200 zum Auslösen von Phosphenen gewählt, auch wenn sich diese nicht exakt mit derjenigen des MagPro X deckt (Kammer et al 2001), und auch wenn die Spulenform und -ausrichtung dort eine andere war (s. Abschnitt 2.3.2).

Stimuliert wurde mit einer Frequenz von 1 Hz für 15 min, also insgesamt pro Versuch mit 900 Impulsen. Die Probanden trugen Kopfhörer als Gehörschutz.

Zur Scheinstimulation (Plazebo) wurde die Spule orthogonal zur Kalotte gehalten, so dass kein Strom induziert wurde. Den Probanden wurde gesagt, dass die physiologische Auswirkung dieser Stimulation „womöglich anders“ sei, und die im Vergleich zur

„normalen“ Stimulation geringeren sensorischen Empfindungen als „Effekt unterschiedlich gerichteter Ströme“ erklärt.

2.3.4 Durchführung der Transkraniellen Gleichstromstimulation (12 Probanden)

Die Gleichstromstimulation (tDCS) erfolgte über ein batteriebetriebenes Gerät CX-6650 (Schneider Electronic, Gleichen, Deutschland). Über diesen zeitgesteuerten Stimulator wurde für 10 min ein Ausgangsstrom von 1 mA mit einer An- und Abstiegszeit von jeweils 10 s verabreicht. Die Gummielektroden maßen 5 x 7 cm, waren von feuchten Kunststoffschwämmen umhüllt und durch Gummibänder fixiert. Die Kopfhaut wurde vor Stimulationsbeginn mit Ethanol entfettet und einem leichten Peeling unterzogen. Die stimulierende Elektrode wurde an der gleichen Stelle angebracht, wo mittels Magnetspule stimuliert wurde (ca. 2 cm über dem Inion, das entspricht „Oz“ im EEG-Kartierungssystem). Die Referenzelektrode wurde über „Cz“ postiert, also auf der Schädeloberfläche auf halber Strecke zwischen Inion und Nasenwurzel. Die Testpersonen verspürten lediglich ein leichtes Kribbelgefühl beim Anstieg des Stroms. Waren die Impedanzen schlecht, äußerte sich dies durch eine erhöhte Geräteausgangsspannung, einhergehend mit Zunahme des Kribbelns und Wärmegefühl. In diesen Fällen wurde der elektrische Widerstand durch erneute Kopfhautbehandlung oder stärkeren Elektrodendruck erhöht.

2.4 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden zuerst auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht mittels Kolmogorov-Smirnoff-test, die Homogenität der Varianzen wurde durch den F-Test ermittelt. Zur Bestimmung der Retest-Reliabilität wurden die Messwerte unter „Baseline-Bedingungen“ der jeweiligen Testpersonen miteinander verglichen, also die Werte vor der Stimulation an zwei unterschiedlichen Untersuchungstagen. Anschließend wurde die Korrelation nach Pearson berechnet.

Pearsons Korrelationskoeffizient betrachtet die Stärke des Zusammenhangs zweier Messungen, in unserem Fall die gleiche Messung zu verschiedenen Zeitpunkten. Dabei wird jedoch das Ausmaß der Übereinstimmung beider Werte miteinander nicht berücksichtigt. Um eine bessere Einschätzung der Reliabilität zu erhalten, berechneten wir daher zusätzlich zum Korrelationskoeffizienten nach Pearson noch den Wiederholbarkeitskoeffizienten (Bland, Altmann 1986). Hierbei orientierten wir uns an einer Studie zur Wiederholbarkeit Akustisch Evozierter Potentiale (Sándor et al 1999): für jede Testperson wurde für alle Parameter (Phosphenschwelle und 17 SOAs) die Differenz zwischen dem Zahlenwert vom ersten und zweiten Untersuchungstag ermittelt. Anschließend wurde aus diesen Differenzen Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Der Wiederholbarkeitskoeffizient wurde definiert als doppelter Betrag der Standardabweichung. Die Übereinstimmungsgrenzen ergaben sich aus dem Mittelwert plus (oberes Limit) bzw. minus (unteres Limit) doppelten Betrages der Standardabweichung. Der Bereich zwischen diesen beiden Grenzen entspricht einem Konfidenzintervall von 95 % (Bland, Altman 1986). Somit liegen bei Normalverteilung 95 % der Differenzen innerhalb dieses Bereichs. Bei einer Wiederholung des Experimentes beträgt die Wahrscheinlichkeit also 95 %, dass das Ergebnis der zweiten Messung zwischen den beiden Übereinstimmungsgrenzen liegt.

Beim Vergleich der Messdaten zwischen den individuellen Phosphenschwellen und dem Ausmaß visueller Maskierung zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (SOAs) wurde wieder Pearsons Korrelationskoeffizient verwendet.

Zur Untersuchung des Einflusses von tDCS und rTMS auf die kortikale Erregbarkeit wurden der Wert der Phosphenschwelle (als TMS-Intensität) und die Werte der visuellen Maskierung (als Quote richtig erkannter Buchstaben-Triplets) herangezogen und durch einzelne Varianzanalysen (engl. Analyses of variances, ANOVA) für die jeweiligen Versuchsteilnehmer bestimmt.

Für alle Berechnungen wurde das Programm SPSS 12 für Windows (SPSS, Illinois, US) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Retest-Reliabilität

3.1.1 Retest-Reliabilität der Phosphenschwelle

Bei allen untersuchten Probanden ließen sich - teilweise nach etwas Einübung - Phosphene mittels Doppelpuls-TMS auslösen. Dabei variierte der ermittelte Schwellenwert zwischen den verschiedenen Probanden von 28 % bis zu 67 % der Ausgangsleistung des Stimulators. Die Phosphene wurden als kurzes, helles Aufblackern beschrieben und von den Probanden skizziert. Bezüglich Form und Lokalisation zeigten sich interindividuelle Unterschiede. Meist wurden die Lichterscheinungen in horizontaler Ausrichtung gesehen, mit Bevorzugung des unteren Gesichtsfeldes. Bei manchen Testpersonen gestaltete sich die Form eher kreisförmig, mit zunehmender Stimulationsintensität zirkulär ausbreitend. Bezüglich der individuellen Wahrnehmung von Phosphenen

zeigte sich eine hohe Konstanz für Form und Lokalisation. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut überein mit früheren Studien was die Form von Phosphenen und deren individuelle Stabilität betrifft (Meyer et al 1991b; Marg, Rudiak 1994; Kammer et al 2005b).

Person	PT am 1. Messtag	PT am 2. Messtag
1	42%	39%
2	37%	34%
3	52%	54%
4	48%	49%
5	47%	45%
6	43%	41%
7	48%	45%
8	42%	28%
9	43%	53%
10	40%	46%
11	56%	54%
12	33%	43%
13	40%	40%
14	53%	52%
15	56%	37%
16	62%	67%
17	49%	49%
18	44%	50%
19	43%	38%
20	44%	29%
21	49%	54%
22	44%	42%

Tabelle 1: Darstellung der Phosphenschwellen (PT) unter Baseline-Bedingungen. Die angegebenen Werte wurden der Skala am TMS-Gerät entnommen und entsprechen der TMS-Intensität, bei der Phosphene auslösbar sind (in % der maximalen Ausgangsleistung von 2 T)

Auch wenn viele Untersuchungspersonen angaben, mit abnehmender TMS-Intensität ein mögliches Auftreten einer Lichtsensation nicht mit Sicherheit beurteilen zu können, so lagen diese „Unsicherheiten“ in der Regel in einem relativ engen Intensitätsbereich von ca. 1 - 3 % auf der Skala der Stimulationsintensität. Der Schwellenwert zur Auslösung von Phosphenen ließ sich daher gut ermitteln.

Innerhalb der Individuen korrelierten die Werte der Phosphenschwelle zwischen den einzelnen Untersuchungstagen signifikant miteinander (Tabelle 1 und 2, Abbildung 2). Bei 5 Probanden variierte die Phosphenschwelle allerdings stark. Da die Phosphenschwellenwerte trotz dieser „Ausreißer“ Signifikanz zeigen, kann TMS-Intensität als reliabler Parameter zur Untersuchung der Exzitabilität des visuellen Kortex gesehen werden, was auch schon andere Arbeitsgruppen aufgezeigt haben (Stewart et al 2001; Kammer et al 2001).

Um genauere Aussagen zur Reliabilität der Phosphenschwelle, aber auch der visuellen Maskierung machen zu können, berechneten wir zusätzlich noch den Wiederholbarkeitskoeffizienten. Dieser berücksichtigt die Differenzen der Werte aus den beiden „Baseline“-Untersuchungen. Er dient daher als Maß für die Übereinstimmung der Messdaten, sowie für deren Verteilung (Bland, Altman 1986). Für die Phosphenschwelle ergaben sich Differenzen von -10 bis +19 (in % der Stimulatorleistung von 2 T) zwischen den beiden Untersuchungen für alle Versuchsteilnehmer. Der Mittelwert der Differenzen betrug 1,18, die Standardabweichung 7,39. Daraus ergibt sich der Wiederholbarkeitskoeffizient als $2 \times 7,39$, also 14,78. Das obere Limit liegt bei einer Differenz von 15,96 ($= 1,18 + 2 \times 7,39$), das untere Limit bei einer Differenz von -13,60 ($= 1,18 - 2 \times 7,39$). Die Differenzen aller 22 Probanden sind in Abbildung 3 in Relation zu den jeweiligen Limits aufgetragen.

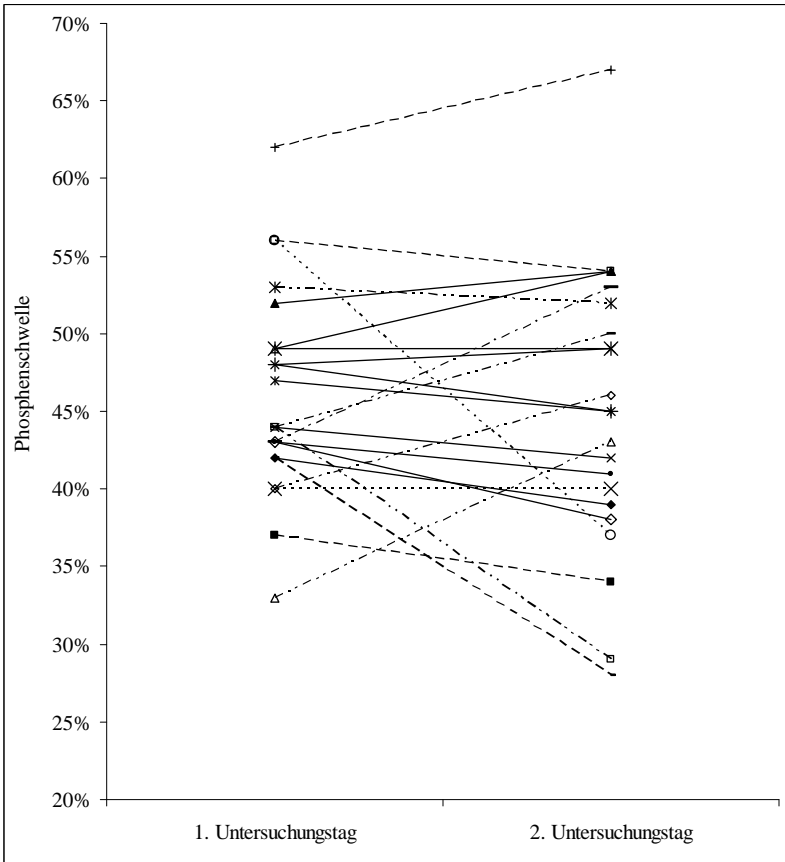


Abbildung 2: Änderung der Phosphenschwelle (PT, engl. phosphene threshold) zwischen den beiden Untersuchungstagen. Die X-Achse zeigt die beiden Messzeitpunkte, die Y-Achse die Skala der Stimulationsintensität des TMS-Gerätes in % der maximalen Ausgangsleistung von etwa 2 T. Auf diese Skala sind die PT übertragen als zur Phosphenerkennung notwendige Minimalintensität. Dabei wurden die Werte aller 22 Probanden unter „Baseline“-Bedingungen verwendet. Die gestrichelte Verbindungslinie stellt den Abfall / Anstieg der PT zwischen beiden Untersuchungstagen dar.

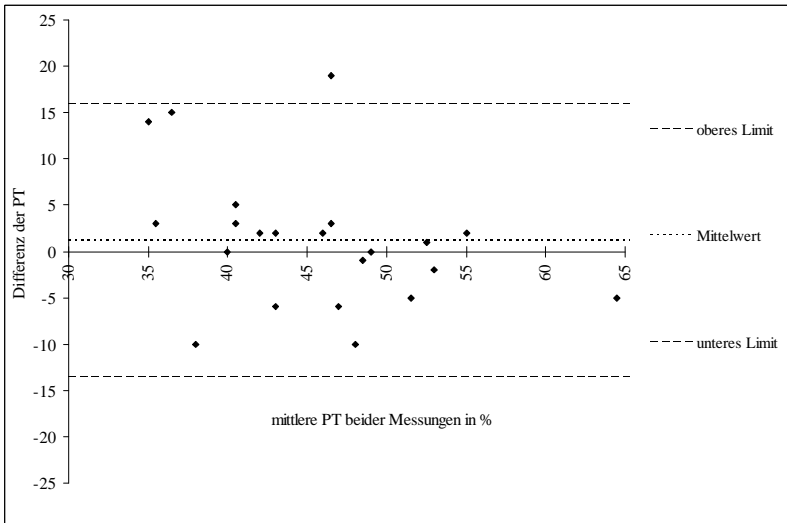


Abbildung 3: Wiederholbarkeit der Phosphenschwelle (PT, engl. phosphene-threshold). Aufgetragen sind alle Differenzen zwischen beiden Messungen unter „Baseline-Bedingungen“. Die X-Achse zeigt die mittlere PT aus beiden Messungen für die jeweilige Testperson. Die dazugehörige Differenz aus beiden Messungen ist der Y-Achse zu entnehmen. Alle Einheiten sind der Skala am TMS-Gerät entnommen, beziehen sich also auf die maximale Stimulationsintensität von 2 T. Der Abstand zwischen Mittelwert und oberem bzw. unterem Limit kennzeichnet den Wiederholbarkeitskoeffizienten.

