

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**MODIFIKATION DES PRÄMOTORISCH-PARIETALEN
HANDLUNGS-AUSWAHLNETZWERKS DURCH KOMBINIERTE OFFLINE-ONLINE-RTMS**

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

vorgelegt von

SASKIA WÖRBEL

aus **HAMBURG**

Oldenburg (2012)

Referent: Prof. Dr. med. H. R. Siebner_____

Korreferent: Prof. Dr. J. P. Kuhtz-Buschbeck_____

Tag der
mündlichen
Prüfung: 27.01.2012_____

1. EINLEITUNG	1
1.1. Das motorische Handlungsauswahlnetzwerk	1
1.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	2
1.2.1. Allgemeines Wirkungsprinzip	2
1.2.2. Sicherheitsaspekte der TMS	5
1.2.3. Online-TMS und das Konzept der „virtuellen Läsion“.	6
1.2.4. Offline TMS	7
1.3. Fragestellung	11
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1. Probanden	13
2.2. Versuchsvorbereitungen	13
2.2.1. Magnetresonanztomographie	13
2.2.2. Stereotaktische Spulenpositionierung	14
2.3. Versuchsdurchführung	17
2.3.1. Posner-ähnliche Reaktionszeit-Aufgabe während der online-Stimulation	21
2.3.2. Kontrolle unspezifischer Stimulationseffekte	23
2.3.3. Transkranielle Magnetstimulation	25
2.4. Statistische Datenauswertung	26
3. ERGEBNISSE	27
3.1. Valider Hinweisreiz	27
3.2. Invalider Hinweisreiz	28
3.3. Validitätseffekt	30
3.4. Faktor Rezenzeffekt	31
3.5. Faktor „antwortender Finger“	33
3.6. Durchgänge mit validem Hinweisreiz des Kontroll-experiments 1	34
3.7. Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz des Kontroll-experiments 1	35
3.8. Validitätseffekt des Kontroll-experiments 1	36
3.9. Kontroll-experiment 2	37
4. DISKUSSION	38
4.1. Allgemeine methodische Aspekte	39
4.1.1. Unspezifische Stimulationseffekte	39
4.1.2. Einflussnahme des Rezenzeffektes	40
4.2. Effekte der kombinierten offline-online-rTMS bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz	41
4.3. Effekte der kombinierten offline-online-rTMS bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz der Kontroll-experimente	44

4.4. Optimierung zukünftiger Studien	45
4.5. Ausblick	45
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. ANHANG	49
6.1. Verzeichnis verwendeter Abkürzungen	49
6.2. Verzeichnis verwendeter Abbildungen	50
6.3. Referenzen	53
6.4. Aufklärungsprotokoll und Einverständniserklärung	60
6.5. Fragebogen zur Magnetresonanz-Tomographie-Untersuchung	69
6.6. Aufgabeninstruktion	73
DANKSAGUNG	74
LEBENS LAUF	75

1. Einleitung

1.1. Das motorische Handlungsauswahlnetzwerk

Handlungen werden im Gehirn geplant, initiiert und gesteuert (Handlungsausführung). Hierbei wird die Bewegungssteuerung flexibel an die Erfordernisse der Umwelt angepasst. Dies beinhaltet die rasche Aktualisierung zentralmotorischer Steuerungsprozesse, z.B. den abrupten Abbruch eines Handlungsimpulses, oder das schnelle Erstellen einer ursprünglich intendierten Handlung durch eine alternative Handlung. Dies ermöglicht eine optimale Anpassung unserer Handlungen an unerwartete Veränderungen in unserer Umwelt, z.B. das Abbremsen des Autos bei Wildwechsel auf einer Landstrasse oder der Wechsel der Fahrspur bei einem Verkehrsstau.

Bisherige Studien weisen dem linkshemisphärischen dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) des menschlichen Gehirns eine wichtige Rolle bei der auf sensorische (z.B. visuelle) Stimuli basierenden Handlungsauswahl zu (Schluter et al., 1998; Ward et al., 2010). Anatomisch und funktionell wird diese motorisch planende Komponente dabei dem rostralen Anteil des PMd (rPMd) zugeschrieben im Gegensatz zum kaudalen Anteil mit motorisch ausführender Funktion (Piccard and Strick, 2001).

So belegen fMRT-Studien (funktionelle Magnetresonanztomographie) eine Aktivierung des rPMd in der Vorbereitungsphase motorischer Ausführungen, die eine Handlungsauswahl beinhalten, sowohl bei der motorischen Umsetzung visueller (Cavina-Pratesi et al., 2006, Amiez et al., 2006), als auch auditorischer (Kurata et al., 2000) Stimuli. Dies gilt sowohl für die räumlich-assoziierte, als auch für die Handlungsauswahl ohne räumliche Bedingung. Speziell zeigt sich eine Zunahme des regionalen Blutflusses (Aktivierung) bei Zeit-Reaktionsaufgaben mit Stimulus bedingter Handlungsauswahl (Van Eimeren et al., 2005) sowie Aufgaben, bei denen der Proband auf Grund eines invaliden Hinweisreizes einen vorbereiteten motorischen Handlungsablauf verwerfen und auf eine neue Zielrichtung ausrichten muss (Iacoboni et al., 1998; Schumacher und D'Esposito, 2002; Dassonville et al., 2001).

Bedingungen mit stets stereotyp verlaufenden, rein motorisch auszuführenden Aufgaben ohne Handlungsauswahl führten hingegen zu einer geringeren Aktivierung des linken rPMd (Johansen-Berg et al., 2002; Mochizuki et al., 2005).

Eine weitere Schlüsselregion, die an der Integration sensorischer Information in die Handlungsauswahl beteiligt ist, ist die Region des linksparietalen supramarginalen Gyrus

(SMG) und des angrenzenden anterioren inferioren parietalen Kortex (AIP) (Rushworth et al., 2001a; Tunik et al., 2007). Bildgebende Studien konnten zeigen, dass diese Region insbesondere bei der visuomotorischen Handlungskontrolle der Greifbewegung sowie der Interaktion von Hand und Objekt aktiviert werden (Culham et al., 2006). Dabei werden Neuronensubpopulationen des AIP spezielle Aufgaben bei der Ausführung der Greifbewegung zugesprochen wie Kontaktaufnahme oder das Umschließen eines Objektes (Debowy et al., 2001). Analog hierzu konnten Tunik et al. (2007) in einer TMS-Studie (transkranielle Magnetstimulation) zeigen, dass die AIP-Region einen laufenden Vergleich zwischen der eingehenden sensorischen Information und der auszuführenden motorischen Bewegung durchführt um zu gewährleisten, dass die aktuelle Greifhandlung erfolgreich ist. Rushworth et al. (2001b) ergänzten, dass die SMG-AIP-Region vor allem in „nicht-Standard-Situationen“ involviert ist. So wirkte sich eine TMS über dem SMG während der Aufgabendurchführung nur dann störend in Form von signifikant verlängerten Reaktionszeiten aus, wenn Hinweisreiz und Zielpunkt inkompatibel waren.

1.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.2.1. Allgemeines Wirkungsprinzip

Barker et al. stellten die TMS erstmalig 1985 am National Hospital London als nicht-invasive Methode zur Stimulation des Kortex vor. Die TMS ist durch das nahezu unabgeschwächte Durchdringen des Magnetfeldes durch die Schädeldecke ein schmerzloses Verfahren zur Depolarisation von Nervenzellen. Dabei erfolgt die Auslösung von Aktionspotentialen indirekt durch die Induktion eines elektrischen Feldes (Siebner und Ziemann, 2007).

Nach Faraday (1831) bewirkt ein zeitlich veränderliches Magnetfeld durch Induktion einer Spannung einen Stromfluss in einem senkrecht zu den magnetischen Feldlinien stehenden Leiter (Abbildung 1).

$$U_{ind} = \int E_{ind} dl = -n \frac{d\Phi}{dt}$$

Abbildung 1. Faraday'sches Gesetz

U_{ind} = induzierte elektrische Spannung, E_{ind} = induzierte elektrische Feldstärke

n = Windungszahl der Spule, Φ = magnetischer Fluss

Der Stromfluss in der Spule induziert ein magnetisches Feld, dessen Feldlinien senkrecht zur Spulenebene verlaufen. Das magnetische Feld induziert im Gewebe einen Strom, welcher entgegengesetzt zur Richtung des Spulenstroms verläuft. Die Feldlinien des induzierten elektrischen Feldes verlaufen im Kreis parallel zur Spule.

In Bezug auf Faraday fungiert das Kortexgewebe als Leiterschleife. Auf Grund der unterschiedlichen Leitfähigkeit der kortikalen Strukturen bleibt jedoch unklar, ob das induzierte elektrische Feld parallel zur Oberfläche der Großhirnhemisphäre oder parallel zur pialen Kortexoberfläche verläuft (Siebner und Ziemann, 2007). Zudem sind die Pyramidenzellen und horizontalen Faserbündel als mögliche Zielstrukturen der TMS durch die Gliederung des Kortex in Sulci und Gyri je nach Stimulationsort mal senkrecht, mal parallel zur Kortexoberfläche lokalisiert. Über Interneurone kommt es zudem zu einer transsynaptischen Ausbreitung der Erregung in kortikokortikalen oder kortikosubkortikalen Bahnen (Siebner und Rothwell, 2003).

Während die Schädelkalotte bei der elektrischen Stimulation einen erheblichen Widerstand darstellt, wird das Magnetfeld aufgrund der niedrigen magnetischen Impedanz des Schädels nicht abgeschwächt. Hohe Stimulationsintensitäten können durch Mitstimulation sensorischer Nervenendigungen im Kontaktbereich der Spule schmerzhaft sein. Liquor und graue Substanz haben niedrigere Gewebewiderstände als Knochen und weiße Substanz. Es wird somit angenommen, dass die Induktion des elektrischen Feldes vor allem in den äußeren Schichten des Kortex stattfindet, wohingegen subkortikal gelegene Strukturen durch TMS nicht beeinflussbar scheinen. Experimente mit TMS an Affen zeigten analog dazu, dass auch bei höchster Stimulusintensität die Erregung auf den Kortex beschränkt bleibt (Edgley et al., 1997). Das induzierte elektrische Feld schwächt sich exponentiell mit zunehmender Eindringtiefe in das Gehirn ab und erreicht bei maximaler Reizintensität 1-6 cm von der Kortexoberfläche entfernt liegende Strukturen (Siebner und Ziemann, 2007). Neben der verwendeten Spulengeometrie, dem Spulendurchmesser und der –windungszahl ist das induzierte elektrische Feld abhängig vom Abstand der Spule zum Kopf (Jahanshahi et al., 1997), der magnetischen Feldstärke, der gewählten Reizintensität sowie der

Ansprechschwelle des Zielgewebes. Für die Depolarisation von Nervenfasern ist zudem der Verlauf der Nervenfasern zum räumlichen Gradienten des elektrischen Feldes entscheidend (Siebner und Ziemann, 2007).

Technisch umgesetzt speist ein Stimulator eine Spule mit einem zeitveränderlichen Strom. Je schneller sich der Stromfluss in der Spule ändert, umso größer ist die Intensität des induzierten Magnetfeldes (Barker et al., 1991) und umso besser ist die energetische Ankopplung an das Gewebe. Heutige Stimationsgeräte bauen ein magnetisches Feld in einer Zeit von 50-100µs auf, wofür Spulenströme von 1000 bis 5000 Ampere und Spannungen von 1000 bis 3000 Volt benötigt werden. Zentraler Bestandteil des Leistungskreises von Magnetstimulatoren ist daher der Kondensator, welcher die gesamte Pulsenergie bis zur Auslösung aufbaut und mit der Spule einen elektrischen Schwingkreis bildet. Die Auswahl der geeigneten Stimulationsspule ist abhängig von ihrem Einsatzgebiet, da sich die Spulen hinsichtlich der räumlichen Fokalität, Reizintensität, Tiefenreichweite und dem thermischen Verhalten unterscheiden. Es werden die Rund- und die Doppelspule unterschieden (siehe Siebner und Ziemann, 2007, „Das TMS-Buch“, Kapitel 2.4.2.).

1.2.1.1. Ableitung motorisch evozierter Potentiale (MEP)

Einzelreiz TMS des M1 (primärmotorischer Kortex) wird dazu verwendet, in der kontralateralen Extremität über die Aktivierung kortikomotorischer Bahnen motorische Antworten auszulösen (Siebner und Ziemann, 2007). Diese können mit Elektroden von der Hautoberfläche als MEP's abgeleitet werden (Rothwell et al., 1999). Die Schwellenintensität, mit der in 5 von 10 Stimulationen ein MEP ausgelöst werden kann, wird als kortikale motorische Reizschwelle bezeichnet (Siebner und Ziemann, 2007). In der vorliegenden Studie diente die Bestimmung der individuellen kortikomuskulären Erregbarkeit der Festlegung der Stimulationsintensität (vgl. 2.3.).

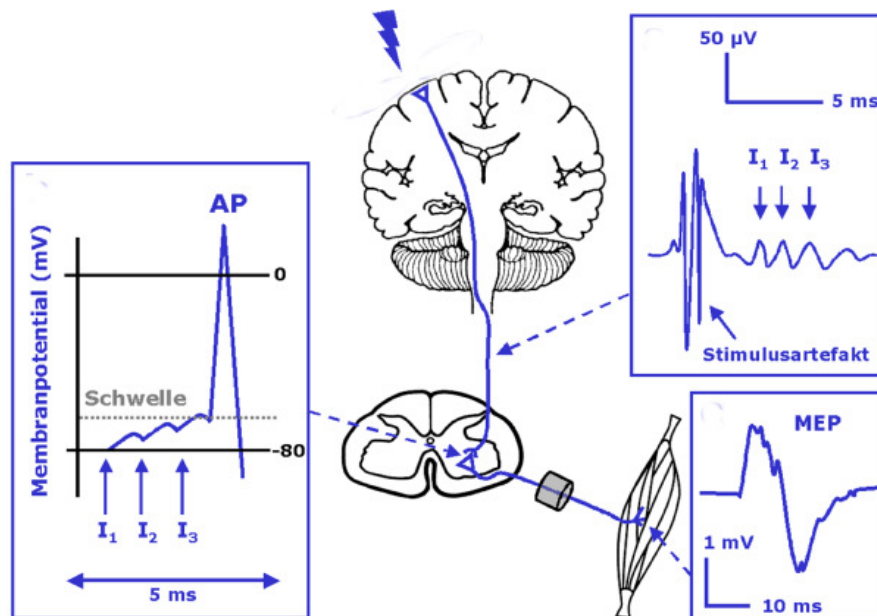


Abbildung 2. **Entstehung eines motorisch evozierten Potentials (MEP) durch Einzelreiz-TMS (aus Siebner und Ziemann (2007)).**

A: Darstellung des Stimulationsartefakts und der deszendierenden Erregungswellen in den kortikospinalen Neuronen.

B: Darstellung der Summation der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSPs) bis zur Auslösung eines Aktionspotentials in den spinalen Motoneuronen.

C: Über periphere Neurone fortgeleitete Aktionspotentiale summieren sich am Zielmuskel zu einem MEP.

1.2.2. Sicherheitsaspekte der TMS

Bei der Applikation von TMS besteht ein (geringes) Risiko zur Auslösung eines epileptischen Anfalls. Seit Einführung der Sicherheitsgrenzen für Stimulusfrequenz, -intensität und -anzahl (Wassermann, 1998) konnte dieses Risiko deutlich minimiert werden. Im Gegensatz zur Einzelreiz-TMS scheint die rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) durch eine progressive Zunahme der kortikalen Erregbarkeit schneller die Anfallsschwelle überschreiten zu können. So wurden die bis Juni 2006 beschriebenen sieben Anfälle vor allem durch rTMS ausgelöst. Eine absolute Sicherheit ist jedoch trotz Sicherheitskriterien nicht gegeben. So können z.B. Schlafentzug, Medikation und evt. Grunderkrankungen das Risiko für einen Anfall erhöhen. Eine medizinische Versorgung sollte daher für Notfälle stets gewährleistet sein. Neben einer niedrigen Anfallsschwelle (bekannte Epilepsie, vorangegangener Insult) gelten eine Schwangerschaft, potentiell magnetische Objekte im Gehirn wie Granatsplitter,

Gefäßclips bzw. elektronische Geräte wie Cochleaimplantate als Kontraindikationen für die TMS. Herz- und Hirnschrittmacher gelten nur dann als Kontraindikation, wenn eine Distanz von 5cm zwischen Spule und Schrittmacher nicht gewährleistet ist. Neben der Auslösung eines epileptischen Anfalls werden Kopfschmerzen vom Spannungstyp als akute Nebenwirkung beschrieben. Jedoch gilt auch zu bedenken, dass der Proband oft für Stunden still in einer sitzenden Position verharren muss und eine muskuläre Komponente somit nicht auszuschließen ist. Zudem kann durch die Mitreizung peripherer Nerven im Gesichts-, Schläfen- oder Nackenbereich eine unangenehme sensorische Komponente auftreten (Siebner und Ziemann, 2007). Durch die mechanische Deformation der Spule in ihrem Gehäuse wird bei der TMS ein Klicken mit einem Schalldruckpegel bis zu 124 dB erreicht, weshalb die Ohren durch Tragen eines Lärmschutzes (z.B. Ohrstöpsel) zu schützen sind. Durch die TMS hervorgerufene Langzeitwirkungen konnten bis heute nicht bestätigt werden (George et al. 1999; Dwork et al., 2004; Zyss et al., 2000; Post et al., 1999).

1.2.3. Online-TMS und das Konzept der „virtuellen Läsion“

Grundsätzlich kann zwischen zwei Arten der Stimulation unterschieden werden. Durch die „online“-Stimulation kann die unmittelbare funktionelle Auswirkung der rTMS auf ein Kortexareal während der experimentellen Aufgabe untersucht werden (Walsh und Cowey, 2000). Demgegenüber stellt die „offline“-Stimulation die zeitliche Trennung der rTMS-Stimulation von der auszuführenden experimentellen Ausführung dar.

Im Folgenden wird zunächst die online-Stimulation behandelt, speziell wird das Konzept der „virtuellen Läsion“ eingeführt.

Während Aktivierungsstudien im fMRT lediglich eine korrelative Beurteilung zwischen neuronaler Aktivität und einer spezifischen Aufgabe erlauben, ist die TMS eine Methode, mit der Kortexarealen orts-, zeit- und aufgabenspezifisch Funktionen zugeordnet werden können. Verhaltensänderungen, z.B. in Reaktionszeiten und Fehlerraten, können ein Indikator für neuromodulatorische Effekte sein. In diesem Zusammenhang ist das Konzept der „virtuellen Läsion“ von Bedeutung. Eine kurze Reizserie hoher Frequenz („bursts“) vermag zu einer passageren Funktionsbeeinträchtigung des stimulierten Kortexareals bei der Ausführung einer experimentellen Aufgabe führen. Speziell induziert sie im stimulierten Kortexareal neben einer artifiziellen Synchronisation von Neuronen die Auslösung GABA-erg vermittelter inhibitorischer, aber auch exzitatorischer postsynaptischer Potentiale

(Jahanshahi und Rothwell, 2000), die mit intrinsisch ablaufenden Informationsprozessen konkurrieren und diese inhibieren können (Siebner und Ziemann, 2007).

Ob es zu einer vollständigen Inhibition der neuronalen Verarbeitung kommt, ist jedoch auch abhängig von der Intensität der verwendeten Stimuli. Bei unterschwelliger Stimulation besteht die Möglichkeit, dass es nicht zu einem kompletten „Funktionsverlust“ der Neurone kommt, sondern dass diese durch eine Art „neuronaes Rauschen“ nur eine teilweise Funktionsbeeinträchtigung erfahren, was sich wiederum in verlängerten Reaktionszeiten oder erhöhten Fehlerraten widerspiegeln kann (Siebner et al., 2009).

Eine Studie zur Untersuchung der Einflussnahme von online-TMS auf die motorische Handlungsauswahl veröffentlichten 2001 Rushworth et al. (2001b). Sie konnten demonstrieren, dass online-TMS über dem SMG zu einer signifikanten Reaktionszeitzunahme bei der Bearbeitung einer komplexen motorischen Handlungsauswahl führte. Speziell betraf dies motorische Ausführungen, die eine schnelle Neuadjustierung einer bereits gebahnten motorischen Antwort bedurften.

Koski et al. (2004) erweiterten das experimentelle Design durch Kombination von online-TMS über dem linken Pmd mit fMRT. An Hand von Reaktionszeiten wurde die Einflussnahme von online-TMS auf die neuronalen Prozesse bei der Bearbeitung einer räumlichen Reiz-Reaktionsaufgabe untersucht. Dabei wurde dem linken Pmd eine entscheidende Funktion bei der Verarbeitung räumlicher motorischer Reize zugesprochen.

1.2.4. Offline TMS

Die TMS kann als Einzelreiz-, Doppelreiz- oder als rTMS appliziert werden. 1996 wurde auf der Konferenz am National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS, Bethesda, Maryland, USA) festgelegt, dass es sich dann um eine rTMS handelt, wenn über einem umschriebenen Kortexareal mehr als zwei Magnetstimuli mit einem konstanten Interstimulusintervall, aber variabler Frequenz appliziert werden.

Niederfrequente rTMS-Protokolle machen sich zu Nutzen, dass der „offline-Läsionseffekt“ den Zeitpunkt der Stimulation für mehrere Minuten überdauert (Robertson et al., 2003). Zudem erlaubt diese Stimulationsform die Charakterisierung adaptiver neuronaler Reorganisationsprozesse (Siebner und Rothwell, 2003).

Die genauen Funktionsmechanismen, die nach einem niederfrequenten rTMS-Protokoll zu einer die Stimulation überdauernden „offline-Läsion“ führen, sind in ihrer Wirkungsweise nicht eindeutig geklärt. Eine aus der Abnahme der kortikalen Erregbarkeit geschlussfolgerte

Funktionshemmung des konditionierten Areals ist nicht eindeutig belegt (Siebner und Ziemann, 2007).

Die neuromodulatorischen Effekte der rTMS können in Abhängigkeit von Frequenz, Stimulusintensität und Stimulusanzahl sowohl bahrend also auch inhibitorisch wirksam sein. Die Richtung der Konditionierung durch rTMS wird durch zusätzliche Faktoren beeinflusst. Es zeigte sich, dass der aktuelle Funktionszustand des untersuchten Kortex wesentlichen Einfluss auf die Effekte der TMS hat. So führt die TMS z.B. im Bereich des Motorkortex zu höheren Amplituden bei der Ableitung der MEPs eines Handmuskels, wenn dieser bereits durch willkürliche Vorinnervation durch den Probanden aktiviert wurde (Magistris et al., 1999). Genaue Vorhersagen bezüglich der Interaktion der TMS und dem aktuellen Funktionszustand eines Kortexareals gestalten sich jedoch komplex. So zeigte Matthews (1999) an dem Modell eines einzelnen spinalen Motoneurons, dass Stimuli niedriger Intensität die Impulsrate des Neurons bei leichter Aktivität des Neurons erhöhten, Stimuli höherer Intensität diesen Effekt jedoch nur erzielten, wenn im Neuron keine Aktivität vorherrschte. Zum anderen scheinen die Effekte der TMS abhängig von der Höhe des Membranpotentials, des Membranwiderstandes sowie dem neuronalen Input zu sein (Siebner et al., 2009).

