

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. N. Birbaumer

Selbstregulation langsamer Hirnpotentiale (SCPs) nach transkranieller Magnetstimulation (TMS)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KONRAD-FRIEDRICH REINHART SCHMIDT
aus Rehren

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Birbaumer
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Grote

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
2. LANGSAME HIRNPOTENTIALE	7
2.1. Das EEG	7
2.1.1. Historische Entwicklung und Bedeutung	7
2.1.2. Physiologische Grundlagen	7
2.1.3. Frequenzen	10
2.1.4. Ableitungstechnik	11
2.1.5. Positionierung	11
2.1.6. Artefakte	12
2.2. Langsame Hirnpotentiale (SCPs)	13
2.2.1. Negativierung	13
2.2.2. Positivierung	15
2.2.3. Selbstregulation	16
2.2.4. Klinische Anwendung	18
3. TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	20
3.1. Historische Entwicklung	20
3.1.1. Elektrische Stimulation	20
3.1.2. Magnetische Stimulation	20
3.2. Klinische Anwendung	22
3.3. Physikalische Grundlagen	23
3.3.1. Einheiten	23
3.3.2. Technische Umsetzung	25
3.4. Physiologisch-anatomische Grundlagen	27
3.5. Sicherheitsaspekte	29
4. FRAGESTELLUNG	32
4.1. Repetitive TMS	32
4.2. Einzelpuls-TMS	36
5. AUFBAU	39

5.1. Probanden	39
5.2. Ableitung	40
5.3. Artefakte	41
5.3.1. bei der SCP-Generierung	41
5.3.2. durch TMS.....	42
5.3.3. Signalverarbeitung	44
5.3.4. Rückmeldung.....	45
5.4. Steuerungsparadigma	46
5.5. Stimulation	48
5.5.1. Repetitive TMS	49
5.5.2. Einzelpuls-TMS	49
5.5.3. Intensität	50
5.5.4. stim-Bedingung	50
5.5.5. sham-Bedingung.....	53
5.5.6. Risiken.....	54
5.6. Zeitlicher Ablauf	55
5.7. Statistische Auswertung	57
5.7.1. Trefferquoten.....	57
5.7.2. Amplitudenwerte	57
6. ERGEBNISSE	59
6.1. Allgemeines	59
6.2. Lernleistung	60
6.2.1. Individuelle Streuung	63
6.3. Negativierung/ Positivierung	64
6.4. Repetitive Stimulation	65
6.4.1. Lernleistung.....	65
6.4.2. EEG-Veränderungen	66
6.5. Einzelpuls-Stimulation	68
6.5.1. Lernleistung.....	69
6.5.2. Trefferquoten.....	70
6.5.3. Amplitudenwerte	73
6.5.4. EEG-Verlauf.....	75

6.6.	ALS-Patient	78
7.	DISKUSSION	80
7.1.	Repetitive Stimulation	80
7.2.	Einzelpuls-Stimulation	81
7.2.1.	Lernleistung.....	81
7.2.2.	stim-Bedingung	81
7.2.3.	sham-Bedingung.....	81
7.2.4.	EEG-Verlauf.....	83
7.2.5.	ALS- Patient.....	84
7.3.	Ausblick	84
7.3.1.	Modifikation des bestehenden Aufbaus	84
7.3.2.	Andere Methoden	86
8.	ZUSAMMENFASSUNG	88
9.	LITERATURVERZEICHNIS	90
10.	ANHANG	98
10.1.	Abkürzungen	98
10.2.	Probandeninformation	99
10.3.	Danksagung	101
10.4.	Lebenslauf	102

1. EINLEITUNG

Die **transkranielle Magnetstimulation (TMS)** zählt zu den bedeutendsten elektrophysiologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre. Diese Methode macht es erstmals möglich, kortikale Prozesse nichtinvasiv und schmerzlos zu beeinflussen. Durch magnetische Spannungsinduktion (siehe 3.1.2) können einzelne Kortexareale selektiv und in hoher zeitlicher Auflösung (**Abb. 1**) stimuliert werden. So macht eine Stimulation des Motorkortex die Auslösung von motorischen Potentialen (siehe 3.1.2/ 4.1) an einem entsprechenden Zielmuskel möglich. Die durch TMS induzierte kortikale Aktivierung korrespondiert dabei in der Bildgebung (fMRT) mit Erregungsmustern, die bei willkürlich durchgeführten Bewegungen gemessen werden [83].

Die klinische Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation konzentriert sich bisher auf das motorische System (vgl. 3.2), ebenso ein Großteil der veröffentlichten Studien [88]. Daß jedoch auch höhere, kognitive Funktionen durch TMS modulierbar sind, konnte in der Vergangenheit bereits hinreichend gezeigt werden (siehe 4.1/ 4.2). Allerdings stellen sich diese Effekte bislang als teilweise widersprüchlich dar, die intersubjektive Variabilität ist sehr hoch [62].

Zu den ältesten Methoden der Neurophysiologie hingegen zählt das **Elektroenzephalogramm (EEG)**, die Ableitung von Summenpotentialen kortikaler Zellverbände. In ebenfalls hoher zeitlicher und auch räumlicher Auflösung (**Abb. 1**) gibt es Auskunft über die verschiedenen Frequenzen der elektrophysiologischen Aktivität des gesamten Gehirnes. Hierbei wurde den langsamen Frequenzanteilen („**slow cortical potentials**“, **SCPs**) bislang nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Für die klinische Diagnostik sind sie ohne Bedeutung, da sie keine Rückschlüsse auf hirnorganische Erkrankungen zulassen.

Bisher wurden die SCPs stets als abhängige Variable von psychologischen Parametern wie Stimmung oder Konzentrationsfähigkeit aufgezeichnet [65]. Als physiologischer Parameter einer Biofeedback-Anordnung sind die SCPs jedoch schon seit fast 20 Jahren etabliert.

Diese direkte Kontrolle der eigenen Gehirnaktivität konnte bereits in mehreren Fällen klinisch eingesetzt werden, zuletzt als Kommunikationshilfe für „Locked in“-Patienten (siehe 2.2.4).

Aufgrund der vielfältigen, unter 5.3 beschriebenen Artefaktquellen, denen eine EEG-Ableitung bei simultaner TMS ausgesetzt ist, existieren bislang nur wenige Arbeiten, die beide Methoden miteinander kombinieren. Die ausdrückliche Thematisierung von SCPs findet sich bislang nur in einer TMS-Studie von Häusler et al. [27] (siehe 1).

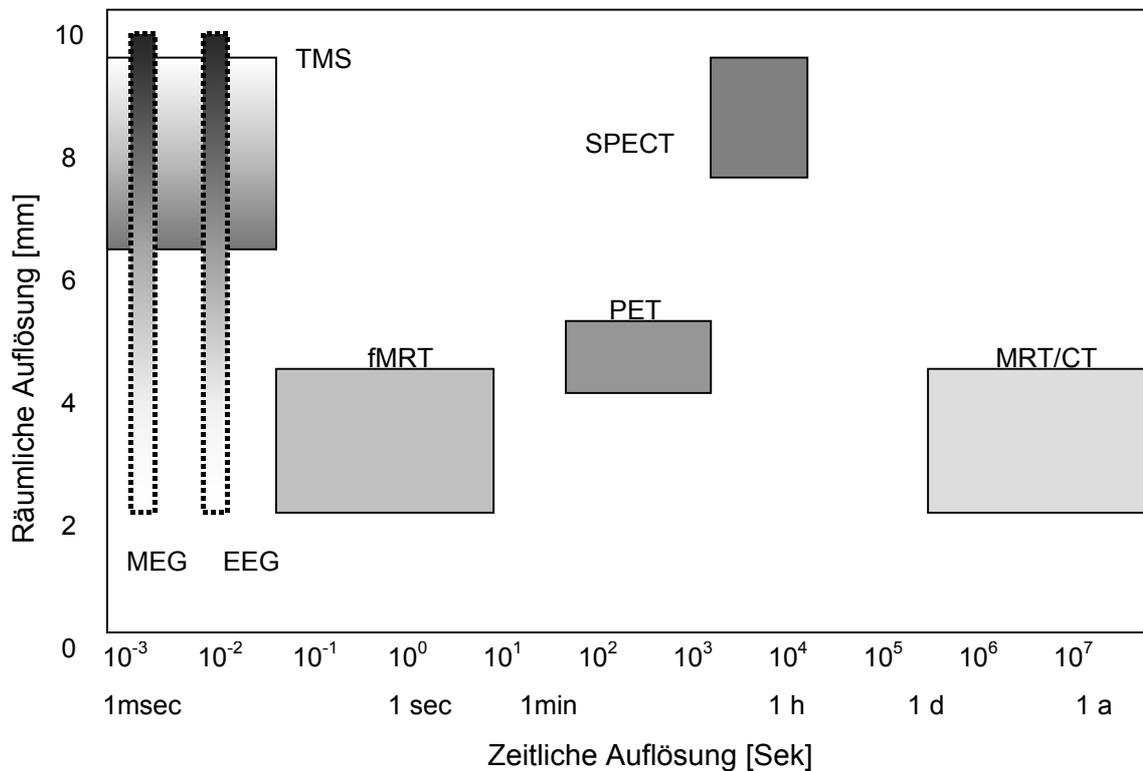


Abb. 1: Zeitliche und räumliche Auflösung verschiedener funktioneller und bildgebender Methoden in den Neurowissenschaften (nach [73]).

Mit dieser Studie soll der Versuch unternommen werden, die Abhängigkeit zweier physikalischer Parameter in Interaktion mit dem menschlichen Kortex zu untersuchen: Zum einen das durch TMS induzierte magnetische Feld, zum anderen die Potentialschwankungen im darauf abgeleiteten EEG: Gegenstand dieser Arbeit ist eine mögliche Beeinflussung der SCP-Selbstregulation durch transkranielle Magnetstimulation. Unter der Annahme, daß sich SCPs nach experimenteller Depolarisierung durch TMS

leichter kontrollieren lassen, wurden verschiedene Anordnungen untersucht, die unter 5.5 im einzelnen beschrieben werden.

Hintergrund für diese Studie bildet eine eventuelle klinische Anwendung: Das Erlernen der SCP-Selbstkontrolle fällt Probanden wie Patienten unterschiedlich schwer. Neurologische Ausfälle sowie die Einnahme von Medikamenten (Benzodiazepine, Opiate [65]) erschweren „Locked in“-Patienten den Lernvorgang zusätzlich. Auch psychologische Faktoren wie Motivation spielen eine Rolle. In weiterer Zukunft könnte sich die externe Stimulation durch TMS als Hilfsmittel zum Erlernen der SCP-Selbstregulation entwickeln.