Hier lässt sich erkennen, dass der Mittelwert der Differenzen positiv ist. Da die Werte des zweiten Versuchstags von denen des ersten subtrahiert wurden bedeutet dies, dass der Wert der Phosphenschwelle am zweiten Untersuchungstag im Mittel um 1,18 gesunken war. Insgesamt sieht man 5 deutliche „Ausreißer“ (in Tabelle 1 Proband Nr. 8, 9, 12, 15 und 20), bei welchen die Differenz mehr als 10 Skalenteile beträgt. 2 dieser Differenzen sind negativ, 3 sind positiv. Das heißt 3 der 5 Probanden (Nr. 8, 15, 20 in Tabelle 1), bei denen sich die Phosphenschwelle stark änderte erkannten Phosphene bei der zweiten Messung schon bei niedrigerer TMS-Intensität als zuvor. 2 Probanden (Nr. 9 und 12 in Tabelle 1) benötigten zur Erkennung von Phosphenen am zweiten Untersuchungstag eine deutlich höhere Stimulationsintensität.

3.1.2 Retest-Reliabilität der visuellen Maskierung

Die Unterdrückung visueller Wahrnehmung mittels der von uns gewählten Methode gelang unterschiedlich gut. So konnte Wahrnehmungssupprimierung bei einigen Testpersonen für einzelne Untersuchungsdurchführungen gezeigt werden und für andere nicht. *Abbildung 4* zeigt die Mittelwerte aller Versuchsteilnehmer unter „Baseline-Bedingungen am ersten und zweiten Messtag inklusive Standardabweichung der Ergebnisse vom Mittelwert. Die Tabelle, aus der diese Daten hervorgehen, ist im Anhang unter 7.2 zu finden.

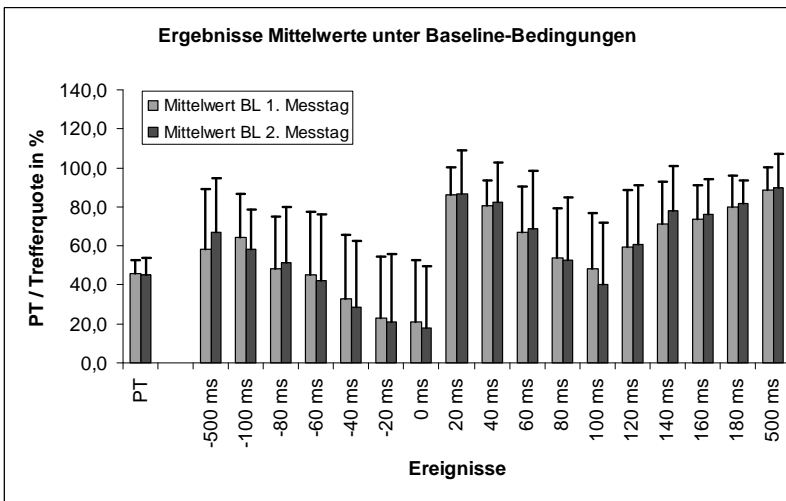


Abbildung 4: Auf der X-Achse sind die Ereignisse „Phosphenschwelle“ (PT) und „SOA“ (Zeitintervall: Visueller Stimulus - TMS-Impuls) aus der Messung visueller Maskierung aufgelistet. Die Y-Achse zeigt die dazugehörigen Mittelwerte aus den Baseline (BL)-Messungen aller Versuchsteilnehmer am 1. und 2. Messtag. Die Werte für die Phosphenschwelle entsprechen der TMS-Intensität in Prozent der maximalen Geräteausgangsleistung von 2 Tesla. Die Werte der SOA entsprechen der Trefferquote in Prozent für das jeweilige angegebene TMS-Zeitintervall. Im Balkendiagramm mit eingezeichnet sind die Standardabweichung zu den jeweiligen Mittelwerten.

Charakteristische Beispiele unterschiedlich erfolgreicher visueller Maskierung durch TMS sind in *Abbildung 5* in Form von Suppressionskurven dargestellt.

Bei einem Teil (5 von 22) der Versuchsteilnehmer konnte die visuelle Wahrnehmung stets gestört werden mittels TMS-Puls ca. 80-120 ms nach dem Auftreten des visuellen Stimulus (s. *Abbildung 5*, Person 1).

8 Probanden zeigten nie die typische Suppressionskurve, wie sie von anderen Autoren (z. B. Amassian et al 1989; Paulus et al 1999) beschrieben wird. Dabei gelang die Unterdrückung des visuellen Bildes mittels TMS entweder gar nicht, oder das Erkennen der Buchstaben war nicht deutlich schlechter als zu den anderen Stimulationszeiten (SOA, engl. stimulus onset asynchrony), wie in der *Abbildung 5* am mittleren Beispiel zu sehen. Bei einer einzelnen Testperson zeigte sich „übermäßige“ Wahrnehmungsunterdrückung: Buchstaben wurden nur dann erkannt, wenn der TMS-Puls deutlich nach dem visuellen Reiz (SOA 500 ms) auftrat (Kurve nicht abgebildet).

Bei den restlichen 9 Probanden gestaltete sich die visuelle Maskierung inkonstant gut (*Abbildung 5*, Beispiel 3). So ergab sich in einer Messung ein deutlicher „negativer Peak“ (dip) auf dem Kurvendiagramm bei SOA 60-120 ms als Zeichen ausgeprägter Unterdrückung visueller Wahrnehmung. Im anderen Untersuchungsdurchgang war jedoch keine eindeutige Supprimierung auszumachen trotz identischer (Baseline)-Untersuchungsbedingungen. Diese Instabilität kann durch mehrere begleitende Faktoren bedingt sein, von denen an anderer Stelle später noch zu sprechen sein wird.

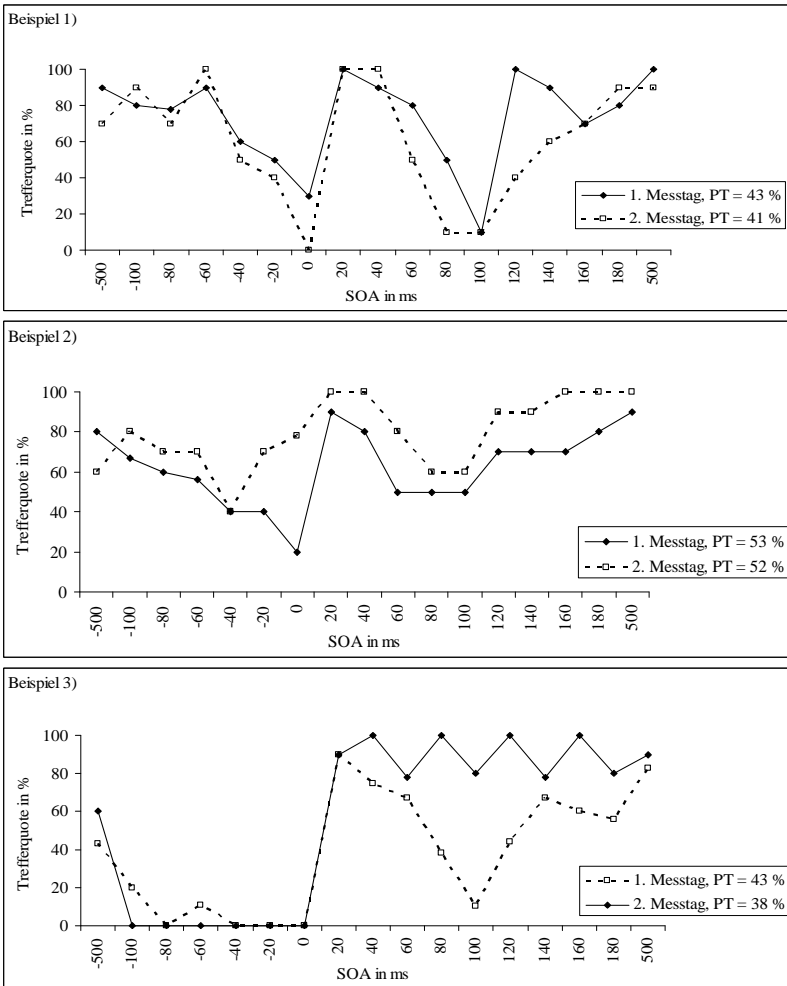


Abbildung 5: Beispiele für visuelle Maskierung bei drei Probanden nach Bestimmung der Phosphenschwelle (PT) an zwei verschiedenen Untersuchungstagen unter Baseline-Bedingungen. Die Trefferquote ist auf der Y-Achse dargestellt und beschreibt die Anzahl richtig erkannter Triplets unter TMS zu bestimmter Stimulationszeit. Die Stimulationszeit ist als SOA (engl. stimulus onset asynchrony) auf der X-Achse eingetragen. Person 1 zeigt deutliche Supprimierung visueller Wahrnehmung an allen Tagen, Person 2 zeigt mäßige visuelle Supprimierung, und Person 3 einmal gute und einmal schlechte Supprimierung unter gleich bleibenden Untersuchungsbedingungen.

Innerhalb des Zeitfensters, in welchem visuelle Wahrnehmung unterdrückt wird (SOA 80, 100, 120) zeigen die Werte der visuellen Maskierung keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungen unter „Baseline-Bedingungen“ (s. *Tabelle 2* und *Anhang 1*). Außerdem herrscht keine Korrelation bei SOA 500, also einem Zeitpunkt, zu welchem Supprimierung visueller Wahrnehmung mittels TMS nicht mehr stattfindet, und die Buchstaben relativ gut erkannt werden. Lediglich im Bereich negativer SOA korrelieren die Werte der verschiedenen Untersuchungstage miteinander (s. *Tabelle 2*). Diese Ergebnisse deuten also auf eine schlechte Retest-Reliabilität hin. Allerdings besteht hier wieder das Problem, dass der Korrelationskoeffizient nach Pearson den Grad der Übereinstimmung der Vergleichswerte nicht berücksichtigt. Wir berechneten deshalb auch für die Daten aus der visuellen Maskierung den Wiederholbarkeitskoeffizienten um zu sehen, wo die Übereinstimmungsgrenzen eng genug sind, dass eine Reliabilitätsuntersuchung Sinn macht. *Tabelle 2* zeigt den Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit p-Wert, die Mittelwerte der Differenzen, den Wiederholbarkeitskoeffizienten und die Übereinstimmungsgrenzen. Hierbei fällt auf, dass nur die Werte im Bereich negativer SOA korrelieren, also wenn der TMS-Impuls vor den Buchstaben-Triplets erscheint. Viele Probanden haben in diesem Bereich gar keine Buchstaben erkennen können, somit ist die Anzahl richtig erkannter Triplets (die „Trefferquote“) hier eher gering. Die Zahlenwerte sind also deutlich unterschiedlich zu denen im Bereich positiver SOA.

Betrachtet man die Wiederholbarkeitskoeffizienten der einzelnen SOA (*Tabelle 2*), so erkennt man, dass diese teilweise enorm groß sind. Das TMS-Gerät kann in der Stimulationsintensität von 0 % bis 100 % der Ausgangsleistung variieren. Ein Wiederholbarkeitskoeffizient von ca. 70, wie er im für die visuelle Maskierung interessanten Bereich bei SOA 100 ms und SOA 120 ms vorkommt, bedeutet also eine schlechte Wiederholbarkeit. Denn nur extreme Differenzen zwischen den Messwerten fallen hier aus dem begrenzten Rahmen, der dem Konfidenzintervall entspricht. Die einzelnen Wiederholbarkeitskoeffizienten sind in *Abbildung 6* dargestellt. Es zeigt sich, dass im Bereich der SOA 60 bis 140 ms die Wiederholbarkeitskoeffizienten deutlich größer sind als beispielsweise bei SOA 500 ms. Gerade in dem für die visuelle Maskierung relevanten Bereich ist die Wiederholbarkeit also aufgrund der großen Differenzen zwischen den bei-

den Messungen nicht gegeben, die Streuung der Messwerte ist zu groß. Visuelle Maskierung ist somit keine reliable Methode, um Veränderungen der Exzitabilität am visuellen Kortex zu messen.

Somit bestätigt sich unsere erste Hypothese nur teilweise: Die Untersuchungen zur Wahrnehmungsschwelle von Phosphenen sind reliabel und somit wiederholbar, für die Untersuchung der visuellen Maskierung gilt dies nicht.