Auch bleibt die neuromodulatorische Wirkung der rTMS nicht auf ein fokales Kortexareal beschränkt, sondern führt im Sinne eines neuronalen Netzwerkes auch zu funktionellen Veränderungen der Aktivität in verbundenen Kortexarealen (Wassermann, 1998; Siebner und Rothwell, 2003). Veränderungen der Konnektivität und Reorganisation von Kortexarealen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden (Lee et al., 2003). O'Shea et al. (2007) untersuchten den Einfluss von niederfrequenter rTMS über dem linken PMd auf die Handlungsauswahl an Hand von Reaktionszeiten. Wurde niederfrequente rTMS vor der Ausführung einer Handlungsauswahl-Aufgabe über dem linken PMd appliziert, so führte dies innerhalb der ersten vier Minuten nach Stimulation zu signifikant längeren Reaktionszeiten, jedoch nicht darüber hinaus. O'Shea et al. interpretierten diese Ergebnisse im Sinne einer rasch einsetzenden Kompensation des funktionsinhibierten linken PMd durch Aktivierung vergesellschafteter Kortexareale. Ein sich anschließendes fMRT-Experiment bestätigte erhöhte Aktivitäten vor allem des rechten PMd und rechten CMA (cinguläres motorisches Areal), aber auch des linken SMA (supplementär motorisches Areal) und linken CMA.

Auch Lee et al. (2003) konnten nachweisen, dass rTMS den internen Verarbeitungsprozess eines stimulierten Kortexareals hinsichtlich des ein- und ausgehenden Informationsflusses zu aufgabenrelevanten Kortexarealen zu beeinflussen vermag. Nach niederfrequenter 1 Hz

rTMS-Stimulation führten die Probanden im PET-Scanner eine rein motorische Aufgabe ohne Handlungsauswahl aus. Es konnte eine Reduktion der Aktivität des stimulierten Kortexareals, hier des primär motorischen Kortex, nachgewiesen werden. Gleichzeitig kam es zu Aktivitätsänderungen im linken sensomotorischen Kortex und im CMA, wobei für den sensomotorischen Kortex eine Zunahme der Konnektivität zum PMd und SMA nachgewiesen wurde. Lee et al. schlussfolgerten, dass die Ausführung der experimentellen Aufgabe auf Grund von kompensatorischer Aktivität nicht-stimulierter aufgabenrelevanter Kortexareale nicht beeinträchtigt war.

Diese Untersuchungen zeigen kurze Verhaltenseffekte, vor allem aber auch deutliche akute Reorganisationseffekte, dass heißt, veränderte Aktivitäten und Konnektivitäten im motorischen System (in den an der Handlungsauswahl beteiligten frontalen und parietalen Kortexareale).

1.2.4.1. Frequenz

Technisch sind heute hochfrequente Reizserien mit einer maximalen Pulsfrequenz von 100 Hz, also 100 Schwingungen pro Sekunde, möglich (Siebner und Ziemann, 2007).

Man unterscheidet eine niederfrequente („low-frequency“) rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz oder weniger von einer hochfrequenten rTMS („high-frequency“) mit Frequenzen zwischen 5 und 50Hz (Wassermann, 1998). Die hemmende oder fazilitierende Wirkung der rTMS-Protokolle wird vor allem durch die Stimulationsfrequenz (Siebner und Ziemann, 2007), aber auch durch die Reizstärke und das Interstimulusintervall bestimmt. Mit Hilfe der Aufzeichnung von motorisch evozierten Potentialen (MEPs) im Elektromyogramm (EMG) eines peripheren Muskels konnte der Einfluss der rTMS auf die kortikospinale Erregbarkeit objektiviert werden (vgl. 1.2.1.1.). Es gilt allerdings zu beachten, dass sich die gewonnenen Erkenntnisse auf den primär motorischen Kortex beziehen und nicht generalisiert werden können.

Ein niederfrequentes 1 Hz rTMS-Protokoll bewirkt im Allgemeinen eine signifikante Abnahme des MEPs, bzw. führt zu einer Verminderung der kortikospinalen Erregbarkeit (Chen et al., 1997; Maeda et al., 2000). Allerdings induziert eine niederfrequente periphere Nervenstimulation eines kontralateralen Armnerven ebenfalls eine MEP-Amplituden-Abnahme und ein Teil der inhibierenden Wirkung des niederfrequenten Protokolls könnte zudem den ausgelösten regelmäßigen Muskelzuckungen zuzuschreiben sein (Lang et al., 2006).

Eine hochfrequente Stimulation über 5 Hz führt hingegen zu einer MEP-Zunahme bzw. zu einer Erhöhung der kortikospinalen Erregbarkeit (Pascual-Leone et al., 1994; Peinemann et al., 2004).

1.2.4.2. Intensität

Die verwendete Stimulationsintensität kann in Prozent der maximalen Leistung des Stimulators oder in Prozent der individuellen motorischen Reizschwelle angegeben werden. Analog zur Einzelreiz-Stimulation spricht man von einer „überschwelligen“ bzw. „unterschwelligen“ Stimulation, wenn die Intensität der Magnetstimulation über bzw. unter der motorischen Ruheschwelle liegt. Den Einfluss der Intensität auf die fazilitierende Wirkung eines hochfrequenten rTMS-Protokolls (5000 Stimuli, 5 Hz rTMS) belegten Quartarone et al. (Quartarone et al., 2005). Durch die Reduktion der Stimulusintensität von 90% der Ruhemotorschwelle (RMT) auf 90% der aktiven Motorschwelle (AMT) entfiel der fazilitierende Effekt in dieser Studie trotz hoher Frequenz.

Auch für niederfrequente, inhibierende rTMS-Protokolle konnte gezeigt werden, dass nur bei Stimulation mit Intensitäten von 115% RMT eine MEP-Inhibition erreicht werden kann, nicht jedoch mit unterschwelliger Intensität von 85% RMT (Fitzgerald et al., 2002; Lang et al., 2006).

Die Höhe der Stimulusintensität muss auch im Zusammenhang mit dem Konzept der „virtuellen Läsion“ gesehen werden und wurde zusammen unter 1.2.3. diskutiert.

1.2.4.3. Stimulusanzahl

Die Stärke und Dauer der Minderung der kortikospinalen Erregbarkeit nach niederfrequenter rTMS ist abhängig von der Anzahl der Stimuli pro Sitzung. In einer Studie von Touge et al. (2001) hielt die Erregbarkeitsminderung nach 1000 Stimuli einer 1Hz rTMS mit 95% der motorischen Ruheschwelle über 15 Minuten an, wohingegen 150 Stimuli die MEP-Amplituden der Einzelreiz-TMS nur kurzzeitig inhibierten.

Zwischen Stimulusanzahl, Frequenz und Intensität der verwendeten rTMS besteht eine Wechselwirkung. So konnte durch rTMS eine MEP-Zunahme belegt werden, deren Größe jedoch auch bei geringerer Stimulusanzahl, aber dafür höherer Frequenz und Intensität erreicht werden konnte (Pascual-Leone et al., 1994).

1.3. Fragestellung

Die Experimente dieser Dissertation bauen auf eine Voruntersuchung auf, die am Institut für Neurologie des University College in London durchgeführt wurde (Ward et al., 2010).

Mit Hilfe der fMRT und rTMS untersuchten die Autoren die Beteiligung des linken rPMd und SMG bei der schnellen Adjustierung visuell implizierter motorischer Bewegungsabläufe.

Das Verhaltensparadigma sah hier eine Zweifachwahl-Reaktionszeit-Aufgabe vor, in welcher ein Hinweisreiz eine Bewegungsvorbereitung implizierte. Im Falle eines falschen Hinweisreizes bedurfte es einer raschen Adjustierung des motorischen Programms und Aktivierung einer alternativen motorischen Antwort.

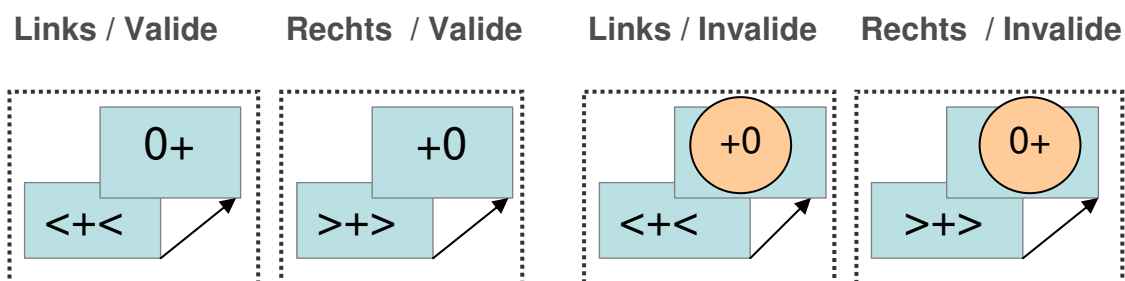


Abbildung 3. **Zweifachwahl-Reaktionszeit-Aufgabe (two-choice reaction time task).** Ein Hinweisreiz in Form von Pfeilen (<+< oder >+>) deutet auf die rechte, bzw. linke Lokalisation eines folgenden Zielreizes (0+ oder +0) hin. Der Proband wird aufgefordert, mit einem kongruenten Tastendruck (links oder rechts) auf den Zielreiz zu antworten. Valide= Übereinstimmung von Hinweis- und Zielreiz; invalide= Hinweis- und Zielreiz stimmen nicht überein.

Zunächst erfolgte im Protokoll ein 30-minütiges inhibierendes 1 Hz offline-rTMS-Protokoll über dem linken rPMd, im Anschluss daran absolvierte der Proband bei simultaner fMRT oben beschriebene Zweifachwahl-Reaktionszeit-Aufgabe.

Die Applikation einer niederfrequenten rTMS über dem linken rPMd resultierte im Vergleich zu sham-rTMS (Placebo-rTMS) in einer Abnahme der Aktivität des linken rPMd. Gleichzeitig ließ sich in der fMRT die Zunahme der Konnektivität zwischen rPMd und der SMG- Region nachweisen, wobei sich eine Korrelation mit der Abnahme der Fehlerrate zeigte. Diese Korrelation fand sich nur bei Bedingungen mit invalidem Hinweisreiz, also Bedingungen, bei denen ein falscher visueller Hinweisreiz eine neue Planung der Zielrichtung nötig machte. Eine Abnahme der Fehlerrate auf Grund längerer Handlungsplanung konnte durch unveränderte durchschnittliche Reaktionszeiten ausgeschlossen werden.

Ward et al. (Ward et al., 2010) schlossen daraus, dass die rTMS über dem linken rPMd die SMG-Region zu einer effizienteren Aktualisierung der richtigen motorischen Handlungsauswahl befähigte. Eine Abnahme der Fehlerrate durch Interaktion der rTMS mit dem Vorbereitungsprozess des rPMd bei der motorischen Handlungsauswahl wurde auf Grund deutlich längerer Reaktionszeiten bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz im Vergleich zu Durchgängen mit validem Hinweisreiz ausgeschlossen.

Bisherige Studien untersuchten den Einfluss niederfrequenter offline-rTMS auf den linken PMd und hochfrequenter online-rTMS auf den linken SMG separat voneinander. In der vorliegenden Arbeit sollten nun offline- und online-rTMS des linken rPMd und SMG bei der Ausführung einer Aufgabe mit visuomotorischer hinweisgesteuerter Handlungsauswahl kombiniert werden. Ziel der Studie war, die Interaktion dieser Areale sowie ihre Kompensationspotentiale untereinander genauer zu charakterisieren. Dabei ergaben sich folgende Hypothesen:

1) Nach Ward et al. (2010) befähigt offline 1Hz rTMS des linken rPMd die SMG- Region zu einer effizienteren Aktualisierung der motorischen Handlungsauswahl, wenn Hinweisreiz und Zielpunkt inkompatibel sind. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Sack et al. (2005) stellten wir die Hypothese auf, dass sich dieser Effekt bei Kombination von offline-rTMS des linken rPMd und online-rTMS des linken SMG im Sinne eines intrahemisphärischen synergistischen Funktionsverlustes ohne Kompensationsmöglichkeit ins Gegenteil umgekehrt.

Speziell lautete die Fragestellung, ob offline-rTMS des linken rPMd den funktionsinhibierenden Einfluss der online-rTMS des SMG (vgl. Rushworth et al., 2001a) in Bedingungen mit inkompatiblen Hinweisreiz verstärken würde. Gemäß unserer Hypothese würde dies in einer Reaktionszeitverlängerung und Erhöhung der Fehlerrate resultieren, im Sinne einer Erhöhung des Validitätseffektes, also der Reaktionszeit- und Fehlerdifferenz bei inkompatiblen und kompatiblen Hinweisreizen.

2) Zwei Kontrollexperimente dienten der Überprüfung der örtlichen Spezifität der Effekte. Das erste Kontrollexperiment umfasste eine offline 1 Hz rTMS über dem linken ventralen prämotorischen Kortex (PMv) und eine online Stimulation über dem linken SMG, das zweite Kontrollexperiment eine online-rTMS über dem linken PMv ohne vorherige offline-Stimulation. Wir erwarteten, dass der linke PMv im Gegensatz zum linken PMd nicht aufgabenspezifisch relevant ist und es daher zu keiner signifikanten Veränderung der Reaktionszeiten und Fehlerrate kommen würde.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Es nahmen 20 gesunde Probanden an dem Hauptexperiment der Studie teil. Das Alter dieser 12 männlichen und 8 weiblichen Teilnehmer lag zwischen 21 und 30 Jahren und betrug durchschnittlich 25,2 Jahre.

12 weitere Personen durchliefen Kontrollexperiment 1. Dabei handelte es sich ebenfalls ausschließlich um Rechtshänder im Alter von 24 bis 27 Jahren (durchschnittlich 25,5 Jahre), unter ihnen 7 weibliche und 5 männliche Probanden.

6 weitere gesunde Probanden, davon 3 weiblich und 3 männlich, wurden am Kontrollexperiment 2 beteiligt. Das durchschnittliche Alter der 24 bis 27 Jahre alten Probanden betrug 25 Jahre.

Zu Beginn der ersten TMS-Sitzung wurden die Probanden über den Ablauf der Studie informiert. Weiterhin wurde auf die Einhaltung der Richtlinien nach Wassermann 1998 (Wassermann, 1998) und auf eventuelle Risiken der TMS hingewiesen. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden Kontraindikationen für die TMS schriftlich ausgeschlossen, sowie der Proband über mögliche Nebenwirkungen der TMS aufgeklärt. Die Probanden gaben gemäß der Deklaration von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis (vgl. 6.4.). Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

2.2. Versuchsvorbereitungen

2.2.1. Magnetresonanztomographie

Nach Einholung des schriftlichem Konsens wurde von jedem Probanden zunächst eine T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit Hilfe einer „MPRage“ Sequenz in sagittaler Orientierung (Schichtdicke 1mm, Voxelgröße 1x1x1mm, TE / TR = 3.78 / 8.25 ms) angefertigt. Diese anatomische Hirnaufnahme war eine Voraussetzung zur Nutzung der stereotaktischen Neuronavigation der TMS (vgl. 2.2.2.). Zuvor wurden mögliche Gefährdungen für den Probanden durch das Magnetfeld mittels eines standardisierten Fragebogens ausgeschlossen (vgl. 6.5.).

Die Aufnahme des Bildes erfolgte durch einen Philips 3 Tesla Scanner (Philips, Best, the Netherlands) in der Klinik für Neuroradiologie des UKSH.

2.2.2. Stereotaktische Spulenpositionierung

Die rahmenlose stereotaktische Neuronavigation ermöglicht die exakte Positionierung der Magnetspule in Echtzeit. Innerhalb eines dynamischen Referenzrahmens können die individuellen anatomischen Aufnahmen in den dreidimensionalen Raum übertragen werden (Hartwigsen et al., 2009a).

Die Navigationseinheit besteht aus der Software Localite (Localite TMS-Navigator, Localite GmbH, St. Augustin) dem Signalempfänger (Tracking- oder Detektorsystem), zwei Signalsendern samt dem Referenzierungsstift und einer Kalibrierungsplatte. Bei den Signalsendern handelte es sich um den Referenzierungsstift sowie zwei Träger mit jeweils drei Infrarot-Leuchtdioden, von denen einer am Griff der Stimulationsspule und einer am Kopf des Probanden befestigt wurde. Zusammen bildeten sie den dynamischen Referenzrahmen, in dem die Spulen- und Kopfposition durch das Detektorsystem erkannt wurde. Das Detektorsystem, gebildet aus zwei Infrarotkameras, registrierte die reflektierten Impulse der Sender im dreidimensionalen Raum in allen sechs Freiheitsgraden (Translationen x, y, z und Rotationen um die x-, y-, z-Achse) (Siebner und Ziemann, 2007).

In der Navigationssoftware Localite wurden zunächst ausgewählte Landmarken am Kopf des Probanden markiert. Hierfür eignen sich u.a. das Nasion, die lateralen Orbitaländer sowie die Tragi der Ohren, die mit dem Referenzierungsstift aufgesucht wurden und deren Lage im Detektorsystem erfasst wurde. Jeder Proband wurde dann auf sein individuelles anatomisches T1-Bild koregistriert. Die im Koordinatensystem des Detektorsystems gemessenen Rauminformationen des Referenzrahmens für Kopf und Spule wurden dabei mit einem algorithmischen Verfahren in das Koordinatensystem des individuellen MRT-Bildes umgerechnet und in einem gemeinsamen Koordinatensystem gespeichert. Die Positionierung der Magnetspule und ihr Fokus konnten nun durch visuelle Kontrolle am Bildschirm verfolgt werden. Die maximale Distanz zwischen den Referenzpunkten im individuellen MRT-Bild und den Berührungspunkten mit dem Referenzierungsstift betrug 4mm. Die Genauigkeit der Registrierung wurde an Hand der Distanz zwischen dem Referenzierungsstift und der Kopfhaut im MRT-Bild überprüft.

Die Berechnungen der Eintritts- und Zielkoordinaten für den linken rPMD und den linken SMG bedurften bei jedem individuellen MRT-Bild mehrerer Schritte. Als Ermittlungsgrundlage für die Koordinaten des linken rostralen dorsalen Prämotorkortex

(rPMd; x, y, z= -28,8,64 mm) und linken Gyrus supramarginalis (SMG; x,y,z= -46,-36,54 mm) dienten die MNI-Koordinaten der in der Einleitung beschriebenen Studien von Ward et al. (2010) und Rushworth et al. (2001a).

Dafür wurden folgende Aktionen durchgeführt:

Zunächst erfolgte die Normalisierung des individuellen T1-gewichteten MRT-Bildes jedes Probanden auf das stereotaktische MNI-Template (Montreal Neurological Institute) durch SPM5 (Statistical parametric mapping 5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging; Institute for Neurology, UK) in Matlab 7.0 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Das MNI-Template stellt einen durch 152 Probanden ermittelten, dreidimensionalen anatomischen Referenzraum dar, der ein standardisiertes Gehirn in einem Koordinatensystem wiedergibt. Die normalisierten MNI-Koordinaten des linken rPMd und SMG wurden nun mithilfe von Matlab 7.0 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) in die Zielkoordinaten im jeweiligen individuellen Koordinatensystem des T1-Bildes umgerechnet. Diese Koordinaten wurden als Zielkoordinaten für die Neuronavigation im Programm Localite genutzt. Mittels der Erstellung eines Rastergitters durch die Software R 2.4.1. (The R Foundation for Statistical Computing) wurden die Eintrittskordinaten für die Neuronavigation im Programm Localite berechnet. Dies erfolgte mit Hilfe eines kürzlich entwickelten Algorithmus (<http://r-forge.r-project.org/projects/rniftilib/>).

Die berechneten Eintritts- und Zielkoordinaten der untersuchten Kortexareale konnten im Localite-Programm in den individuellen dreidimensionalen MRT-Datensatz eingegeben und mit der Spule aufgesucht werden. Die Darstellung erfolgte in der Axial-, Sagittal- und Coronarebene.

Der Localite TMS-Navigator bietet zwei Modi zur Navigation der Magnetspule. In der Vorbereitungsphase des Experiments wurde die sogenannte „Entry-Target-Navigation“ genutzt, um die Spule optimal auf die Zielkoordinaten auszurichten. Wenn das rückwärtige Ende des Operationswerkzeugs in Form eines Kreises die Verbindungslinie zwischen Entry und Target, auch in Form eines Kreises, verdeckt, ist die Positionierung der Spule dabei optimal (Abbildung 4).

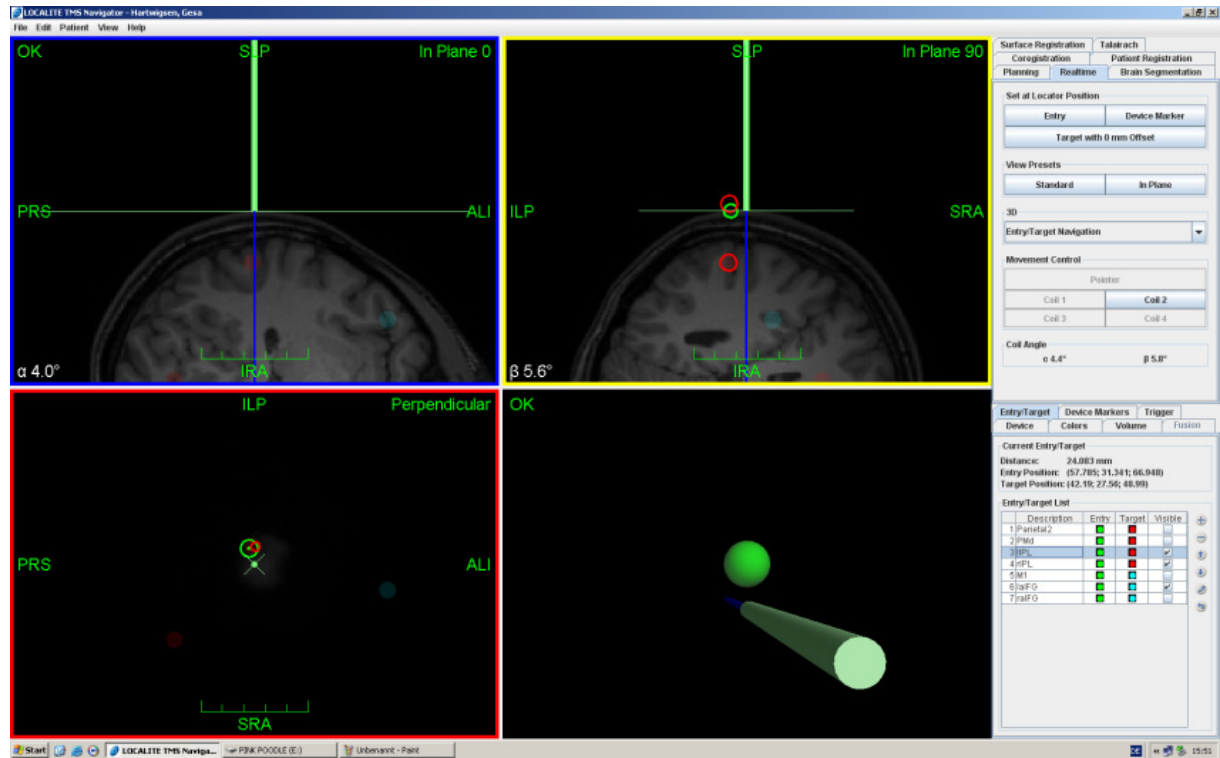


Abbildung 4. Darstellung der optimalen Spulenausrichtung mit Hilfe der Entry-Target-Navigation des Localite TMS-Navigators.

Durch das Setzen eines „Device-Markers“ kann diese Spulenposition gespeichert werden. In der Device-Navigation symbolisiert jeweils ein Dreibein die gespeicherte sowie die aktuelle Spulenposition und sollte somit in Deckung gebracht werden (Abbildung 5). Während des Experiments wurde mit der Device-Navigation navigiert, um möglichst schnell und genau die korrekte Spulenposition zu erreichen und dieselbe Spulenorientierung bei wiederholten Messungen zu gewährleisten.