2. LANGSAME HIRNPOTENTIALE

2.1. Das EEG

2.1.1. Historische Entwicklung und Bedeutung

1875 gelang es Caton in London, mit Hilfe eines einfachen Galvanometers Hirnströme im Tierversuch abzuleiten [52]. Da eine erforderliche Verstärkertechnik noch fehlte, waren die gemessenen Amplituden sehr klein und ungenau. Catons Ergebnisse fanden wenig Beachtung, bis Berger 1924 in Jena erstmals Hirnströme vom Menschen ableitete. Bis 1939 beschrieb er bereits alle grundlegenden Merkmale des normalen wie des pathologischen EEGs. Das weltweite Echo seiner Veröffentlichungen löste eine stürmische Forschungstätigkeit aus: Tönnies ebnete mit der Erfindung des Tintenschreibers (1932-35) den Weg in die Routinediagnostik, Kornmüller erkannte schon 1932 die Möglichkeit, Epilepsieanfälle nach einzelnen Foci zu differenzieren und Walter machte 1936 auf die Herdsymptome bei Hirntumoren aufmerksam [52].

Trotz zunehmender Bedeutung bildgebender Verfahren ist die Elektroenzephalographie auch heute noch fester Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Bislang unübertroffen bleibt ihre zeitliche Auflösung bis in den Millisekundenbereich sowie die Sensitivität zur Unterscheidung verschiedener kortikaler Erregungszustände. Diese werden im EEG direkt abgebildet, während bei bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissionstomographie (PET) oder der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) (über die Erhöhung des Blutflusses bzw. des Stoffwechsels) nur indirekt auf neuronale Aktivität geschlossen werden kann [21]. Auch in der praktischen Handhabung bietet das EEG immer noch Vorteile: Es ist schnell, nichtinvasiv und kostengünstig abzuleiten.

2.1.2. Physiologische Grundlagen

Obwohl seit über einem dreiviertel Jahrhundert bekannt, konnte das EEG in seinen Entstehungsmechanismen bislang noch nicht gesichert erklärt werden [21]. Einhelligkeit besteht bislang nur darin, daß die an der Kalotte meßbaren Potentialschwankungen fast ausschließlich kortikalen Ursprungs sind. Größtenteils entstehen sie sogar nur in den obersten 3 mm der Großhirnrinde. Nur vereinzelt konnten aus einer Tiefe von maximal 5 cm noch Einflüsse auf das EEG nachgewiesen werden [3]. Tiefere, subkortikal fließende Ströme gelangen aufgrund der schlechten Leitfähigkeit des Hirngewebes nicht an die Oberfläche [52].

Das EEG kann nur die summarische Aktivität eines Neuronenverbandes abbilden. Trotzdem zunächst einen Blick auf das einzelne Neuron: Das Ruhepotential einer Nervenzelle liegt bei -60 bis -70 mV, was durch ein Konzentrationsgefälle entlang der Zellmembran aufrechterhalten wird: Na^+ -Ionen befinden sich vorwiegend extrazellulär, K^+ -Ionen intrazellulär. Bei Freisetzung eines Transmitters (wie Glutamat, Acetylcholin, Serotonin, Noradrenalin) durch die Synapse eines anderen Neurons öffnen sich schnelle Na^+ -Kanäle: Ein kurzzeitiger Ioneneinstrom folgt, das Membranpotential erreicht vorübergehend positive Werte. Ein **exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP)** entsteht. Bis das Membranpotential durch Aktivität der K^+ - Na^+ -ATPase seinen Ruhewert wieder erreicht hat, dauert die **Refraktärperiode** an, es können keine neuen Aktionspotentiale ausgelöst werden [24].

Einige Transmitter wie die γ -Aminobuttersäure (GABA) führen nach Freisetzung in den synaptischen Spalt zur Öffnung von Cl^- oder K^+ -Kanälen. Der folgende Ausstrom positiver Ladungen *erhöht* das Membranpotential und *hemmt* die Auslösung simultaner EPSPs. Diese Hyperpolarisierung wird **inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP)** bezeichnet. So ist jedes Neuron mit durchschnittlich etwa 8000 Synapsen ständig einer Vielzahl von exzitatorischen wie inhibitorischen Einflüssen ausgesetzt, deren Summe letztendlich über die Auslösung eigener Aktionspotentiale entscheidet.

Die für die EEG-Potentiale hauptsächlich verantwortlichen Pyramidenzellen finden sich vorwiegend in Schicht III bis V des sechsschichtigen menschlichen Kortex. Subkortikale Potentiale werden durch das über ihnen liegende Gewebe bis zu dem Faktor 100 abgeschwächt und von dem EEG nicht erfaßt (siehe oben) [7]. Die meßbaren Oberflächenpotentiale spiegeln jedoch subkortikale Aktivität wieder, da sie über exzitatorische Synapsen afferenter Fasern aus dem Thalamus synchronisiert werden (siehe 2.1.3). Diese Synapsen sind hauptsächlich an den apikalen Dendriten lokalisiert (siehe **Abb. 2**).

Der durch eintreffende EPSPs entstehende Einstrom positiv geladener Ionen erzeugt in dieser apikalen, also der Kortexoberfläche zugewandten Region eine relative Depolarisierung des Interstitiums. Es bildet sich ein Dipol zu der neutralen Ladung des Somas aus, der durch einen Stromfluß (nach physikalischer Konvention) in Richtung Kortexoberfläche ausgeglichen wird.

Strom in lebenden Geweben meint nicht, wie in der Physik, den Fluß von Elektronen, sondern immer den Austausch verschieden geladener Ionen.

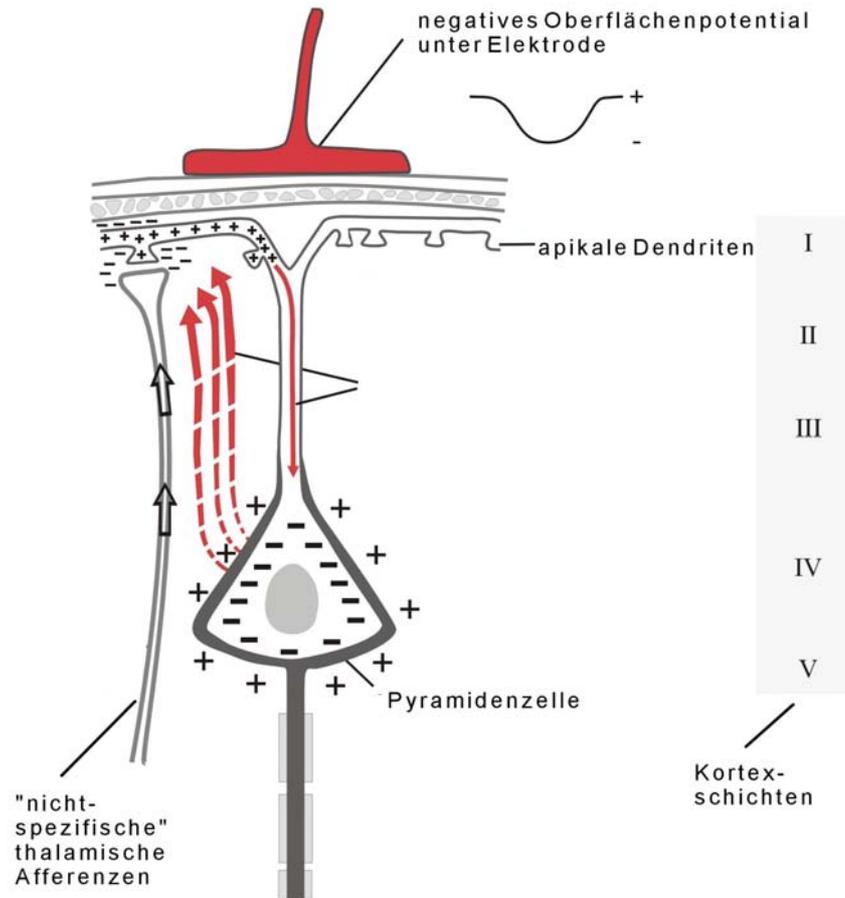


Abb. 2: Aufbau und Polarität der Kortexoberfläche im Schema (nach [5]).

Die erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration scheint darüber hinaus depolarisierende Wirkung auf die umgebenden Gliazellen zu haben, was eine Verbreiterung des entstehenden Feldpotentials bewirkt [26].

Die inhibitorischen Synapsen befinden sich meist somanah und lösen durch den Einstrom negativ geladener Ionen eine Positivierung des somanahen Interstitiums aus, was zu wesentlich geringeren Anteilen ebenfalls einen Stromfluß in Richtung Kortexoberfläche auslöst.

Da sich diese Oberflächenpotentiale an den Sulci gegenseitig neutralisieren (siehe **Abb. 3**) können von der Kopfhaut nur Kortexareale abgeleitet werden, welche radial zur Kopfoberfläche angeordnet, also nicht nach innen eingestülpt sind.

Durch die erheblich spannungsmindernde Schädelkalotte (etwa um den Faktor 3-10) hindurch können nur Potentialschwankungen von ausgedehnten und synchron depolarisierten (bzw. hyperpolarisierten) Neuronenverbänden gemessen werden. Das erhebliche Ausmaß einer solchen Synchronisation wird deutlich, wenn man bedenkt,

welcher Vielzahl exzitatorischer wie inhibitorischer Einflüsse (s. o.) jedes Neuron ausgesetzt ist.

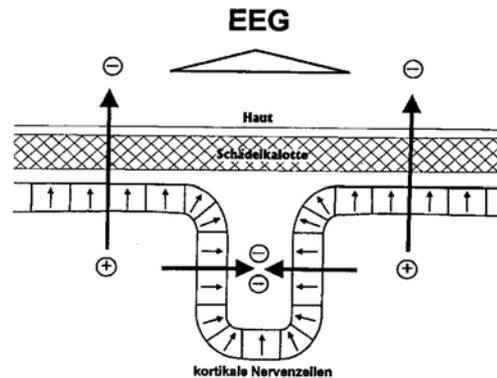


Abb. 3: Oberflächenpotentiale an Sulci heben sich gegenseitig auf [52].

2.1.3. Frequenzen

Diese durch den Thalamus generierten Synchronisationen können im EEG als Wellen von verschiedener Frequenz abgeleitet werden. Sie werden mit griechischen Buchstaben klassifiziert (siehe **Abb. 4**):

- **Alpha**-Wellen (8-13 Hz) finden sich bei den meisten Gesunden im Wachzustand mit geschlossenen Augen. Ein Ausprägungsmaximum befindet sich über den okzipitalen Arealen. Die Amplitude beträgt meist 40-60 μV .
- Das Öffnen der Augen und der damit gesteigerte Informationsfluß bewirkt einen Wechsel in das schnellere **Beta**-Band (13-30 Hz). Dieses stellt eigentlich ein Gemisch aus mehreren Frequenzen dar und wird deshalb auch als „desynchronisiertes EEG“ bezeichnet. Es spiegelt die unregelmäßige Aktivität verschiedener Hirnareale wider, wodurch der thalamisch generierte Alpha-Rhythmus unterdrückt wird („*Alpha-Blockade*“).
- Den **Gamma**-Wellen über 30 Hz konnte bislang noch keine klinische Bedeutung zugemessen werden.
- Durch das herabgesetzte Aktivitätsniveau finden sich im EEG des Tiefschlafs (Non-REM) sowie über fokalen Schädigungen auch **Delta**-Wellen (0,5-3,5 Hz).
- Das **Theta**-Band mit einer Frequenz von 3,5-8 Hz ist vor allem im kindlichen EEG vertreten.