	Korrelationskoeffizient r	p-Wert	Mittelwert der Differenze	Wiederholbarkeitskoeffizient	Unteres Limit
PT	0,61	0,003 *	1,18	14,78	-13,60
SOA -500 ms	0,75	< 0,001 *	-9,09	43,62	-52,71
SOA -100 ms	0,78	< 0,001 *	5,18	33,97	-28,79
SOA -80 ms	0,82	< 0,001 *	-3,91	37,62	-41,53
SOA -60 ms	0,77	< 0,001 *	2,27	47,32	-45,04
SOA -40 ms	0,94	< 0,001 *	3,32	23,85	-20,53
SOA -20 ms	0,93	< 0,001 *	0,09	25,31	-25,22
SOA 0 ms	0,86	< 0,001 *	3,41	34,02	-30,61
SOA 20 ms	0,44	0,042	-0,36	30,04	-30,40
SOA 40 ms	0,35	0,107	-1,05	36,10	-37,15
SOA 60 ms	0,44	0,042	-1,41	47,25	-48,66
SOA 80 ms	0,46	0,031	0,64	56,54	-55,91
SOA 100 ms	0,32	0,145	7,82	69,58	-61,76
SOA 120 ms	0,33	0,133	-1,68	70,91	-72,59
SOA 140 ms	0,50	0,019	-6,23	41,94	-48,17
SOA 160 ms	0,42	0,051	-2,82	37,01	-39,82
SOA 180 ms	0,40	0,068	-2,23	32,77	-35,00
SOA 500 ms	0,15	0,500	-0,73	28,81	-29,54

Tabelle 2: Reliabilität und Wiederholbarkeit für die Bestimmung der Phosphenschwelle (PT) und für die Messung visueller Maskierung. Hierzu sind in der linken Spalte die PT und darunter die bei der visuellen Maskierung untersuchten TMS-Zeiten als SOA (engl. stimulus onset asynchrony) aufgelistet. In den Spalten rechts davon sind dazugehörig dargestellt zum einen Pearsons Korrelationskoeffizient samt p-Wert als Indikatoren für Reliabilität. Zum anderen finden sich hier die Daten zur Wiederholbarkeit, welche sich aus den Differenzen der ersten und zweiten Messung ergeben. Mittelwerte der Differenzen, Wiederholbarkeitskoeffizienten und die sich daraus errechneten Limits geben Aufschluss über die individuelle Streuung der Messwerte und die damit einhergehende Wiederholbarkeit.

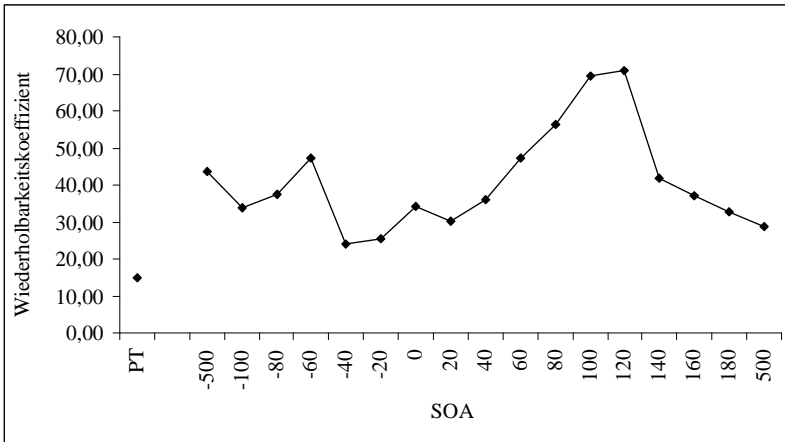


Abbildung 6: Darstellung der Wiederholbarkeitskoeffizienten bei allen Probanden für die Phosphenschwelle (PT) und für visuelle Maskierung zu unterschiedlichen Zeitpunkten (SOA, engl. stimulus onset asynchrony) in ms. Auf der Y-Achse eingetragen ist die Größe der Wiederholbarkeitskoeffizienten, als Maßeinheit dient die Skala der Stimulationsintensität am TMS-Gerät in % der Maximalleistung von 2 T. Der Wiederholbarkeitskoeffizient zeigt an, wie weit Untersuchungsergebnisse bei Wiederholung der Messung vom Ausgangswert abweichen dürfen, damit sie noch im Konfidenzintervall von 95 % liegen.

3.2 Vergleich Phosphene und visuelle Maskierung

Eine umfassende Untersuchung zum Vergleich visueller Maskierung mit Phosphenen liefert die Studiengruppe um T. Kammer (Kammer et al. 2005b). Diese verglich in einer Studie die TMS-Intensitäten, bei denen Phosphene auftreten mit denen, die visuelle Maskierung hervorrufen. Wir ermittelten im Rahmen unserer Arbeit nicht die individuellen TMS-Schwellenwerte, bei denen visuelle Wahrnehmung unterdrückt wird. Stattdessen verglichen wir Schwankungen im Ausmaß visueller Wahrnehmungsunterdrückung bei konstanter TMS-Intensität zu verschiedenen Zeitpunkten mit den Änderungen der Phosphenschwelle. Dazu berechneten wir für alle 22 Probanden den Zusammenhang zwischen den Werten der Phosphenschwelle (als TMS-Intensität) und denen der visuellen Maskierung (als relative Anzahl richtig erkannter Buchstaben-Triplets pro

SOA). Hierbei zeigt sich für keine der untersuchten Konstellationen signifikante Korrelation (s. Tabelle 3).

Somit trifft unsere zweite Hypothese nicht zu. Diese hätte bedeutet, dass je größer die Werte für die Phosphenschwelle sind, desto größer auch die Quote richtiger Antworten bei der visuellen Maskierung sein müsste. Ein Anstieg der Phosphenschwelle geht eben nicht mit Minderung visueller Wahrnehmungsunterdrückung einher, ein Abfall der Phosphenschwelle bedeutet nicht gleichzeitig Steigerung visueller Wahrnehmungsunterdrückung. Ebenso wenig fanden wir eine umgekehrte (also: negative) Korrelation der Daten aus den beiden Untersuchungen. Änderungen im Ausmaß visueller Maskierung scheinen also weder in gleichem, noch in entgegen gesetztem Maße einherzugehen mit Veränderungen bezüglich Evozierbarkeit von Phosphenen.

Korrelationsquotient zwischen...	r	p-Wert
PT - SOA -500 ms	-0,01	0,95
PT - SOA -100 ms	-0,03	0,83
PT - SOA -80 ms	0,02	0,91
PT - SOA -60 ms	0,11	0,48
PT - SOA -40 ms	0,17	0,26
PT - SOA -20 ms	0,16	0,30
PT - SOA 0 ms	0,20	0,20
PT - SOA 20 ms	0,01	0,96
PT - SOA 40 ms	-0,26	0,10
PT - SOA 60 ms	-0,13	0,40
PT - SOA 80 ms	0,09	0,57
PT - SOA 100 ms	0,13	0,40
PT - SOA 120 ms	-0,04	0,78
PT - SOA 140 ms	0,00	1,00
PT - SOA 160 ms	-0,09	0,58
PT - SOA 180 ms	-0,05	0,74
PT - SOA 500 ms	-0,05	0,73

Tabelle 3: Korrelationskoeffizient r und p -Wert zwischen den Werten für die Phosphenschwelle und den Erkennungsraten bei der Visuellen Maskierung. Keines der berechneten Verhältnisse korreliert signifikant.

3.3 Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation

Die Mittelwerte der Ergebnisse aller Versuchsteilnehmer vor und nach tDCS sind im Anhang samt Standardabweichungen aufgelistet (7.3 und 7.4), sowie in *Abbildung 7* dargestellt.

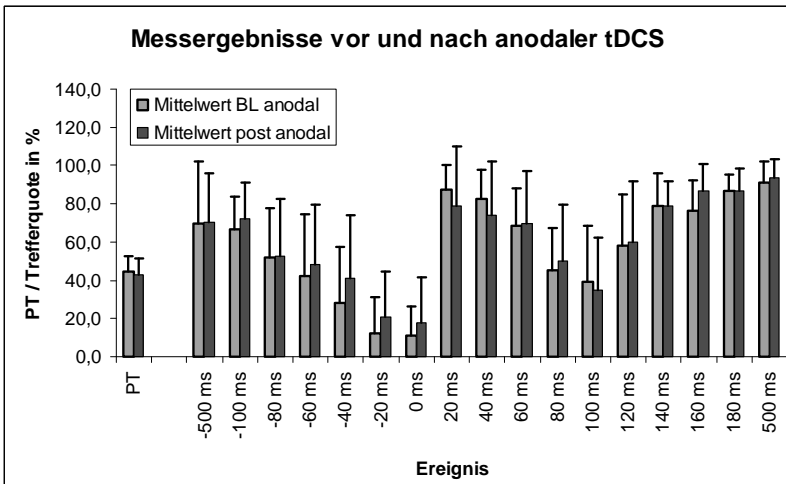


Abbildung 7a: Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach anodaler Gleichstromstimulation. Auf der X-Achse sind die Ereignisse „Phosphenschwelle“ (PT) und „SOA“ (Zeitintervall: Visueller Stimulus - TMS-Impuls) aus der Messung visueller Maskierung aufgelistet. Die Y-Achse zeigt die dazugehörigen Mittelwerte aus den Messungen der Versuchsteilnehmer vor und nach anodaler Gleichstromstimulation (tDCS). Die Werte für die Phosphenschwelle entsprechen der TMS-Intensität in Prozent der maximalen Geräteausgangsleistung von 2 Tesla. Die Werte der SOA entsprechen der Trefferquote in Prozent für das jeweilige angegebene TMS-Zeitintervall. Im Balkendiagramm mit eingezeichnet sind die Standardabweichung zu den jeweiligen Mittelwerten.

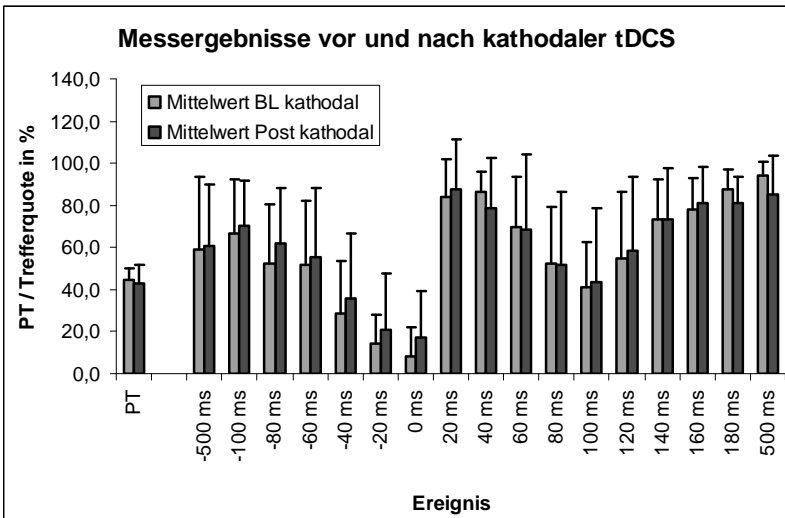


Abbildung 7b: Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach kathodaler Gleichstromstimulation. Auf der X-Achse sind die Ereignisse „Phosphenschwelle“ (PT) und „SOA“ (Zeitintervall: Visueller Stimulus - TMS-Impuls) aus der Messung visueller Maskierung aufgelistet. Die Y-Achse zeigt die dazugehörigen Mittelwerte aus den Messungen der Versuchsteilnehmer vor und nach kathodaler Gleichstromstimulation (tDCS). Die Werte für die Phosphenschwelle entsprechen der TMS-Intensität in Prozent der maximalen Geräteausgangsleistung von 2 Tesla. Die Werte der SOA entsprechen der Trefferquote in Prozent für das jeweilige angegebene TMS-Zeitintervall. Im Balkendiagramm mit eingezeichnet sind die Standardabweichung zu den jeweiligen Mittelwerten.

Um den Einfluss der Gleichstromstimulation (eng. Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) auf die Phosphenschwelle und das Ausmaß visueller Maskierung zu untersuchen, bedienten wir uns der Varianzanalyse (engl. Analyses of Variances, ANOVA). Dabei dienten als abhängige Variable zum einen die Werte der Phosphenschwelle, zum anderen die Quoten richtig erkannter Buchstaben-Triplets bei der visuellen Maskierung. Für diese beiden Zielvariablen wurden jeweils der Einfluss der *Stimulationsbedingung* (vor und nach anodaler vs. kathodaler Stimulation) berechnet, sowie der Einfluss der *Stimulation allgemein* (Ergebnisse unter Baseline-Bedingungen vs. nach Stimulation), als auch die *Interaktion zwischen Stimulationsbedingung und Stimulation*. Die Daten

zur visuellen Maskierung wurden zusätzlich einer weiteren Einfaktorenanalyse unterzogen, bei der wir die Varianzen für die *verschiedenen SOA* miteinander verglichen. Außerdem ermittelten wir durch Mehrfaktorenanalyse die *Interaktion zwischen SOA und Stimulationsbedingung*, *zwischen SOA und Stimulation*, sowie *zwischen SOA, Stimulationsbedingung und Stimulation*. Eine tabellarische Auflistung der Ergebnisse bietet *Tabelle 4*.