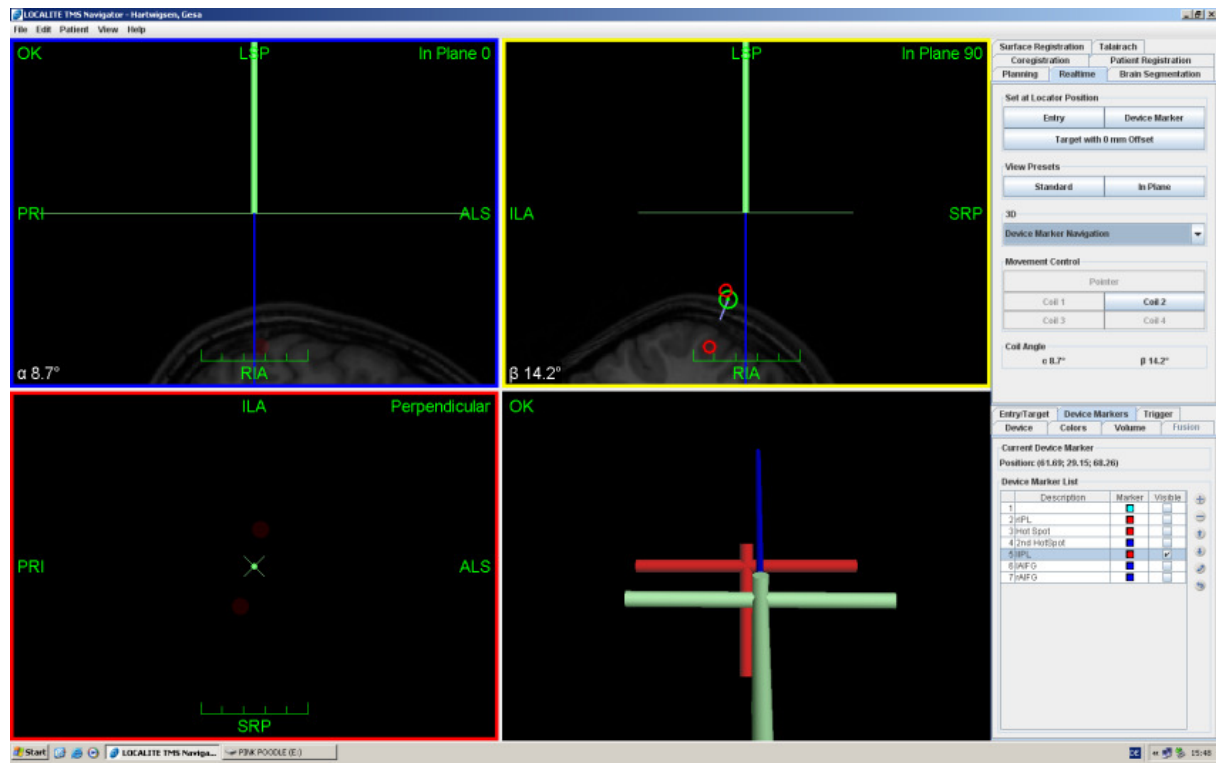


Abbildung 5. **Darstellung der Device-Navigation des Localite-TMS-Navigators.** Mit Hilfe eines Device-Markers kann die optimale Spulenposition gespeichert und während der experimentellen Aufgabe kontrolliert werden.

2.3. Versuchsdurchführung

Die Probanden nahmen mit einem zeitlichen Mindestabstand von 1 Woche jeweils an einer TMS- und einer Kontrollbedingung teil. TMS- und Kontrollbedingung wechselten dabei in randomisierter Weise zwischen den Probanden.

Nach Ablegen aller potentiell magnetischen Gegenstände wie Uhren oder Kreditkarten nahm der Proband in einem bequemen Stuhl platz. Die Nackenstütze wurde so eingestellt, dass eine aufrechte Kopfhaltung mit geradem Blick auf den Bildschirm eingenommen werden konnte. Der räumliche Abstand zum Bildschirm betrug durchschnittlich 0,5m.

Am Probanden wurde nun das Stirnband mit den drei Leuchtdioden so befestigt, dass es das Blickfeld des Probanden und die Bewegungsfreiheit des Kopfes nicht beeinträchtigte. Im Falle der Kontrollbedingung wurde der Vertex vor Anbringen des Trägers mit einem farbigen Stift markiert (s.u.) Es folgten die Kalibrierung des Referenzierungsstiftes und der Spule sowie die Registrierung der Landmarken am Probanden. Der Versuchsablauf ist beispielhaft in Abbildung 6 dargestellt.

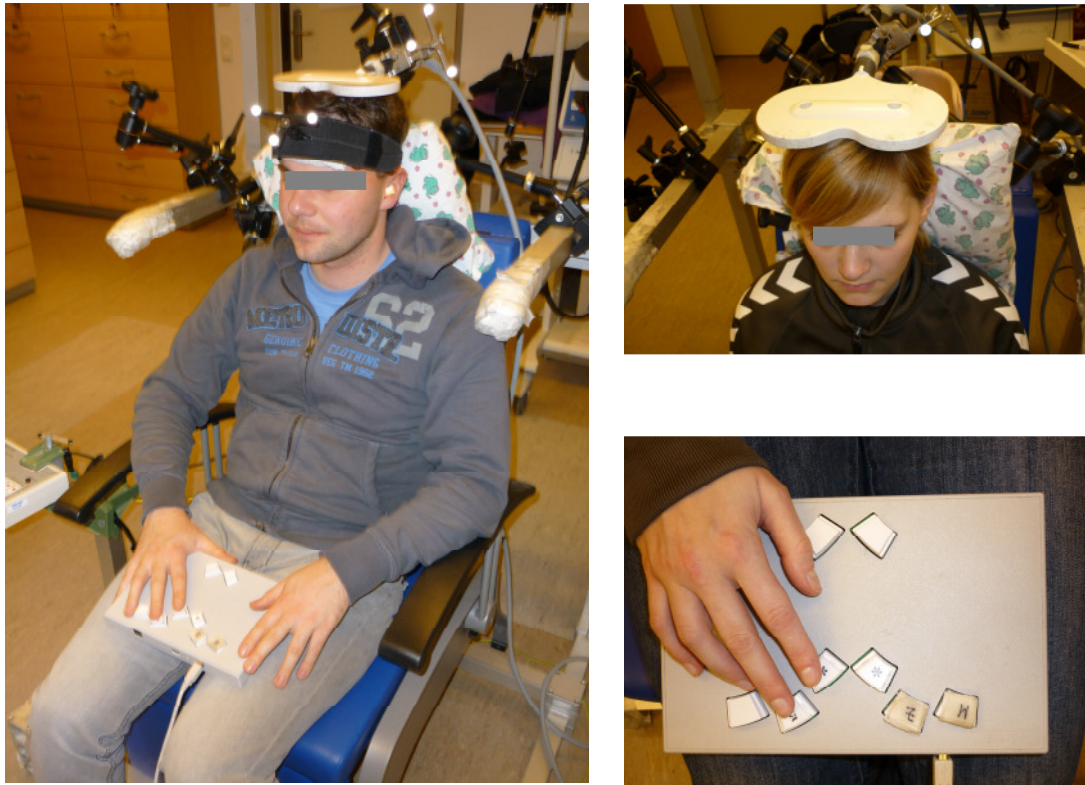


Abbildung 6. **Darstellung der Kontrollbedingung mit Stimulation über dem Vertex.**

Der Proband reagierte mit einem kongruenten Tastendruck (rechter Zeigefinger: links; rechter Mittelfinger: rechts) auf einen visuellen Zielreiz, der auf einem Bildschirm präsentiert wurde.

Vor Beginn jeder TMS- und Kontrollsituation wurde der Proband schriftlich und mündlich über die auszuführende visuomotorische Reaktionszeit-Aufgabe während der online-Stimulation instruiert (vgl. 6.6). Er absolvierte ein Trainingsprogramm mit 60 Durchgängen mit validem Hinweisreiz, d.h., der Hinweisreiz sagte in 100% der Fälle die richtige Richtung des Zielreizes voraus. Der Proband reagierte mit dem entsprechenden Tastendruck (s.u.).

Zur Bestimmung der Stimulationsintensität ermittelten wir für jeden Probanden die individuelle RMT (Ruhemotorschwelle; engl. resting motor threshold) über dem linken Handareal. Am Magnetstimulator wird die Stimulusintensität als relative Prozentangabe des geräteeigenen Maximalwertes angegeben und bezieht sich auf die Entladespannung.

Das EMG wurde mit Hilfe von Oberflächen Elektroden abgeleitet und durch das Programm Signal (Cambridge Electronic Design Ltd.; Version 2.15) dargestellt.

Die Haut des Probanden wurde dazu am rechten M. interosseus dorsalis manus I an den Positionen für die Silberchlorid-Oberflächen Elektroden (Alpine Biomed GmbH, Langenfeld, Deutschland) mit Alkohol entfettet. Gemäß der „Muskelbauch-Sehnenansatz-Technik“ wurde die aktive, differente Elektrode über der Mitte des Muskelbauches und die inaktive,

indifferente Elektrode am Sehnenansatz des Fingermittelgelenks II befestigt. Die Erdung platzierten wir am rechten distalen Unterarm. Es erfolgte der Impedanzcheck.

Über dem linken primär motorischen Handareal wurde der optimale Stimulationsort (engl. motor hot spot) mit einer maximalen MEP-Auslösung im kontralateralen Zielmuskel aufgesucht. Bei entspanntem Muskel wurde diejenige Intensität als Ruhemotorschwelle gewertet, bei der in mindestens fünf von zehn Stimulationsversuchen über dem optimalen Stimulationsort ein magnetisch evoziertes Potential ($>50\mu\text{V}$) ausgelöst werden konnte (Siebner und Ziemann, 2007). Die Stimulationsintensität betrug nach Verwendung eines Standardprotokolls sowohl während der offline-, als auch während der online-Stimulation 90% der individuellen motorischen Ruheschwelle. Die Sicherheitsgrenzen nach Wassermann (1998) wurden in allen Experimenten eingehalten, zumal mit Intensitäten unterhalb der motorischen Schwelle stimuliert wurde, für die keine Grenzwerte bezüglich Frequenz und Stimulusanzahl beschrieben sind.

Es folgte im Protokoll eine 30-minütige 1 Hz offline-rTMS- Stimulation über dem linken rPMd bzw. des Vertex im Falle der Kontrollbedingung. Für die offline-Stimulation wurde ein hemmendes Standard-1Hz-Protokoll verwendet, das 1800 Stimuli in 30 Minuten generierte. TMS- und Kontrollbedingung wechselten in randomisierter Weise.

Die sich anschließende online-Stimulation beinhaltete eine kurze, hochfrequente 10Hz online-rTMS-Serie von vier Stimuli (engl. bursts) à 300ms, wobei in randomisierter Weise eine effektive oder ineffektive TMS (Kontrollbedingung) über dem linken SMG appliziert wurde (siehe unten und Abbildung 7).

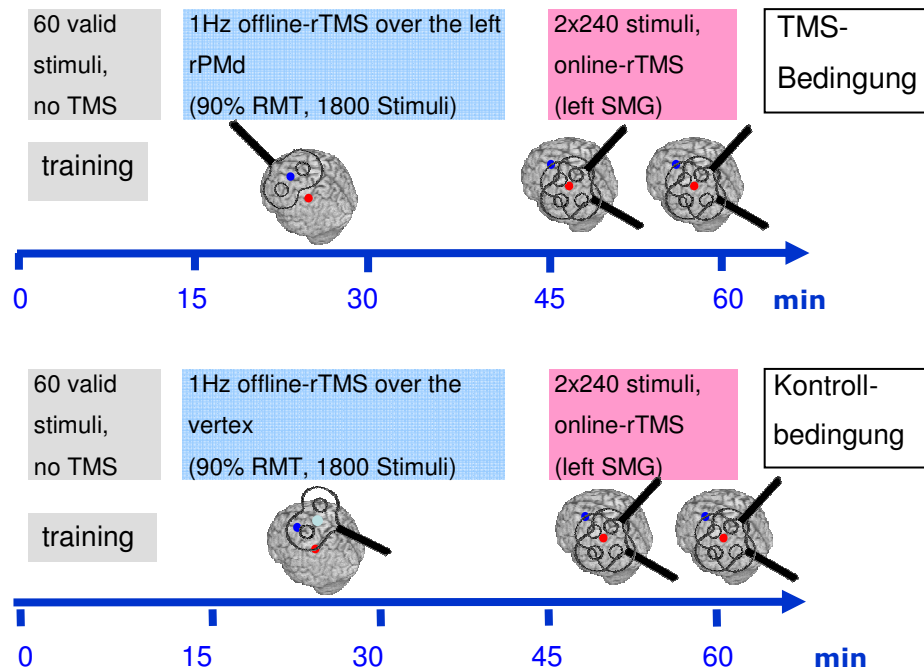


Abbildung 7. **Schematische Beschreibung des experimentellen Designs.**

Nach dem Training erfolgte eine 1Hz offline-rTMS über dem rostralen Anteil des linken dorsalen Prämotorkortex (rPMd) bzw. Vertex im Falle der Kontrollbedingung. Es schloss sich die 10 Hz online-rTMS über dem linken Gyrus supramarginalis (SMG) an. Für die ineffektive online Stimulation wurde eine zweite TMS Spule im Winkel von 90° über der Stimulationsspule angebracht (vgl. Text für nähere Details). RMT= Ruhemotorschwelle (engl. resting motor threshold).

Die Kontrollbedingung diente der Überprüfung der räumlichen Spezifität des TMS-Läsionseffektes. Sie beinhaltete anstelle einer offline-Stimulation des linken rPMd eine offline-Stimulation über dem Vertex. Dieser wurde als Kontrollareal gewählt, da davon auszugehen ist, dass er keinerlei Beteiligung an der Aufgabenbewältigung hat. Die Spulenlokalisierung für den Vertex wurde durch manuelles Ausmessen ermittelt. Als Referenzpunkte dienten in der Sagittalebene das Nasion und Inion (Protuberantia occipitalis externa), in der Coronarebene die beiden Tragi der Ohren. In der medianen Distanz dieser Referenzpunkte wurde in beiden Ebenen ein Schnittpunkt, der Vertex, ermittelt.

Die online-Stimulation, während derer der Proband eine Reaktionszeit-Aufgabe absolvierte, begann 20ms nach Erscheinen des Zielreizes. Sie erfolgte in zwei kurz aufeinander folgenden Blöcken. Die Dauer eines Blockes betrug acht Minuten, während derer 240 Stimuli mit einer Frequenz von 10 Hz appliziert wurden (Abbildung 8). Die Spulenposition wurde stets visuell kontrolliert.

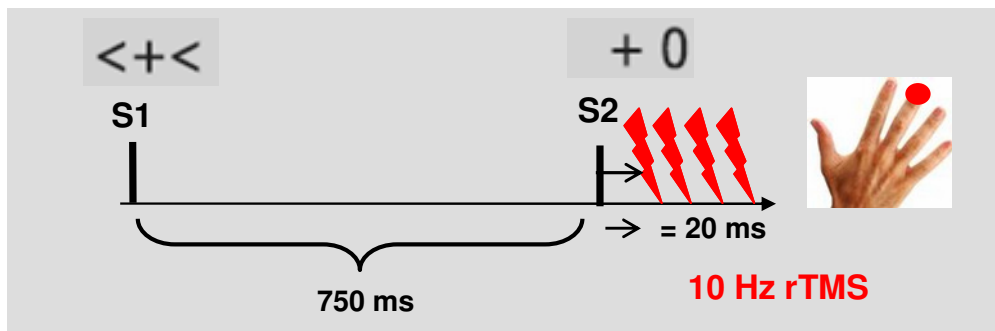


Abbildung 8. **Darstellung des Einsetzens der online-rTMS im zeitlichen Zusammenhang mit dem Hinweis- und Zielreiz.** Die roten Pfeile symbolisieren den Beginn der hochfrequenten 10 Hz online-rTMS-Serie von vier Stimuli (engl. bursts) 20 ms nach Erscheinen des Zielreizes. S1= Hinweisreiz (links: „<+<“ oder rechts: „>+>“), S2= Zielreiz (links: „O+“ oder rechts: „+O“).

2.3.1. Posner-ähnliche Reaktionszeit-Aufgabe während der online-Stimulation

Die Probanden absolvierten eine an Posner (1980) angelehnte Reaktionszeit-Aufgabe zur ortsbasierten visuellen Aufmerksamkeit. Im Programm E-Prime (Version 1, Psychology Software Tools Inc, 2002) können visuelle Stimuli programmiert, sowie die Reaktionszeiten und die Fehlerrate des Probanden erfasst werden. Durch das Programm Signal auf einem separaten Computer lassen sich die in E-Prime programmierten Dateien und TMS-Stimulatoren während der online-Stimulation zeitlich aufeinander abstimmen.

Ein Hinweisreiz in Form eines zentralen Richtungspfeils („<+<“ oder „>+>“) indizierte die Position des Zielreizes („+O“ oder „O+“) mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit. In 75% der Durchgänge erschien der Zielreiz am vorhergesagten Ort („valider“ Hinweisreiz) und in 25% in der entgegengesetzten Richtung („invalid“ Hinweisreiz). Insgesamt reagierte jeder Proband während der online-Stimulation auf 480 visuelle Stimuli. Durch die Unterteilung der online-Stimulation in zwei Blöcke ergab dies jeweils 240 Stimuli pro Block. Davon entfielen 180 auf Durchgänge mit validem Hinweisreiz und 60 auf Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz. Sowohl bei den Durchgängen mit validem als auch mit invalidem Hinweisreiz wurde zu je 50% in randomisierter Weise eine effektive oder ineffektive rTMS appliziert (Abbildung 9).

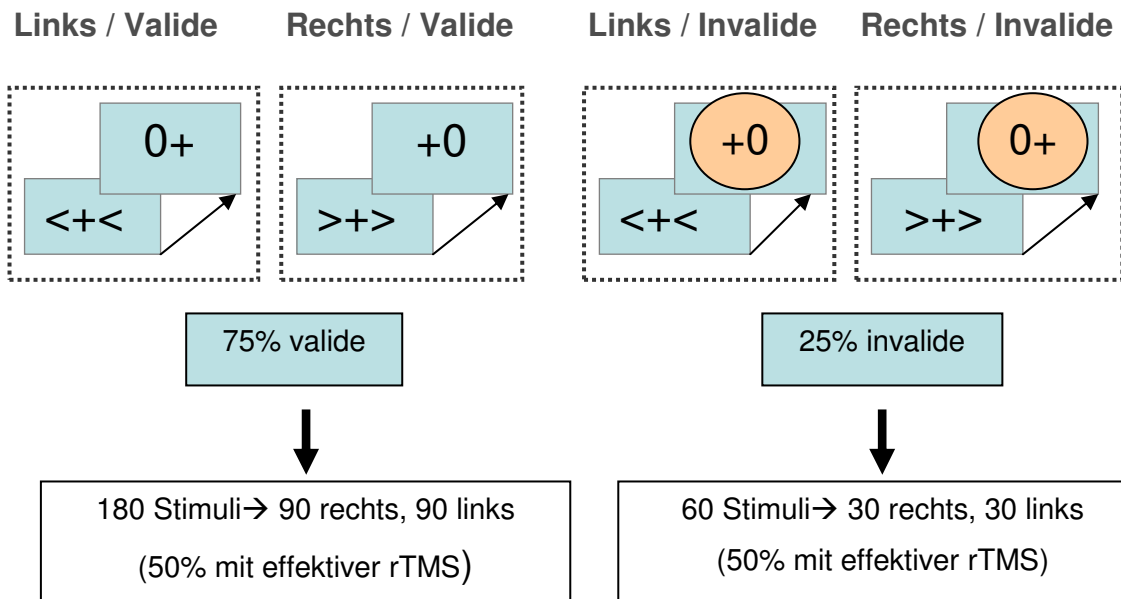


Abbildung 9. **Darstellung der vier möglichen Kombinationen von Hinweis- und Zielreiz sowie deren Häufigkeitsverteilung.** Ein Hinweisreiz in Form von Pfeilen deutet auf die rechte („>+>“), bzw. linke („<+<“) Lokalisation eines folgenden Zielreizes (links: „0+“ oder rechts: „+0“) hin. Valide= Übereinstimmung von Hinweis- und Zielreiz; invalide= Hinweis- und Zielreiz stimmen nicht überein.

Der Zeitraum ab Erscheinen des Hinweisreizes bis zur Präsentation des Zielreizes betrug 750ms. Sowohl Hinweis- als auch Zielreiz wurden für jeweils 250ms auf dem Bildschirm präsentiert. Ein Fixationskreuz erschien jeweils zwischen Hinweisreiz und Zielreiz. Die Instruktion für den Probanden lautete, auf den Hinweisreiz zu achten, da er in den meisten der Fälle die korrekte Lokalisation des Zielreizes vorhersagen würde, um dann möglichst schnell und genau mit einem räumlich kongruenten Tastendruck auf den Zielreiz zu reagieren. Die Tastatur des Probanden enthielt eine Taste für die Position des Zielreizes links (Bedienung mit dem rechten Zeigefinger) und eine Taste für die Lokalisation rechts (Bedienung mit dem rechten Mittelfinger). Der genaue Ablauf der Reaktionszeitaufgabe ist in Abbildung 10 verdeutlicht.

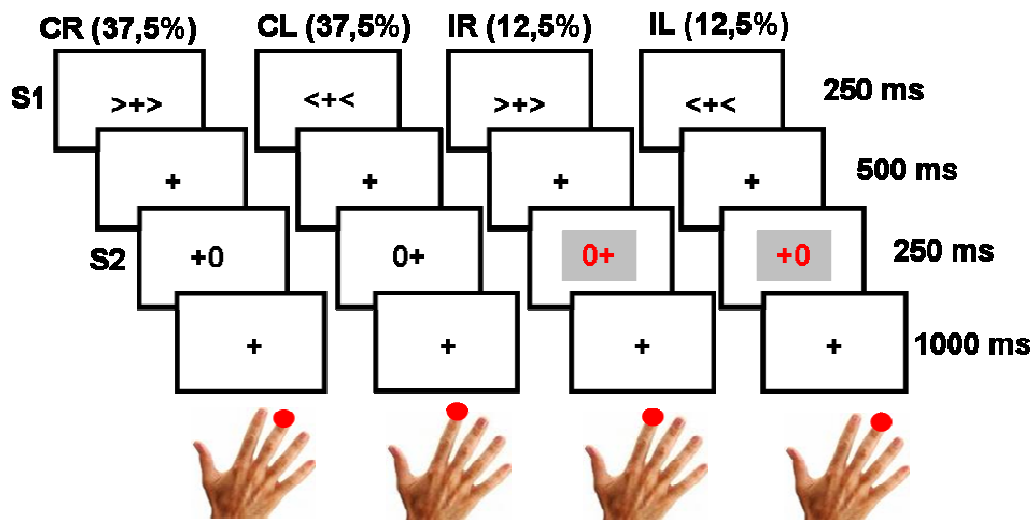


Abbildung 10. **Veranschaulichung der motorischen Antwort durch den Probanden.** CR= Correct right (korrekt rechts); CL= Correct left (korrekt links); IR= Incorrect right (inkorrekt rechts); IL= Incorrect left (inkorrekt links).

2.3.2. Kontrolle unspezifischer Stimulationseffekte

Der „Intersensory facilitation effect“ beschreibt das Phänomen der beschleunigten Reaktionszeiten durch die taktile und auditorische Komponente der TMS (Hershenson, 1962), die bei hochfrequenten Reizserien besonders ausgeprägt ist. Da während der online-Stimulation nur in 50% der Fälle ein rTMS-Reiz generiert wurde (effektive Bedingung), kontrollierten wir diesen Effekt mit einer zweiten Spule („sham“- bzw. Placebo-Bedingung), deren Magnetfeld den Kortex des Probanden nicht beeinflusste. Sie wurde im rechten Winkel zur aufliegenden Spule positioniert und mit einer 15% höheren Intensität als diese gespeist (Abbildung 11). So wurde am Ohr des Probanden ein vergleichbar lautes Klicken erreicht, ohne dass eine effektive Kortexstimulation stattfand. Um den Probanden auditorisch abzuschirmen, wurde er zusätzlich während des Experiments mit Ohrstöpseln ausgestattet.