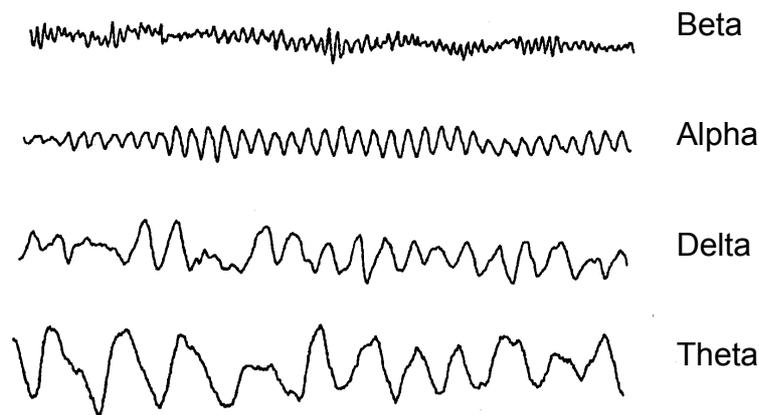


Abb. 4: EEG-Frequenzbänder (nach [21]).

2.1.4. Ableitungstechnik

Üblicherweise wird das EEG mittels **Ag/AgCl-Elektroden** abgeleitet, die mit einer leitfähigen Spezialpaste an der Kopfhaut befestigt werden. Bei gründlicher Vorreinigung derselben kann der Hautwiderstand auf $< 5 \text{ k}\Omega$ begrenzt werden [52].

Potentialschwankungen können nur als Differenz zwischen zwei Punkten gemessen werden. Dies kann **unipolar** oder **bipolar** geschehen. Während sich der bipolare Vergleich zweier benachbarter Elektroden zur genauen Herdlokalisierung (z. B. in der Epilepsiediagnostik) eignet, können unipolar die größten Amplituden aufgezeichnet werden, was in vorliegender Fragestellung von Interesse war. Hierzu wurde die Ableitelektrode gegen zwei Referenzelektroden an den Mastoiden (A1-A2) geschaltet, deren elektrische Aktivität relativ neutral ist.

2.1.5. Positionierung

Zur international einheitlichen Position der Elektroden wurde das **10-20 System** eingeführt. Hierzu teilt man die Strecke zwischen der Nasenwurzel (**Nasion**) und der Protuberantia occipitalis externa (**Inion**) in Abschnitte von 10% und 20% ein. Der Mittelpunkt dieser Strecke wird als **Vertex (Cz)** bezeichnet. Entsprechend ihrer Lage benannte man die entstandenen Punkte nach den darunterliegenden Hirnarealen (z. B: Fz = *Frontozentral*). Gerade Zahlen stehen für die rechte, ungerade für die linke Hemisphäre (vgl. **Abb. 5**).

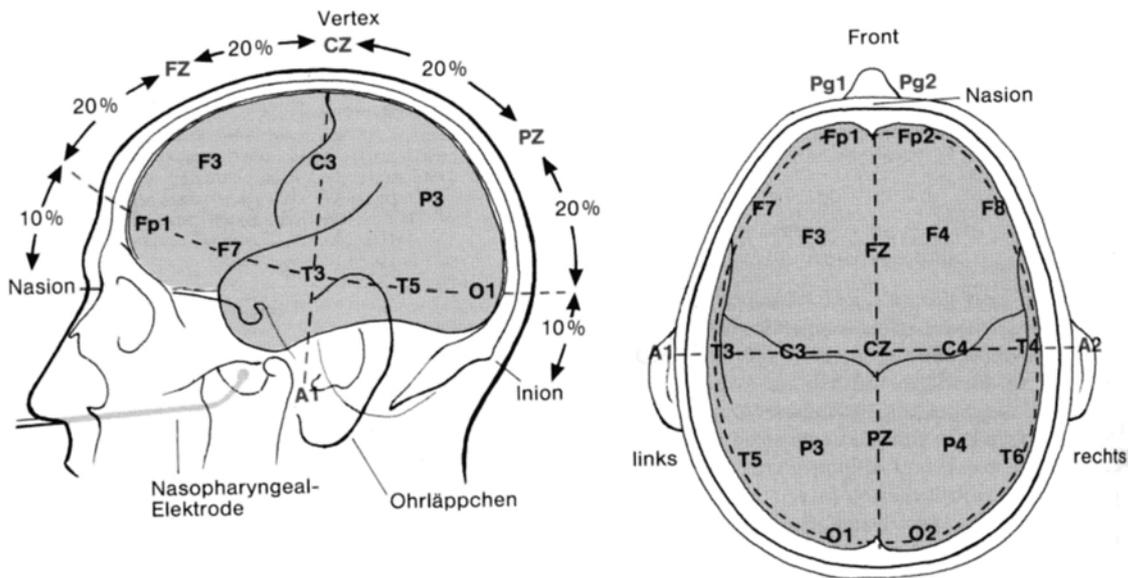


Abb. 5: Elektrodenpositionierung im 10-20 –System [5].

2.1.6. Artefakte

Da sich die beschriebenen Potentialschwankungen auf den μV -Bereich beschränken, sind sie zahlreichen Störungen ausgesetzt, die das Meßergebnis verfälschen können. Im folgenden seien nur die wichtigsten Artefaktquellen genannt:

- Jede Muskelbewegung (Auge, Unterkiefer, Lid, Zunge) ruft Änderungen in der elektrischen Feldverteilung hervor, was auch auf der Kalotte registriert wird. Um zumindest die Beteiligung der Augenmuskulatur zu registrieren, wurde in vorliegender Arbeit simultan ein **Elektro-Ophthalmogramm (EOG)** abgeleitet (genaueres unter 5.3.1).
- Schlecht sitzende Elektroden oder wackelnde Ableitkabel bewirken oft rhythmische Schwankungen der EEG-Kurve.
- Temperaturänderungen der Haut können den Ionenstrom an der Elektrodenoberfläche beeinflussen (Kamyia 1974).
- Hauttranspiration führt zu langsamen Schwankungen von ca. $\frac{1}{4}$ Hz. Letztere drei Punkte konnten nur durch simultanes Überwachen der EEG-Kurven kontrolliert werden.
- Bei schlechter Erdung der Versuchsperson streut die 50 Hz-Wechselspannung der Netzversorgung mit in die Messung ein [52]. Dies wurde in vorliegender Arbeit durch das Zwischenschalten eines 50 Hz-Filters vermieden.

2.2. Langsame Hirnpotentiale (SCPs)

Durch den Einsatz von Gleichstromverstärkern konnten auch die langsamen EEG-Anteile im Subdelta-Bereich von ca. 0,5-0,1 Hz erschlossen werden. Diese langsamen Potentialverschiebungen des Gehirns werden als **Slow Cortical Potentials (SCPs)** bezeichnet. Da sie keine oszillatorischen Eigenschaften aufweisen, kann im engeren Sinne nicht mehr von Frequenzen gesprochen werden. Die SCPs sind vielmehr als Gesamttendenzen aus der Überlagerung verschiedener Frequenzen zu verstehen. Je nach Polarität einer solchen Gesamttendenz (positiv oder negativ) eines Hirnareals werden eintreffende Aktionspotentiale gehemmt oder gefördert.

Gesteuert wird diese Schwellenwertregulation durch subkortikale Areale. Aus Tierversuchen an Affen und Katzen ist bekannt, daß dem präfrontalen Kortex sowie dem vorderen Gyrus cinguli hierbei eine Schlüsselrolle zukommen [5].

Im Gegensatz zu den höherfrequenten EEG-Anteilen können die langsamen Hirnpotentiale durchaus kognitiven Prozessen zugeordnet werden. Man spricht deshalb von **evozierten, ereigniskorrelierten Potentialen**, die in unmittelbarem Zusammenhang zu einem äußeren oder inneren Ereignis stehen. Die frühe Komponente (bis ca. 300 ms) solcher evozierter Potentiale steht hierbei für die unbewußte Aufnahme eines exogenen Reizes, die folgenden Komponenten repräsentieren die bewußte Verarbeitung und korrelieren mit psychologischen Größen wie Aufmerksamkeit oder Erwartung [65].

2.2.1. Negativierung

Mit „Negativierung“ soll im folgenden ein SCP mit insgesamt negativer Polarität bezeichnet werden. Die zellulären Mechanismen einer solcher Negativierung entsprechen etwa der unter 2.1.2 beschriebenen Physiologie: Erhöht sich die Synchronisation der Impulssalven an den apikalen Dendriten, wird das Membranpotential eines Neurons zunächst unterschwellig depolarisiert. Dies setzt die Erregbarkeitsschwelle herab, was das Auslösen von Aktionspotentialen begünstigt. Da zum Zustandekommen einer meßbaren Negativierung ausgedehnte Zellverbände depolarisiert werden müssen, kann diese mit einem allgemeinen Anstieg neuronaler Aktivität gleichgesetzt werden. *(Hierbei sind wohl vor allem cholinerge Synapsen beteiligt, da SCPs nachweislich durch Cholinergika reduziert werden können [5].)*

Bei der Steuerung des Schwellenwertes scheint der thalamische Nucleus reticularis maßgeblich beteiligt zu sein. Der selektiven Aufmerksamkeit des Bewußtseins entsprechend werden durch diese Struktur umschriebene Kortexareale depolarisiert [7].

Da sich die SCPs über Sekunden erstrecken, ist eine direkte Zuordnung zu

Da sich die SCPs über Sekunden erstrecken, ist eine direkte Zuordnung zu psychologischen Parametern durchaus möglich: Zahlreiche Studien belegen die enge Korrelation zwischen Negativierungen und Parametern wie Reaktionsvermögen, Kurzzeitgedächtnis oder Signalerkennung bei Primaten und Menschen [41][42]. Allgemein gesagt, lassen sich negative Oberflächenpotentiale bei fast jeder vorbereitenden Mobilisation neuronaler Ressourcen beobachten, was sich gut mit der Elektrophysiologie in Einklang bringen läßt (siehe oben). Diese Beziehung gilt sogar wechselseitig: Motorische wie kognitive Aufgaben werden signifikant besser gelöst, wenn zuvor negative SCPs selbst generiert wurden [42]. Auch konnte ein enger Zusammenhang zwischen kortikaler Negativierung und der Zunahme des zerebralen Blutflusses im fMRT (BOLD-Kontrast) nachgewiesen werden, eine anerkannte Meßgröße für kortikale Aktivität (vgl. **Abb. 7**).

Bei einem übermäßigen Anstieg der Erregungsschwelle werden nach einer Latenzzeit von 50-100 ms Hemmungsmechanismen ausgelöst. Ohne diesen Schutz würden die Erfolgsorgane durch extreme Feuerraten der Pyramidenzellen Schaden nehmen, wie es bei Epileptikern der Fall ist.

So spiegelt sich auch in den SCPs ein ständiges Gleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Faktoren wider.

Exkurs 1: Die CNV

Als Beispiel für die zahlreichen bereits in der Literatur beschriebenen Negativierungen sei hier **die kontingente negative Variation (CNV)** genannt, die erstmals 1964 von Walter et al. [5] in dem sogenannten **Zwei-Stimulus-Paradigma** gemessen wurde: Auf einen ersten Warnton (**S1**) folgt nach einigen Sekunden ein Zweiter (**S2**), welcher den Beginn einer Aufgabe signalisiert. Simultan dazu wird ein EEG abgeleitet.