Einflussfaktoren bei Bestimmung der Phosphenschwelle:	F-Koeffizient	Signifikanz
Stimulationsbedingung (Anodal vs. Kathodal)	0,248	0,785
Stimulation (Vorher vs. Nachher)	0,006	0,943
Interaktion zw. Bedingung und Stimulation	0,274	0,766

Einflussfaktoren bei Untersuchung der Visuellen Maskierung:

Stimulationsbedingung (Anodal vs. Kathodal)	3,005	0,095
Stimulation (Vorher vs. Nachher)	< 0,001	0,986
Unterschiedliche SOA	9,224	< 0,001**
Interaktion zw. Bedingung und Stimulation	0,178	0,840
Interaktion zw. SOA und Bedingung	1,117	0,319
Interaktion zw. SOA und Stimulation	1,238	0,259
Interaktion zw. SOA, Bedingung und Stimulation	1,040	0,420

Tabelle 4: *Varianzanalyse zur Untersuchung des Einflusses von Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) auf die Phosphenschwelle und auf das Ausmaß visueller Maskierung. Für die visuelle Maskierung ist auch der Einfluss der TMS-Zeiten SOA (engl. stimulus onset asynchrony) auf die Unterdrückung visueller Wahrnehmung aufgezeichnet. Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet, deutlich signifikante mit ***

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, ruft weder anodale noch kathodale tDCS signifikante Veränderungen der Phosphenschwelle hervor (keine Signifikanz für die Interaktion zwischen „Stimulation“ und „Bedingung“). Auch die Varianzen vor und nach Stimulation unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Das heißt, die Erkennung von Phosphenen wurde weder durch Wiederholung der Messung nach tDCS-Stimulation

signifikant verändert (Einflussfaktor „Stimulation“ ist nicht signifikant), noch ergaben die Messungen zu den unterschiedlichen Versuchstagen signifikante Abweichungen (Einflussfaktor „Bedingung“ ist nicht signifikant). Es gibt also keinen signifikanten Übungseffekt für die Erkennung von Phosphenen vor und nach Stimulation, da der Einflussfaktor „Stimulation“ dann Signifikanz zeigen würde. Dies bekräftigt die in Abschnitt 3.1.1 aufgezeigte Reliabilität der Phosphenschwellenmessung an verschiedenen Untersuchungstagen.

Ebenfalls in Tabelle 4 dargestellt sind die Ergebnisse der Varianzanalyse bezüglich tDCS und visueller Maskierung. Hier kann für die unterschiedlichen SOA eine deutliche Signifikanz gezeigt werden. Das heißt, dass die Trefferquoten bei der Buchstabenerkennung innerhalb der untersuchten SOA weniger stark streuen, als zwischen den verschiedenen SOA.

3.4 Einfluss repetitiver Magnetstimulation

Die Ergebnisse der Messungen vor und nach rTMS bzw. Placebo-Stimulation sind in Abbildung 8a und 8b, sowie im tabellarischen Anhang dargestellt.

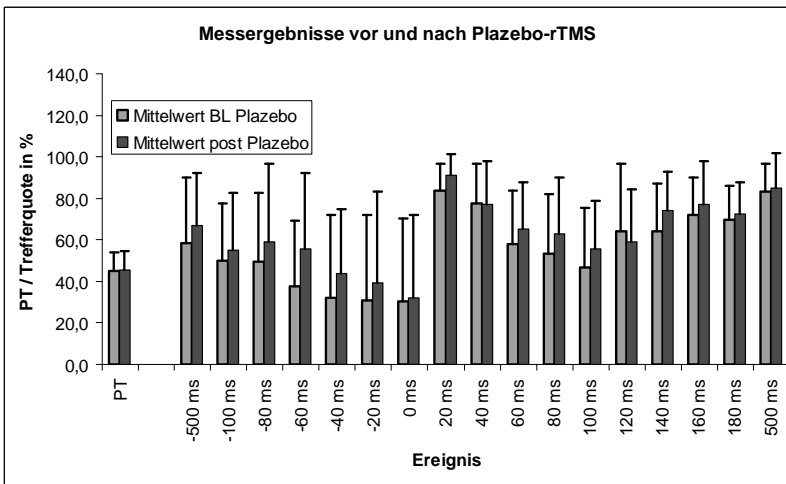


Abbildung 8a: Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Placebo-TMS. Auf der X-Achse sind die Ereignisse „Phosphenschwelle“ (PT) und „SOA“ (Zeitintervall: Visueller Stimulus - TMS-Impuls) aus der Messung visueller Maskierung aufgelistet. Die Y-Achse zeigt die dazugehörigen Mittelwerte aus den Messungen der Versuchsteilnehmer vor und nach Placebo-TMS. Die Werte für die Phosphenschwelle entsprechen der TMS-Intensität in Prozent der maximalen Geräteausgangsleistung von 2 Tesla. Die Werte der SOA entsprechen der Trefferquote in Prozent für das jeweilige angegebene TMS-Zeitintervall. Im Balkendiagramm mit eingezeichnet sind die Standardabweichung zu den jeweiligen Mittelwerten.

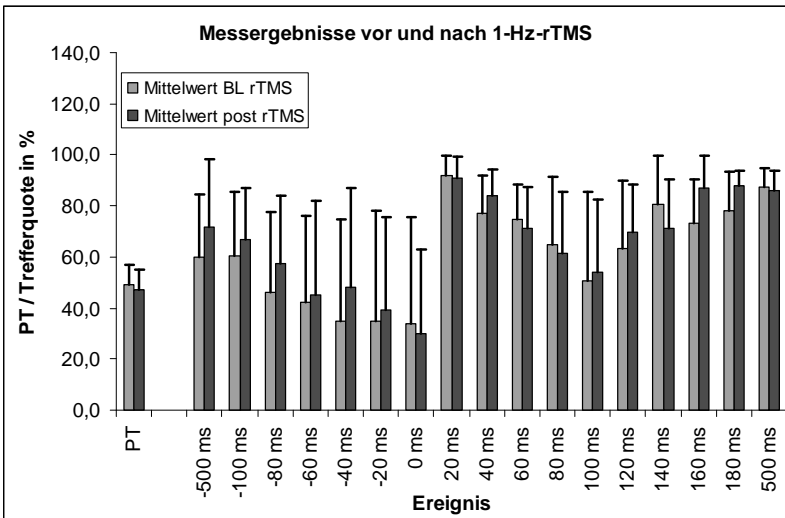


Abbildung 8b: Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach 1Hz-rTMS. Auf der X-Achse sind die Ereignisse „Phosphenschwelle“ (PT) und „SOA“ (Zeitintervall: Visueller Stimulus - TMS-Impuls) aus der Messung visueller Maskierung aufgelistet. Die Y-Achse zeigt die dazugehörigen Mittelwerte aus den Messungen der Versuchsteilnehmer vor und nach 1Hz-rTMS. Die Werte für die Phosphenschwelle entsprechen der TMS-Intensität in Prozent der maximalen Geräteausgangsleistung von 2 Tesla. Die Werte der SOA entsprechen der Trefferquote in Prozent für das jeweilige angegebene TMS-Zeitintervall. Im Balkendiagramm mit eingezeichnet sind die Standardabweichung zu den jeweiligen Mittelwerten.

Den Einfluss repetitiver Magnetstimulation (rTMS) auf Phosphenschwelle und das Ausmaß visueller Maskierung untersuchten wir, wie in Abschnitt 3.3 bei der tDCS, durch Varianzanalyse (ANOVA). Dabei interessierte uns vor allem, ob es eine Interaktion zwischen Bedingung und Stimulation gibt, also ob sich die Verteilung der Messdaten vor einer 1-Hz-Stimulation signifikant unterscheidet von der Verteilung der Daten nach der Stimulation. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

	F-Koeffizient	Signifikanz
Einflussfaktoren bei Bestimmung der Phosphenschwelle:		
Stimulationsbedingung (1-Hz rTMS vs. Plazebo)	1,745	0,219
Stimulation (Vorher vs. Nachher)	0,632	0,447
Interaktion zw. Bedingung und Stimulation	2,301	0,164
Einflussfaktoren bei Untersuchung der Visuellen Maskierung		
Stimulationsbedingung (1-Hz rTMS vs. Plazebo)	1,772	0,216
Stimulation (Vorher vs. Nachher)	7,841	0,021*
Unterschiedliche SOA	10,202	< 0,001**
Interaktion zw. Bedingung und Stimulation	0,670	0,434

Table 5: *Varianzanalyse zur Untersuchung des Einflusses repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS) mit einer Frequenz von 1 Hz auf die Phosphenschwelle und auf das Ausmaß visueller Maskierung. Für die visuelle Maskierung ist auch der Einfluss der TMS-Zeiten SOA (engl. stimulus onset asynchrony) auf die Unterdrückung visueller Wahrnehmung aufgezeichnet. Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet, deutlich signifikante mit ***

Table 5 zeigt, dass der Einfluss von rTMS auf die Phosphenschwelle ebenso wenig signifikant ist wie auf die visuelle Maskierung. Die bei der visuellen Maskierung zu beobachteten leicht signifikanten Änderungen für den Einflussfaktor „Stimulation“ gehen mit einem Anstieg der Trefferquote von 59,3 % auf 64,5 % einher. Das bedeutet, dass die 10 mittels rTMS stimulierten Probanden die Buchstaben bei der Untersuchung *nach* rTMS / Scheinstimulation signifikant besser erkannt haben als *vorher*. Interessanterweise ändert sich der durchschnittliche Wert für die Phosphenschwelle bei diesen Bedingungen kaum (von 47,1 % auf 46,4 % der Stimulationsintensität), und ohne signifikant zu sein.

Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Untersuchungstagen (rTMS vs. Schein-Stimulation) kann man weder für die Phosphenschwellenwerte noch für die Er-

gebnisse der visuellen Maskierung ausmachen („Stimulationsbedingung“ ist kein signifikanter Einflussfaktor).

Wie auch bei der tDCS übt die *unterschiedliche SOA* den deutlichsten Einfluss auf die Ergebnisse aus: die Trefferquoten bei der Buchstabenerkennung streuen innerhalb der untersuchten SOA weniger stark als zwischen den verschiedenen SOA.

4 Diskussion

4.1 Phosphene

4.1.1 Stabilität und Wiederholbarkeit der Phosphenschwellenmessung

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass mittels Doppelpuls-TMS Phosphene auch bei ungeübten Probanden gut ausgelöst werden können. Die geringste TMS-Intensität, bei der eine Erkennung von Phosphenen stattfindet (also die Phosphenschwelle), kann als reliabler Parameter herangezogen werden, um Aussagen über die Exzitabilität des visuellen Kortex zu machen, da die Schwellenwerte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten signifikant miteinander korrelieren.

Bei genauerer Betrachtung unserer Daten fällt jedoch auf, dass sich die Baseline-Phosphenschwelle bei 5 unserer 22 Probanden zu den zwei Untersuchungszeitpunkten deutlich unterscheidet. Diese 5 Versuchsteilnehmer mit deutlich schwankender Phosphenschwelle unter Baseline-Bedingungen haben negativen Einfluss auf die ansonsten gute Wiederholbarkeit der Phosphenschwelle. Es stellt sich die Frage, ob diese Schwankungen bedingt sind durch die Methodik unserer Studie, und ob durch eine Änderung der Versuchsbedingungen eine höhere Übereinstimmung zu erzielen wäre.

In der Tat zeigten andere Arbeiten, bei denen Phosphene mittels achtförmiger und damit stärker fokussierender TMS-Spule ausgelöst wurden, geringere Streuung zwischen zwei Messungen (Stewart, Walsh, Rothwell, 2001; Fierro et al., 2005; Gerwig et al., 2005; Kammer et al. 2005b). Manche Arbeitsgruppen verwenden zusätzlich MRT-Aufnahmen, um mit Hilfe spezieller Steuerungsprogramme die Spulenposition konstant über einem kortikalen Areal lokalisieren zu können (z.B. Kammer et al. 2005 a, b). Bei unserem Experiment gingen Änderungen der Spulenposition von 2 - 4 cm in Längs- oder Querrichtung jedoch nicht einher mit merklichen Änderungen der Phosphenschwellenwerte. Wir schließen daraus, dass unzureichendes Übereinstimmen der Spulenlokalisierung alleine keine ausreichende Erklärung abgibt für die ausgeprägten Streuungen der Phosphenschwelle einiger Probanden. Auch ein Übungseffekt über den Untersuchungszeitraum hinweg erklärt diese Veränderungen nicht. Denn mehrere Pro-

banden erkannten Phosphene bei der zweiten Untersuchung erst mit deutlich höherer TMS-Intensität als bei der ersten. Ein Übungseffekt als Ausdruck „erlernter“ Phosphenerkennung müsste jedoch ein allgemeines Absinken der Phosphenschwelle bewirkt haben.

Wir vermuten daher, dass ausgeprägte individuelle Änderungen der Phosphenschwelle bei gleich bleibenden Untersuchungsbedingungen vor allem zurückzuführen sind auf Änderungen der Exzitabilität. Diese können zum einen hervorgerufen werden durch in dieser Studie nicht berücksichtigte Einflussfaktoren wie körperliche und geistige Tagesform, Konzentrationsvermögen, Gemütslage und Motivation des Probanden. Zum anderen können auch Menge und Art an eingegangenen visuellen Reizen im Tagesverlauf ursächlich sein für Modulationen der kortikalen Erregbarkeit, mittels Potenzierung bzw. Minderung visueller Exzitation. Auf molekularer Ebene können diese Modulationen durch die in 1.1.1 beschriebenen Mechanismen synaptischer Plastizität erklärt werden, also durch Induktion von LTP bzw. LTD. Welcher externe Einflussfaktor ausschlaggebend ist für solche Veränderungen müsste durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

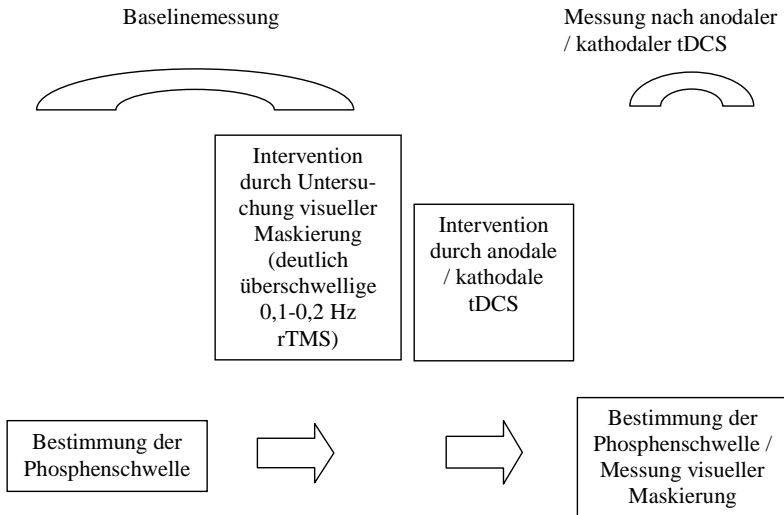
Unsere Studie bestätigt also, dass die Phosphenschwelle als reliabler Parameter zur Messung kortikaler Exzitabilität verwendet werden kann, obwohl sie kein objektiv messbarer Parameter ist, sondern von den subjektiven Wahrnehmungen und Aussagen der Versuchsteilnehmer abhängt. Es muss dabei allerdings berücksichtigt werden, dass die Erregbarkeit des visuellen Kortex nicht bei allen Personen zu jeder Zeit stabil ist, sondern über Tage hinweg teils starken Schwankungen unterworfen ist. Wodurch diese Schwankungen zustande kommen, bleibt noch unklar und bedarf der Untersuchung in weiteren Studien.