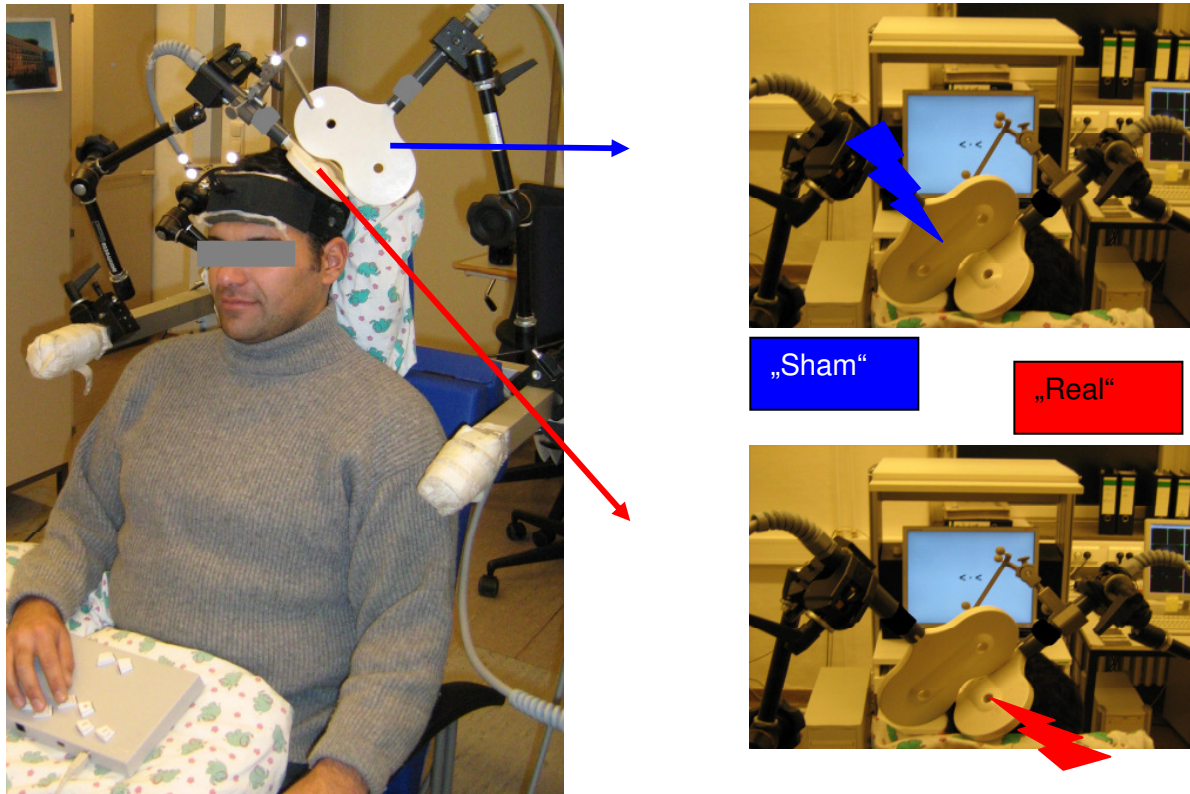


Abbildung 11. **Verdeutlichung der Spulenanordnung während der online-rTMS über dem linken SMG.** Die effektive Stimulation erfolgte in randomisierter Weise in 50% der Fälle, zur Kontrolle des „Intersensory facilitation effects“ erfolgte in den restlichen Durchgängen die Sham-Stimulation.

Abbildung 12 verdeutlicht die daraus entstehenden vier möglichen Kombinationsmöglichkeiten der Stimulation. Die offline-rTMS erfolgte entweder über dem rPmd oder dem Vertex, die online-rTMS über dem SMG oder als Sham-Stimulation zur Kontrolle des „Intersensory facilitation effects“.

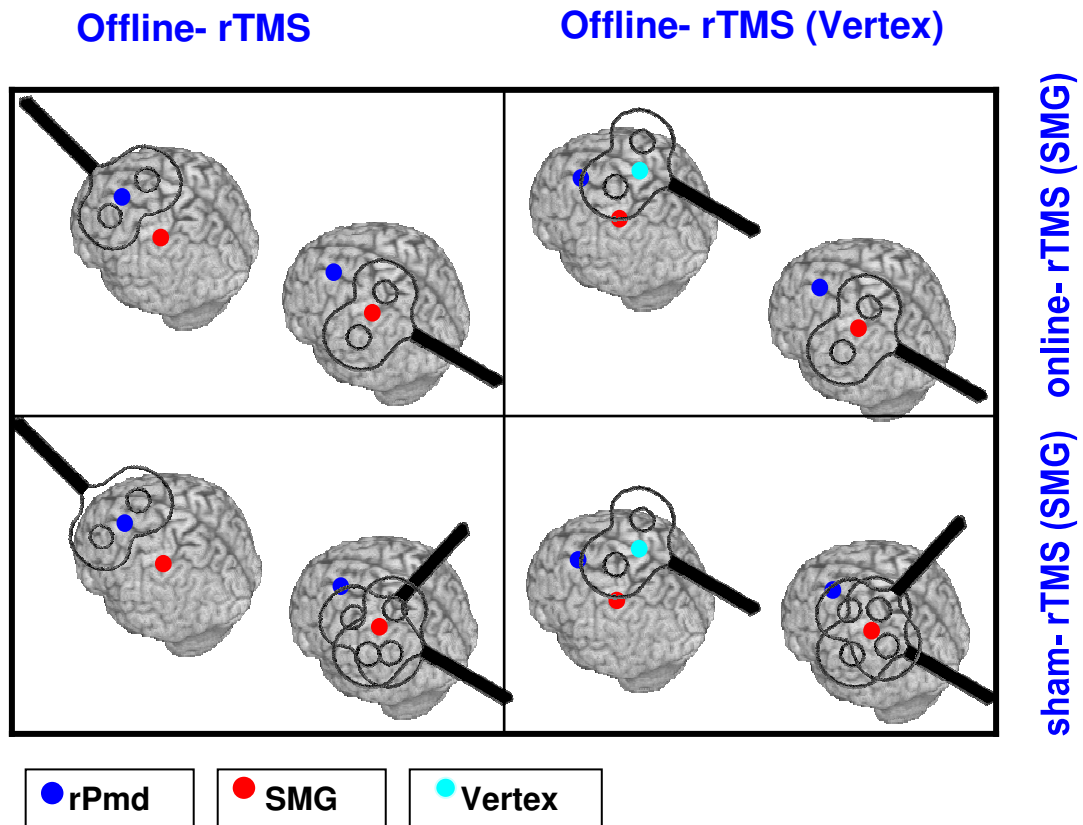


Abbildung 12. **Darstellung der vier möglichen experimentellen Bedingungen.** Offline-rTMS erfolgte über dem linken rPmd bzw. in der Kontrollbedingung über dem Vertex. Online-rTMS erfolgte in randomisierter Weise über dem linken SMG, bzw. als sham-Stimulation.

2.3.3. Transkranielle Magnetstimulation

Bei den verwendeten Magnetstimulatoren handelte es sich um das Modell P-Stim 160 der Firma Mag and More GmbH (München). Als Stimulations- und Kontrollspule nutzten wir eine Doppelspule (Achterspule) der Firma Mag and More GmbH (München). Die maximale Flussdichte der Doppelspule (2 x 90mm Durchmesser) betrug einen Tesla. Wir verwendeten eine biphasische Pulsform mit einer Pulsdauer von 160 μ s.

Da der Stromfluss in der Spule entgegengesetzt zum Stromfluss im Gewebe verläuft, positionierten wir den Griff der Magnetspule in einem 45° Winkel zur Sagittallinie nach antero-lateral. Der anterior-posterior verlaufende Stromfluss der Spule induzierte somit einen günstigen posterioren-anterioren Verlauf des Stroms im Gewebe (Di Lazzaro et al., 2002).

2.4. Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mittels der Software SPSS (Version 13.0). Wir berechneten die mittleren Reaktionszeiten der korrekt durchgeführten Durchgänge und führten getrennte zweifach Varianzanalysen (ANOVA; engl. analysis of variance) für valide und invalide Durchgänge sowie den „Validitätseffekt“ (Reaktionszeitdifferenz zwischen validen und invaliden Durchgängen) durch. In die Varianzanalyse einbezogen wurde jeweils der Faktor offline-rTMS (PMd vs. Kontrollbedingung Vertex) und online-rTMS (SMG vs. Sham-Bedingung). Im Falle von signifikanten Haupteffekten oder Interaktionen schloss sich ein zweiseitiger post-hoc T-Test an, um die Differenzen innerhalb der experimentellen Bedingungen genauer zuordnen zu können. Wir führten weitere Analysen für den Faktor „Finger“ (rechter Mittel- vs. rechter Zeigefinger) sowie „Rezenzeffekt“ (Reihenfolge der Bedingungen) durch.

Die Auswertung der Fehler erfolgte mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Dabei wurden die Mittelwerte aus Anzahl der Fehler pro Durchgang in allen Bedingungen ermittelt, gewichtet und statistisch verglichen. Als Signifikanzniveau wurde für alle Vergleiche ein $p < 0.05$ gewählt.

3. Ergebnisse

Keiner der Probanden berichtete während oder nach der rTMS-Stimulation von aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse für das Hauptexperiment beschrieben, die Darstellung der Ergebnisse der Kontrollexperimente erfolgt im Anschluss.

Experimentübergreifend kann festgehalten werden, dass die Handlungsauswahl im Falle einer Reiz-Reaktions-Kompatibilität (valide Durchgänge) erleichtert wurde, was zu kürzeren Reaktionszeiten und niedrigeren Fehlerraten führte.

3.1. Valider Hinweisreiz

Alle Probanden zeigten eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten im Falle von online-rTMS über dem linken Gyrus supramarginalis (SMG) im Gegensatz zur sham-Bedingung ($F_{1,19}=19.77$; $p=0.0001$). Dieser signifikante Haupteffekt der online-rTMS des SMG auf die Reaktionszeiten fand sich unabhängig davon, ob die offline-Stimulation über dem rPMd oder dem Vertex stattfand. Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt für die offline-rTMS ($p=0.91$), noch eine signifikante Interaktion zwischen offline- und online-rTMS ($p=0.63$).

Bei der Auswertung der Fehlerrate für Durchgänge mit validem Hinweisreiz konnte kein signifikanter Einfluss des rTMS-Protokolls festgestellt werden (alle p -Werte > 0.26). Die Ergebnisse für Durchgänge mit validem Hinweisreize sind in Abbildung 13 dargestellt.

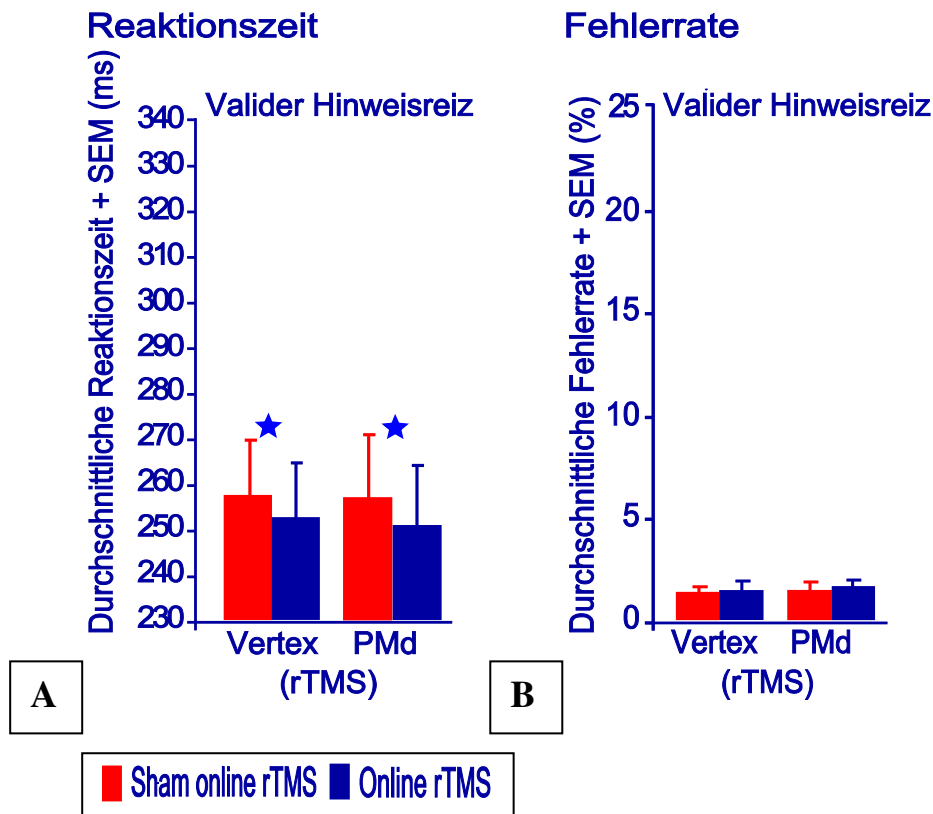


Abbildung 13. **Darstellung des Einflusses des rTMS-Protokolls auf die Reaktionszeiten (A) und Fehlerrate (B) bei validem Hinweisreiz.**

Die aufgetragenen Säulen repräsentieren die mittleren Reaktionszeiten in Millisekunden (ms; links) bzw. die Fehlerrate in Prozent (rechts) in Abhängigkeit von dem rTMS-Protokoll. Auf der x-Achse sind die vier möglichen Kombinationen der offline-online-Stimulation aufgeführt. Die beiden linken Säulen beziehen sich dabei jeweils auf die Kontrollbedingung mit der offline-Stimulation über dem Vertex, die beiden rechten Säulen geben die Ergebnisse für die Stimulation über dem linken rPMd wieder. Ein roter Balken zeigt an, dass die sham-Bedingung stattfand, ein blauer Balken signalisiert, dass die reale Bedingung mit online Stimulation über dem linken SMG durchgeführt wurde. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.2. Invalidier Hinweisreiz

Bei Erscheinen eines invaliden Hinweisreizes zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der offline-Stimulation bezüglich der Reaktionszeiten ($p=0.24$). Es fand sich erneut ein Trend ($p=0.10$) für kürzere Reaktionszeiten durch online-rTMS des SMG (Haupteffekt online-rTMS).

Post-hoc T-Tests zeigten diesen Trend nur für online rTMS nach vorausgehender offline-Stimulation über dem Vertex ($p=0.10$), aber nicht für den rPMd ($p=0.53$).

Jedoch erreichte die Interaktion zwischen den Faktoren offline-rTMS und online-rTMS Signifikanz ($F_{1,19}=7.44$; $p=0.01$). Online-rTMS des SMG führte im Gegensatz zur sham-Stimulation zu signifikant längeren Reaktionszeiten, wenn dem voraus die offline-Stimulation über dem rPMd ging (post-hoc T-test: $t_{19}=2.19$, $p=0.04$; Abbildung 14A).

Bei der Betrachtung der Fehlerrate für Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz zeigte sich eine signifikante Erhöhung im Falle von online-rTMS über dem linken SMG im Gegensatz zur sham-Bedingung (Abbildung 14B). Die erhöhte Fehlerrate zeigte sich dabei unabhängig davon signifikant, ob der online-Stimulation über dem SMG eine offline-Stimulation über dem rPMd ($Z=3.05$; $p=0.001$) oder die Kontrollbedingung mit Stimulation über dem Vertex vorausging ($Z=2.36$; $p=0.016$). Letztere wurde jedoch nach der Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur für multiple Tests nicht mehr signifikant ($p>0.0125$).

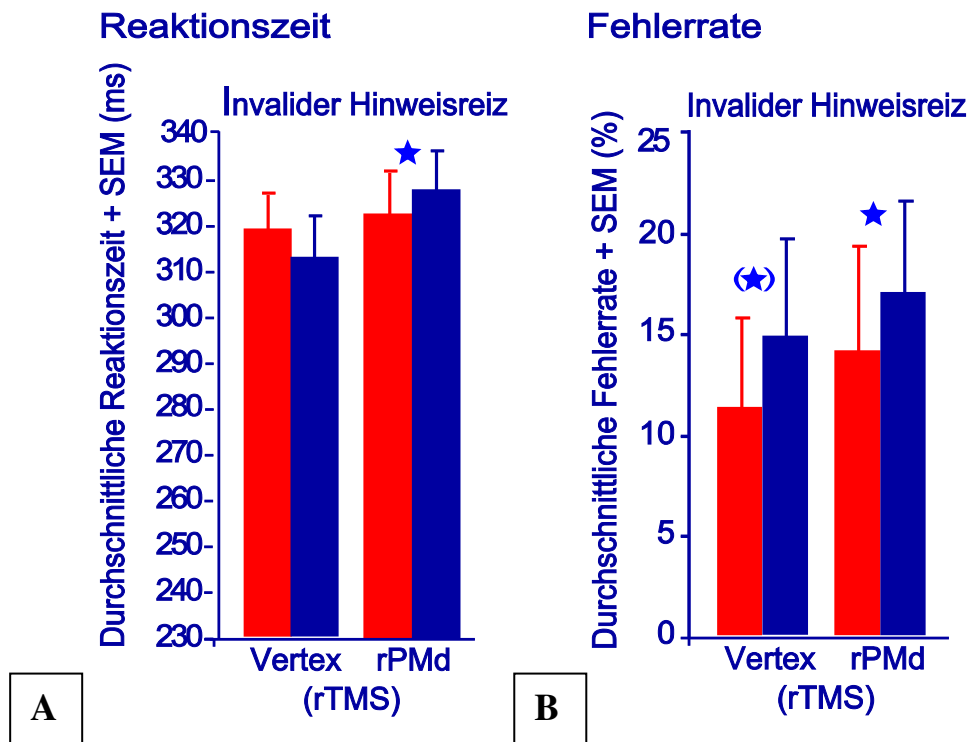


Abbildung 14. **Darstellung des Einflusses des rTMS-Protokolls auf die Reaktionszeiten (A) und Fehlerrate (B) bei invalidem Hinweisreiz.** Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.3. Validitätseffekt

Bezogen auf die Reaktionszeiten führte offline-rTMS über dem linken rPMd gegenüber der offline-Stimulation über dem Vertex zu einer signifikanten Erhöhung des Validitätseffekts, also der Reaktionszeitdifferenz zwischen invaliden und validen Durchgängen ($F_{1,19}=6.03$; $p=0.024$; Haupteffekt für offline-rTMS gemittelt über beide online-rTMS Bedingungen).

Zudem wurde die Interaktion zwischen den Faktoren offline- und online-rTMS signifikant ($F_{1,19}=10.03$; $p=0.005$), d.h., die Interaktion zwischen offline-rTMS über dem linken rPMd und online-rTMS über dem linken SMG. Die Zunahme des Validitätseffekts zeigte sich dabei abhängig von der Art der online-Stimulation. Die Kombination von offline-rTMS des rPMd und online-rTMS über dem SMG führte zu einer deutlicheren Erhöhung des Validitätseffekts als die sham-online-Stimulation ($t_{19}=4.45$; $p=0.0001$; Abbildung 15A). Es fand sich kein signifikanter Haupteffekt für die online-rTMS ($p=0.14$).

Hinsichtlich der Fehlerrate konnte eine signifikante Erhöhung des Validitätseffekts durch effektive online-rTMS festgestellt werden (Abbildung 15B). Analog zu den Ergebnissen für Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz bestätigte sich eine signifikante Erhöhung sowohl für die offline-Stimulation über dem rPMd ($Z=3.85$; $p=0.0001$), als auch über dem Vertex: ($Z=2.78$; $p=0.004$).

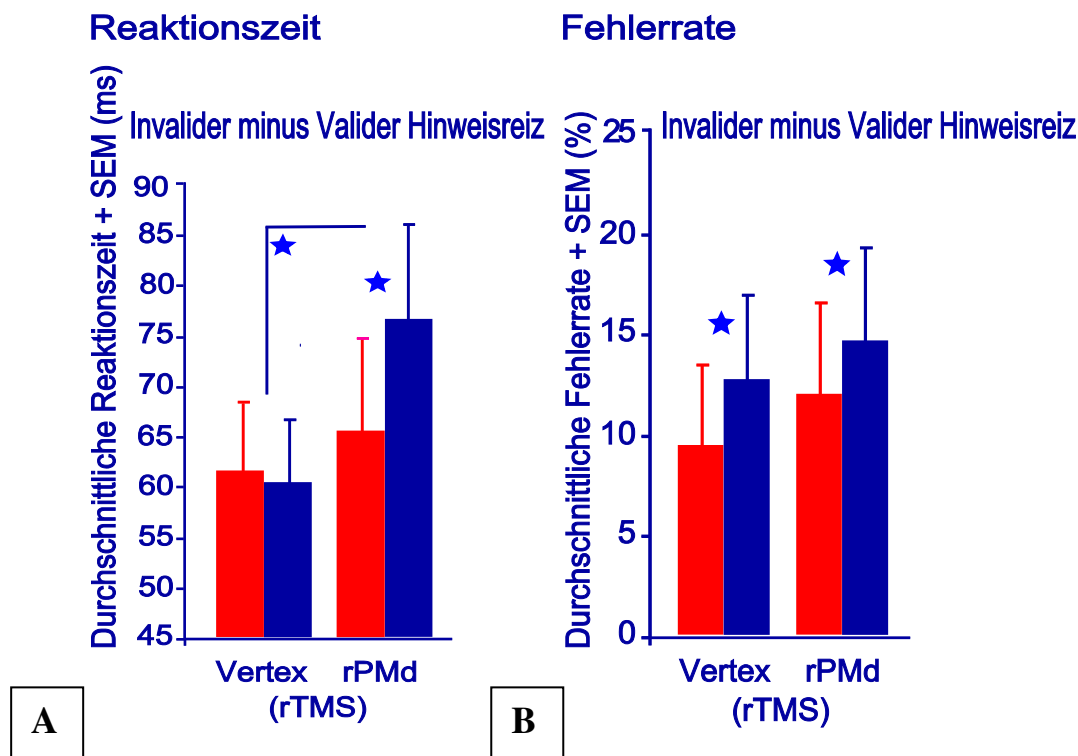


Abbildung 15. **Darstellung des Einflusses des rTMS-Protokolls auf den Validitätseffekt. (A: Reaktionszeit; B: Fehlerrate)**

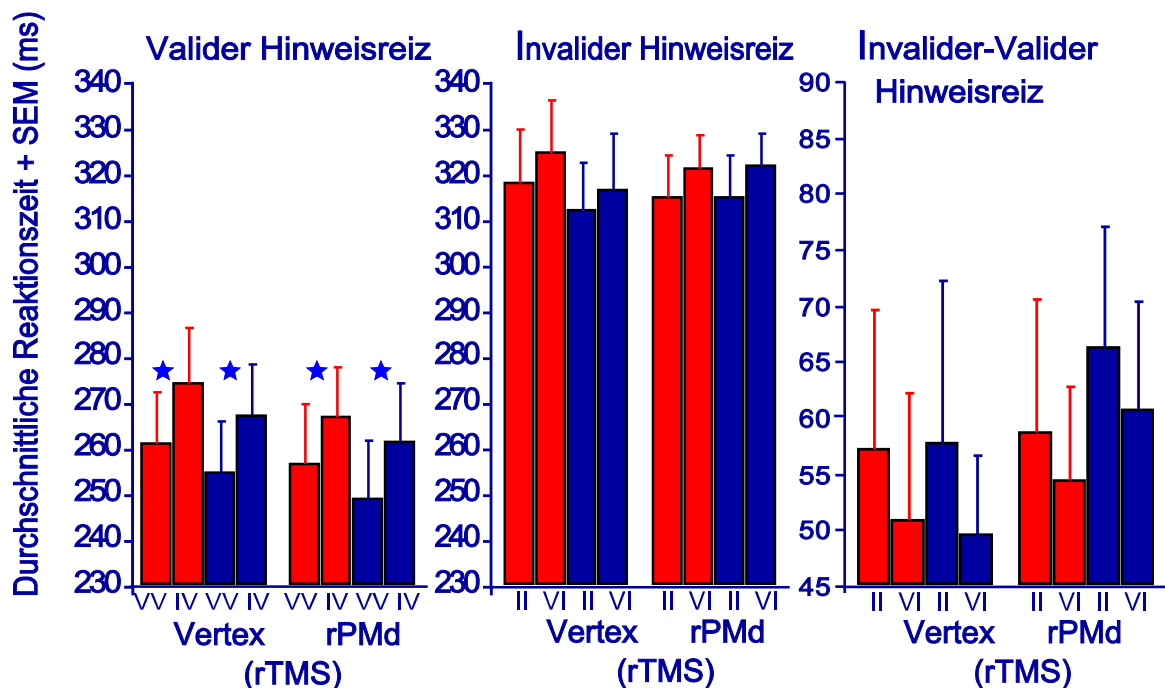
Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. Bei den Werten handelt es sich jedoch um Differenzen von Reaktionszeiten und Fehlerrate. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.4. Faktor Rezenzeffekt