Zwischen beiden Stimuli kann stets eine Amplitudenänderung in negativer Richtung beobachtet werden, welche offenbar die Mobilisation neuronaler Aktivität bei der Vorbereitung auf die bevorstehende Aufgabe widerspiegelt (vgl. 2.2.1).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte die CNV beobachtet werden, was hier im Vorgriff auf den Ergebnisteil dargestellt werden soll (siehe 5.4): Der Warnstimulus zu Beginn (0 Sek.) leitet eine kurze Vorbereitungsphase auf die kommende Aufgabe ein (siehe **Abb. 6**). Nach etwa 300 ms wird dieser Reiz bewußt. Das Arbeitsgedächtnis des Probanden wird aktiviert, über oberflächliche Assoziationsfasern breitet sich eine antizipatorische Negativierung aus, was hier an Cz abgeleitet wurde.

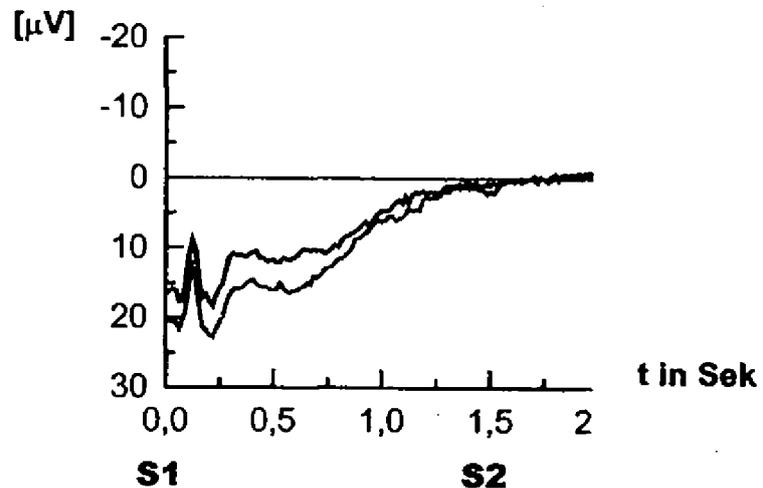


Abb. 6: *stim*-Durchgang von Proband 10. Der Spike zu Beginn stellt das auditorisch evozierte Potential (AEP) auf den Warnton S 1 dar. Der Stimulus erfolgte gleichzeitig zum zweiten Ton S 2 (siehe 5.5.2).

Die Amplitude der CNV korreliert dabei nur mit dem Ausmaß der subjektiven Erwartungsspannung und Reizbewertung, nicht aber mit der physikalischen Intensität des Reizes [5]. Die Erwartung einer Mißempfindung scheint auf die CNV-Amplitude verstärkende Wirkung auszuüben, was Larbig 1982 bei der Applikation von Stromstößen am Bein zeigen konnte [41]. Gleiches kann auch für die transkranielle Magnetstimulation bestätigt werden, welche zwar nicht schmerzhaft, aber doch als unangenehm empfunden wurde (zu Risiken der transkraniellen Magnetstimulation folgt eine ausführliche Darstellung unter 3.5).

2.2.2. Positivierung

Für positive SCPs sind verschiedene Entstehungsmechanismen denkbar: Analog zu 2.2.1 bewirkt ein Nachlassen der EPSP-Synchronisation die Abnahme negativer Potentiale und damit eine relative Positivierung. Dieses Absinken der Impulsraten kann durch Erschöpfung (Konsumption) oder auch durch hemmende Regelkreise [7] erklärt werden, was mit der sinkenden Aufmerksamkeit und Leistungsbereitschaft korrespondiert, die bei positiven SCPs beobachtet werden.

Ebenfalls möglich ist eine Aktivierung tieferer Kortexschichten, wie der somanahen Rindenschicht IV. Hierdurch entsteht ein umgekehrter Dipol (vgl. Abb. 2), was an der

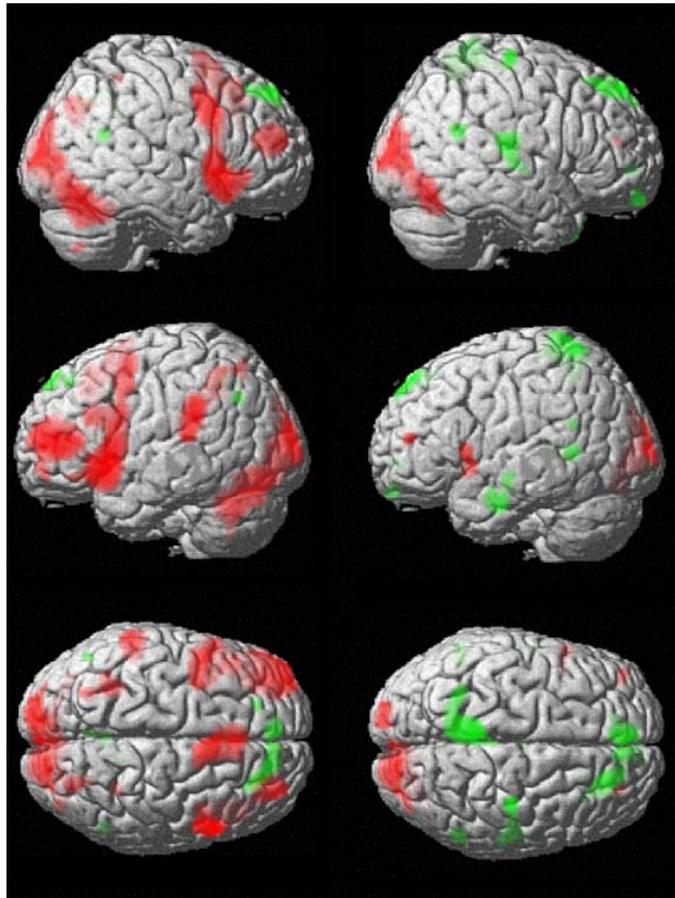


Abb. 7: 3D-Rekonstruktion aus fMRI-Daten. Kortikale Oberflächenaktivierungen beim Negativieren (links) und beim Positivieren (rechts). Zunahmen der BOLD-Aktivität sind rot kodiert, Abnahmen grün. Durchschnittswerte von fünf trainierten Epilepsiepatienten [80].

Inhibitorische postsynaptische Potentiale allein sind zu schwach, um an der Kopfhaut meßbar zu sein. Eine Ausnahme stellen die GABAergen Cajal-Retzin-Zellen in der Rindenschicht I dar, welche ausgedehnte Positivierungen verursachen können [7].

Schließlich können Negativierungen konkav eingestülpter Hirnregionen wie des inferioren Temporallappens am Vertex irreführenderweise eine oberflächliche Positivierung hervorrufen [4]. So fanden Brunia und Vingerhoets (nach: [37]) bei der Ableitung während einer Fußbewegung positive Potentiale, da das Repräsentationsareal der Füße in der interhemisphärischen Fissur lokalisiert ist.

Eine genaue Differenzierung dieser verschiedenen Ursachen ist nur mit zusätzlichen Methoden wie der Einzelzelleableitung im Tierversuch, PET oder fMRT möglich.

2.2.3. Selbstregulation

Bereits Ende der 60er Jahre zeigte Miller im Tierversuch, wie physiologische, bis dahin

autonom geltende Parameter durch operantes Lernen modulierbar sind: Trainierte Ratten waren so in der Lage, Herzfrequenz, Blutdruck oder gar die Filtrationsrate der Niere zu verändern, wenn sie entsprechend belohnt wurden. Auch am Menschen ließen sich diese Ergebnisse bestätigen. Die daraus entstandenen **Biofeedback**-Methoden haben in einigen Fällen sogar Einzug in die Klinik erhalten: Als Beispiele seien hier nur die apparative Rückmeldung des Arteria temporalis-Durchmessers bei Migränepatienten sowie das EMG-Feedback in der orthopädischen Rehabilitation genannt.

Der enge Zusammenhang zwischen langsamen Hirnpotentialen und psychologischen Parametern (siehe 2.2.1) legte die Vermutung nahe, daß eine willentliche Steuerung auch von EEG-Komponenten möglich ist.

Seit über 15 Jahren zeigen die Arbeiten von Birbaumer und Mitarbeitern, daß auch langsame Hirnpotentiale durch operantes Lernen beeinflussbar sind [4]. Dazu werden kortikale Negativierungen (oder Postivierungen) als Cursorbewegung auf einem Monitor dargestellt. In Abhängigkeit der momentanen SCPs bewegt sich dieser Cursor auf und ab und gibt dem Probanden die für den Lernprozeß erforderliche Rückmeldung (siehe **Abb. 8**). Die Anzeige des Endresultates entspricht der positiven Verstärkerfunktion beim operanten Konditionieren.

Nach einer bis zu fünf Sitzungen sind Versuchspersonen in der Lage, ihre SCPs in der Mehrzahl der Durchgänge zu kontrollieren [7]. Hierzu erwiesen sich individuelle Strategien am erfolgreichsten. Sowohl visuelle, auditorische als auch motorische Vorstellungen wurden von den Probanden benutzt, um ihre kortikale Erregbarkeit zu steigern bzw. zu reduzieren.

Bislang ließ sich die Fähigkeit zur SCP-Selbstregulation noch mit keiner meßbaren Eigenschaft der Probanden korrelieren. Weder IQ, Meditationserfahrung, Visualisierungsfähigkeit noch periphere physiologische Parameter scheinen einen Einfluß auszuüben [7].

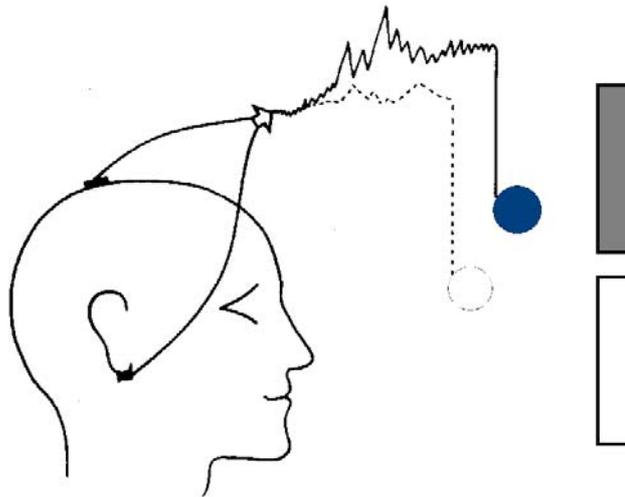


Abb. 8: SCP–Feedback: Abhängig von den langsamen Potentialen bewegt sich ein Cursor auf dem Bildschirm [37].

Mit der **Lateralisierung** zwischen rechter und linker Hemisphäre ließ sich die Methode sogar noch um zwei Freiheitsgrade erweitern, der Cursor bewegt sich hierbei auch horizontal [40]. Selbst eine frontookzipitale Differenzierung zwischen Fz und Pz war möglich. Da das Erlernen den meisten Versuchspersonen jedoch schwieriger fiel, konzentriert man sich derzeit auf die Weiterentwicklung des eindimensionalen Systems.