4.1.2 Einfluss von tDCS auf die Phosphenschwelle

Anders als erwartet, ließ sich die Phosphenschwelle mittels tDCS nicht signifikant verändern. Die Göttinger Studiengruppe um Antal hatte solche Beeinflussungen der

Phosphenschwelle durch tDCS beschrieben (Antal et al. 2003a, 2004a). Allerdings stimmt der Versuchsaufbau der genannten Vorgängerstudie nicht exakt mit dem unseren überein. Ein Unterschied besteht in der Wahl der zur Bestimmung der Phosphenschwelle verwendeten TMS-Spule, die bei Antal et al. achtförmig war und damit eine stärker fokussierte Stimulation bewirkte als unsere runde Spule. Des Weiteren verwendeten wir TMS zur Phosphenauslösung nicht als Serie von 5 Pulsen mit einer Frequenz von 5 Hz, sondern applizierten einen Doppelpuls von 20 Hz. Bei der Arbeit von Antal et al. wurden einige Teilnehmer (7 von 16) aus der Studie frühzeitig ausgeschlossen, da sie keine Phosphene erkennen konnten. In unserer Untersuchung wurden, mit Ausnahme der zwei terminlich bedingten Ausfälle, alle Versuchsteilnehmer in die Auswertung mit einbezogen. Diese eben genannten Unterschiede in der Methodik könnten zusammengenommen dazu führen, dass die Ergebnisse unserer Studie jene von Antal et al. nicht bestätigen.

Als entscheidende Ursache sehen wir jedoch, dass wir zusätzlich zur Bestimmung der Phosphenschwelle noch visuelle Maskierung mittels TMS untersuchten. Hierbei wurde eine hohe Anzahl an TMS-Impulsen abgegeben, (17 SOA à 10 Triplets = 170 Einzelpulse) wobei die Stimulationsintensität deutlich höher war als die zuvor bestimmte Phosphenschwelle der einzelnen Probanden (mittlere Phosphenschwelle: 46,7 % der Geräteausgangsleistung; TMS-Intensität bei der visuellen Maskierung: 75-85 % der Ausgangsleistung). Betrachtet man die beim Messen visueller Maskierung verabreichten TMS-Impulse als eine Art wiederholter TMS, so bedeutet dies, dass anschließend an die Bestimmung der Baseline-Phosphenschwelle eine repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) von 0,1 – 0,2 Hz einwirkt (die genannten Frequenzen ergeben sich aus den Zeitabständen der Buchstabentriplet-Folge bei der visuellen Maskierung und wurden von den jeweiligen Versuchsteilnehmern individuell bestimmt). Somit kann man den Versuchsablauf auch wie folgt beschreiben:



Dabei wird erkennbar, dass die Phosphenschwelle sowohl durch tDCS, als auch durch die überschwellige Baseline-TMS-Untersuchung der visuellen Maskierung beeinflusst werden kann - der Untersuchungsvorgang der visuellen Maskierung wird somit zur „Extra-Intervention“. Diese kann als „Very-slow-rTMS“ gesehen werden.

Siebner et al. hatten eine Interaktion der Effekte von rTMS und tDCS für den motorischen Kortex beschrieben (als Parameter dienten hierbei MEP) und auf Modelle homöostatischer Plastizität zurückgeführt (Siebner et al. 2004). Ob dieses Modell auch auf den visuellen Kortex übertragbar ist können wir anhand unserer erhobenen Daten nicht sagen. Denn die in unserem Experiment „unbeabsichtigte“ rTMS unterscheidet sich von üblicherweise benutzten Anwendungsformen bezüglich Frequenz (0,1-0,2 Hz anstatt 1 Hz) und TMS-Intensität (diese lag deutlich überschwellig). Was die TMS-Parameter betrifft, entspricht die Untersuchung visueller Maskierung also nicht genau einer konventionellen rTMS. Dennoch darf man annehmen, dass die bei der visuellen Maskierung verabreichte intensive magnetische Stimulation die Modulation visueller Erregbarkeit beeinflusste. Das heißt, das Ausbleiben der tDCS-Effekte ist am ehesten

der im Rahmen visueller Maskierung angewandten TMS zuzuschreiben. Ein durch diese deutlich überschwellige TMS hervorgerufener neuronaler Schutzmechanismus, der den Einfluss von tDCS mittels Schwächung der gesamten Erregbarkeit des visuellen Kortex abschirmt, scheint unwahrscheinlich, da die Phosphenschwelle dann signifikant erhöht messbar wäre als Zeichen verminderter visueller Exzitabilität, was jedoch nicht der Fall war. Warum TMS in der verabreichten hohen Intensität den Einfluss von tDCS stört, ohne dabei die Phosphenschwelle selbst zu verändern, bleibt unklar. Ein identischer modulatorischer Mechanismus für tDCS und deutlich überschwellige rTMS am visuellen System scheint allerdings unwahrscheinlich, da sich die Einflussfaktoren dann zumindest in einer Konstellation auch einmal in Ihrer Wirkung potenzieren müssten (als sog. doppelte Inhibition, mit Anstieg der Phosphenschwelle einhergehend), was nicht der Fall war.

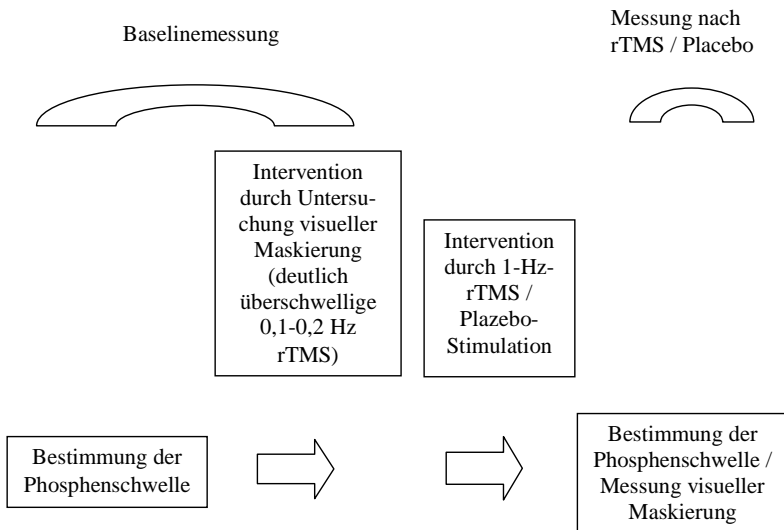
Betrachtet man Phosphene als Zeichen der Exzitation in einem neuronalen System, so gelingt die Modulation dieses Systems durch herkömmliche tDCS nur dann, wenn nicht intensive TMS als Störfaktor vorangeht. Anders als beim metaplastischen Modell wird durch intensive TMS nicht die Schwelle von LTP zu LTD in die eine oder andere Richtung verschoben, sondern die Entstehung von Plastizität in diesem System generell unterdrückt.

4.1.3 Einfluss von rTMS auf die Phosphenschwelle

Die in unserer Studie bei einem Teil der Probanden durchgeführte 15-minütige 1-Hz-rTMS übte keinen signifikanten Einfluss auf die Phosphenschwelle aus. Die von Boroojerdi (Boroojerdi et al. 2000b) beschriebene Steigerung der Phosphenschwelle durch 15-minütige 1-Hz-rTMS konnte in unserer Arbeit also nicht bestätigt werden. Allerdings verwendeten Boroojerdi und Mitarbeiter sowohl zur Auslösung von Phosphenen als auch zur 1-Hz-rTMS ebenfalls eine achtförmige Magnetspule, die eine stärker gebündelte Stimulation bewirkt als die von uns angewandte runde Spule. In unserer Arbeit war der Wirkungsbereich von 1-Hz-rTMS also nicht komplett identisch mit dem Gebiet, das bei der Phosphenerkennung durch TMS erregt wird. Es ist somit denk-

bar, dass kortikale Erregung durch 1-Hz-rTMS zwar gemindert wurde, jedoch nur in einem Teil der zur Phosphenerkennung aktivierten kortikalen Areale. Andere bei der Phosphenerkennung aktivierte Areale wären dann außerhalb des Wirkungsbereiches von rTMS gelegen, was erklären würde, warum sich die Phosphenschwelle nicht signifikant änderte.

Weiterhin besteht auch hier - wie zuvor in 4.1.2 für den Einfluss von tDCS auf die Phosphenschwelle beschrieben - das Problem, dass die im Versuchsablauf an die Baseline-Phosphenschwellenmessung folgende Messung visueller Maskierung ebenfalls modulierenden Einfluss ausüben kann. Betrachtet man diese bei der visuellen Maskierung verabreichte TMS als „very slow-rTMS“, so lässt sich der Versuchsablauf wie folgt darstellen:



Man könnte annehmen, dass visuelle Maskierung als „Zusatz-rTMS“ geringer Frequenz (0,1-1 Hz rTMS gilt als eine Form niederfrequenter rTMS) den von Boroojerdi beschriebenen inhibierenden Effekt von 1-Hz-rTMS zusätzlich verstärkt, was aber nicht der Fall war. Wie schon mehrfach erwähnt, liegt die TMS-Intensität bei der visuellen

Maskierung deutlich über der, bei welcher Phosphene ausgelöst werden können und welche als Maß diente bei der verwendeten 1-Hz-rTMS. Da die zu visueller Maskierung führende TMS keinen modulierenden Effekt auf die Phosphenschwelle ausübt, deutet dies darauf hin, dass die zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen für visuelle Maskierung und Phosphene unterschiedlich sind. Das bei der visuellen Maskierung aktivierte System kann zwar die Phosphenschwelle nicht modulieren, es kann aber möglicherweise die Effekte konventioneller rTMS ebenso auslöschen wie die Effekte von tDCS (s. Abschnitt 4.1.2).

4.2 Visuelle Maskierung

4.2.1 Wiederholbarkeit der visuellen Maskierung

Visuelle Maskierung gestaltete sich nicht nur individuell unterschiedlich, sondern zeigte sich auch innerhalb der Individuen mit unterschiedlich starker Ausprägung. Im Gegensatz zur Phosphenschwelle korrelierten die Daten der visuellen Maskierung nicht signifikant miteinander. Es zeigte sich auch schlechte Wiederholbarkeit für den Versuch der visuellen Maskierung, dadurch ist die Retest-Reliabilität niedrig.

Gründe dafür können zum einen gesehen werden in der bei unserer Studie verwendeten Limitierung der TMS-Intensität. Möglicherweise benötigten manche Versuchsteilnehmer eine noch höhere Stimulationsintensität, um visuelle Wahrnehmung deutlich zu unterdrücken. Auch wenn solch eine Erhöhung der Stimulationsintensität auf bis zu 100 % der Geräteausgangsleistung (also ca. 2 T entsprechend) von den meisten Probanden toleriert worden wäre was Muskelzucken und sensorische Irritationen anbelangt, so wäre ein Überhitzen der Spule unausweichliche Folge gewesen, was zu minutenlanger Unterbrechung der Versuchsdurchführung geführt hätte. Der Versuchsablauf hätte dann den zeitlichen Rahmen überschritten, innerhalb dessen Effekte einer tDCS- oder rTMS-Intervention nachgewiesen werden können.

Als weitere Erklärung für die intraindividuellen Unterschiede im Ausmaß visueller Maskierung könnte eine Veränderung der Spulenposition zwischen der ersten und der

zweiten Untersuchung in Frage kommen. Auch wenn wir durch Verwendung der Gitternetz-Badehaube bemüht waren dies zu verhindern, können geringe Änderungen der Spulenlokalisierung nicht ausgeschlossen werden. Es ist aber unserer Meinung nach unwahrscheinlich, dass solche denkbaren Verschiebungen der Spule verantwortlich sind für die teilweise enormen individuellen Schwankungen visueller Wahrnehmungsunterdrückung, denn das Ausmaß visueller Maskierung wurde von uns nur im fovealen Gesichtsfeld gemessen (die Buchstaben-Triplets erschienen zentral vor dem Probanden). Bei der durch Verwendung einer runden TMS-Spule entstehenden weiten Ausdehnung des induzierten elektrischen Feldes über dem fovealen Teil der Sehrinde hätten wir eine reproduzierbare Beeinflussung der visuellen Information erwartet. Es sei denn, die von uns verwendete runde Spule hätte auch Einfluss auf umgebende kortikale oder subkortikale Areale, die mittels Interneurone von außerhalb den Maskierungseffekt beeinflussen. Dann wäre eine ausgeprägte Änderung im Ausmaß visueller Maskierung durch zeitweilige Überschreitung des Aktionspotentials in solchen Nervenfasern vorstellbar.