Die Daten wurden auch hinsichtlich eines trotz Randomisierung möglichen Einflusses der Reihenfolge der präsentierten Hinweis- und Zielreize überprüft. Der Rezenzeffekt beschreibt das Phänomen, dass zuletzt wahrgenommene Informationen einen stärkeren Einfluss auf unsere Entscheidungen ausüben als zeitlich länger zurückliegende Informationen. Hierbei gab es vier verschiedene Kombinationsmöglichkeiten: Auf einen validen Hinweisreiz konnte im nächsten Durchgang entweder ein valider (VV) oder ein invalider folgen (VI). Ebenso konnte auf einen invaliden Hinweisreiz wieder ein invalider (II) oder aber ein valider (IV) folgen. Bezüglich der Reaktionszeiten ergab sich ein signifikanter Haupteffekt bei Durchgängen mit validem Hinweisreiz für den Faktor „Rezenzeffekt“, wenn dieser mit in die Analyse einbezogen wurde ($F_{1,19}=13.68$; $p=0.002$; Abbildung 16A). Die Probanden erzielten signifikant langsamere Reaktionszeiten, wenn auf einen Durchgang mit invalidem Hinweisreiz ein Durchgang mit validem Hinweisreiz folgte. Dieser Effekt zeigte sich

unabhängig von der Art der online-Stimulation sowohl nach einer offline-Stimulation über dem Vertex (online-rTMS: $T=2.56$; $p=0.02$; sham-Stimulation: $T=7.15$; $p=0.0001$) als auch über dem rPMd (online-rTMS: $T=2.56$; $p=0.02$; sham-Stimulation: $T=5.79$; $p=0.0001$). Bei der Betrachtung der Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz konnten keine signifikanten Veränderungen der Reaktionszeiten festgestellt werden (alle p -Werte > 0.82 ; Abbildung 16B). Auch für den Validitätseffekt ergab sich kein Einfluss des Rezenzeffektes (alle p -Werte > 0.2 ; Abbildung 16C)

Reaktionszeit



VV: Valide, Valide VI: Valide, Invalide
 II: Invalide, Invalide IV: Invalide, Valide

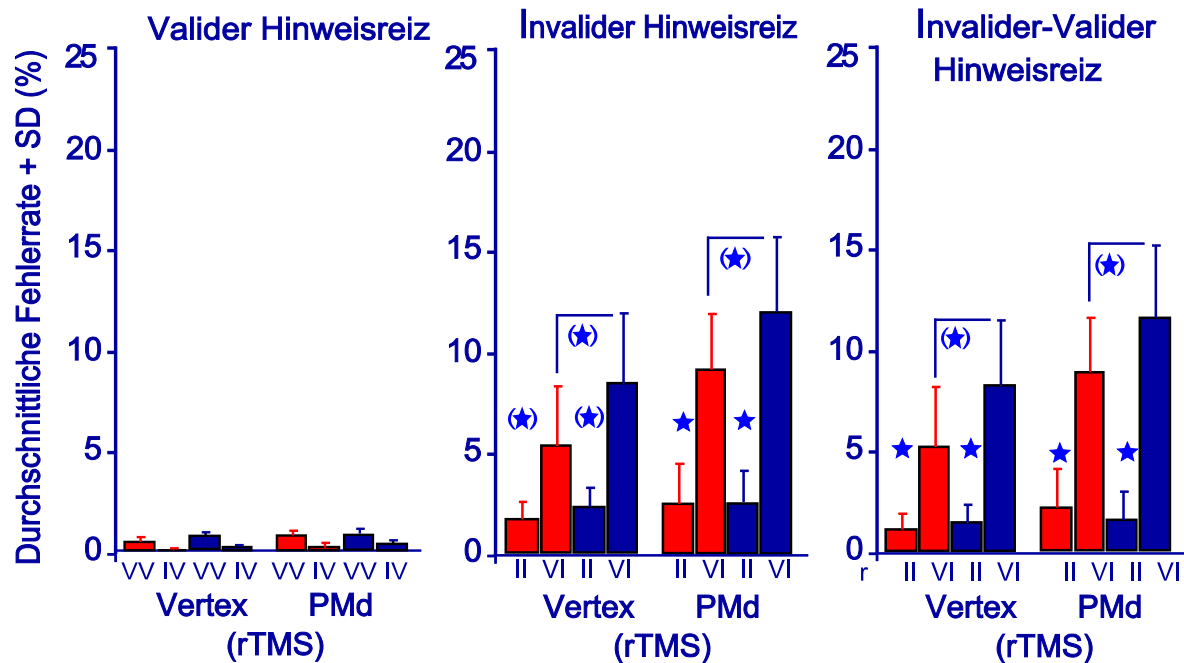
Abbildung 16. **Darstellung des Einflusses des Rezenzeffektes auf die Reaktionszeiten bei Durchgängen mit validem und invalidem Hinweisreiz sowie bei der Betrachtung des Validitätseffektes.**

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Die Fehlerrate wurde signifikant erhöht, wenn auf einen Durchgang mit validem Hinweisreiz ein invalider folgte. Jedoch überlebten nur Durchgänge mit konditionierender rTMS des rPMd ($Z=3.05$; $p=0.001$) nicht jedoch des Vertex ($Z=2.36$; $p=0.016$) die Bonferroni-Korrektur ($p<0.006$). Zudem ergab sich ein Trend für eine erhöhten Rezenzeffekt im Falle einer online-

rTMS über dem SMG gegenüber der sham-Bedingung ($p=0.009$), der jedoch die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche nicht überlebte.

Fehlerrate



VV: Valide, Valide VI: Valide, Invalide
 II: Invalide, Invalide IV: Invalide, Valide

Abbildung 17. Darstellung des Einflusses des Rezenzeffektes auf die Fehlerrate bei Durchgängen mit validem und invaliden Hinweisreiz sowie bei der Betrachtung des Validitätseffektes. Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie bei Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.5. Faktor „antwortender Finger“

Um einen Einfluss des ausführenden Fingers, also rechter Zeige- oder Mittelfinger, auf die Reaktionszeiten und Fehlerrate auszuschließen, wurde der Faktor „antwortender Finger“ zusätzlich mit in die Datenanalyse einbezogen. Diese ergab jedoch keinen signifikanten Haupteffekt oder Interaktionen bezüglich des antwortenden Fingers (alle p -Werte > 0.2).

3.6 Durchgänge mit validem Hinweisreiz des Kontrollexperiments 1

Im ersten Kontrollexperiment wurde statt des dorsalen der ventrale Teil des linken prämotorischen Kortex (PMv) mit offline-rTMS stimuliert.

Online-rTMS über dem linken SMG führte, wie im Hauptexperiment beschrieben, erneut zu signifikant kürzeren Reaktionszeiten im Gegensatz zur sham-Bedingung ($F_{1,11}=5.75$; $p=0.035$; Haupteffekt online-rTMS; Abbildung 18A). Die Fehlerrate wurde durch das Stimulationsprotokoll nicht beeinflusst (alle p -Werte > 0.17 ; Abbildung 18B).

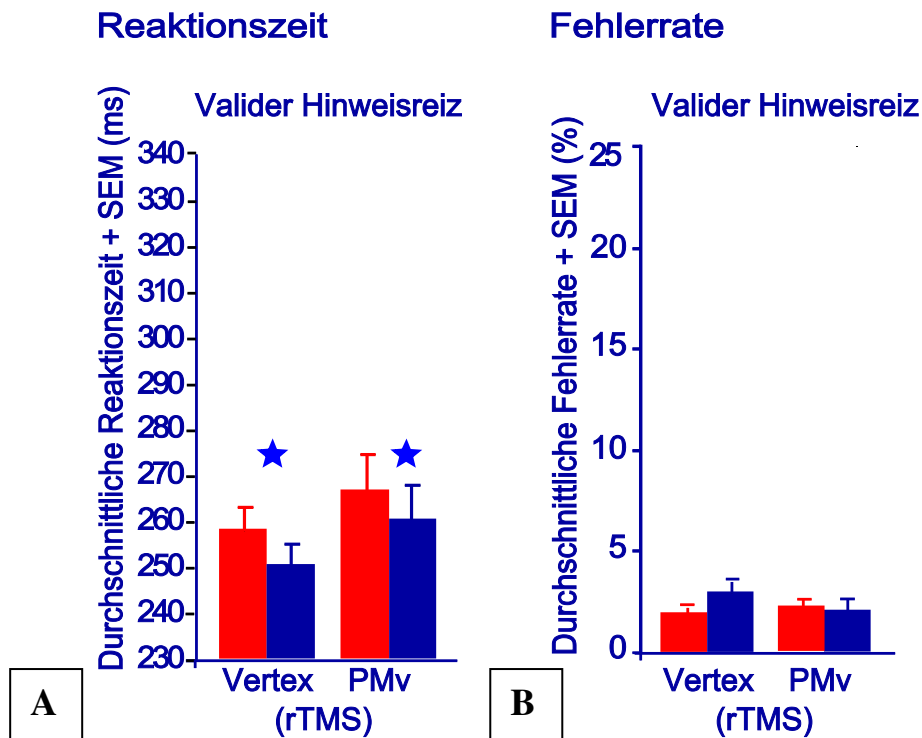


Abbildung 18. Darstellung der Ergebnisse für Durchgänge mit validem Hinweisreiz des Kontrollexperiments mit offline-Stimulation über dem linken PMv.

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.7. Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz des Kontrollexperiments 1

Es fanden sich keine signifikanten Haupteffekte bezüglich der Reaktionszeiten bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz (alle p -Werte > 0.66). Im Gegensatz zum Hauptexperiment wurde auch die Interaktion zwischen offline-rTMS des PMv und online-rTMS nicht signifikant ($p=0.83$; Abbildung 19A).

Bei der Untersuchung der Fehlerrate wurde ein Trend für den Anstieg der Fehlerrate durch online-Stimulation über dem SMG nachgewiesen ($Z=1.69$; $p=0.09$). Ging dem anstatt einer offline-Stimulation über dem Vertex die offline-Stimulation über dem PMv voraus, erreichte der Anstieg Signifikanz ($Z=2.50$; $p=0.01$; Abbildung 19B).

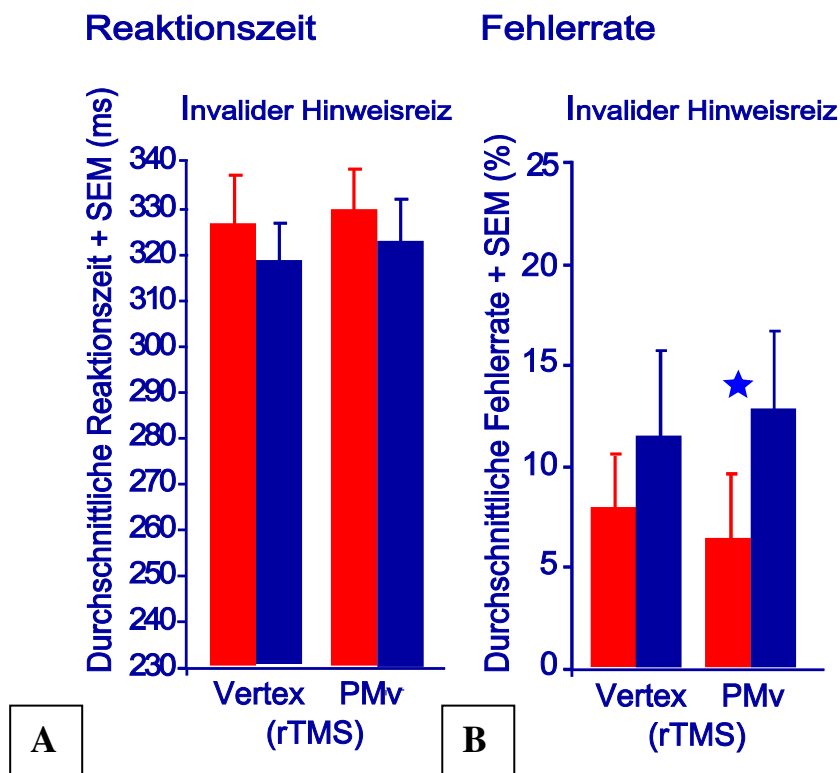


Abbildung 19. Darstellung der Ergebnisse für Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz des Kontrollexperiments mit offline-Stimulation über dem linken PMv.

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.8. Validitätseffekt des Kontrollexperiments 1

Die Ergebnisse für Reaktionszeiten und Fehlerrate entsprechen denen für Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz. Es fanden sich weder signifikante Haupteffekte noch Interaktionen bezüglich der Reaktionszeiten der Probanden (Abbildung 20A). Bei der Untersuchung der Fehlerrate fand sich ein Trend für einen Anstieg der Fehlerrate, wenn der online-Stimulation über dem SMG die Kontrollstimulation über dem Vertex vorausging ($Z=1.60$; $p=0.09$). Der Anstieg erreichte Signifikanz, wenn es sich bei der offline-Stimulation um die Stimulation über dem linken PMv handelte ($Z=2.55$; $p=0.01$; Abbildung 20B).

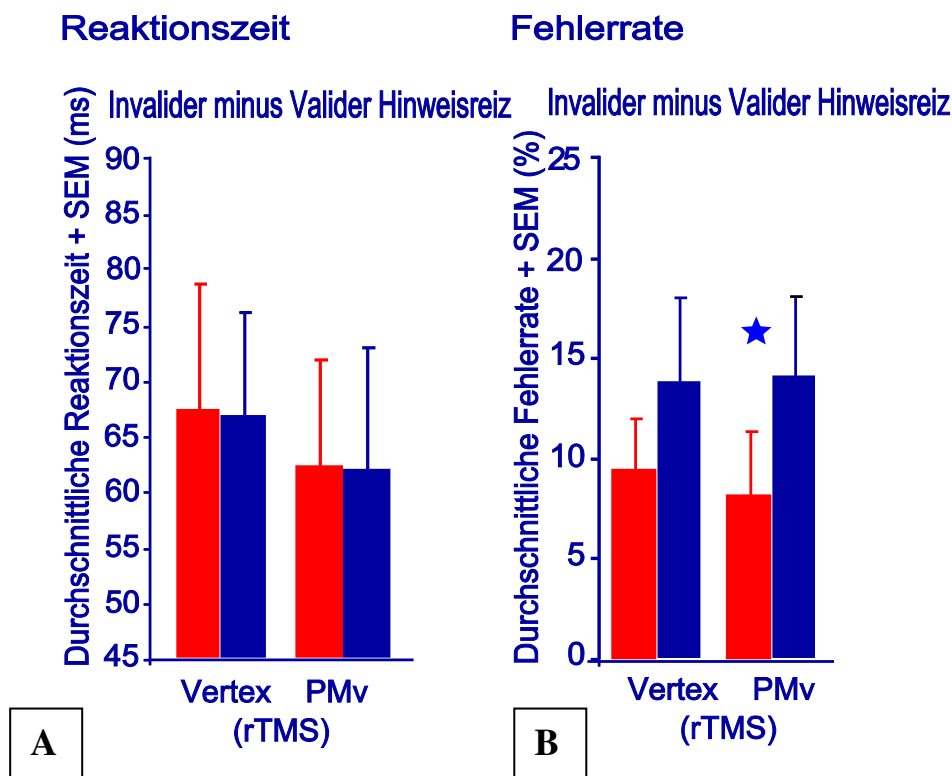


Abbildung 20. Darstellung der Ergebnisse für den Validitätseffekt des Kontrollexperiments mit offline-Stimulation über dem linken PMv.

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. Bei den Werten handelt es sich jedoch um Differenzen von Reaktionszeiten und Fehlerrate. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

3.9. Kontrollexperiment 2

Im Kontrollexperiment 2 erfolgte eine online-rTMS über dem linken PMv ohne vorherige offline-Stimulation. Es fanden sich keine signifikanten Effekte der online-rTMS über dem linken PMv gegenüber der sham-online-Stimulation hinsichtlich Reaktionszeiten (alle $p > 0.21$) oder Fehlerrate (alle $p > 0.37$).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der rostrale Anteil des dorsalen Prämotorkortex (rPMd) sowie der Gyrus supramarginalis (SMG) bei der Aktualisierung einer ortsbasierten visuomotorischen Handlungsauswahl entscheidend beteiligt sind. Die aufgestellte Hypothese, dass eine kombinierte offline-rTMS über dem linken rPMd und online-rTMS über dem linken SMG zu einer signifikanten Reaktionszeitverlängerung führt, konnte bestätigt werden. Im Falle einer alleinigen offline-Stimulation über dem rPMd bzw. alleinigen online-Stimulation über dem SMG im Rahmen der Kontrollbedingung mit offline-Stimulation über dem Vertex fanden sich keine signifikanten Reaktionszeitverlängerungen. Dieser Befund ist vereinbar mit einer effektiven intrahemisphärischen Kompensation durch das nicht-stimulierte Kortexareal, so dass die Ausführung der experimentellen Aufgabe nicht verzögert wurde. Bei einer kombinierten offline-online-Stimulation hingegen scheint der SMG durch die konditionierende offline-rTMS des linken PMd für den inhibierenden Einfluss der online-rTMS empfänglicher geworden zu sein, was in signifikant längeren Reaktionszeiten resultierte (vgl. auch Hartwigsen et al., 2008; 2009b). Die Berechnung des Validitätseffekts bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen offline- und online-rTMS auf die Reaktionszeiten. In Abbildung 21 ist die Interaktion zwischen online- und offline-rTMS modellhaft dargestellt.

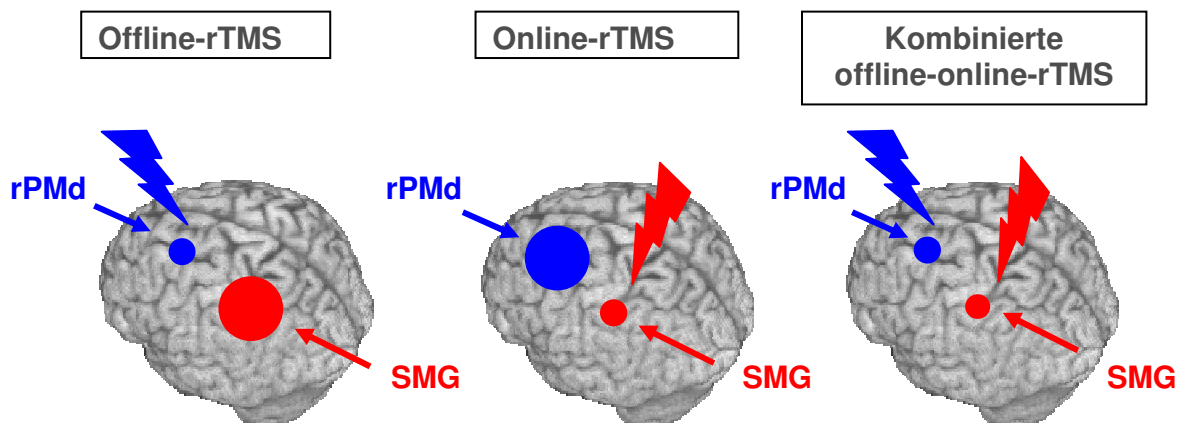


Abbildung 21. **Veranschaulichung des intrahemisphärischen Netzwerkes und dessen Inhibition durch eine kombinierte offline-online-rTMS bei der Bearbeitung invalider Durchgänge.** Eine alleinige TMS-induzierte „Läsion“ des rPMd kann durch den ipsilateralen SMG kompensiert werden, der dadurch eine stärkere „Wichtung“ während der Aufgabe

erhält (links) und andersrum (Mitte). Bei kombinierter „Läsionierung“ beider Areale ist keine Kompensation mehr möglich (rechts), was sich in verlängerten Reaktionszeiten zeigt.

Die Diskussion behandelt zunächst methodische Aspekte, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Im folgenden Abschnitt (vgl. 4.2.) wird die Studie im Kontext der aktuellen Studienlage und der Kontrollexperimente diskutiert.

4.1. Allgemeine methodische Aspekte

Bei der Bearbeitung von Durchgängen mit validem Hinweisreiz, also im Falle einer korrekt angedeuteten Zielrichtung durch den Hinweisreiz, erzielten die Probanden stets durchschnittlich schnellere Reaktionszeiten und eine niedrigere Fehlerrate als bei der Bearbeitung von Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz. Dies wird allgemein als Reiz-Reaktions-Kompatibilitätseffekt bezeichnet (Proctor und Vu, 2010) und veranschaulicht das unterschiedliche Anforderungsniveau der zwei Bedingungen.

4.1.1. Unspezifische Stimulationseffekte

Durchgänge mit validem Hinweisreiz zeigten durchschnittlich signifikant beschleunigte Reaktionszeiten im Falle einer online-rTMS des SMG gegenüber der sham-Bedingung. Diese Fazilitierung der Reaktionszeiten durch online-rTMS des linken SMG bei der Bearbeitung von Durchgängen mit validem Hinweisreiz konnte im Rahmen des ersten Kontrollexperimentes bestätigt werden und erfolgte unabhängig von der konditionierenden offline-rTMS. Sie beruht auf dem Phänomen, dass Reaktionszeiten durch die sensorischen Komponenten der rTMS verkürzt werden können (Hershenson, 1962). Zwar wurde durch Einführung der sham-Bedingung und auditorischer Abschirmung mittels Ohrstöpseln das bei der Entladung der Spule entstehende „Klick-Geräusch“ weitestgehend imitiert, jedoch muss geschlussfolgert werden, dass eine verbleibende auditorische Komponente und der taktile Reiz, der bei der Entladung der Spule entsteht, bei den Probanden eine beschleunigte motorische Antwort induzierten. Die Fehlerrate hingegen wurde bei Durchgängen mit validem Hinweisreiz durch online-rTMS über dem SMG nicht signifikant verändert. Zwar könnte man im Rahmen schnellerer Reaktionszeiten, bedingt durch die unspezifische Fazilitierung, auch einen Anstieg der Fehlerrate erwarten, jedoch vermochte

der geringe Anforderungsgrad der experimentellen Aufgabe dies möglicherweise zu verhindern.

Auch bei der Bearbeitung von Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz mit einer offline-rTMS über dem Vertex zeigte sich ein Trend für eine Fazilitierung der Reaktionszeiten, wenn online-rTMS über dem SMG appliziert wurde (im Gegensatz zur sham-Stimulation). Der fazilitierende Effekt kehrte sich jedoch in einen Läsionseffekt um, wenn der online-rTMS über dem SMG eine offline-rTMS über dem rPMd vorausging. Durch die Kombination von offline- und online-rTMS wurde dieser unspezifische fazilitierende Effekt nicht nur aufgehoben, sondern führte sogar zu längeren Reaktionszeiten und verstärkte den Validitätseffekt.