2.2.4. Klinische Anwendung

Epilepsie

Der Zusammenbruch der intrakortikalen Inhibition bei einem epileptischen Anfall spiegelt sich in starker kortikaler Negativität wider (vgl. 2.2.1). Antiepileptika wie der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Kanalblocker Carbamazepin reduzieren die Erregbarkeitsschwelle und verhindern so das Ausbreiten („spreading“) einer fokalen Erregung. Dies geschieht systemisch und zeitlich unspezifisch und ist somit mit zahlreichen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Myoklonien verbunden. 20-50% der Patienten bleiben darüber hinaus auch nach wiederholter Medikation therapieresistent [26].

Die Selbstregulation langsamer Potentiale stellt nun einen Weg der nebenwirkungsfreien und zeitbezogenen Anfallsprophylaxe dar: Durch die Generierung einer langandauernden Positivierung können die Patienten bei dem Herannahen eines Anfalls (Aura) die gefährlichen (negativen) Spitzen selbst vermeiden. In einer Studie von Kotchoubey

et al. [39] erreichten 14 von 34 Epileptikern nach 20–40 Sitzungen eine vollständige Anfallskarenz.

“Thought-Translation-Device”

Eine andere Anwendung des SCP-Feedbacks gelang in der Entwicklung einer Kommunikationshilfe für schwerstgelähmte Patienten: Bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen wie der **Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)** kommt es zum progredienten Ausfall des gesamten motorischen Systems. Sensorische und kognitive Funktionen bleiben hingegen erhalten. Wenn auch die Okulomotorik betroffen ist, entfällt für den Betroffenen jede Möglichkeit, sich nach außen verständlich zu machen, da keinerlei Muskelaktivität mehr als Signalgeber verwendet werden kann. Diese Unfähigkeit zu jeglicher Kommunikation wird als **“Locked-in-Syndrome”** bezeichnet. Auch nach Insulten, Blutungen oder Schädel –Hirn-Traumen können Patienten in diesen Zustand geraten.

Da die SCP-Selbstregulation unabhängig von jeder Motorik erlernbar ist [37], befähigt sie „Locked in“-Patienten, wieder mit ihrer Umgebung in Kontakt zu treten. Zunächst lernen die künstlich beatmeten Patienten innerhalb mehrerer Wochen, ihre langsamen Potentiale zu kontrollieren. Ist dies erfolgreich möglich, können sie über die Cursorbewegung auf einem Bildschirm Buchstaben oder Worte auswählen und schließlich ganze Sätze formen [38]. Wogegen bei mündlicher Übertragung 800 und durch das Lesen von Schrift 100-200 Wörter pro Minute [6] übermittelt werden können, gelingt mit Hilfe des TTDs nur eine Übertragung von maximal 2 Buchstaben pro Minute. Dennoch bedeutet dies für die Patienten eine große Verbesserung ihrer Kommunikationsfähigkeit und damit ihrer Lebensqualität. Sogar die Steuerung eines Internet-Browsers ist über das SCP-Feedback möglich.

Bislang wurden elf „Locked-in“-Patienten mit dem Thought-Translation-Device trainiert [37]. Als Fernziel des Projektes wurde die Entwicklung eines tragbaren Mini-Feedbacksystems mit fest implantierter Elektrode angedacht [7].

3. TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

3.1. Historische Entwicklung

3.1.1. Elektrische Stimulation

Bereits im ausgehenden 18. Jahrhundert fanden Galvani und Volti heraus, daß Muskelgewebe im Tierversuch elektrisch erregbar ist. Fast ein Jahrhundert später (1870) reizten Fritsch und Hitzig erstmals einen freigelegten Hundekortex mit Nadelelektroden und konnten kontralaterale Muskelkontraktionen auslösen. Bartholow führte kurze Zeit darauf die gleiche Reizung an einer geistig retardierten Patientin durch, deren Gehirn durch entzündliche Ulzerationen teilweise freigelegt worden war. Heftige Krampfanfälle waren die Folge, was eine aufgebrachte Diskussion über die ethische Tragbarkeit solcher Untersuchungen nach sich zog.

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelte sich die direkte, intraoperative Stimulation zum Standardverfahren der Lokalisation von Hirnfunktionen. So untersuchte Krause 1908 die **somatotope Repräsentation** des Motorkortex. Penfield und Boldrey begannen 1936, den visuellen und auch den akustischen Kortex zu kartieren ([47] *d. ges. Absatz*).

Erste Versuche, das Gehirn durch Impulsserien auch transkraniell zu stimulieren (TES), scheiterten an der schmerzhaften Miterregung von Haut und Muskeln. Obwohl bereits ab 1947 die entsprechende Hochvolttechnik vorhanden war, um den erheblichen Widerstand von Haut und Knochen zu überwinden, gelang es erst 1980 Merton und Morton [47], über Hautelektroden auf der Schädelkalotte peripher meßbare Potentiale (MEPs, siehe 3.1.2) zu evozieren. Der erste Stimulationsversuch fand mit Merton selbst als Proband am National Hospital Queensquare in London statt. Die verwendeten Spannungen lagen im Bereich von 1000 V, wodurch Maximalströme von etwa 500mA injiziert werden konnten.

3.1.2. Magnetische Stimulation

Obwohl mit der Latenzzeitmessung von Muskelbewegungen bereits die Bestimmung von Nervenleitgeschwindigkeiten möglich war, konnte sich die elektrische Stimulation als Diagnoseinstrument nicht durchsetzen: Durch die bipolare Schaltung fokussierten sich zu hohe Stromdichten unter den Elektroden. Schmerzen, die Gefahr von Verbrennungen sowie die heftige Kontraktion des M. temporalis ließen keine Anwendung im Routinebetrieb zu. Auch bestand die Gefahr der Stromapplikation über Kalottenareale

geringerer Leitfähigkeit, wie Narben oder Fissuren [14].

1819 beschrieb Hans Christian Oersted erstmals das Auftreten magnetischer Felder an stromdurchflossenen Leitern. Michael Faraday entdeckte dann 1831 die Grundlagen der magnetoelektrischen Induktion: In einem sich senkrecht zur Ausrichtung eines magnetischen Feldes bewegendem Leiter wird ein Stromfluß induziert. Gleiches geschieht, wenn sich statt der räumlichen Verschiebung des Leiters die Stärke des Magnetfeldes verändert.

1896 zeigte der Arzt und Physiker Arsenne d' Arsonval, daß ein sich änderndes Magnetfeld auch in menschlichen Geweben einen Stromfluß induziert. Nachfolger Sylvanus Thompsen (**Abb. 9**) operierte mit gewaltigen Spulen und Stromstärken bis zu 500 A, die Probanden berichteten jedoch nur über Schwindel und **Phosphene** (artifizielle Lichtsensationen, wohl durch Stimulation der Retina). Muskeln wurden nicht erregt.



Abb. 9: Sylvanus Thompson mit seinen Magnetspulen [22].

Erst 70 Jahre später konnten ausreichend steile Spannungsanstiege erzeugt werden, um auch motorische Reaktionen hervorzurufen, das Nervengewebe also oberhalb der **motorischen Schwelle** (motoric threshold = **MT**) zu erregen: Bickford und Fremming konnten 1965 im Tierversuch durch die Reizung peripherer Nerven ein Muskelzucken

auslösen ([12], *d. ges. Absatz*).

Die erste transkranielle Stimulation gelang Barker et al. 1985 [2] in Sheffield nach 8-jähriger Forschungstätigkeit. Ein Verfahren war gefunden, das eine schmerzlose und zentrale Auslösung von **motorischen Potentialen (MEPs)** ermöglichte. Bereits ein Jahr später (1986) kam mit dem Cadwell MES-10 das erste kommerzielle Stimulationsgerät auf den Markt.

3.2. Klinische Anwendung

Seit über 10 Jahren ist die transkranielle Magnetstimulation Bestandteil der neurologischen Routinediagnostik. Durch das simultane Ableiten eines Elektromyogrammes (EMG) am Zielorgan ist eine **Latenzzeitbestimmung** für motorische Nerven möglich. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist bei demyelinisierenden Läsionen der Pyramidenbahn wie bei der Multiplen Sklerose (MS) ein wichtiges Kriterium der Stadieneinteilung. Auch die Diagnose einer Lähmung ohne ersichtliche organische Ursachen ist mit TMS möglich, beispielsweise im Rahmen eines Konversions-Syndroms [88].

In der neurowissenschaftlichen Forschung hat sich die Untersuchung kognitiver Funktionen wie Gedächtnis, Bewußtsein oder Aufmerksamkeit durch TMS schon seit längerem etabliert: Beispielsweise kann repetitive TMS die kortikale Reizverarbeitung durch eine kurzfristige „virtuelle“ Läsion [73] stören, was die Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Struktur kognitiver Prozesse ermöglicht. Als klinische Anwendung wird der Ersatz für den invasiven Wada-Sprachtest in der Neurochirurgie diskutiert: Mit repetitiver Stimulation (8-12 Hz für 10 Sek.) soll durch Induktion einer transienten Anarthrie die sprachdominante Hemisphäre ebenso eindeutig bestimmt werden wie durch kurzzeitige Unterbrechung der arteriellen Versorgung, wie es derzeit noch üblich ist. Bislang fehlt jedoch noch der Nachweis für die entsprechende Spezifität und Sensitivität der Methode [76].

Neuroplastische Vorgänge können mit Einzel-Puls-TMS bereits sicher dokumentiert werden, wie die Vergrößerung von Repräsentationsarealen allein durch die Vorstellung der betreffenden Bewegung [60]. Die räumliche Auflösung bei derzeit maximal etwa 1 cm² setzt der Sensitivität solcher Studien allerdings noch quantitative Grenzen.

Ein therapeutischer Einsatz der Magnetstimulation konnte sich bislang noch nicht etablieren. Als Beispiele für bereits bestehende Ansätze seien hier nur drei genannt:

- Eine Erklärung für die Entstehung von Phantomschmerzen nach Amputation ist die Ausdehnung der Lippenrepräsentation in das Areal der abgetrennten Gliedmaße. Repetitive TMS soll diesen Vorgang verhindern.
- Ein Funktionsungleichgewicht zwischen linkem und rechtem präfrontalen Kortex scheint ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Depression zu sein. Alternativ zur bislang üblichen Elektrokrampftherapie (EKT) wird derzeit repetitive TMS erprobt, welche ohne Narkose angewendet werden kann [25].
- Niedrigfrequente repetitive TMS soll die Erregbarkeit des Motorkortex und damit die Häufigkeit epileptischer Anfälle reduzieren (vgl.4.1). Tergau et al. konnten in Einzelfällen bereits einen Anfallsrückgang bis zu 80% erzielen [76].