Wir vermuten jedoch, dass den Schwankungen bei der Wahrnehmungsunterdrückung durch TMS Schwankungen neuronaler Exzitabilität zugrunde liegen. Änderungen der Exzitabilität können verursacht sein durch eine Vielzahl schwer zu berücksichtigender Parameter wie körperliche Verfassung, psychische Anspannung und Motivation des Probanden sowie Qualität und Quantität an vorausgegangenen visuellen Reizen. Das würde bedeuten, dass der Mechanismus, welcher visueller Maskierung zugrunde liegt sehr sensibel reagiert auf äußere Einflüsse. Um die Entschlüsselung relevanter Einflussfaktoren auf das System visueller Maskierung voranzubringen bedarf es weiterer Studien.

Bislang wurde die Frage kontrovers diskutiert, ob sich visuelle Maskierung durch TMS nur ca. 100 ms nach Erscheinen des visuellen Reizes auslösen lässt, oder ob es mehrere Zeitpunkte gibt, zu denen visuelle Wahrnehmung unterdrückt werden kann (Corthout et al 1999, Paulus et al 1999). Bei der in dieser Studie angewandten Untersuchung wurden insgesamt 17 SOA untersucht. Es gab dabei keine Korrelation zwischen SOA 100 und anderen SOA, beispielsweise im negativen Bereich. Interessanterweise zeigten jedoch die Supprimierungskurven mit deutlich erkennbarem „dip“ bei SOA 80 – SOA 120 alle einen mehr oder weniger starken Anstieg der Kurve von SOA 0 auf SOA 20 (s. Abbil-

dung 4 bei 3.1.2). Allerdings findet man diesen Anstieg auch bei Suppressionskurven ohne erkennbaren „dip“ bei SOA 80 - SOA 120 (s. Abbildung 4, Beispiel 3, 2. Messtag), deshalb ergibt sich auch rechnerisch insgesamt keine Korrelation nach Pearson. Man kann daraus also ableiten, dass Versuchsteilnehmer, bei denen Unterdrückung visueller Wahrnehmung mittels TMS bei SOA 100 stattfindet, auch empfindlich sind für Unterdrückung visueller Wahrnehmung, wenn der TMS-Puls vor dem visuellen Reiz oder gleichzeitig mit ihm auftritt. Dies kann daran liegen, dass in beiden Fällen der visuelle Kortex durch TMS „geblockt“ wird. Dann wäre eine Erkennung von visuellen Reizen nur möglich, wenn vor dem Auftreten des visuellen Reizes keine Störung kortikaler Aktivität stattfindet - visuelle Wahrnehmung bedürfte also einer kortikalen „Prä-Aktivität“, die bereits durch weniger starke TMS stöbar wäre, als sie zur visuellen Maskierung bei SOA 80-120 nötig ist (Courthout et al 1999). Ebenso kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass eine Auslöschung visueller Wahrnehmung bei SOA 0 und SOA -20 durch Artefakte wie Augenblinzeln verursacht wird.

Trotz der umfangreichen Messung visueller Maskierung zu 17 verschiedenen SOA konnten wir also die Frage nicht abschließend klären, ob die Verarbeitung visueller Information im Kortex zu mehreren Zeiten durch TMS gestört werden kann oder nur ca. 80 - 120 ms nach dem Auftreten des visuellen Reizes. Für zukünftige Studien zur visuellen Maskierung mittels TMS wäre daher eine Beschränkung des Untersuchungsrahmens auf das Zeitintervall SOA 80 - 120 ms sinnvoll, zumal man dadurch die Anzahl verabreichter TMS-Pulse pro Versuchsdurchführung deutlich minimieren könnte.

4.2.2 Einfluss von tDCS auf die visuelle Maskierung

Ein Einfluss von tDCS auf das Ausmaß visueller Maskierung war in unserer Studie nicht auszumachen. Es wäre jedoch verfrüht daraus den Schluss zu ziehen, dass visuelle Maskierung durch Gleichstromstimulation nicht modulierbar sei. Möglicherweise sind die modulierenden Effekte der tDCS nicht stark genug oder anfällig gegenüber Störfaktoren. Als solche können - wie auch schon für die Phosphenschwellenmessung in 4.1.2 und 4.1.3 diskutiert - die körperliche Verfassung, psychische Anspannung und Motiva-

tion der Probanden, sowie die Menge an vorausgegangenen visuellen Reizen in Frage kommen. Auch die im Rahmen der Studiendurchführung erfolgte TMS kann eventuell vorhandene Einflüsse der tDCS auf kortikale Erregbarkeit auslöschen, wie in Abschnitt 4.1.2 für Phosphene diskutiert.

Allerdings bleiben solche Gedanken vorerst Spekulation, da es bislang nicht gelungen ist, Modulation visueller Maskierung mittels tDCS nachzuweisen. Dabei bedarf es zum einen der größtmöglichen Reduktion von Störfaktoren - wichtig hierfür ist eine hohe Konstanz der Untersuchungsbedingungen. Zum anderen muss über Wege nachgedacht werden, die zur Messung visueller Maskierung notwendigen TMS-Pulse auf ein Mindestmaß zu reduzieren, damit diese nicht die modulierende Wirkung von Einflussfaktoren wie tDCS zerstören. Denkbar wäre hier eine Reduzierung der SOA-Anzahl auf den Messbereich von SOA 100ms plus einige wenige Vergleichs-SOA, z. B. SOA 500ms (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3 Einfluss von rTMS auf die visuelle Maskierung

Die bei der Studie teilnehmenden Versuchsteilnehmer, welche der Intervention durch rTMS unterzogen wurden, zeigten die Tendenz, nach der Intervention die Buchstaben-Triplets besser zu erkennen. Das bedeutet, das Ausmaß visueller Maskierung war hierbei etwas geringer (wenngleich nicht hochsignifikant) als bei der Baselinemessung. Da es keine Rolle zu spielen scheint, ob „echte“ 1-Hz-rTMS oder Placebo-rTMS vollzogen wurde, muss man diesen Effekt wohl eher einem anderen Einflussfaktor zuschreiben als der 1-Hz-rTMS selbst.

In Abschnitt 4.1.2 und 4.1.3 wurden die bei der visuellen Maskierung verabreichten TMS-Pulse als „very-slow-rTMS“ beschrieben (siehe hierzu das Schema von 4.1.3). Aus dem Ablaufschema eines Versuchstages geht hervor, dass dieser Modulationseffekt womöglich durch die intensive TMS im Rahmen der Bestimmung visueller Maskierung bei der Baselinemessung entstanden ist - visuelle Maskierung würde folglich durch vorhergegangene Messung visueller Maskierung beeinflusst. Liegt visueller Maskierung,

wie z. Z. vermutet, ein inhibierender Mechanismus zugrunde, so nimmt die Inhibition im Laufe eines Versuchstages ab, da die Buchstaben-Triplets nach der Intervention tendenziell besser erkannt werden. Somit wäre eine Minderung der Inhibition durch die im Rahmen der Messung visueller Maskierung auftretenden überschwelligeren TMS-Pulse langsamer Frequenz (0,1 – 0,2 Hz) erklärbar.

Das würde bedeuten: Der Mechanismus visueller Maskierung kann mittels niederfrequenter TMS dann beeinflusst werden, wenn die Stimulation in der gleichen Form erfolgt, wie sie zur visuellen Maskierung fähig ist. Die für Phosphene in der Literatur beschriebenen Modulationsformen bestehen somit womöglich auch für visuelle Maskierung. Allerdings scheinen sich beide Phänomene gegenseitig nicht wesentlich zu beeinflussen (keine Änderung der Phosphenschwelle im rTMS-Versuch, s. 4.1.3).

Der für visuelle Maskierung verantwortliche neurophysiologische Mechanismus ließe sich somit durch niederfrequente rTMS gleicher Intensität hemmen, allerdings nur dann, wenn er nicht durch zu viele Störfaktoren (wie beispielsweise tDCS) beeinträchtigt wird. Andere Störfaktoren - wie die zur Bestimmung der Phosphenschwelle verabreichten TMS-Pulse oder die applizierte rTMS auf Phosphenschwellenniveau - scheinen die modulierenden Einflüsse auf das System visueller Maskierung nicht komplett auszulöschen.

4.3 Neuronale Systeme

Die Daten aus der Phosphenschwelmessung unserer Studie korrelierten nicht signifikant mit denen der visuellen Maskierung. Zwar ist ein genauer Vergleich beider Datensätze nicht ohne weiteres möglich, da wir nicht die individuelle TMS-Supprimierungsschwelle visueller Wahrnehmung ermittelten und die physikalischen Einheiten der Messgrößen somit unterschiedlich waren (TMS-Intensität bei der Phosphenschwelle vs. Trefferquote erkannter Buchstabentriplets unter konstanter TMS-Intensität bei der visuellen Maskierung). Sollte den beiden untersuchten TMS-Phänomenen des visuellen Kortex - visueller Maskierung und Phosphenen - jedoch der gleiche neurophysiologische Mechanismus zugrunde liegen, so wäre zumindest zu erwarten gewesen, dass die

teilweise ausgeprägten intraindividuellen Schwankungen beide Messungen gleichzeitig betreffen. Da dies nicht der Fall war darf angenommen werden, dass für die beiden Phänomene unterschiedliche neurophysiologischen Systeme verantwortlich sind.

Dafür spricht auch die Tatsache, dass das Ausmaß visueller Maskierung *nach* 1-Hz-rTMS *und* nach Schein-rTMS-Stimulation sank, jedoch nicht nach tDCS. Diese unter 4.2.3 diskutierte Änderung des Ausmaßes visueller Maskierung ging jedoch *nicht* mit ähnlichen Änderungen der Phosphenschwelle einher (siehe Kapitel 3.4). Die Unterschiede bezüglich Modulierbarkeit von Phosphenschwelle und dem Ausmaß visueller Maskierung bekräftigen also die o.g. Vermutung, dass es sich bei den beiden untersuchten TMS-Phänomenen des Okzipitalkortex um unterschiedliche neurophysiologische Systeme handelt.

5 Zusammenfassung

In unserer Studie verwendeten wir transkranielle Magnetstimulation zur nicht invasiven Stimulation des visuellen Kortex bei 22 gesunden Probanden. Dabei evozierten wir zum einen Lichtsensationen, sogenannte Phosphene und maßen die dafür notwendige Magnetfeldstärke, die als Phosphenschwelle bezeichnet wird. Zum anderen unterdrückten wir die Wahrnehmung visueller Reize durch transkranielle Magnetstimulation, was man visuelle Maskierung nennt. Zudem verglichen wir die Daten beider Messmethoden miteinander und untersuchten den Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation und repetitiver transkranieller Magnetstromstimulation auf Phosphene beziehungsweise auf das Ausmaß visueller Maskierung. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Zu Hypothese 1:

a) Die Phosphenschwelle kann als reliabler Parameter für die Erregbarkeit des visuellen Kortex gesehen werden, wie auch schon andere Arbeiten zeigten (Hypothese erfüllt). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die individuelle Phosphenschwelle zu unterschiedlichen Zeitpunkten teils erheblich variiert. Wir führen diese Schwankungen am ehesten auf Schwankungen neuronaler Erregbarkeit zurück, da sie unter konstanten Untersuchungsbedingungen auftraten.

b) Im Gegensatz zur Phosphenschwelle scheint TMS-induzierte Maskierung visueller Reize kein reliabler Parameter zu sein zur Messung kortikaler Erregbarkeit (Hypothese nicht erfüllt). Das Ausmaß visueller Maskierung variierte bei vielen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter gleichen Versuchsbedingungen erheblich.

Zu Hypothese 2:

Interessanterweise korrelierten diese Schwankungen des Ausmaßes visueller Maskierung nicht mit den Schwankungen der Phosphenschwelle der gleichen Versuchsteilnehmer (Hypothese nicht erfüllt). Dies deutet darauf hin, dass Phosphene und visuelle Maskierung auf unterschiedliche neurophysiologische Mechanismen zurückzuführen sind.

Zu Hypothese 3:

Weder anodale noch kathodale Gleichstromstimulation übte signifikant Einfluss aus auf die Phosphenschwelle oder auf das Ausmaß visueller Maskierung (Hypothese nicht erfüllt).

Zu Hypothese 4:

Auch die 1-Hertz repetitive Magnetstromstimulation übte keinen signifikanten Einfluss auf die Phosphenschwelle oder auf das Ausmaß visueller Maskierung aus (Hypothese nicht erfüllt).

Interessanterweise sank jedoch das Ausmaß visueller Maskierung nach repetitiver transkranieller Magnetstromstimulation mit 1 Hertz ebenso, wie nach Scheinstimulation. Wir vermuten, dass diese Änderung im Ausmaß visueller Maskierung bedingt ist durch Magnetpulse, welche im Rahmen der visuellen Maskierung selbst verabreicht wurden, und dass diese Magnetpulse auch verantwortlich sind für die Diskrepanz zu Ergebnissen aus früheren Studien bezüglich Modulierbarkeit der Phosphenschwelle mittels transkranieller Gleich- oder Magnetstromstimulation.