Im Gegensatz zu den Reaktionszeiten führte die online rTMS über dem linken SMG zu einer signifikant höheren Fehlerrate bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz. Dieser online Läsionseffekt war nicht nur im Falle einer konditionierenden offline-rTMS über dem rPMd, sondern im Trend auch dann nachweisbar, wenn die offline-Stimulation über dem Vertex vorausging. Dementsprechend erhöhte online-rTMS den Validitätseffekt unabhängig von der Art der offline-Stimulation. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte Kontrollexperiment 1. Wie lässt sich diese Diskrepanz zwischen unveränderten Reaktionszeiten und signifikant erhöhter Fehlerrate durch online-rTMS bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz erklären? Zum Einen kann der durch die online-rTMS induzierte „virtuelle Läsionseffekt“ Reaktionszeit und Fehlerrate unterschiedlich beeinflussen, da unterschiedliche neuronale Prozesse diese beiden Verhaltensmaße bedingen. Daher müssen Reaktionszeit und Fehlerrate getrennt voneinander betrachtet werden. Zum anderen vermag die dynamische Interaktion zwischen SMG und rPMd offenbar bei einem niedrigen Anforderungsniveau wie in der vorliegenden Studie für den online-Läsionseffekt hinsichtlich der Reaktionszeiten kompensieren – nicht jedoch für den online-Läsionseffekt auf die richtige Handlungsauswahl.

4.1.2. Einflussnahme des Rezenzeffektes

Eine Serie von Reiz-Reaktionspaaren kann im Falle von kompatiblen Paaren gegenüber inkompatiblen durchschnittlich schneller bearbeitet werden (Stoffels, 1996). Der Einfluss des Rezenzeffektes während eines randomisierten Wechsels zwischen kompatiblen und inkompatiblen Reiz-Reaktionspaaren konnte bei der Betrachtung der Reaktionszeiten für Durchgänge mit validem Hinweisreiz nachgewiesen werden. Analog hierzu verzögerten sich die Reaktionszeiten, wenn auf einen Durchgang mit invalidem Hinweisreiz ein valider folgte

gegenüber einer Folge valider Hinweisreize. Dies zeigte sich nicht nur unabhängig von der konditionierenden offline-rTMS, sondern auch unabhängig von der verwendeten online-Stimulation.

Ein Anstieg der Fehlerrate fand sich, wenn auf einen Durchgang mit validem Hinweisreiz ein invalider folgte gegenüber einer Folge von invaliden Hinweisreizen. Die genaue Ursache für die abweichende Einflussnahme des Rezenzeffektes auf Reaktionszeit und Fehlerrate bleibt zunächst unklar, vermag jedoch mit der bereits angesprochenen unterschiedlichen neuronalen Verarbeitung dieser zusammenhängen. Bei der Analyse des Rezenzeffektes und der Fehlerrate konnte jedoch erneut ein Trend für einen online-Läsionseffekt im Falle einer Stimulation über dem SMG gegenüber der sham-Stimulation nachgewiesen werden, der zu einer signifikanten Erhöhung der Fehlerrate führte. Ein online-Läsionseffekt bezüglich der Reaktionszeiten konnte wiederum nicht nachgewiesen werden.

4.2. Effekte der kombinierten offline-online-rTMS bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz

Die vorliegende Studie bestätigt und erweitert vorangehende TMS-Studien zur Rolle des PMd und SMG bei der visuomotorischen Handlungsauswahl (Rushworth et al., 2001a; Ward et al., 2010; Iacoboni et al., 1998; Schumacher und D'Esposito, 2002; Dassonville et al., 2001).

Sie zeigt in Anlehnung an Ward et al. (2010), dass der rPMd und der SMG bei der Bearbeitung von Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz durch eine dynamische Interaktion verbunden sind. So entstand nur dann eine signifikante Reaktionszeitverlängerung, wenn auf die offline-Stimulation über dem rPMd die online-rTMS über dem linken SMG erfolgte. Da sich die Reaktionszeitverlängerung im Falle einer offline-Stimulation über dem Vertex nicht bestätigte, kann geschlussfolgert werden, dass der SMG durch die offline-rTMS über dem rPMd empfänglicher für den TMS-induzierten „Läsionseffekt“ wurde.

Ward et al. (2010) belegten mittels fMRT, dass ein inhibierendes 1 Hz offline-rTMS-Protokoll über dem linken rPMd zu einer Verstärkung der Konnektivität mit der linken SMG-Region führte, wenn die Ausführung einer motorischen Handlungsauswahl aktualisiert werden musste (invalide Durchgänge). Die vorliegende Studie erweitert die Ergebnisse von Ward et al. durch Ergänzung einer online-rTMS über dem SMG. Eine alleinige offline-Stimulation über dem PMd bei der Bearbeitung invalider Durchgänge führte auch bei Ward et al. zu keinem Anstieg der Reaktionszeiten, jedoch zu einer signifikanten Reduktion der Fehlerrate. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse im Sinne eines intrahemisphärischen

Netzwerkes, welches bei Funktionsstörung des rPMd den SMG zu einer effizienteren Handlungsauswahl befähigt. Auch sollte beachtet werden, dass die Applikation einer 1 Hz rTMS neben dem lokalen Stimulationseffekt zu einer Änderung der Konnektivität führen kann. Ward et al. schlossen hinsichtlich ihrer Ergebnisse die Annahme einer kompensatorischen Funktion aktivierter Kortexareale aus, vielmehr sprach die erhobene signifikante Fehlerreduktion für eine effizientere Befähigung frontoparietaler Kortexareale zur Handlungsauswahl. Eine Reduktion der Fehlerrate in invaliden Durchgängen fand sich in der aktuellen Studie nicht. Dies könnte zum einen daran liegen, dass der experimentelle Kontext unterschiedlich war. In der Studie von Ward et al. (2010) wurde die Aufgabe in liegender Position während einer kontinuierlichen funktionellen Magnetresonanztomographie-Messung ohne den Einfluss einer störenden online-rTMS durchgeführt. Dagegen wurde in der vorliegenden Untersuchung die Aufgabe im Sitzen in einem Labor durchgeführt und in jedem Durchgang eine online-rTMS appliziert. Ein wesentlicher Unterschied betrifft die Anweisungen, die den Probanden gegeben wurden: In der vorliegenden Studie wurden die Probanden instruiert möglichst zügig zu antworten. Möglicherweise führte dies dazu, dass eine andere Strategie zur Aufgabenbearbeitung als bei Ward et al. (2010) eingesetzt wurde. Insgesamt sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie für eine kompensatorische Funktionsübernahme des SMG nach inhibierendem 1 Hz-Protokoll über dem rPMd, bzw. des rPMd nach online-rTMS über dem SMG. Nur bei kombinierter offline-online-Stimulation kam es zu einem „Knock-out-Effekt“ des gesamten Netzwerkes und resultierender Reaktionszeitzunahme. O`Shea et al. (2007) fanden ebenfalls eine kompensatorische Funktionsübernahme nach 1 Hz TMS über dem linken PMd durch den rechten PMd bei der Ausführung einer motorischen Handlungsauswahl. So zeigte eine Doppelpuls-TMS über dem rechten PMd keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten der Probanden. Ging dieser jedoch eine 1 Hz TMS über dem für die Handlungsauswahl kritischen linken PMd voraus, so fanden sich signifikant längere Reaktionszeiten. Der rechte PMd scheint somit entscheidend an der Handlungsauswahl beteiligt zu sein, wenn der linke PMd durch Faktoren wie TMS beeinträchtigt wird. In Analogie zum rechten PMd spricht die vorliegende Studie dem linken SMG eine entscheidende Rolle bei der Aktualisierung einer ortsbasierten Handlungsauswahl zu.

Für eine kompensatorische Aktivität des rechten PMd sprach bei O`Shea et al. zudem eine Reaktionszeitverlängerung nur innerhalb der ersten vier Minuten nach TMS über dem linken PMd. Diese zeitliche Begrenzung der Funktionsinhibition erklären die Autoren durch die schnell einsetzende Reorganisation und Kompensation von aufgabenrelevanten Kortexarealen, hier des rechten PMd. Diese kurzfristig nach TMS auftretende Reaktionszeitverlängerung konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt innerhalb der unterschiedlichen experimentellen

Aufgabenstellung. So umfasste diese bei O`Shea et al. (2007) eine hochkomplexe, nicht-räumliche visuomotorische Reiz-Reaktionsaufgabe, bei deren Lösung der PMd entscheidend involviert ist (Schluter et al., 1998). Bei leichteren Anforderungen und räumlichen Stimuli wie in der vorliegenden Studie vermag die Reaktionszeitverlängerung ausgeblieben sein, bzw. könnte eine raschere Kompensation diese verhindert haben.

Bereits Lee et al. (2003) sowie Rounis et al. (2006) vertraten den Ansatz einer kompensatorischen Funktionsübernahme nach rTMS durch assoziierte Kortexareale. Rounis et al. (2006) nutzten eine identische Aufgabe zur ortsbasierten Handlungsauswahl wie in der vorliegenden Studie, jedoch unter Verwendung anderer Stimulationsparameter (5 Hz offline-rTMS) und unter Einsatz sowohl des rechten als auch des linken Zeigefingers. Analog zu O`Shea et al. (2007) führte offline-rTMS zu einer bis zu zehn-minütigen Reaktionszeitverlängerung. Da es sich bei dieser Studie jedoch um eine Stimulation des rechtshemisphärischen dorsolateralen prefrontalen Kortex (DLPFC) handelte, kann trotz gleicher Aufgabenstellung nicht von einer Reaktionszeitzunahme durch Stimulation über dem linken PMd ausgegangen werden. Vielmehr verdeutlicht die Studie, dass neben dem rechten DLPFC weitere rechtshemisphärische Kortexareale für die neuronale Verarbeitung von Bedeutung sind. Mittels fMRT wiesen Rounis et al. (2006) nach offline-rTMS über dem rechten DLPFC aufgabenabhängig, d.h. nur invalide Durchgänge betreffend, eine Aktivitätsänderung des ventrolateralen prefrontalen Kortex (VLPFC) sowie Intraparietalen Sulcus (IPS) nach.

Studien zur Funktion des linken parietalen Kortex bestätigten nach 1 Hz-rTMS eine interhemisphärische Kompensation durch rechts-parietale Kortexareale (Sack et al., 2005). Die vorliegende Untersuchung konnte analoge Ergebnisse für die Funktion des linken PMd und SMG bei der Bearbeitung einer ortsbasierten Handlungsauswahl nachweisen. Aufbauend auf den Daten der fMRT-Aktivierungsstudie von Ward et al. (2010) beschränkte sich die vorliegende Studie auf die Charakterisierung der Konnektivität des linkshemisphärischen PMd und SMG. Die Funktion von Konnektivitäten zu ergänzenden rechtshemisphärischen Kortexarealen bei der Bearbeitung von Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz vermag Aufgabe weiterer Studien sein. Mögliche funktionsrelevante Areale könnten z.B. der anteriore superiore temporale Gyrus, der superiore parietale Kortex, der inferiore parietale Kortex und der occipitale Kortex sein (Ward et al., 2010). Eine Aktivierung des rechtsseitigen (Nobre et al., 1997), aber auch des linksseitigen (Dassonville et al., 2001) superioren temporalen Gyrus konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden. Dassonville et al. schrieben dem superioren temporalen Gyrus dabei eine Funktion bei der Verarbeitung semantischer Prozesse von Schrift zu.

Eine PET-Studie zur sensomotorischen Integration räumlicher Kompatibilität wies jedoch bereits eine Lateralisierung der aktivierten Kortexareale in die linke Hemisphäre nach (Iacoboni et al., 1998). Rushworth et al. (2001a) bestätigten in ihrer Studie zur Funktion des parietalen Kortex mittels zweier Aufgabendesigns, dass bei der Verarbeitung einer visuomotorischen Handlungsauswahl vor allem die linke Hemisphäre involviert ist („motor attention“). Rechtsparietalen Kortexarealen, wie dem Gyrus angularis (ANG), dem posterioren intraparietalen Sulcus und dem superioren temporalen Sulcus, wird hingegen eine Funktion in der räumlichen Aufmerksamkeitslenkung zugeschrieben („orienting attention“) (Gitelman et al., 1999). So überwiegen bei Patienten mit linksseitigen parietalen Läsionen motorische Defizite gegenüber räumlichen Defiziten bei rechtshemisphärischen Läsionen (Perenin und Vighetto, 1988).

Rushworth et al. (2001a) untersuchten den Einfluss einer online-rTMS auf die Funktion des SMG bei einer motorischen Handlungsauswahl. Die Autoren wiesen signifikant längere Reaktionszeiten während online-rTMS über dem linken SMG bei der Bearbeitung invalider Stimuli nach. In der vorliegenden Studie wurde ein vergleichbares online-rTMS Protokoll über dem linken SMG verwendet. Zwar ließ sich eine Reaktionszeitverlängerung nicht bestätigen, jedoch zeigte sich unabhängig von der konditionierenden offline-rTMS eine signifikant erhöhte Fehlerrate im Rahmen der online-rTMS über dem SMG. Da die experimentelle Aufgabe von Rushworth et al. (2001a) ein deutlich höheres Anforderungsniveau an die motorische Handlungsauswahl stellte, kann geschlussfolgert werden, dass die Funktionsinhibition des SMG in der vorliegenden Studie durch eine intrahemisphärische Interaktion mit dem PMd kompensiert werden konnte. Dennoch wurde die Leistung des Probanden durch den online-Läsionseffekt beeinflusst, was sich in einer erhöhten Fehlerrate zeigte.

4.3. Effekte der kombinierten offline-online-rTMS bei Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz der Kontrollexperimente

Der ventrale prämotorische Kortex (PMv) ist zusammen mit dem AIP und dem primären Motorkortex (M1) eine Schlüsselregion für die sensomotorische Kontrolle des Greifens mit der Hand in Abhängigkeit von z.B. Größe und Gewicht eines Objektes (Davare et al., 2010). Des Weiteren besteht seine Funktion in einem Lenken der Extremitäten und des Kopfes in Relation zu den Objekten im Raum (Graziano und Gross, 1998). Im Gegensatz zum PMd

gibt es keine Hinweise für eine Funktion bei der Aktualisierung einer ortsbasierten Handlungsauswahl. Dementsprechend entfiel die signifikante Reaktionszeitverlängerung durch Interaktion von offline- und online-rTMS im Falle von Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz, wie im Hauptexperiment beschrieben. Bereits durch Einführung der Kontrollbedingung mit offline-Stimulation über dem Vertex konnte der rPMd als aufgabenspezifisches Kortexareal bestimmt werden. Da auch durch Stimulation über dem PMv keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen bezüglich der Reaktionszeiten nachgewiesen werden konnten, scheinen die Effekte hoch spezifisch für den PMd zu sein.

Hinsichtlich der Fehlerrate fanden sich vergleichbare Ergebnisse zwischen Haupt- und Kontrollexperiment. Wie dort beschrieben, scheint der online-Läsionseffekt eine getrennte Betrachtung von Reaktionszeiten und Fehlerrate erforderlich zu machen.

4.4. Optimierung zukünftiger Studien

Trotz Berücksichtigung TMS-induzierter auditorischer Stimuli durch Einführung einer sham-Stimulation (vgl. 2.3.2.) zeigten sich unspezifische Stimulationseffekte in Form des „Intersensory facilitation effects“. Die zur Kontrolle eingesetzte zweite Spule wurde in einem rechten Winkel zur Stimulationspule positioniert, wodurch in randomisierter Weise die taktile Komponente der rTMS entfiel, welche bei den Probanden beschleunigte Reaktionszeiten induzierte. Alternativ besteht zum einen die Möglichkeit, die sham-Stimulation über einem Kortexareal durchzuführen, welches nicht im Zusammenhang mit dem motorischen System steht. Zum anderen bietet eine sham-Stimulation über einem Kortexareal innerhalb des motorischen Systems die Möglichkeit der Überprüfung der Spezifität des Ortes bezüglich der auszuführenden Aufgabe. Gegenüber der in der vorliegenden Studie verwendeten sham-Stimulation besteht hierbei jedoch die Möglichkeit einer ungewollten Beeinflussung aufgabenrelevanter Kortexareale (Ward et al., 2010). In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung der örtlichen Spezifität des Ortes bezüglich der auszuführenden Aufgabe durch Einführung zweier Kontrollexperimente mit Stimulation über dem PMv.

4.5. Ausblick

Die vorliegende Studie beschränkte sich auf die Untersuchung des linkshemisphärischen Netzwerkes zur Aktualisierung einer motorischen Handlungsauswahl. Dagegen fokussierten

andere Studien auf interhemisphärische Kompensation im dorsalen prämotorischen Kortex (O'Shea et al., 2007) oder parietalen Kortex (Sack et al., 2005). Ein unilaterales inhibierendes 1 Hz Protokoll zeigte in beiden Fällen auf Grund einer kompensatorischen Reorganisation der kontralateralen Hemisphäre keine bzw. nur eine kurz andauernde Beeinträchtigung der Leistung der Probanden. Im Falle einer bilateralen Stimulation hingegen kam es durch eine TMS-induzierte „Läsion“ des interhemisphärischen Netzwerkes zu signifikanten Leistungseinschränkungen der Probanden.

Zur Untersuchung von interhemisphärischen Kompensationsmöglichkeiten zwischen dem linken rPMd und rechten SMG im Sinne eines Netzwerkes würde sich ergänzend ein rTMS-Protokoll mit unilateraler und bilateraler Stimulation anbieten. Die Stimulation könnte analog zur vorliegenden Studie als offline-online-Paradigma erfolgen („condition-and-perturb“ approach), mit offline-Stimulation über dem **linkshemisphärischen rPMd** und **online-Stimulation über dem rechtshemisphärischen SMG**. Hier könnten die inter- und intrahemisphärischen Kompensationsprozesse ausreichen, um eine Beeinträchtigung der Aufgabenausführung auch bei kombinierter offline-online-rTMS zu verhindern. Basierend auf den Ergebnissen bisheriger Studien (O'Shea et al., 2007; Sack et al., 2005) erscheint es jedoch möglich, dass eine **bilaterale „gleichzeitige“ online-Stimulation des linken rPMd und rechten SMG** zu einer TMS-induzierten „Läsion“ des Netzwerkes mit Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Probanden führen.

Bei der Stimulation des rechtshemisphärischen PMd konnte in der Studie von O'Shea et al. (2007) keine Leistungseinschränkung der Probanden nachgewiesen werden, analog hierzu wird dem linkshemisphärischen PMd eine dominante Rolle bei der Handlungsauswahl zugesprochen (vgl. 1.1.). Kompensatorische Aktivität bzw. eine Sensibilisierung des linkshemisphärischen **SMG gegenüber einer online-rTMS nach offline-rTMS des rechten PMd** erscheint daher unwahrscheinlich.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Verhaltensstudie untersucht den Einfluss einer kombinierten offline-online rTMS auf das prämotorisch-parietale Handlungs-Auswahl-Netzwerk. An 20 gesunden Probanden wurde untersucht, welche Funktion der dorsale Anteil des linken dorsalen Prämotorkortex (rPMd) sowie der linke Gyrus supramarginalis (SMG) bei der ortsbasierten visuomotorischen Handlungsauswahl ausüben, speziell, wenn eine ursprünglich bereits vorbereitete motorische Antwort bei invalidem Hinweisreiz annulliert werden muss und eine neue Handlungsauswahl erforderlich ist.

Das verwendete Protokoll beinhaltete in randomisierter Weise eine 30-minütige 1 Hz offline-rTMS über dem linken rPMd bzw. im Falle der Kontrollbedingung über dem Vertex. Es folgte die Durchführung einer Reaktionszeit-Aufgabe, bei der dem Probanden zunächst auf einem Bildschirm ein örtlicher Hinweisreiz in Form eines Pfeils (<+< oder >+>) präsentiert wurde. Der Hinweisreiz zeigte in 75% der Fälle die korrekte Position des Zielreizes an (valide). Der Proband wurde instruiert, nach dem Aufblenden des Zielreizes (0+ oder +0) mit einem kongruenten Fingerdruck (rechter Zeigefinger für die Position des Kreises links des Fixationskreuzes, rechter Mittelfinger für die Position rechts des Fixationskreuzes) zu reagieren. Während der Aufgabe erfolgte die Applikation einer 10 Hz online-rTMS über dem linken SMG, bzw. eine „sham“-Stimulation (Placebo-Bedingung) zur Kontrolle. Mittels zweier Kontrollexperimente wurde die örtliche Spezifität der gefundenen Ergebnisse durch Stimulation über dem ventralen Prämotorkortex (PMv) überprüft.

Online-rTMS über dem linken SMG führte unabhängig von der Art der offline-Stimulation im Gegensatz zur sham-Stimulation zu signifikant kürzeren Reaktionszeiten bei der Bearbeitung von Durchgängen mit validem Hinweisreiz (Übereinstimmung von Hinweis- und Zielreiz). Auch für Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz konnte ein Trend für schnellere Reaktionszeiten nachgewiesen werden, wenn es sich bei der offline-Stimulation um die Kontrollstimulation über dem Vertex handelte. Diese unspezifische Fazilitierung (Hershenson, 1962) wurde im Falle einer konditionierenden offline-Stimulation über dem PMd mit nachfolgender online-Stimulation über dem SMG jedoch aufgehoben und in einen Läsionseffekt umgekehrt, mit resultierenden signifikant verzögerten Reaktionszeiten. Ergänzend wurde die Berechnung des Validitätseffektes (der Reaktionszeitdifferenz zwischen invaliden und validen Durchgängen) signifikant.

Im Gegensatz zu den unveränderten Reaktionszeiten führte die online-rTMS des SMG zu einem signifikanten Anstieg der Fehlerrate in Durchgängen mit invalidem Hinweisreiz

unabhängig von der konditionierenden offline-rTMS. Somit führte die alleinige online-rTMS des SMG zu einer signifikanten Beeinträchtigung der korrekten Handlungsauswahl ohne die Geschwindigkeit der Handlungsinitiierung zu beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit erweitert somit vorherige Verhaltens- und fMRT-Studien zur Funktion des PMd und SMG (Rushworth et al., 2001a; O`Shea et al., 2007; Ward et al., 2010) und belegt eine dynamische Interaktion beider Kortexareale als Teile eines intrahemisphärischen Netzwerkes. In Hinblick auf die Reaktionszeiten konnte gezeigt werden, dass die TMS-induzierte „Läsion“ einer einzelnen Region durch die andere nicht-läsionierte Region kompensiert werden kann, wohingegen eine kombinierte TMS-induzierte „Läsion“ beider Areale nicht mehr ausgeglichen werden kann.

6. Anhang

6.1. Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

AIP	Anteriorer inferiorer parietaler Kortex
AMT	Kortikale motorische Reizschwelle bei Voraktivierung (engl. active motor threshold)
cm	Zentimeter
CMA	Cinguläres motorisches Areal
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EMG	Elektromyogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure (eng. gamma-aminobutyric acid)
Hz	Hertz
mm	Milimeter
μ s	Mikrosekunden
μ V	Mikrovolt
M1	Primärmotorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MNI	Montréal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMd	Dorsaler Prämotorkortex
PMv	Ventraler prämotorischer Kortex
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
RMT	Ruhemotorschwelle (engl. resting motor threshold)
rPMd	Rostraler Anteil des dorsalen Prämotorkortex
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SEM	Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).
SMA	Supplementär motorisches Areal (engl. supplementary motor area)
SMG	Gyrus supramarginalis
TE	Echozeit (engl. echo time)
TR	Repetitionszeit (engl. repetition time)

6.2. Verzeichnis verwendeter Abbildungen

Abbildung 1. **Faraday'sches Gesetz**

U_{ind} = induzierte elektrische Spannung, E_{ind} = induzierte elektrische Feldstärke

n = Windungszahl der Spule, Φ = magnetischer Fluss

Abbildung 2. **Entstehung eines motorisch evozierten Potentials (MEP) durch Einzelreiz-TMS (aus Siebner und Ziemann (2007)).**

A: Darstellung des Stimulationsartefakts und der deszendierenden Erregungswellen in den kortikospinalen Neuronen.