3.3. Physikalische Grundlagen

3.3.1. Einheiten

Ein stromdurchflossener Leiter erzeugt in seiner Umgebung ein magnetisches Feld. Die Stärke dieses Feldes (H) ist direkt proportional zu dem Strom I (in Ampère), der durch den Leiter fließt. Im Fall einer Leiterschleife (siehe **Abb. 10**) mit dem Radius r gilt für die **magnetische Feldstärke H** [14] innerhalb dieses Kreises:

$$H = \frac{I}{2r}$$

In einem senkrecht zu den magnetischen Feldlinien stehenden Leiter wird nach Faraday ein Stromfluß induziert. Diese **Induktion B** ist abhängig von der zeitlichen Änderung des Feldes bzw. der räumlichen Veränderung des Leiters. Der Proportionalitätsfaktor zwischen H und B ist die magnetische Feldkonstante μ_0 . Ihr Betrag läßt sich experimentell ermitteln, die Einheit ergibt sich aus dem SI-System (siehe unten):

$$\mu_0 = 1,257 \cdot 10^{-6} \frac{Tm}{A}$$

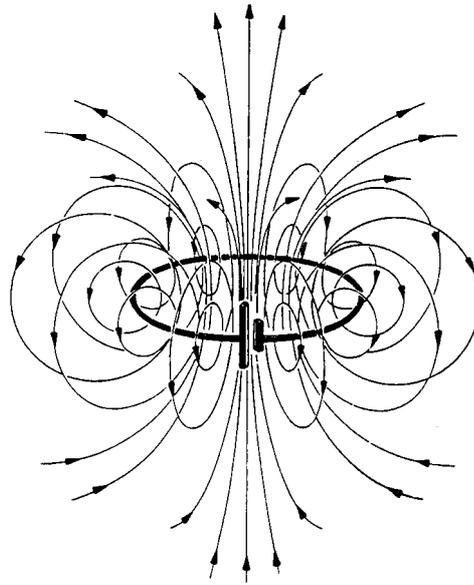


Abb. 10: Magnetische Feldlinien an einer Leiterschleife [87].

Im Vakuum gilt also für H:

$$H = \frac{B}{\mu_0}$$

Betrachtet man ein magnetisches Feld in Materie, so ist weiterhin die magnetische Permeabilitätskonstante μ_r zu berücksichtigen. Ihr Betrag ist materialabhängig und beträgt für Luft, Wasser und auch menschliches Gewebe ungefähr 1, so daß sie vernachlässigt werden kann. In Anwesenheit von ferromagnetischen Stoffen steigt sie jedoch bis zu dem Faktor 10^3 an, weshalb Träger von metallischen Implantaten grundsätzlich von Messungen ausgeschlossen werden. Es besteht die Gefahr, daß Schrauben o. ä. aus ihrer Verankerung gelöst werden (siehe 3.5).

Für die magnetische Induktion gilt also:

$$B = \mu_0 \mu_r H$$

Die Einheit der Induktion B wurde nach dem serbischen Physiker Nikola Tesla (1856-1943) benannt. Sie ergibt sich aus der magnetischen Feldstärke H und der Konstante μ_0 [18]:

$$[B] = [\mu_0 H] = \left[\mu_0 \frac{I}{R} \right] = \frac{Vs}{Am} \frac{A}{m} = \frac{Vs}{m^2} = 1 \cdot \text{Tesla}$$

Erfolgt keine Bewegung des im magnetischen Feld befindlichen Leiters, ist die **induzierte Spannung U** nach der Maxwellgleichung abhängig von der zeitlichen Änderung von B:

$$U_{ind} \approx \frac{dB}{dt} \sin \alpha$$

α gibt hierbei den Winkel zwischen dem (unbewegten) Leiter und den magnetischen Feldlinien an. Im Idealfall beträgt dieser Winkel genau 90° , $\sin \alpha$ ist also gleich 1. Für die TMS heißt das, daß Hirnstrukturen parallel zur Leiterschleife maximal erregt werden.

3.3.2. Technische Umsetzung

Bei der TMS wird die Änderung des Magnetfeldes durch eine simultane Kondensatorentladung erzeugt. In der Stimulationsspule befindet sich ein gewickelter Kupferkern, in dem innerhalb von Mikrosekunden ein Stromfluß von bis zu 5000 Ampère entsteht. Das dabei um die Spule entstehende magnetische Feld erreicht Flußstärken >1 Tesla.

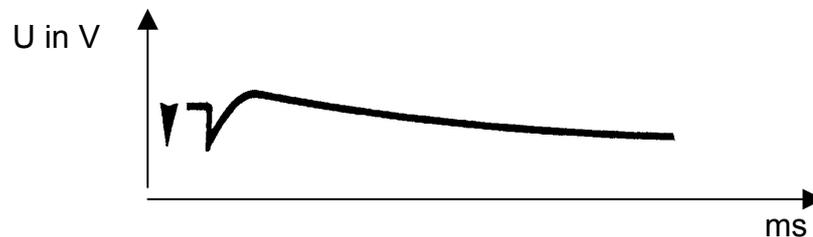


Abb. 11: Spannungsanstieg innerhalb von 100 Mikrosekunden bei dem in der vorliegenden Studie verwendeten Gerät Magstim 200 mit 50%iger Maximalleistung (nach [14]).

Technisch läßt sich bislang eine maximale Änderung des Stromflusses von 150 A pro μs realisieren. Wie in **Abb. 11** ersichtlich, ist die Anstiegsphase der abgebildeten Kurve wesentlich steiler als die Abfallsphase. Da dieser relativ flache Spannungsabfall nicht ausreicht, physiologisch wirksame Feldstärken zu erzeugen (siehe **Abb. 12**, wird die Richtung des induzierten elektrischen Feldes durch die Anstiegsphase bestimmt.

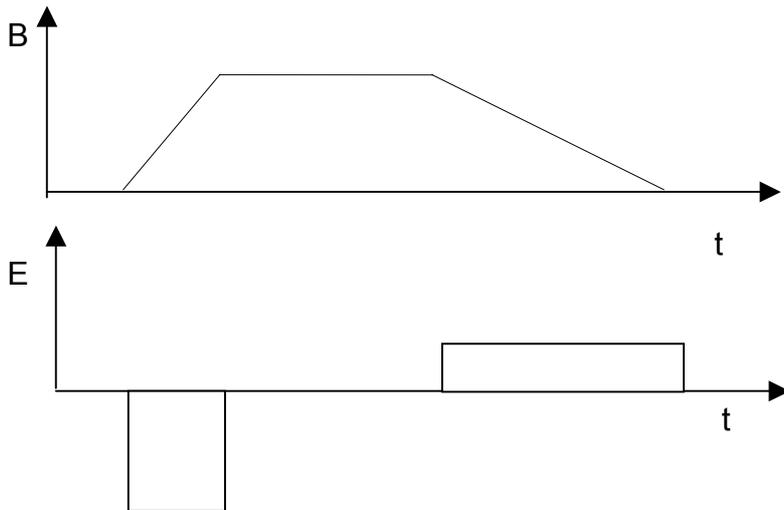


Abb. 12: Schematische Darstellung des entstehenden elektrischen Feldes E in Abhängigkeit der magnetischen Induktion B . Es wird noch einmal deutlich, daß die Spannung direkt mit der zeitlichen Änderung des magnetischen Feldes korreliert (nach [87]).

Elektrisches und magnetisches Feld weisen unterschiedliche Vorzeichen auf, da nach der Maxwellgleichung gilt:

$$E \approx \frac{-dB}{dt}$$

Diese unterschiedlichen Vorzeichen bewirken, daß in zwei parallelen Spulen I und II inverse Ströme auftreten: Legt man an Spule I eine sich ändernde Spannung, so wird in Spule II ebenfalls eine Spannung induziert, jedoch von umgekehrter Polarität. Dieses Phänomen, die **Lenz'sche Regel**, wird in der Elektrotechnik dazu verwendet, über die Anzahl der Spulenwindungen Spannungen zu transformieren.

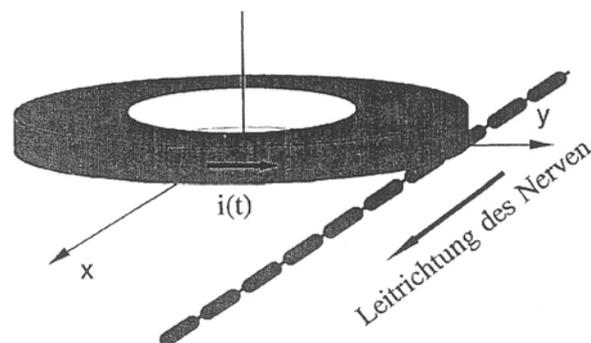


Abb. 13: Induktion eines Stromflusses an einer einzelnen Nervenfaser [87].

Für die Anwendung am menschlichen Gehirn bedeutet die Lenz'sche Regel, daß

unter der Stimulationsspule in einem zirkulären Bereich Ladungsträger in umgekehrter Richtung bewegt werden. Jedoch verlaufen die betroffenen Nervenfasern nicht kreisförmig, sondern schneiden nur das Stimulationsareal (siehe **Abb. 13**).

3.4. Physiologisch-anatomische Grundlagen

Wie schon unter 2.1.2 erwähnt, erfolgt Ladungstransport im Gewebe nicht über bewegte Elektronen, sondern durch den Austausch von Ionen. In der Konsistenz des Liquors ist dies sehr gut möglich, während Fettgewebe oder Knochen um den Faktor 8-15 höhere Widerstandswerte aufweisen [2]. Die Bestimmung des **Gewebswiderstandes** ergibt in abfallender Reihenfolge:

Knochen > weiße Substanz > graue Substanz > Liquor [9]

Zur Höhe des Gewebswiderstandes ist der induzierte Strom umgekehrt proportional. Selbst in der grauen Substanz liegt dieser Widerstand noch so hoch, daß die induzierten Ströme lediglich das 10^{-5} fache des Spulenstromes betragen, obwohl dessen Ausbreitung bereits durch den umgebenden Liquor erleichtert wird [71].

Das Magnetfeld schwächt sich exponentiell zur Entfernung von seinem Entstehungsort ab. Von den maximal 2 Tesla, die direkt an der Spule meßbar sind, sind im Kortex nur noch etwa 0,5 Tesla nachzuweisen. Eine Erregung oberhalb der motorischen Schwelle, wozu ein Stromfluß bis zu 6 mA erforderlich sein kann [72], ist nur bis in maximal 5 cm Tiefe unterhalb der Spule möglich [14].

Wird nun das Interstitium des Nervengewebes durch Ionenfluktuation unter 30% des Membranpotentials (etwa $< 55\text{mV}$) depolarisiert [22], öffnen sich die schnellen Natriumkanäle der umliegenden Neuronen (vgl. 2.1.2). Kurzzeitig nimmt das Membranpotential positive Werte an, ein **Aktionspotential (AP)** entsteht. Diese **Depolarisierung** findet nur bei hohen Reizintensitäten direkt am Soma statt. Die transsynaptische Depolarisation eines einzelnen Axons löst zwar kein AP aus, jedoch wird die Weiterleitung eintreffender APs begünstigt, was die allgemeine kortikale Erregungsbereitschaft erhöht.

In der Dauer der auf eine Depolarisation folgenden Refraktärzeit (vgl. 2.1.2) entscheidet sich, ob ein zweiter Stimulus ein erneutes Aktionspotential auslöst oder nicht. Dies ist für *gepaarte* TMS-Reize von Bedeutung. Hierbei folgt einem unterschwelligen konditionierenden Stimulus ein überschwelliger Testreiz. Beträgt das

Intervall zwischen beiden Reizen 1-5 ms, wird der Testreiz gehemmt, was an der Amplitude des ausgelösten motorisch evozierten Potentials (siehe 3.1.2/ 4.1) gemessen werden kann. Nach 8-20 ms tritt hingegen eine Verstärkung ein. Man spricht von **intrakortikaler Hemmung (ICI)** und **intrakortikaler Fazilierung (ICF)** [13] [16].