Unsere Studie zeigte, dass die neuronalen Systeme von Phosphenen und visueller Maskierung unterschiedlich durch Gleichstrom- oder repetitive Magnetstromstimulation modulierbar sind. Am effektivsten scheinen modulatorische Effekte dann zu wirken, wenn die Intensität der Modulationsstimulation derjenigen entspricht, die auch bei Applikation einzelner Pulse zu Effekten führt, und wenn die Untersuchungsmethoden selbst nicht entscheidenden Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit ausüben können. Dies bekräftigt die These, dass beiden Phänomenen des Okzipitalkortex unterschiedliche neurophysiologische Mechanismen zu Grunde liegen, die unterschiedlich auf externen Einfluss reagieren. Zur Klärung der Frage, wie diese beiden unterschiedlichen Systeme miteinander interagieren und welche Modulationsmechanismen für welches System geeignet sind, bedarf es weiterer Forschungsarbeit in zukünftigen Studien.

6 Literaturverzeichnis

Abraham WC, Bear MF (1996): Metaplasticity – the plasticity of synaptic plasticity. Trends Neurosci 19, 126-130

Amassian et al. (1989): Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 74, 458-462

Anand S, Hotson J (2002): Transcranial magnetic stimulation – neurophysiological applications and safety. Brain Cogn 50, 366-386

Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2001): External modulation of visual perception in humans. NeuroReport 12, 3553-3555

Antal A et al. (2002): Pulse configuration-dependent effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual perception. NeuroReport 13, 2229-2233

Antal A et al. (2003a): Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. Exp Brain Res 150, 375-378

Antal A et al. (2003b): Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. Neuropsychologia 41, 1802-1807

Antal A et al. (2004a): Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation - direct electrophysiological evidence. IOVS 45.2, 702-707

Antal A, et al. (2004b): Visuomotor coordination is improved by transcranial direct current stimulation of the human visual cortex. J Cog Neurosci 16, 521-527

Antal A et al. (2004c): Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. NeuroReport 15, 1307-1310

Ardolino G et al. (2005): Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 586, 653-663

Aurora SK, Welch KMA (1998): Brain excitability in migraine - evidence from transcranial magnetic stimulation studies. *Curr Opin Neurol* 11, 205-209

Barker AT (1991): An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 8, 26-37

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107

Bear MF, Malenka RC (1994): Synaptic plasticity - LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 4, 389-399

Bindmann LJ, Lippold OCJ, Redfean JWT (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat 1.) during current flow and 2.) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369-382

Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8, 307-310

Bohotin V et al. (2002): Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 125, 912-922

Borojerdi B et al. (2000a): Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 10, 529-534

Borojerdi B et al. (2000b): Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 54, 1529-1531

Boulay C, Paus T (2005): Modulation of phosphene perception during saccadic eye movements - a transcranial magnetic stimulation study of the human visual cortex. *Exp Brain Res* 167, 297-300

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU (1997): Repetitive transkranielle Magnetstimulation - Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 68, 778-784

Brindley GS, Donaldson PE, Falconer MA, Rushton DN (1972): The extend of the region of occipital cortex that when stimulated gives phosphenes fixed in the visual field. *J Physiol* 225, 57-58

Chokroverty S et al. (1995): Magnetic brain stimulation - safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97, 36-42

Corthout E, Hallett M, Cowey A (2003): Interference with vision by TMS over the occipital pole - a fourth period. *NeuroReport* 14, 651-655

Corthout E et al. (1999): Timing of activity in early visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *NeuroReport* 10, 2631-2634

Counter SA (1993): Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 341-348

Cowey A, Walsh V (2000): Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport* 11, 3269-3273

Desai NS (2003): Homeostatic plasticity in the cns – synaptic and intrinsic forms. *J Physiol* 97, 391-402

Epstein CM et al. (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40, 666-670

Forster et al. (1985): Spatial and temporal frequency selectivity of neurones in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Physiol* 365, 331-363

Fierro B et al. (2005): Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J Physiol (Lond)* 565, 659-665

Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A (1992): Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33, 504-508

Geddes LA (1991): History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol* 8, 3-9

George MS, Lisanby SH, Sackeim HA (1999): Transcranial magnetic stimulation - applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 56, 315-320

Gothé J et al. (2002): Changes in visual cortex excitability in blind subjects as demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Brain* 125, 479-490

Kammer T et al. (2001): The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112, 2015-2021

Kammer T, Beck S (2002): Phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation are insensitive to short-lasting variations in ambient light. *Exp Brain Res* 145, 407-410

Kammer T et al. (2005a): Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I.) The psychophysics of visual suppression. *Exp Brain Res* 160, 118-128

Kammer T et al. (2005b): Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II.) Characterisation of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res* 160, 129-140

Lang N et al. (2006): Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 2292-301

Marg E, Rudiak D (1994): Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain - description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci* 71, 301-311

Merabet LB, Theoret H, Pascual-Leone A (2003): Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. *Optom Vis Sci* 80, 356-368

Merten PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227

Meyer BU et al. (1991a): Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81, 38-46

Meyer BU et al. (1991b): Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex – influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43, 121-134

Miranda PC, Lomarev M, Hallett M (2006): Modelling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 1223-1229

Moliadze V et al. (2003): Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *J Physiol* 2003, 665-79

Neary K, Anand S, Hotson JR (2005): Perceptual learning of line orientation modifies the effects of transcranial magnetic stimulation of visual cortex. *Exp Brain Res* 162, 23-34

Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633-639

Nitsche MA et al. (2003): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cog Neurosci* 15, 619-626

Nitsche MA et al. (2005) Pharmacological characterisation and modulation of neuroplasticity in humans. *Current Neuropharmacology* 3, 217-230

Pascual-Leone A, Grafmann J, Hallett M (1994): Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263, 1287-1289

Pascual-Leone A et al. (1993): Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 120-130

Paulus W (2004): Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Suppl Clin Neurophysiol* 57, 708-714

Paulus W et al. (1999): Differential inhibition of chromatic and achromatic perception by transcranial magnetic stimulation of the human visual cortex. *NeuroReport* 10, 1245-1248

Paus T, Barrett J (2004): Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex - implications for repetitive TMS treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 29, 268-279

Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-185

Rauschecker AM et al. (2004): Phosphenes threshold as a function of contrast of external visual stimuli. *Exp Brain Res* 157, 124-127

Ray PG et al. (1998): Magnetic stimulation of visual cortex - factors influencing the perception of phosphenes. *J Clin Neurophysiol* 15, 351-357

Rosa MA et al. (2004): Transcranial magnetic stimulation – review of accidental seizures. *Rev Bras Psychiatr*, vol 26 no 2.

Rossini PM, Rossi S (2007): Transcranial magnetic stimulation - diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology* 68, 484-488

Sándor PS et al. (1999): Repeatability of the intensity dependence of cortical auditory evoked potentials in the assessment of cortical information processing. *Cephalalgia* 19, 873-879

Siebner HR et al. (2004): Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation - evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24, 3379-3385

Siebner HR, Ziemann U (2007): *Das TMS-Buch – Handbuch der Transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Heidelberg

Sparing R et al. (2002): Visual cortex excitability increases during visual mental imagery - a TMS study in healthy human subjects. *Brain Res* 938, 92-97

Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC (2001): Motor and phosphene thresholds - a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 39, 415-419

Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC (2006): Arm function after stroke - neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 1641-1659

Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation - report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108, 1-16

7 Anhang

7.1 Auflistungen aller Messergebnisse:

PT = Phosphenschwelle

SA = Stimulator-output, also Ausgangsleistung des TMS-Gerätes

SOA = stimulus onset asynchrony

In der Reihe unter „SOA“ sind die einzelnen Zeitpunkte der SOA aufgelistet, darunter erscheinen die Ergebnisse als Trefferquoten in %

	PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																	
		-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500	
Proband 1																			
	Baseline anodal	42%	60	40	20	10	0	10	10	100	100	90	70	40	90	80	90	100	90
1. Messtag	nach anodaler tDCS	42%	70	56	30	20	22	11	10	100	90	100	70	70	100	90	89	90	100
	Baseline kathodal	39%	90	30	0	10	0	0	0	90	100	80	60	60	90	90	80	90	100
2. Messtag	nach kathodaler tDCS	34%	70	30	0	10	10	0	10	100	100	90	60	70	50	80	100	100	100
Proband 2																			
	Baseline anodal	37%	30	60	30	10	10	0	0	100	90	70	50	78	70	60	80	90	80
1. Messtag	nach anodaler tDCS	24%	70	60	40	30	11	20	0	100	70	90	80	40	80	70	100	100	100
	Baseline kathodal	34%	40	10	10	10	0	0	0	90	80	60	60	30	80	80	70	89	90
2. Messtag	nach kathodaler tDCS	20%	40	70	60	100	40	40	30	90	80	80	60	50	70	70	80	80	70

Proband 3		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	52%	0	30	30	0	0	0	0	40	80	30	33	50	0	50	50	70	80
	nach kathodaler tDCS	45%	40	20	20	0	0	0	0	11	13	0	0	0	10	20	40	70	60
2. Messtag	Baseline anodal	54%	50	50	30	40	0	0	0	70	40	40	30	30	60	80	70	90	90
	nach anodaler tDCS	50%	80	40	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	40	60	100	70	100
Proband 4		PT	SOA, TMS-Int. 80% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	48%	90	100	67	80	50	20	30	100	100	100	90	40	70	100	100	100	100
	nach kathodaler tDCS	49%	100	100	90	90	90	80	40	100	100	100	100	100	100	100	90	100	100
2. Messtag	Baseline anodal	49%	100	100	78	67	50	0	10	89	88	80	55	0	30	100	90	80	100
	nach anodaler tDCS	41%	89	80	80	70	90	30	20	80	90	67	33	0	10	70	56	80	100
Proband 5		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	47%	56	60	20	30	20	20	0	80	80	80	20	20	56	70	90	90	100
	nach kathodaler tDCS	42%	30	50	20	20	10	0	0	80	50	0	10	10	0	30	50	70	50
2. Messtag	Baseline anodal	45%	90	50	10	20	0	0	0	100	100	60	30	30	50	70	90	80	90
	nach anodaler tDCS	43%	70	40	10	20	10	0	0	80	100	80	70	30	60	90	100	90	80
Proband 6		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline anodal	43%	90	80	78	90	60	50	30	100	90	80	50	10	100	90	70	80	100
	nach anodaler tDCS	41%	78	90	90	100	90	60	40	100	100	90	40	0	80	90	90	80	100
2. Messtag	Baseline kathodal	41%	100	90	90	90	50	30	20	100	80	70	20	20	20	70	60	89	89
	nach kathodaler tDCS	35%	90	90	90	80	30	10	10	89	80	50	20	0	30	60	80	70	100

Proband 7			SOA, TMS-Int. 85% SA																
		PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline anodal	48%	0	80	56	60	60	50	40	90	80	60	20	30	60	100	100	90	100
	nach anodaler tDCS	47%	0	90	60	50	70	40	40	90	67	40	10	40	70	100	80	100	80
2. Messtag	Baseline kathodal	45%	0	78	75	70	50	40	0	100	90	60	40	30	50	100	90	80	90
	nach kathodaler tDCS	45%	0	89	70	67	60	10	10	100	80	44	13	10	56	100	100	89	100
Proband 8			SOA, TMS-Int. 75% SA																
		PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	42%	80	70	40	40	0	0	0	80	100	80	60	70	90	90	90	100	100
	nach kathodaler tDCS	38%	70	70	80	50	10	20	10	100	80	100	70	60	90	90	100	90	70
2. Messtag	Baseline anodal	28%	100	60	50	0	0	0	0	90	80	80	50	80	50	90	80	80	90
	nach anodaler tDCS	30%	90	90	50	50	30	0	20	100	80	60	78	60	70	80	80	60	100
Proband 9			SOA, TMS-Int. 75% SA																
		PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	43%	22	80	50	80	30	0	0	90	80	90	80	60	40	50	60	70	100
	nach kathodaler tDCS	46%	40	70	60	20	10	10	10	100	80	100	89	70	80	90	90	60	70
2. Messtag	Baseline anodal	53%	40	56	30	0	0	0	0	60	75	50	30	22	10	50	60	70	60
	nach anodaler tDCS	53%	80	60	30	10	10	0	0	100	90	80	60	30	30	67	67	90	70
Proband 10			SOA, TMS-Int. 80% SA																
		PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	40%	80	80	56	60	10	0	0	80	70	50	56	50	80	40	80	80	90
	nach kathodaler tDCS	43%	80	60	56	50	10	0	0	90	90	80	78	70	78	80	90	70	100
2. Messtag	Baseline anodal	46%	90	60	90	50	20	0	0	90	80	80	60	70	80	90	40	90	90
	nach anodaler tDCS	42%	40	90	60	70	40	0	0	70	60	80	60	60	100	90	100	90	90

Proband 11

		PT	SOA, TMS-Int. 80% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline kathodal	56%	90	70	70	70	70	30	40	90	90	100	90	80	80	90	80	90	100
	nach kathodaler tDCS	60%	90	80	100	90	90	70	80	100	100	100	90	80	80	80	80	100	100
2. Messtag	Baseline anodal	54%	90	70	70	70	70	30	40	90	90	100	90	80	80	90	80	90	100
	nach anodaler tDCS	58%	90	80	100	90	90	70	80	100	100	100	90	80	80	80	80	100	100

Proband 12

		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline anodal	33%	100	90	78	90	70	10	0	67	80	30	10	0	20	50	70	100	100
	nach anodaler tDCS	40%	90	90	80	70	30	20	0	30	40	50	0	0	0	60	100	90	100
	Baseline kathodal	43%	90	90	100	80	60	20	0	60	90	30	10	0	0	60	80	90	100
2. Messtag	nach kathodaler tDCS	47%	80	90	70	80	60	0	10	90	100	67	20	0	10	70	80	80	100