B: Darstellung der Summation der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSPs) bis zur Auslösung eines Aktionspotentials (AP) in den spinalen Motoneuronen.

C: Über periphere Neurone fortgeleitete Aktionspotentiale summieren sich am Zielmuskel zu einem MEP.

Abbildung 3. **Zweifachwahl-Reaktionszeit-Aufgabe (two-choice reaction time task).** Ein Hinweisreiz in Form von Pfeilen (<+< oder >+>) deutet auf die rechte, bzw. linke Lokalisation eines folgenden Zielreizes (0+ oder +0) hin. Der Proband wird aufgefordert, mit einem kongruenten Tastendruck (links oder rechts) auf den Zielreiz zu antworten. Valide= Übereinstimmung von Hinweis- und Zielreiz; invalide= Hinweis- und Zielreiz stimmen nicht überein.

Abbildung 4. **Darstellung der optimalen Spulenausrichtung mit Hilfe der Entry-Target-Navigation des Localite TMS-Navigators.**

Abbildung 5. **Darstellung der Device-Navigation des Localite-TMS-Navigators.** Mit Hilfe eines Device-Markers kann die optimale Spulenposition gespeichert und während der experimentellen Aufgabe kontrolliert werden.

Abbildung 6. **Darstellung der Kontrollbedingung mit Stimulation über dem Vertex.**

Der Proband reagierte mit einem kongruenten Tastendruck (rechter Zeigefinger: links; rechter Mittelfinger: rechts) auf einen visuellen Zielreiz, der auf einem Bildschirm präsentiert wurde.

Abbildung 7. **Schematische Beschreibung des experimentellen Designs.**

Nach dem Training erfolgte eine 1Hz offline-rTMS über dem rostralen Anteil des linken dorsalen Prämotorkortex (rPMd) bzw. Vertex im Falle der Kontrollbedingung. Es schloss sich die 10 Hz online-rTMS über dem linken Gyrus supramarginalis (SMG) an. Für die ineffektive online Stimulation wurde zweite TMS Spule im Winkel von 90° über der Stimulationsspule angebracht (vgl. Text für nähere Details). RMT= Ruhemotorschwelle (engl. resting motor threshold).

Abbildung 8. **Darstellung des Einsetzens der online-rTMS im zeitlichen Zusammenhang mit dem Hinweis- und Zielreiz.** Die roten Pfeile symbolisieren den Beginn der hochfrequenten 10 Hz online-rTMS-Serie von vier Stimuli (engl. bursts) 20 ms nach Erscheinen des Zielreizes. S1= Hinweisreiz (links: „<+<“ oder rechts: „>+>“), S2= Zielreiz (links: „O+“ oder rechts: „+O“).

Abbildung 9. **Darstellung der vier möglichen Kombinationen von Hinweis- und Zielreiz sowie deren Häufigkeitsverteilung.** Ein Hinweisreiz in Form von Pfeilen deutet auf die rechte („>+>“), bzw. linke („<+<“) Lokalisation eines folgenden Zielreizes (links: „O+“ oder rechts: „+O“) hin. Valide= Übereinstimmung von Hinweis- und Zielreiz; invalide= Hinweis- und Zielreiz stimmen nicht überein.

Abbildung 10. **Veranschaulichung der motorischen Antwort durch den Probanden.** CR= Correct right (korrekt rechts); CL= Correct left (korrekt links); IR= Incorrect right (inkorrekt rechts); IL= Incorrect left (inkorrekt links).

Abbildung 11. **Verdeutlichung der Spulenanordnung während der online-rTMS über dem linken SMG.** Die effektive Stimulation erfolgte in randomisierter Weise in 50% der Fälle, zur Kontrolle des „Intersensory facilitation effects“ erfolgte in den restlichen Durchgängen die Sham-Stimulation.

Abbildung 12. **Darstellung der vier möglichen experimentellen Bedingungen.** Offline-rTMS erfolgte über dem linken rPMd bzw. in der Kontrollbedingung über dem Vertex. Online-rTMS erfolgte in randomisierter Weise über dem linken SMG, bzw. als sham-Stimulation.

Abbildung 13. **Darstellung des Einflusses des rTMS-Protokolls auf die Reaktionszeiten (A) und Fehlerrate (B) bei validem Hinweisreiz.**

Die aufgetragenen Säulen repräsentieren die mittleren Reaktionszeiten in Millisekunden (ms; links) bzw. die Fehlerrate in Prozent (rechts) in Abhängigkeit von dem rTMS-Protokoll. Auf

der x-Achse sind die vier möglichen Kombinationen der offline-online-Stimulation aufgeführt. Die beiden linken Säulen beziehen sich dabei jeweils auf die Kontrollbedingung mit der offline-Stimulation über dem Vertex, die beiden rechten Säulen geben die Ergebnisse für die Stimulation über dem linken rPMd wieder. Ein roter Balken zeigt an, dass die sham-Bedingung stattfand, ein blauer Balken signalisiert, dass die reale Bedingung mit online Stimulation über dem linken SMG durchgeführt wurde. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 14. **Darstellung des Einflusses des rTMS-Protokolls auf die Reaktionszeiten (A) und Fehlerrate (B) bei invalidem Hinweisreiz.** Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 15. **Darstellung des Einflusses des rTMS-Protokolls auf den Validitätseffekt. (A: Reaktionszeit; B: Fehlerrate)**

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. Bei den Werten handelt es sich jedoch um Differenzen von Reaktionszeiten und Fehlerrate. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 16. **Darstellung des Einflusses des Rezenzeffektes auf die Reaktionszeiten bei Durchgängen mit validem und invalidem Hinweisreiz sowie bei der Betrachtung des Validitätseffektes.**

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 17. **Darstellung des Einflusses des Rezenzeffektes auf die Fehlerrate bei Durchgängen mit validem und invaliden Hinweisreiz sowie bei der Betrachtung des Validitätseffektes.** Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie bei Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 18. **Darstellung der Ergebnisse für Durchgänge mit validem Hinweisreiz des Kontrollexperiments mit offline-Stimulation über dem linken PMv.**

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 19. Darstellung der Ergebnisse für Durchgänge mit invalidem Hinweisreiz des Kontrollexperiments mit offline-Stimulation über dem linken PMv.

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 20. Darstellung der Ergebnisse für den Validitätseffekt des Kontrollexperiments mit offline-Stimulation über dem linken PMv.

Die Balkenverteilung entspricht der gleichen wie in Abbildung 13 beschrieben. Bei den Werten handelt es sich jedoch um Differenzen von Reaktionszeiten und Fehlerrate. SEM= Standardschätzfehler des Mittelwertes (engl: standard error of the mean).

Abbildung 21. Veranschaulichung des intrahemisphärischen Netzwerkes und dessen Inhibition durch eine kombinierte offline-online-rTMS bei der Bearbeitung invalider Durchgänge. Eine alleinige TMS-induzierte „Läsion“ des rPMd kann durch den ipsilateralen SMG kompensiert werden, der dadurch eine stärkere „Wichtung“ während der Aufgabe erhält (links) und andersrum (Mitte). Bei kombinierter „Läsionierung“ beider Areale ist keine Kompensation mehr möglich (rechts), was sich in verlängerten Reaktionszeiten zeigt.

6.3. Referenzen

Amiez C, Kostopoulus P, Champod AS, Petrides M (2006). "Local morphology predicts functional organization of the dorsal premotor region in the human brain". J. Neurosci **26**(10): 2724-2731.

Barker, A. T., Garnham, C.W., Freeston, I.L. (1991). "Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **43**: 227-37.

Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-7.

Cavina-Pratesi C, Valyear KF, Culham JC, Kohler S, Obhi SS, Marzi CA, Goodale MA (2006)

“Dissociating arbitrary stimulus-response mapping from movement planning during preparatory period: evidence from event related functional magnetic resonance imaging”. *J Neurosci* **26**(10): 2704-2713.

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., Cohen, L.G. (1997). "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation." *Neurology* **48**(5): 1398-403.

Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A (2006) "The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging"? *Neuropsychologia* **44**(13):2668-2684.

Dassonville, P., Lewis, S.M., Zhu, X.H., Ugurbil, K., Kim, S.G., Ashe, J. (2001). "The effect of stimulus-response compatibility on cortical motor activation." *Neuroimage* **13**(1): 1-14.

Davare, M., Rothwell, J.C., Lemon, R.N. (2010). "Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp." *Curr Biol* **20**(2): 176-81.

Debowy, D. J., Ghosh, S., Ro, J. Y., & Gardner, E. P. (2001). "Comparison of neuronal firing rates in somatosensory and posterior parietal cortex during prehension". *Experimental Brain Research*, **137**(3–4), 269–291.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P.A., Rothwell, J.C. (2002). "Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape." *Clin Neurophysiol* **113**(1): 114-9.

Dwork, A.J., Arango, V., Underwood, M., Ilievski, B., Rosoklija, G., Sackeim, H.A., Lisanby, S.H. (2004). "Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy." *Am J Psychiatry* **161**(3): 576-8.

Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., Miller, S. (1997). "Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey." *Brain* **120** (Pt 5): 839-53.

Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J., Chen, R., Kulkarni, J. (2002). "Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability." *Clin Neurophysiol* **113**(7): 1136-41.

George, M.S., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A. (1999). "Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry." *Arch Gen Psychiatry* **56**(4): 300-11.

Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., LaBar, K.S., Kim, Y.H., Meyer, J.R., Mesulam, M. (1999). "A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls." *Brain* **122** (Pt 6): 1093-106.

Graziano, M.S. and C.G. Gross (1998). "Spatial maps for the control of movement." *Curr Opin Neurobiol* **8**(2): 195-201.

Hartwigsen, G., Bergmann, T.O., Woerbel, S., Granert, O., Siebner, H.R. (2008). "Conditioning left dorsal premotor cortex with low-frequency rTMS can sensitize the supramarginal gyrus to the disruptive effect of high-frequency online rTMS." *Brain Stimulation* **1**(3): 279-280 (supplement).

Hartwigsen, G., Kassuba, T., Siebner, H.R. (2009a). „Combining transcranial magnetic stimulation with (f)MRI". In S. Ulmer & O. Jansen (Eds.), *fMRI: Basics and clinical applications* (pp. 155-167). Springer, Heidelberg

Hartwigsen, G., Woerbel, S., Granert, O., Siebner, H.R. (2009b). "Enhancing the disruptive effect of "online" TMS targeting left supramarginal gyrus by 1 Hz "offline" conditioning of left dorsal premotor cortex." *NeuroImage* **47** (suppl.1).

Hershenson, M. (1962). "Reaction time as a measure of intersensory facilitation." *J Exp Psychol* **63**: 289-93.

Iacoboni, M., Woods, R.P., Mazziotta, J.C. (1998). "Bimodal (auditory and visual) left frontoparietal circuitry for sensorimotor integration and sensorimotor learning." *Brain* **121** (Pt 11): 2135-43.

Jahanshahi, M., Ridding, M.C., Limousin, P., Profice, P., Fogel, W., Dressler, D., Fuller, R., Brown, R.G., Brown, P., Rothwell, J.C. (1997). "Rapid rate transcranial magnetic stimulation-a safety study." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **105**(6): 422-9.

Jahanshahi, M. and J. Rothwell (2000). "Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field." *Exp Brain Res* **131**(1): 1-9.

Johansen-Berg, H., Rushworth, M.F., Bogdanovic, M.D., Kischka, U., Wimalaratna, S., Matthews, P.M. (2002). "The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke." *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**(22): 14518-23.

Koski, L., Molnar-Szakacs, I., Iacoboni, M. (2004). "Exploring the contributions of premotor and parietal cortex to spatial compatibility using image-guided TMS." *Neuroimage* **24**(2): 296-305.

Kurata K, Tsuji T, Naraki S, Seino M, Abe Y (2000). „Activation of the dorsal premotor cortex and pre-supplementary motor area of humans during an auditory conditional motor task". *J Neurophysiol* **84**(3): 1667-1672.

Lang, N., Harms, J., Weyh, T., Lemon, R.N., Paulus, W., Rothwell, J.C., Siebner, H.R. (2006). "Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability." *Clin Neurophysiol* **117**(10): 2292-301.

Lee, L., Siebner, H.R., Rowe, J.B., Rizzo, V., Rothwell, J.C., Frackowiak, R.S., Friston, K.J. (2003). "Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation." *J Neurosci* **23**(12): 5308-18.

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000). "Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation." *Clin Neurophysiol* **111**(5): 800-5.

Magistris, M.R., Rosler, K.M., Truffert, A., Landis, T., Hess, C.W. (1999). "A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique." *Brain* **122** (Pt 2): 265-79.

Matthews, P.B. (1999). "The effect of firing on the excitability of a model motoneurone and its implications for cortical stimulation." *J Physiol* **518** (Pt 3): 867-82.

- Mochizuki, H., Franca, M., Huang, Y.Z., Rothwell, J.C. (2005). "The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation." *Exp Brain Res* **167**(3): 414-21.
- Nobre, A.C., Sebestyen, G.N., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Frackowiak, R.S., Frith, C.D. (1997). "Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography." *Brain* **120** (Pt 3): 515-33.
- O'Shea, J., Johansen-Berg, H., Trief, D., Gobel, S., Rushworth, M.F. (2007). "Functionally specific reorganization in human premotor cortex." *Neuron* **54**(3): 479-90.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., Hallett, M. (1994). "Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex." *Brain* **117** (Pt 4): 847-58.
- Peinemann, A., Reimer, B., Loer, C., Quartarone, A., Munchau, A., Conrad, B., Siebner, H.R. (2004). "Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex." *Clin Neurophysiol* **115**(7): 1519-26.
- Perenin, M.T. and A. Vighetto (1988). "Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects." *Brain* **111**(Pt 3): 643-74.
- Picard N, Strick PL (2001). "Imaging the premotor areas". *Curr Opin Neurobiol* **11**(6) 663-672.
- Posner, M.I. (1980). "Orienting of attention." *Q J Exp Psychol* **32**(1): 3-25.
- Post, A., Muller, M.B., Engelmann, M., Keck, M.E. (1999). "Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo." *Eur J Neurosci* **11**(9): 3247-54.
- Proctor, R.W. and K.P. Vu (2010). "Stimulus-response compatibility for mixed mappings and tasks with unique responses." *Q J Exp Psychol (Colchester)* **63**(2): 320-40.
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant'angelo, A., Battaglia, F., Messina, C., Siebner, H.R., Girlanda, P. (2005). "Distinct changes in cortical and spinal excitability

following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex." *Exp Brain Res* **161**(1): 114-24.

Rothwell, J.C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., Paulus, W. (1999). "Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **52**: 97-103.

Rounis, E., Stephan, K.E., Lee, L., Siebner, H.R., Pesenti, A., Friston, K.J., Rothwell, J.C., Frackowiak, R.S. (2006). "Acute changes in frontoparietal activity after repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in a cued reaction time task." *J Neurosci* **26**(38): 9629-38.

Rushworth, M.F., Ellison, A., Walsh, V. (2001a). "Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention." *Nat Neurosci* **4**(6): 656-61.

Rushworth, M.F., Krams, M., Passingham, R.E. (2001b). "The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain." *J Cogn Neurosci* **13**(5): 698-710.

Sack, A.T., Camprodon, J.A., Pascual-Leone, A., Goebel, R (2005). "The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery." *Science* **308**(5722): 702-4.

Schluter, N.D., Rushworth, M.F., Passingham, R.E., Mills, K.R. (1998). "Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation." *Brain* **121** (Pt 5): 785-99.

Schumacher, E. H. and M. D'Esposito (2002). "Neural implementation of response selection in humans as revealed by localized effects of stimulus-response compatibility on brain activation." *Hum Brain Mapp* **17**(3): 193-201.

Siebner, H.R., Hartwigsen G., Kassuba T., Rothwell J.C. (2009). ""How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition."" *ScienceDirect-Cortex* **45**(9): 1035-1042.

Siebner, H.R. and J. Rothwell (2003). "Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity." *Exp Brain Res* **148**(1): 1-16.

Siebner, H.R. und U. Ziemann (2007). „Das TMS-Buch“. Springer, Heidelberg

Stoffels, E.J. (1996). "Uncertainty and processing routes in the selection of a response: an S-R compatibility study." *Acta Psychol (Amst)* **94**(2): 227-52.

Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., Rothwell, J.C. (2001). "Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses?" *Clin Neurophysiol* **112**(11): 2138-45.

Tunik, E., Rice, N. J., Hamilton, A., Grafton, S.T. (2007). "Beyond grasping: representation of action in human anterior intraparietal sulcus." *Neuroimage* **36 Suppl 2**: T77-86.

Van Eimeren, T, Wolbers T, Munchau A, Buchel C, Weiller C, Siebner HR (2005). „Implementation of visuospatial cues in response selection." *Neuroimage* **29**(1): 286-294.

Walsh, V. and A. Cowey (2000). "Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience." *Nat Rev Neurosci* **1**(1): 73-9.

Ward, N.S., Bestmann, S., Hartwigsen, G., Weiss, M., Christensen, L., Frackowiak, R., Rothwell, J.C. & Siebner, H.R. (2010). „Low-frequency transcranial magnetic stimulation of left dorsal premotor cortex improves the dynamic control of visuospatially cued actions." *J Neurosci*. 2010 Jul 7;**30**(27):9216-23.

Wassermann, E. M. (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, June 5-7, 1996." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **108**(1): 1-16.

Zyss, T., Adamek, D., Zieba, A., Vetulani, J., Mamczarz, J., Mika, J. (2000). "Transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive shocks: neuroanatomical investigations in rats." *Psychiatr Pol* **34**(4): 655-75.

6.4. Aufklärungsprotokoll und Einverständniserklärung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN *CAMPUS KIEL*

KLINIK FÜR NEUROLOGIE

Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl

24105 Kiel, den 26. Februar 2012

Niemannsweg 147

Tel. Vermittlung: 0431-597-2681

Direktion: 0431-597-2610

Fax: 0431-597-2712

Aufklärungsprotokoll für Probanden

Titel der Studie: Einsatz der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation zur Charakterisierung „degenerierter“ motorischer und semantischer Repräsentationen im menschlichen Gehirn

Wir laden Sie ein an einer **wissenschaftlichen** Studie der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, teilzunehmen. Die geplanten Untersuchungen sollen an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt werden. Wir möchten Sie bitten, jeweils 24 Stunden vor den Untersuchungen keine Medikamente, die die Funktion des Gehirns beeinflussen können (z.B. Schlafmittel), einzunehmen.

Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen, oder die Teilnahme an der Studie abubrechen. Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos. Vor der Teilnahme an der Studie ist es jedoch notwendig, dass wir prüfen, ob Sie für die Studie geeignet sind.

Beschreibung der Studie: Was ist das Ziel der Studie?

In dieser Studie wollen wir untersuchen, wie das Gehirn den Gewebsuntergang nach Schlaganfall kompensiert hat und welche Gehirnregionen nach dem Schlaganfall die Bewegungssteuerung der Hand und die Sprachfunktion aufrechterhalten. Die Studie ist geplant für Patienten nach einem Schlaganfall des Gehirns. Um die Untersuchungsergebnisse jedoch interpretieren zu können, ist es nötig gesunde Normalpersonen zu untersuchen.

Es gibt Hinweise dafür, dass im Gehirn häufig mehr als eine Gehirnregion eine bestimmte Aufgabe wie z.B. die motorische Steuerung der Hand übernimmt. Wenn nun eine Gehirnregion durch einen Schlaganfall geschädigt wird, können dann die anderen intakten Regionen „einspringen“ und die Funktion bleibt erhalten. Wie nun diese intakten Regionen

den Funktionsverlust der vom Schlaganfall betroffenen Gehirnrinde übernehmen, soll in der geplanten Studie untersucht werden. Dabei beabsichtigten wir mit einem neuartigen Stimulationsverfahren, der **multifokalen transkraniellen Magnet-stimulation**, bis zu vier intakte Gehirnrindenareale zu stimulieren während Sie eine motorische Aufgabe mit der Hand oder eine sprachliche Aufgabe ausführen. Die Areale, die wir stimulieren werden, sind alle an der Steuerung von Bewegungen oder der Kontrolle des Sprechens beteiligt und die Stimulation wird kurzzeitig für wenige hundert Millisekunden die Gehirnfunktion in den stimulierten Arealen stören. Wir erwarten, dass die Magnetstimulation nur dann eine fassbare Funktionsstörung hervorruft, wenn bestimmte Kombinationen von Gehirnarealen gleichzeitig gestört werden und die verbleibenden Areale diese Störung nicht mehr kompensieren können. Wir werden während der Magnetstimulation aufzeichnen, wie gut Sie die Aufgabe durchführen. Falls die Aufgabendurchführung durch die Magnetstimulation gestört wird, wird sich das in einer Verlangsamung oder einer höheren Fehlerzahl zeigen. Diese funktionellen Effekte werden uns wichtige Aufschlüsse geben, wie unterschiedlicher Gehirnregionen zusammenarbeiten und welche Gehirnregionen für die Erholung nach Schlaganfall verantwortlich sind.

Studienplan: Wie läuft die Untersuchung ab?

Wir werden Sie an zwei Tagen untersuchen. **An einem ersten Untersuchungstag** werden wir zunächst Ihre Gehirnaktivität messen, während Sie eine motorische oder eine sprachliche Aufgabe durchführen. Zudem werden wir die motorische Funktion der rechten und linken Hand sowie die Sprachfunktion ausführlich untersuchen. Sie werden aufgefordert eine bestimmte motorische oder sprachliche Aufgabe ausführen z.B. eine Fingerbewegung durchführen oder eine Entscheidung über bestimmte Wörter treffen. Mit der **funktionellen Magnetresonanztomografie** oder der **Elektroencephalografie** („Gehirnströme“) werden wir die regionale „Aktivität“ im Gehirn darstellen, während Sie diese Aufgaben durchführen. Somit können wir erkennen, welche Bereiche des Gehirns an der Ausführung der Aufgabe beteiligt sind. Die Messungen des ersten Untersuchungstages werden je nach Untersuchungsumfang zwei bis drei Stunden dauern.

An einem zweiten Untersuchungstag werden wir einige dieser Gehirnareale mit der **multifokalen transkraniellen Magnetstimulation** stimulieren um die „Aktivität“ in diesen Regionen kurzzeitig zu stören. Dies wird uns zeigen, wie wichtig diese Areale für die Ausführung der Aufgabe sind. Die Messungen des zweiten Untersuchungstages werden circa zwei Stunden dauern.

Welche Messungen sind geplant?

Die bei Ihnen vorgesehenen Messungen sind mit einem Kreuz gekennzeichnet. Alle Verfahren sind schmerzlos, nicht eingreifend und wurden bereits in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt.

☒ **Klinische Untersuchung des motorischen und sprachlichen Systems**

Ein klinisch erfahrener Arzt wird eine standardisierte Testung der motorischen

Handfunktion vornehmen. So werden wir die maximale Griffkraft messen und schauen, ob eine Koordinationsstörung der Hand vorliegt. Desweiteren wird eine standardisierte neuropsychologische Testung der Sprachfunktion durchgeführt werden. Diese Untersuchungen werden circa 30 Minuten in Anspruch nehmen.

☒ **Transkranielle Magnetstimulation (TMS) der motorischen Gehirnrinde**

Diese Stimulation entspricht der weiter unten ausführlich beschriebenen multifokalen transkraniellen Magnetstimulation. Nur wird hier lediglich eine einzelne Gehirnregion, die motorische Gehirnrinde, stimuliert. Die Reizstärke wird so gewählt, dass durch eine überschwellige Aktivierung des motorischen Nervensystems eine Bewegung des gegenseitigen Armes hervorgerufen wird. Die elektrische Aktivität während der Muskelzuckung werden wir mit Oberflächenelektroden, die den Muskeln aufliegen, ableiten. Durch die Aufzeichnung der Muskelantwort nach einer Magnetstimulation lässt sich deshalb die Funktion des motorischen Nervensystems erfassen. Während der Untersuchung werden wir Sie auffordern, bestimmte Handmuskeln zu entspannen oder anzuspannen. Um sicher zu sein, dass wir die Magnetspule immer an der selben Stelle des Kopfes aufsetzen, werden wir die Stelle am Kopf mit einem schwarzen Stift markieren, der abwaschbar ist. Diese Untersuchung dauert circa 45 Minuten.