Die Depolarisation wirkt sich je nach Lage der einzelnen Neurone unterschiedlich aus: Liegen Axon und Dendriten in einer Richtung, wirken die induzierten Ströme antagonistisch. Bei einem rekurrenten Axon hingegen tritt ein Synergieeffekt auf.

Auch die makroskopische Lage der Neurone ist für die Erregung von Bedeutung: Direkt erregt werden können aufgrund der Induktionsgeometrie (3.3.2) nur zur Stimulationsspule parallele Strukturen, beispielsweise also intrasulkal gelegene Pyramidenzellen (vgl. Abb. 3). Extrasulkal, also vertikal zur Spule gelegene Zellen werden hingegen nur indirekt, über horizontale Bahnen aktiviert. Da diese Bahnen den Großteil aller parallel zur Spule gelegenen neuronalen Strukturen ausmacht, ist davon auszugehen, daß die meisten Neurone transsynaptisch (s. o.) erregt werden [47].

Über Assoziationsfasern kann diese Erregung auch auf entfernte, aber anatomisch verbundene Kortexareale übertragen werden [83]. Illmoniemi et al. [31] fanden so bei Stimulation des Motorkortex im hochauflösendem EEG eine Erregungsausbreitung in kontralaterale und parietale Areale.

Aus der transkraniellen elektrischen Stimulation ist bekannt, daß die meisten exzitatorischen Bahnen des Motorkortex okzipitofrontal verlaufen. Aus diesem Grunde wurde die Kathode stets frontal zur Anode angeordnet [14], um einen Stromfluß in gleicher Richtung zu erzeugen. In vorliegender Arbeit wurde die TMS-Spule deshalb mit einem Stromfluß entgegen dem Uhrzeigersinn über dem Vertex plaziert, da so aufgrund der Lenz'schen Regel (3.3.2) ebenfalls die okzipitofrontalen Bahnen erreicht werden konnten. Während die fazilitierenden Effekte bei Stromflüssen posterior nach anterior am stärksten zu beobachten sind, (*wie Niehaus et al. in einer aktuellen Studie bestätigten [53]*), hat die Spulendirektion nach Ziemann et al. auf inhibitorische Effekte keinen Einfluß [89].

3.5. Sicherheitsaspekte

Die genauen Auswirkungen der TMS sind letztlich so unüberschaubar wie die Struktur des Kortex (siehe **Abb. 14**). Der sich daraus ergebenden Forderung nach Sicherheitsnormen ist in einer Reihe von Studien bereits Rechnung getragen worden. Betrachten wir zunächst alle Effekte, die außer dem induzierten Stromfluß nachweisbar sind:

- Die Erwärmung durch den hohen Gewebswiderstand liegt im Milliwatt-Bereich. Angesichts der Tatsache, daß die metabolische Leistung des Gehirnes bereits 13 Watt beträgt [58], ist dies sicher zu vernachlässigen.
- Hinweise auf eine direkte Wirkung von Magnetfeldern auf menschliches Gewebe sind bislang nicht bekannt. Lediglich bei extremer Langzeitexposition wurde eine Verminderung der Mitoserate an isolierten Zellkulturen beobachtet [1] [85].
- Die Schalldruckspitzen des bei Stimulation auftretenden Klickgeräusches nicht sind als schädigend einzustufen. Mit 145-157 dB (bei 5 kHz) liegen sie zwar im Haupthörbereich des Menschen, die Hörschwelle bleibt jedoch unbeeinträchtigt [58].

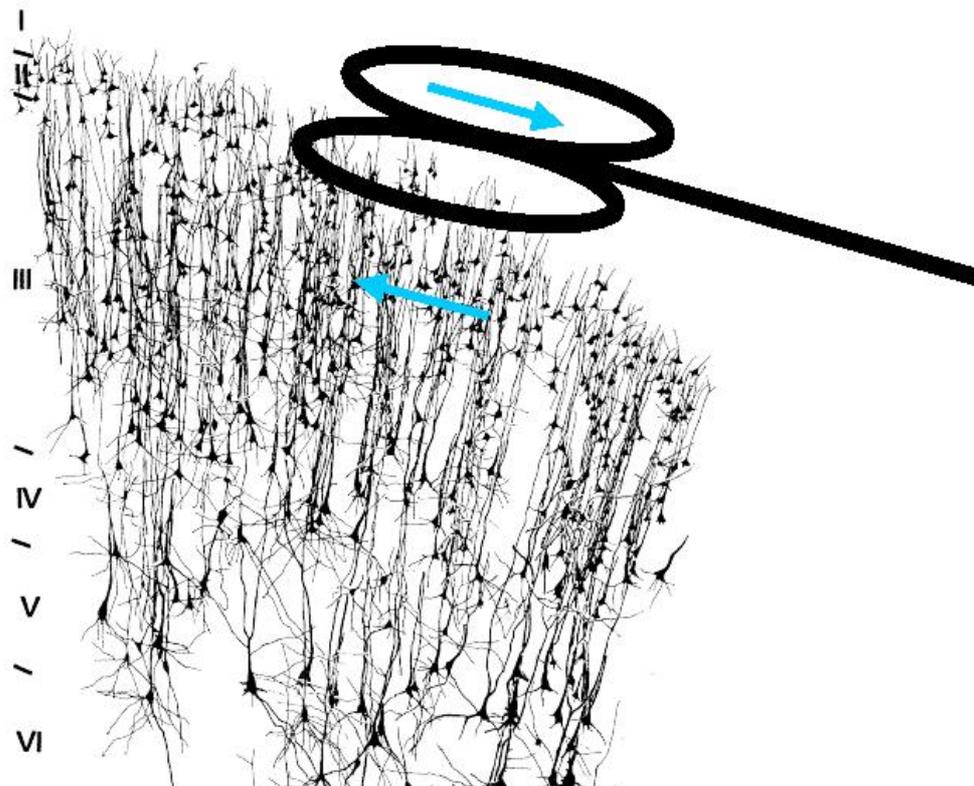


Abb. 14: Spannungsinduktion durch TMS in die unzähligen Axone und Dendriten des

Motorkortex in der histologischen Darstellung (nach [48]).

Als Ursache für potentielle Schäden bleibt also der induzierte Stromfluß selbst. Im Tierversuch an Kaninchen fanden Counter et al. selbst nach 1000 Stimuli bei einer Feldstärke von 2 Tesla keine strukturelle Veränderung des Gehirnes, die histopathologisch oder kernspintomographisch nachweisbar wäre [17]. Ravnborg et al. bestätigten dieses Ergebnis an der Ratte [64].

Am Menschen beobachteten Bridgers et al. nach einer 3-5 minütigen Stimulation (5-25 Hz, ca. 2 Tesla) weder Veränderungen in kognitiven, neurologischen, physiologischen noch in endokrinologischen Parametern [10]. Hufnagel et al. [30] betrachteten isoliert die Gedächtnisleistung: Auch nach einer 1 Tesla-Stimulation mit 50 Hz (für jeweils 550 ms) konnten die Versuchspersonen Zahlenreihen und Würfelpositionen unverändert gut wiedererkennen. Ferbert et al. kam zu ähnlichen Resultaten bei der Erkennung von Non-sense-Wörtern [20].

In einer neueren Studie [85] mit einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz für 204 Sekunden 25% oberhalb der motorischen Schwelle wurden keine Auffälligkeiten im EEG, der Gedächtnisleistung, der Sprachleistung oder dem Prolactinspiegel (Beeinträchtigung der Hypophyse) festgestellt. Diese Ergebnis kann als Grundlage für die ethische Vertretbarkeit der vorliegenden Studie verwendet werden, da bei der unter 5.5.1 beschriebenen repetitiven Stimulation ähnliche Parameter verwendet wurden.

Allerdings sind von einzelnen Autoren auch Nebenwirkungen der TMS beschrieben worden. Mehrere Versuchspersonen oder Patienten klagten über Spannungskopfschmerz, wohl durch Mitstimulation der Nacken- und Kopfhautmuskulatur bedingt. Auch Migräneattacken oder gar ein transientser Tinnitus wurden beobachtet [84].

Die gefürchtetste TMS-Komplikation besteht in der Auslösung epileptischer Anfälle. Gerade bei länger andauernder, repetitiver Stimulation von hoher Intensität kann die intrakortikale Hemmung zusammenbrechen. Bei bislang fünf gesunden Probanden sind sekundär generalisierte Anfälle nach rTMS beobachtet worden [9] [76]. Berichte über Anfälle von Epileptikern während oder nach einer Stimulation existieren in weit größerer Zahl, jedoch ist ein Zusammenhang zwischen TMS und der Anfallshäufigkeit bislang noch nicht belegt worden. Auf einem Internationalen Workshop über die Sicherheit von rTMS im Juni 1996 wurden auf Grundlage der Erfahrungen im *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) allgemeine Richtlinien herausgegeben: Für eine 1 Hz Stimulation 110% oberhalb der motorischen Schwelle wird so eine maximale Dauer von 1800 Sekunden empfohlen [84]. Erforderlich weiterhin sind längere Intervalle zwischen den Stimulationsserien, um die Erregungsbereitschaft wieder sinken zu lassen [9].

Die Applikation einzelner TMS-Impulse gilt selbst für Epilepsie-Patienten als unbedenklich. An den über 3000 Stimulationsgeräten, die weltweit seit 1985 im Einsatz sind, wurde erst ein einziger Anfall (an einem Risikopatienten) unzweifelhaft durch **Einzelpuls-TMS** ausgelöst [76].

3.6 TMS und EEG in der Literatur

Daß der EEG-Verlauf generell durch TMS beeinflusst werden kann, ergibt sich schon aus den auditorischen und somatosensorischen Sensationen, die durch die Stimulation hervorgerufen werden (siehe 5.3). Aufgrund dieser Artefakte existieren, wie in der Einleitung schon erwähnt, nur wenige Studien, die beide Methoden miteinander kombinieren:

Bridgers [10] und Wassermann et al. [85] untersuchten das EEG auf pathologische Veränderungen nach repetitiver TMS im Rahmen der Anwendungssicherheit (vgl. 3.5). Nilouline [53], Tiitinen [77] und Virtanen et al. [81] beschäftigten sich mit Problemen der simultanen Meßtechnik (vgl. 5.3). Jennum [33] und Schuler et al. [68] beschrieben das EEG von Epileptikern nach TMS-Applikation. Jing et al. [34] prüften die EEG-Kohärenz zwischen verschiedenen Kortexarealen nach hochfrequenter (10 Hz) rTMS. Illmoniemi et al. [31] untersuchten die Erregungsausbreitung nach TMS im hochauflösendem EEG.

Eine direkte Wirkung von TMS auf das EEG wird bei Schürmann et al. [69] beschrieben: Eine frühe ereigniskorrelierte Komponente auf einen somatosensorischen Stimulus (P 25) verstärkte sich signifikant bei simultaner Einzelpuls-TMS (*110% der MT über dem somatosensorischen Kortex*). Von Izumi et al. [32] wurden die Auswirkungen serieller TMS-Impulse auf eine multifokale EEG-Ableitung (vgl. 6.5.4) untersucht.