Proband 13

		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline rTMS	40%	44	75	22	30	0	0	0	90	80	60	50	20	40	89	80	63	80
	nach rTMS	45%	50	60	44	10	20	10	0	90	70	78	50	30	50	70	100	80	90
2. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	40%	0	60	67	30	0	0	0	89	90	70	60	20	90	60	80	80	90
	nach Plazebo-Stim.	41%	67	60	90	70	40	11	0	100	80	70	44	60	80	78	100	90	100

Proband 14

		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	53%	80	67	60	56	40	40	20	90	80	50	50	50	70	70	70	80	90
	nach Plazebo-Stim.	47%	80	70	90	90	60	80	78	100	90	60	80	50	90	89	100	80	90
2. Messtag	Baseline rTMS	52%	60	80	70	70	40	70	78	100	100	80	60	60	90	90	100	100	100
	nach rTMS	46%	90	80	80	90	80	60	60	80	80	80	70	70	89	80	90	89	80

Proband 15

		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline rTMS	56%	80	80	89	80	90	100	90	100	60	70	80	80	80	80	70	90	80
	nach rTMS	50%	90	80	90	80	90	80	60	80	90	56	80	40	80	90	90	80	80
	Baseline Plazebo-Stim.	37%	80	80	80	80	90	100	80	90	80	60	30	10	70	70	70	70	90
2. Messtag	nach Plazebo-Stim.	37%	90	100	100	90	90	100	80	100	100	50	60	30	50	100	67	70	100

Proband 16

		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	62%	60	20	10	10	10	0	13	100	60	11	33	60	22	33	40	60	60
	nach Plazebo-Stim.	61%	56	30	22	22	25	10	0	90	60	60	67	67	40	70	70	70	40
	Baseline rTMS	67%	89	30	33	30	11	0	0	90	78	80	70	67	80	78	80	90	90
2. Messtag	nach rTMS	67%	78	70	67	30	50	40	30	90	80	80	90	70	90	80	80	89	100

Proband 17

		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	49%	56	60	60	20	0	0	0	70	80	60	50	50	90	60	78	70	70
	nach Plazebo-Stim.	54%	40	40	30	33	10	0	0	70	70	70	50	70	44	40	60	70	80
	Baseline rTMS	49%	70	50	33	10	0	0	0	100	70	70	100	80	70	100	70	70	90
2. Messtag	nach rTMS	46%	70	38	33	20	10	0	0	90	78	70	70	60	70	60	100	80	80

Proband 18

		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline rTMS	44%	20	30	10	0	0	0	0	80	60	50	10	11	0	30	40	60	80
	nach rTMS	43%	10	40	10	0	0	0	0	100	70	30	10	0	30	30	70	90	90
	Baseline Plazebo-Stim.	50%	0	20	0	0	0	0	0	60	30	20	0	0	0	20	50	40	90
2. Messtag	nach Plazebo-Stim.	49%	10	40	10	0	10	0	0	80	30	10	0	0	11	40	44	50	80

Proband 19

		PT	SOA, TMS-Int. 75% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline rTMS	43%	43	20	0	11	0	0	0	90	75	67	38	10	44	67	60	56	83
	nach rTMS	43%	90	44	30	0	0	0	0	100	90	78	33	22	60	50	60	90	80
2. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	38%	60	0	0	0	0	0	0	90	100	78	100	80	100	78	100	80	90
	nach Plazebo-Stim.	37%	70	0	0	0	0	0	0	100	100	70	80	60	70	78	100	90	90

Proband 20

		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline rTMS	44%	25	70	44	11	22	0	0	80	60	89	80	100	60	80	60	70	80
	nach rTMS	35%	50	67	50	40	30	22	0	78	80	90	70	90	78	70	89	89	80
	Baseline Plazebo-Stim.	29%	67	44	50	20	0	0	0	67	78	80	50	38	60	60	60	70	60
2. Messtag	nach Plazebo-Stim.	31%	67	60	80	60	56	0	0	100	88	90	90	67	56	78	80	44	80

Proband 21

		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	49%	80	60	70	70	80	70	90	80	78	50	60	70	40	90	70	50	90
	nach Plazebo-Stim.	57%	90	60	70	90	60	90	60	80	60	70	60	60	50	78	50	70	90
2. Messtag	Baseline rTMS	54%	80	70	60	90	100	78	70	90	90	80	60	0	80	90	70	80	90
	nach rTMS	54%	90	90	80	80	100	80	90	100	100	70	50	80	60	80	90	90	80

Proband 22

		PT	SOA, TMS-Int. 85% SA																
			-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
1. Messtag	Baseline Plazebo-Stim.	44%	100	90	100	88	100	100	100	100	100	100	100	90	100	100	100	100	100
	nach Plazebo-Stim.	42%	100	90	100	100	90	100	100	90	90	100	100	90	100	90	100	90	100
2. Messtag	Baseline rTMS	42%	90	100	100	89	88	100	100	100	100	100	100	80	89	100	100	100	100
	nach rTMS	42%	100	100	89	100	100	100	60	100	100	80	90	80	90	100	100	100	100

7.2 Baselinemessungen Messtag 1 und Messtag 2

	PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
Mittelwert BL 1. Messtag	46,1	58,5	64,2	48,2	45,3	32,8	22,7	21,0	86,2	80,6	66,7	53,6	48,6	59,2	71,3	74,0	80,0	88,8
Mittelwert BL 2. Messtag	45,0	67,1	58,1	51,2	42,1	28,6	21,3	18,1	86,6	82,2	68,5	53,0	40,3	60,4	78,0	75,9	81,7	90,0
Standartabw. 1. MT	6,6	30,7	22,3	27,0	32,0	33,0	31,6	31,7	14,2	12,8	23,8	25,6	28,0	29,5	21,5	17,2	15,8	11,3
Standartabw. 2. MT	9,0	27,9	20,9	28,7	34,4	34,0	34,2	31,7	22,6	20,9	30,1	32,0	31,4	30,6	23,2	18,4	11,8	17,0

7.3 Messungen vor und nach anodaler tDCS

	PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
Mittelwert BL anodal	44,3	70,0	66,3	51,7	42,3	28,3	12,5	10,8	87,2	82,8	68,3	45,4	39,2	58,3	79,2	76,7	86,7	90,8
Mittelwert post anodal	42,6	70,6	72,2	52,5	48,3	41,1	20,9	17,5	79,2	73,9	69,8	50,1	35,0	60,0	78,9	86,8	86,7	93,3
Standartabw. BL anodal	7,9	31,9	17,2	25,9	32,2	29,4	18,8	15,5	13,3	15,0	19,9	21,6	29,2	26,7	17,1	15,5	8,5	11,1
Standartabw. Post anodal	8,8	25,2	19,0	30,3	31,0	33,1	23,6	23,8	30,9	28,5	27,7	29,4	27,2	31,6	12,8	14,0	11,8	10,3

7.4 Messungen vor und nach kathodaler tDCS

	PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
Mittelwert BL kathodal	44,4	59,0	66,5	52,3	51,7	28,3	14,2	8,3	84,2	86,7	70,0	52,4	40,8	54,7	73,3	78,3	87,3	94,1
Mittelwert Post kathodal	42,7	60,8	70,4	62,2	55,6	36,0	20,9	17,5	87,5	78,6	68,4	51,7	43,3	58,7	73,3	80,8	80,8	85,0
Standartabw. BL kathodal	5,5	34,3	25,8	27,8	30,8	25,4	13,8	13,4	17,5	9,4	23,5	26,5	21,8	31,7	19,3	14,6	10,1	6,5
Standartabw. Post kathodal	9,0	29,0	21,1	25,9	32,4	30,6	26,6	22,0	23,9	23,7	36,0	34,8	35,2	35,1	24,6	17,5	12,5	18,5

7.5 Messungen vor und nach Plazebo-rTMS

	PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
Mittelwert BL Plazebo	45,1	58,3	50,1	49,7	37,4	32,0	31,0	30,3	83,6	77,6	57,9	53,3	46,8	64,2	64,1	71,8	70,0	83,0
Mittelwert post Plazebo	45,6	67,0	55,0	59,2	55,5	44,1	39,1	31,8	91,0	76,8	65,0	63,1	55,4	59,1	74,1	77,1	72,4	85,0
Standartabw. BL Plazebo	9,0	31,7	27,2	33,0	31,6	39,9	41,1	39,9	13,1	19,4	25,7	28,8	28,4	32,4	22,8	18,3	16,1	13,5
Standartabw. Post Plazebo	9,2	25,3	27,7	37,3	36,8	30,8	44,1	40,0	10,4	20,9	22,9	26,8	23,4	25,0	18,8	20,9	15,2	16,9

7.6 Messungen vor und nach 1-Hz-rTMS

	PT	-500	-100	-80	-60	-40	-20	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	500
Mittelwert BL rTMS	49,1	60,1	60,5	46,1	42,1	35,1	34,8	33,8	92,0	77,3	74,6	64,8	50,8	63,3	80,4	73,0	77,9	87,3
Mittelwert post rTMS	47,1	71,8	66,9	57,3	45,0	48,0	39,2	30,0	90,8	83,8	71,2	61,3	54,2	69,7	71,0	86,9	87,7	86,0
Standartabw. BL rTMS	7,9	24,5	25,1	31,4	34,3	39,7	43,4	42,0	7,5	14,7	13,6	26,4	34,8	26,8	19,4	17,3	15,6	7,6
Standartabw. Post rTMS	8,2	26,3	20,3	26,5	36,9	39,2	36,4	32,9	8,6	10,3	16,2	24,3	28,1	18,8	19,2	12,7	5,9	8,0

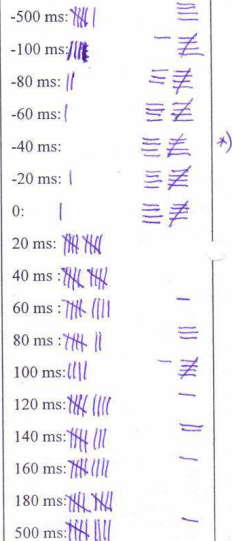
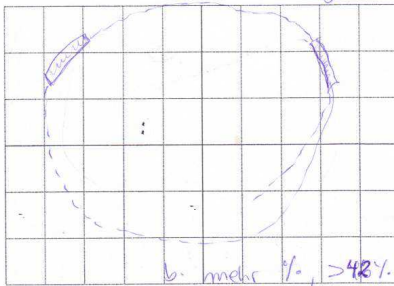
7.7 Beispiel eines Messprotokolls mit Skizzierung der Phosphene durch Probanden

TMS (Vision)

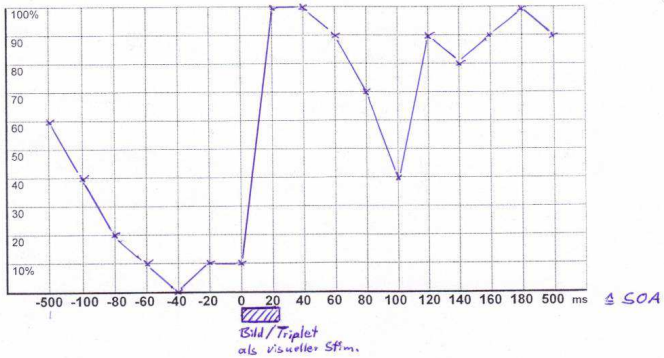
Name: _____ Vorname: _____
Alter: 28 Jahre; Gruppe: prä Pac Datum: 21.4.'06

Phosphene:

- 1. Schwelle: 48,42 %
- 2. Lokalisation: _____ Farbe: weissgrau



Perception Suppression: 75%



8 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Stephani für die Ermöglichung, Förderung und Unterstützung dieser Doktorarbeit.

Den Mitarbeitern der TMS-Arbeitsgruppe der Neurologischen und Neuropädiatrischen Klinik Kiel unter der damaligen Leitung von Herrn Professor Siebner danke ich für die vielen Anregungen und Hilfestellungen bezüglich dieser Doktorarbeit.

Insbesondere danke ich Doktor Groppa für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Siniatchkin für die allzeit gute Betreuung, sowohl beim Einführen in die Thematik als auch beim Planen der Versuchsdurchführung, bei der Datenauswertung und -analyse.

Meinen Eltern danke ich herzlich für Ihre dauerhafte Unterstützung während meiner gesamten medizinischen Ausbildung und insbesondere auch bei dieser Arbeit.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph Schlicke
Geburtsdatum und -ort: 19.04.1981 in Leonberg
Adresse: Neckelmannstraße 4, 22303 Hamburg
Familienstand: ledig

Ausbildung

1987 - 1991: Grundschule in Leonberg
1991 - 2000: Albert-Schweitzer-Gymnasium in Leonberg
06/2000: Allgemeine Hochschulreife

08/2000 - 07/2001: Zivildienst im Bereich Altenpflege

04/2002 - 09/2004: Medizinstudium in Tübingen
03/2004: Ärztliche Vorprüfung
10/2004 - 05/2008: Medizinstudium in Kiel
05/2008: Ärztliche Prüfung

Seit 03/2006: Promotion an der Universität Kiel, Klinik für Neuropädiatrie, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani

Seit 01/2009: Assistenzarzt für Innere Medizin am Amalie-Sievecking-Krankenhaus Hamburg, Chefärzte Frau Prof. Dr.med. I. Koop, Herr Dr. med. M. Gasthaus

10 Eigene Veröffentlichung

Transcranial magnetic stimulation reveals high retest-reliability for phosphenes but not for suppression of visual perception.

Autoren: Michael Siniatchkin, Christoph Schlicke, Ulrich Stephani (Klinik für Neuro-pädiatrie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel)

Eingereicht September 2010 beim Journal of Clinical Neurophysiology