☐ **Aufzeichnung einer Schriftprobe sowie eine Untersuchung des Greifens**

Wir werden Sie bitten, auf einem Digitalisiertablett zu schreiben. So können wir die Bewegungen der Stiftspitze mit einem Computer aufzeichnen und den Druck, die Geschwindigkeit und die Regelmäßigkeit der Schreibbewegung messen. Wir werden Sie ebenfalls bitten, mit der rechten Hand einen Gegenstand zu greifen oder zu drücken. Wir werden dabei die Handbewegungen und die aufgewendete Greifkraft messen. Diese Untersuchungen werden circa 30 Minuten dauern.

☒ **Magnetresonanztomografie des Gehirns (MRT)**

Mit der Magnetresonanztomografie, einem bildgebenden Schnittbildverfahren, wollen wir die Gehirnaktivität darstellen, die zur Steuerung von Handbewegungen erforderlich ist. Üblicherweise wird der gesamte Körper auf einer Trage in das MRT Gerät geschoben, welches relativ eng und laut ist. Wir werden Sie deshalb bitten einen Gehörschutz zu tragen. Manche Patienten bekommen im MRT-Gerät Platzangst, in einem solchen Fall werden wir die Untersuchung sofort abbrechen. Während wir die Aufnahmen machen, werden wir Sie bitten, in liegender Position eine motorische oder sprachliche Aufgabe durchzuführen z.B. eine Fingerbewegung auszuwählen oder bestimmte Wörter zu erkennen. Dies werden wir vorher mit Ihnen üben. Danach werden wir noch eine strukturelle Aufnahme des Gehirns machen, um die Anatomie des Gehirns zu erfassen. Diese Untersuchung dauert circa 60 Minuten.

☐ **Elektroenzephalografie (EEG)**

Mit der Elektroenzephalografie (EEG) wollen wir die elektrische Aktivität der Gehirnrinde ("Hirnströme") während der Planung und Ausführung von

Fingerbewegungen oder während des Lesens von Wörtern ableiten. Während der elektroenzephalografischen Untersuchung wird eine Haube über den Kopf gezogen, so dass die Elektroden der Haut aufliegen. Diese wird durch leichtes Kratzen auf der Kopfhaut und leitfähiges Gel für die Messung vorbereitet. Wir können so die elektrische Aktivität des Gehirnes messen. Während der Messung werden wir Sie bitten, bestimmte Fingerbewegungen auf Kommando so schnell wie möglich auszuüben. Diese Untersuchung hat keine Nebenwirkungen und wird ca. eine Stunde in Anspruch nehmen. Diese Untersuchung wird circa 90 Minuten dauern.

In Abhängigkeit von diesen Untersuchungsergebnissen, wird dann einige Tage später in einem zweiten Experiment die Untersuchung mit der **multifokalen transkraniellen Magnetstimulation** erfolgen:

☒ Multifokale transkranielle Magnetstimulation (TMS) der Gehirnrinde

Bei der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation werden durch einen magnetischen Impuls, der in einer Stimulationsspule erzeugt wird, bis zu vier Bereiche der Gehirnrinde schmerzlos stimuliert. Bei der **multifokalen transkraniellen Magnetstimulation** werden bis zu vier hochfokale Stimulationsspulen auf Ihren Kopf gehalten. Durch diese Spulen wird für Bruchteile einer Sekunde ein elektrischer Strom geleitet. Dieser Strom verursacht ein Magnetfeld, welches schmerzlos durch den intakten Schädel hindurch (= transkraniell) die Gehirnrinde erregt. Wir werden entweder einen Einzelpuls oder eine kurze Reizserie aus drei Pulsen über einem, zwei, drei oder vier Gehirnrindenarealen verabreichen, während Sie eine Aufgabe durchführen.

Die Stimulation verursacht neben der Stimulation des Gehirns, ein leichtes Zucken der Schläfenmuskeln und ein klickendes Geräusch am Kopf. Deshalb werden Sie während der Stimulation Ohrstöpsel tragen. Diese Stimulation kann ein bisschen unangenehm sein, ist aber nicht schmerzhaft. Sie werden in einem bequemen Stuhl sitzen, und wir werden während der Stimulation kontinuierlich die elektrische Aktivität der Handmuskeln aufzeichnen und messen, wie gut Sie die Aufgaben durchführen. Diese Untersuchung wird circa zwei Stunden dauern.

Positive Auswirkungen

Bei der Studie handelt es sich um ein rein wissenschaftliches Experiment, aus dem Sie **keinen unmittelbaren Nutzen** ziehen können. Wir führen diese Studie durch um besser zu verstehen, wie das Gehirn einen umschriebenen Gewebsschaden z.B. nach einem Schlaganfall kompensieren kann. Allerdings werden Patienten mit Schlaganfall einen Nutzen aus der Untersuchung ziehen, da ein verbessertes Verständnis der Erkrankung dabei helfen wird, die künftige Neurorehabilitation nach Schlaganfall zu optimieren.

Sie haben jederzeit das Recht aus der Studie auszusteigen ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Die Ergebnisse der

Untersuchungen unterstehen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Ergebnisse der Untersuchung werden anonymisiert ausgewertet, und Beispiele anonym veröffentlicht.

Risiken

Transkranielle Magnetstimulation:

Das Verfahren der transkraniellen Magnetstimulation wird seit 1985 in vielen Kliniken weltweit eingesetzt. Hinsichtlich der Auswirkung der Magnetimpulse auf das Gehirn sind keine Langzeitschäden bekannt. Sehr selten kann insbesondere bei Verabreichung von Reizserien (repetitive transkranielle Magnetstimulation) ein **cerebraler Anfall** ausgelöst werden. Dies betrifft vor allem Personen mit bekanntem cerebralen Anfallsleiden.

Das **Anfallsrisiko** ist bei gleichzeitiger Applikation über multiplen (in dieser Untersuchung maximal vier) Kortexarealen etwas höher anzusetzen als bei Stimulation eines einzelnen Areals. Um das Anfallsrisiko zu minimieren, werden wir die für die repetitive transkranielle Magnetstimulation publizierten Sicherheitsrichtlinien auf die multifokale transkranielle Magnetstimulation anwenden. Wir werden hierbei die maximal erlaubte Anzahl, Intensität, Frequenz der TMS durch die Zahl der stimulierten Areale dividieren. Wir werden zudem immer niedrige Stimulusintensitäten (unterhalb der motorischen Ruheschwelle) verwenden, keine längeren Reizserien verabreichen und einen Mindestabstand zwischen zwei Stimulationen von fünf Sekunden einhalten. Wir werden keine Stimulation des durch den Schlaganfall geschädigten Gehirnbereichs verabreichen. Durch die Anwendung dieser Vorsichtsmaßnahmen ist das Anfallsrisiko der multifokalen Magnetstimulation – wie bei der konventionellen Magnetstimulation als sehr niedrig einzustufen.

Bei **Personen mit Herzschrittmacher oder anderen implantierten elektrischen Geräten** kann eine Entladung des Magnetstimulators in unmittelbarer Nähe des Impulsgebers eine Funktionsstörung auslösen. Eine Funktionsstörung des Herzschrittmachers kann durch die Störung des normalen Herzrhythmus lebensbedrohliche Folgen haben. Innenohrimplantate können bleibend beschädigt werden. Deshalb dürfen Personen, die einen Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate (z.B. Innenohrprothesen) tragen, nicht mit der Magnetstimulation untersucht werden. Gleiches gilt für Personen mit Zustand nach Kopfoperation oder bei Vorhandensein von Metallpartikeln im Körper. Auch Schwangere können wir nicht einschließen.

Magnetresonanztomografie:

Die Magnetresonanztomografie ist für gesunde Personen ein völlig ungefährliches Verfahren. Die MRT-Untersuchung hat ebenfalls keine Langzeit- Nebenwirkungen.

Für gewisse Risikogruppen, z.B. Personen mit Implantaten, birgt sie jedoch z.T. erhebliche Gefahren: beispielsweise könnten im Magnetfeld Knochenschrauben verdreht, Gefäßclips gelöst oder Herzschrittmacher gestört werden. Damit wir eine Gefährdung für Sie ausschließen können, erhalten Sie von uns einen Fragebogen, den Sie bitte gründlich durchlesen und gewissenhaft ausfüllen.

Bei bestimmten Untersuchungen können in seltenen Fällen periphere Nerven stimuliert werden, was zu einem leichten Zucken von Muskeln während der Messung führen kann. Sollte dies bei den mit Ihnen durchgeführten Messungen passieren können, erfahren Sie Näheres von dem/der zuständigen Mitarbeiter/in.

Bevor Sie den MRT-Raum betreten müssen unbedingt alle Metallteile (incl. Kredit- oder Scheckkarten, Schmuck, Uhren) entfernt werden. Manche Patienten entwickeln aufgrund der Enge im Magnetresonanztomografen Platzangst. In einem solchen Fall melden Sie sich bitte, die Untersuchung wird dann sofort abgebrochen. Im Gerät selber kann es sehr laut sein, deshalb tragen sie während der Untersuchung einen kopfhörerartigen Schallschutz. Über einen Rufball und eine Gegensprechanlage haben sie die jederzeit die Möglichkeit, mit dem Untersucher Kontakt aufzunehmen.

Falls bei Ihnen eine Schwangerschaft vorliegen könnte, dürfen Sie nicht an der Untersuchung teilnehmen, um gesundheitsschädigende Auswirkungen der Magnetresonanztomografie auf die Leibesfrucht zu vermeiden. Ist eine Schwangerschaft möglich, müssen wir bei Ihnen vor der Untersuchung eine Schwangerschaft mit einem Schwangerschaftstest ausschließen.

Aufzeichnung des Schreibens und Greifens, Elektroenzephalografie (EEG):

Diese Untersuchungen sind im Allgemeinen ohne Nebenwirkungen. In seltenen Fällen kann es bei der Ableitung der Elektroenzephalografie zu einer leichten Irritation der Kopfhaut durch das Kontaktgel kommen oder zu Kopfschmerzen, wenn die Haube zu eng gesessen hat. Beides gibt sich umgehend, wenn die Elektrodenhaube entfernt wird.

Aufgrund der Anforderungen des Medizinproduktegesetzes wurde für die Untersuchungen mit der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation eine **Probandenversicherung** abgeschlossen, um die Versuchsteilnehmer, die eine multifokale Magnetstimulation erhalten, gegen jedes von der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation ausgehendes Risiko abzusichern.

Versicherung

Für alle Patienten / Probanden wurde eine Versicherung abgeschlossen, die unabhängig vom Verschulden in einem Schadensfall wirksam wird. Die Versicherungsbedingungen werden Ihnen ausgehändigt. Auf die §§ 6 (Versicherungsleistungen) und 14 Abs. 2 (Obliegenheiten des Versicherten) der Versicherungsbedingungen wird besonders hingewiesen.

Während der Dauer der klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung, mit Ausnahme von Notfallsituationen, nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen. Der Prüfarzt ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung und dem Prüfarzt unverzüglich anzuzeigen. Es besteht andernfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zu Vereinfachung an den Prüfarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Prüfarzt wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen.

Die Versicherung mit der Versicherungs-Nr.: U33/275557 wurde bei Nürnberger abgeschlossen.

Datenschutz:

Um eine Gefährdung für Sie bei der Untersuchung auszuschließen, zur wissenschaftlichen Auswertung und um eventuell weitere Termine mit Ihnen zu vereinbaren, speichern wir Ihren Namen, Ihr Geburtsdatum, Ihr Geschlecht, Ihre Telefonnummer und Adresse sowie die im Rahmen der Fragebogen und der Aufklärungsgespräche erhobenen medizinischen Daten.

Die Erhebung der Messdaten erfolgt anonymisiert, d.h. in namentlich nicht kenntlicher Form. Zur Auswertung der Messdaten kann es jedoch erforderlich sein, Alter, Geschlecht und, vor allem bei Patienten, für die Auswertung relevante medizinische Daten (z.B. Vorerkrankungen) wieder mit den Messdaten zusammenzuführen. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unserer Forschungsprojekte.

Weitere zusätzliche Informationen:

Alle Untersuchungsergebnisse unterliegen der Schweigepflicht. Sie werden von uns eine Vergütung von 8 Euro pro Stunde erhalten.

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten.

Bitte kreuzen Sie die zutreffende Antwort an:

Ist bei Ihnen ein Anfallsleiden bekannt?

Tragen Sie einen Herzschrittmacher oder andere elektronisch gesteuerte Implantate (z.B. Innenohrprothesen)?

Haben Sie Herzrhythmusstörungen?

Befinden sich Metallteile im Körper ?

Tragen Sie ein Hörgerät?

Wurden Sie am Gehirn operiert?

Könnte bei Ihnen eine Schwangerschaft vorliegen?

JA	NEIN
JA	NEIN
JA	NEIN
JA	NEIN
JA	NEIN
JA	NEIN
JA	NEIN

Welche Medikamente nehmen Sie ein?**Wichtig !!!**

Legen Sie vor der Untersuchung alle metallischen Gegenstände, die Sie am Körper tragen z.B. Hörgerät, Uhr, Ohrringe, Brille sowie Magnetbandkarten z.B. Telefonkarten, Kreditkarten ab.

Im Falle von Rückfragen wenden Sie sich bitte an Dr. med. Siebner.

Einverständniserklärung für gesunde Probanden

Titel der Studie: Einsatz der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation zur Charakterisierung „degenerierter“ motorischer und semantischer Repräsentationen im menschlichen Gehirn

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig beantwortet habe und dass ich keinen Herzschrittmacher oder sonstige elektronischen Implantate trage. Ich bin heute von Hartwigsen / Wöbel über die Durchführung folgender Untersuchungen

- ☐ **Klinische Untersuchung des motorischen und sprachlichen Systems**
- ☒ **Transkranielle Magnetstimulation (TMS) der motorischen Gehirnrinde**
- ☐ **Aufzeichnung einer Schriftprobe / Untersuchung des Greifens**
- ☒ **Magnetresonanztomografie des Gehirns (MRT)**
- ☐ **Elektroenzephalografie (EEG)**
- ☒ **Multifokale transkranielle Magnetstimulation (mTMS) der Gehirnrinde**

aufgeklärt worden. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen, insbesondere zu Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung, stellen. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert. Ich nehme an der Studie „**Einsatz der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation zur Charakterisierung „degenerierter“ motorischer und semantischer Repräsentationen im menschlichen Gehirn**“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden. Es ist mir bewußt, dass ich jederzeit mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann. Dies wird keine negativen Auswirkungen auf meine medizinische Betreuung haben.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu.

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des Untersuchungsleiters

6.5. Fragebogen zur Magnetresonananz-Tomographie-Untersuchung



Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schittenhelmstr. 10, D-24105 Kiel

Magnetresonananz-Tomographie-Untersuchung

Name, Vorname:

.....

Geburtsdatum: Gewicht:Kg

Für bestimmte Risikogruppen, z.B. Personen mit Implantaten, besteht bei der MR-Untersuchung eine z.T. erhebliche Gefahr: Beispielsweise könnten Herzschrittmacher dauerhaft in ihrer Funktion gestört werden.

Lesen Sie sich deshalb zu Ihrer eigenen Sicherheit diesen Fragebogen gründlich durch und beantworten Sie gewissenhaft alle Fragen der Sie betreffenden Abschnitte. Wenn Sie sich nicht sicher sind oder eine Frage nicht verstehen, wenden Sie sich bitte an einen Mitarbeiter. Unterschreiben Sie anschließend den Fragebogen und lassen Sie sich von einem Mitarbeiter einweisen, bevor Sie den Magnet-Bereich betreten.

Magnetische Datenträger (z.B. Disketten) und Karten mit Magnetstreifen (z.B. Kreditkarte) sollten nicht mit in den Magnet-Bereich genommen werden, da sie gelöscht werden können.

Achtung: der Magnet ist immer an!

Wichtig: Aufgrund des starken Magnetfeldes dürfen keinerlei Gegenstände oder Geräte, die aus Metall sind oder Metall enthalten könnten, mit in den Untersuchungsraum genommen werden. Legen Sie solche Gegenstände und Geräte (z.B. Mobiltelefon, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Uhren, Schmuck, Brillen, Hörgeräte, Funkrufempfänger, Haarnadeln) unbedingt vorher ab, da sie in der Nähe des Magneten zu gefährlichen Geschossen werden können! Ein 5-Cent-Stück würde z.B. mit mehr als 100 km/h durch die Röhre des Magneten fliegen! Sollten Sie metallische oder metallhaltige Gegenstände mit in den Raum nehmen wollen, z.B. Gehhilfen, besprechen Sie dies unbedingt vorher mit einem Mitarbeiter!

Betreten Sie den Untersuchungsraum nur nach Aufforderung!

1.	Sind Sie Träger eines elektromagnetisch beeinflussbaren Implantats oder Körperhilfs-mittels, z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, implantiertes Hörgerät, Medikamenten-pumpe (z.B. für Insulin), Neurostimulator, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang)? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2.	Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja: warum?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

3.	Befinden sich in Ihrem Körper Metallteile oder Implantate, die z.B. bei einer Operation oder Verletzung mit einem metallischen Fremdkörper in Ihren Körper gelangt sind, z.B. Prothesen, künstliche Gelenke oder Herzklappen, Gefäßverschlüsse /-erweiterungen, Spirale, chirurgische Clips, Knochenschrauben oder -platten, Granatsplitter, Projektile, Shunts, Katheter, Elektroden, Spulen oder Bestrahlungsquellen? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
4.	Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte, z.B. Piercing, Akupunkturnadeln, Prothesen, Elektroden, Langzeit-EKG, Katheter, Bestrahlungsquellen? Wenn ja: ab- oder herausnehmbar? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
5.	Haben Sie privat / beruflich mit der Verarbeitung von Metallen zu tun?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
6.	Haben / hatten Sie schon einmal einen Fremdkörper im Auge / eine Augenverletzung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7.	Tragen Sie (außer Amalgam-Füllungen) Zahnersatz, Brücken oder Zahnklammern/-spangen? Wenn ja: herausnehmbar? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
8.	Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
9.	Leiden Sie unter einer schweren Krankheit der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems oder des Bewegungssystems, z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
10.	Leiden Sie unter Diabetes oder einem Anfallsleiden, z.B. Epilepsie?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
11.	Neigen Sie zu Klaustrophobie (Angst in engen Räumen), Schwindel- oder Panikanfällen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
12.	Wird bei Ihnen zur Zeit eine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
13.	Leiden Sie an Schluckbeschwerden?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
14.	Leiden Sie unter Allergien? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
15.	Sind Sie in bestimmten Situationen auf lebenswichtige Medikamente angewiesen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
16.	Nehmen Sie zur Zeit regelmäßig Medikamente, z.B. Aspirin, Insulin, Anabolika? Wenn ja: welche?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
17.	Haben Sie in den letzten 24h Medikamente zu sich genommen? Wenn ja: wann und welche/wieviel?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
18.	Sind Sie tätowiert oder haben Sie ein permanentes Make-up?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
19.	Tragen Sie ein Nikotinplaster?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
20.	Wurde bei Ihnen in den letzten 24h eine MR-Tomographie durchgeführt? Wenn ja: welches Körperteil und ungefähre Dauer?.....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Unterschrift

Ich habe alle mich betreffenden Fragen verstanden und nach bestem Wissen wahrheitsgemäß beantwortet.

Datum:

Unterschrift:.....

-----wird vom Untersuchungsleiter ausgefüllt -----

☐ Der Fragebogen wurde NICHT vom Probanden ausgefüllt, sondern von

Name, Vorname: Beziehung zum Probanden:

.....

Grund:

.....

☐ Untersuchung unbedenklich

☐ Untersuchung NUR mit: ☐ Pulsoximeter ☐ EKG ☐ Atemgurt ☐ Kontaktperson im
Magnetraum

☐ Arzt im Gebäude ☐ Arzt im Bedienraum ☐ Arzt im Magnetraum

☐ s. Bemerkungen

☐ KEINE Untersuchung möglich!

Bemerkungen:

.....

.....

.....

.....

Name, Vorname:

.....

Datum, Unterschrift:

.....

Einverständniserklärung zum Vorgehen bei Zufallsbefunden

Die im Rahmen dieser MR-Untersuchung erhobenen Daten dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und entsprechen in Art und Qualität nicht denen einer

neuroradiologisch-diagnostischen MR-Untersuchung. Es findet standardmäßig keine Begutachtung der Daten durch einen entsprechend ausgebildeten Neuroradiologen statt.

Sollte im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung der Daten jedoch der Verdacht entstehen, dass eine (nicht krankhafte) Normabweichung oder eine krankhafte Veränderung des Gehirns vorliegt, willige ich ein, dass mich der Untersuchungsleiter über diesen Verdacht informiert. Ich bin außerdem damit einverstanden, dass mich der Untersuchungsleiter zur weiteren Abklärung des Verdachts an einen Arzt der Sektion Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, verweist. Eine Diagnose, medizinische Beratung oder Behandlung durch den Untersuchungsleiter findet nicht statt.

Unterschrift

Ich habe das oben beschriebene Vorgehen bei Zufallsbefunden verstanden und erkläre mich damit einverstanden. (Das Einverständnis ist Voraussetzung für die Teilnahme an der MR-Untersuchung.)

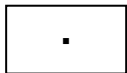
Datum:

Unterschrift:.....

6.6. Aufgabeninstruktion

Aufgabe:

1. Schauen Sie bitte auf den Fixationspunkt.



2. Nach kurzer Zeit erscheinen Pfeilspitzen (Hinweisreiz) neben dem Punkt, die Ihnen anzeigen, auf welcher Seite des Punktes ein Zielreiz in Form eines Kreises erscheinen könnte.

In 75 % der Fälle wird der Zielreiz auf der Seite erscheinen, die der Hinweisreiz vorgibt.



3. Drücken Sie **bitte so schnell wie möglich** die Taste mit dem *rechten Mittelfinger*, sofern der Zielreiz rechts vom Punkt erscheint bzw. mit dem *rechten Zeigefinger*, wenn der Zielreiz links vom Punkt erscheint.



Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Deuschl für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit an der Klinik für Neurologie der Universität Kiel durchführen zu können.

Mein großer Dank gilt Prof. Dr. H. Siebner, der diese Arbeit erst möglich machte, mich fachlich die ganze Zeit über begleitete, jederzeit erreichbar war und mir stets innerhalb kürzester Zeit bei inhaltlichen Fragen zur Seite stand.

Ein besonders herzliches Dankeschön geht an Frau G. Hartwigsen für die beste Betreuung und Zusammenarbeit, die sich ein Doktorand nur wünschen kann.

Bei der gesamten Arbeitsgruppe, speziell Herrn T. O. Bergmann, Herrn O. Granert, Herrn C. Ritter, möchte ich mich für die freundliche Aufnahme und die sofortige Hilfe bei technischen Fragen oder Problemen bedanken.

Ebenso gilt mein Dank all den Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Ein ganz besonders herzlicher Dank gilt meinen Eltern für ihre grenzenlose Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Saskia Wörbel
Geburtsdatum:	02.03.1984
Geburtsort:	Hamburg
Adresse:	Müggeweg 14, 26133 Oldenburg

Schulausbildung

1990-1996	Grundschule und Orientierungsstufe Stelle
1996-2003	Gymnasium Winsen
06/03	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/03	Beginn des Medizinstudiums an der CAU Kiel
08/05	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
11/09	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/09	Approbation als Ärztin

Beruf

05/10	Assistenzärztin für Innere Medizin, St. Josef-Stift Krankenhaus, Delmenhorst
-------	---