Die explizite Thematisierung der langsamen EEG-Komponenten im Zusammenhang mit TMS findet sich nur in einer Studie von Häusler et al. [27]: Die Autoren kombinierten TMS bereits mit dem (*auch in vorliegender Arbeit verwendeten*) 2-Stimulus-Paradigma zur SCP-Selbstregulation (vgl. 5.4). Da an den Daumenmuskeln abgeleitete MEPs evoziert werden sollten, erfolgte die Stimulation links neben, und nicht über Cz, wie in vorliegender Arbeit. Auch stand die Beeinflussung der SCP-Selbstregulation nicht im Zentrum der Fragestellung, lediglich eine auf die Stimulation folgende positive Komponente wurde beschrieben (siehe 7.2.4).

4. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollen nun die Auswirkungen der TMS auf die SCP-Selbstregulation in mehreren, zuvor definierten Bedingungen untersucht werden: Folgenden Fragen sind von Interesse:

- A:** Läßt sich die SCP-Selbstregulation durch TMS beeinflussen?
 - durch repetitive Stimulation
 - durch Einzelpuls-Stimulation

- B:** Kann TMS die Lernfähigkeit und –geschwindigkeit zur SCP-Selbstregulation verändern?

- C:** Wie wirkt sich TMS auf die negativen bzw. positiven Komponenten des EEGs aus?

- D:** Unterscheiden sich die Effekte –wenn vorhanden- bei unterschiedlicher zeitlicher Position des Stimulus?

Das Ziel dieser Arbeit stellt eine mögliche klinische Anwendung dar: Eine Lern- und Konditionierungshilfe für ALS-Patienten und auch Gesunde bei der SCP-Selbstregulation.

Die theoretische Grundlage der Fragestellung besteht in dem möglichen funktionellen Zusammenhang zwischen TMS und dem EEG-Verlauf. In der Literatur gibt es dafür mehrere Anhaltspunkte, auf die nun im Folgenden eingegangen werden soll:

4.1. Repetitive TMS

Die kortikalen Auswirkungen repetitiver TMS sind bislang hauptsächlich an motorisch evozierten Potentialen (MEPs) untersucht worden. Diese Potentiale werden, wie schon unter 3.1.2 erläutert, an dem kontralateralen Zielmuskel eines oberflächlichen, also für TMS gut erreichbaren Kortexareals abgeleitet, beispielsweise dem M. abductor pollicis brevis. Um eine Replizierbarkeit der Reizstärke zu gewährleisten, wird das MEP nicht willkürlich, sondern durch einen überschwelligeren TMS-Testreiz von definierter Intensität ausgelöst. Dabei ist die motorische Schwelle (MT) (vgl. 3.1.2) als der niedrigste Wert definiert, bei welchem in über 50% der Stimulationen ein MEP (von zuvor festgelegter Intensität) ausgelöst werden kann.

Es zeigte sich nun, daß nach Applikation hochfrequenter rTMS (5-20 Hz) die MEP-Amplitude signifikant anstieg. Diese intrakortikale Erregungsausbreitung kann mit einem Zusammenbruch der GABAergen Inhibitionsmechanismen nach übermäßiger AP-Auslösung erklärt werden (vgl. 3.5). Nach einer niedrigfrequenten Stimulation mit 1 Hz jedoch wird in mehreren Studien von einem Abfall der MEPs und einem gleichzeitigen Anstieg der MT berichtet: So fanden Chen et al. [13] nach einer 15-minütigen 0,9 Hz-Stimulation eine Abnahme der MEP-Amplitude um 19,5%. Tergau [75] und Wassermann et al. [85] und Pascual-Leone et al. [61] erhielten ähnliche Ergebnisse für die Stimulation mit 1 Hz (siehe **Abb. 15**).

Langsamere Frequenzen (0,1 Hz) zeigten keine Effekte [16]. Die Motorik der Probanden blieb in allen Fällen unverändert: Weder in der Muskelkraft noch in der Bewegungsschnelligkeit konnten Muellbacher et al. so nach einer 15-minütigen 1 Hz-Stimulation einen Unterschied feststellen [50].

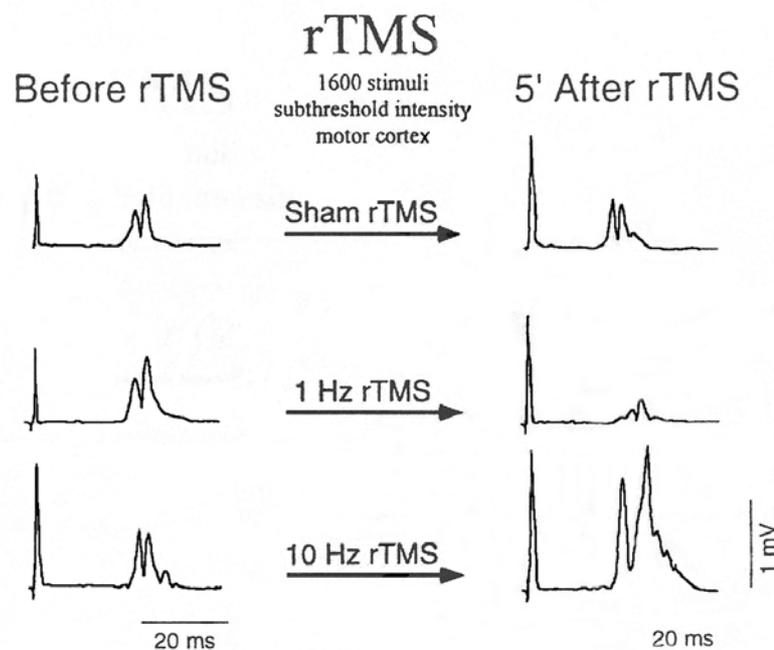


Abb. 15: Auswirkungen von rTMS auf die Amplitude motorisch evozierter Potentiale (MEPs) [61].

MEP-Amplitude und MT gelten als allgemeine Indikatoren für das kortikale Erregungsniveau [50]. Doch auch in vielen anderen Parametern konnte der generelle, inhibierende Effekt niedrigfrequenter rTMS nachgewiesen werden: Boroojerdi et al. [8] beobachteten nach einer 15-minütigen 1 Hz-Stimulation über dem visuellen Kortex ein *Sinken der Phospheninduktionsschwelle* (siehe 3.1.2.). Wassermann konnte bei gleichen Parametern einen *Rückgang des zerebralen Glucose-Metabolismus* in der Positronenemissionstomographie (PET) nachweisen [86]; Pascual-Leone et al.

fanden eine *Reduzierung des regionären zerebralen Blufflusses* (rCBF) im Bold-Kontrast der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) [61]. Kosslyn et al. 0 stellten nach 1 Hz-Stimulation des okzipitalen Kortex eine signifikante Reaktionszeitverlängerung (vgl. 4.2) bei einer visuellen Aufgabestellung fest.

Mit einer 12-minütigen 1 Hz-Stimulation wurde in vorliegender Arbeit an die oben beschriebenen Parameter angeknüpft .

Exkurs 2: Langzeitpotenzierung und –depression

Bestimmte Synapsen tragen den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA). Dieses spannungsgesteuerte Kanalprotein ist in der Regel durch das extrazellulär reichlich vorhandene Mg^{2+} verschlossen. Wird die postsynaptische Membran jedoch durch eine exzitatorische Synapse anderen Typs vorerregt, schwinden die Bindungskräfte des Mg^{2+} : Der Kanal öffnet sich, Na^+ kann einströmen, ein starkes EPSP entsteht (vgl. 2.1.2).

Auch Ca^{2+} dringt ins Zellinnere ein, was über die Aktivierung von Phosphatasen und Proteinkinasen (und sekundär über Genimpression) die Transmitterausschüttung und -wirksamkeit wesentlich verbessert.

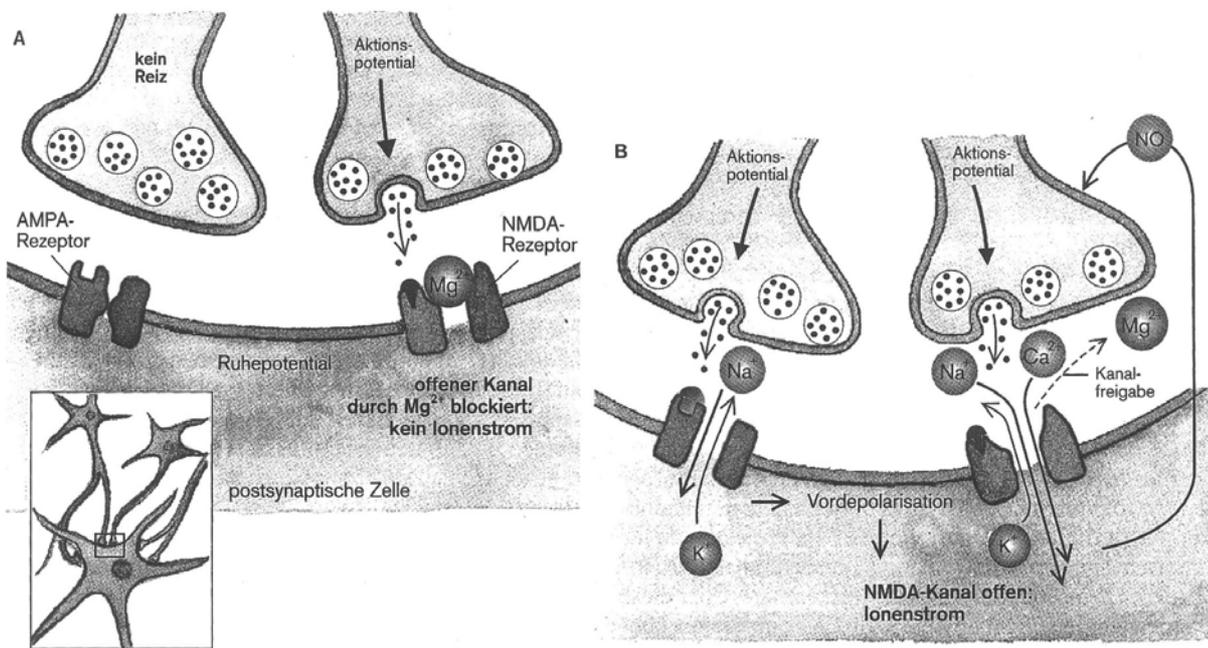


Abb. 16: Polarisationssteuerung über den NMDA-Rezeptor [35] .

Selbst elektronenmikroskopisch sind Strukturveränderungen zu dokumentieren.

Auch Ca^{2+} dringt ins Zellinnere ein, was über die Aktivierung von Phosphatasen und Proteinkinasen (und sekundär über Genimpression) die Transmitterausschüttung und -wirksamkeit wesentlich verbessert. Selbst elektronenmikroskopisch sind Strukturveränderungen zu dokumentieren.

Eine längere Herabsetzung (in vivo etwa 15 Minuten [13]) der Erregbarkeitsschwelle ist

die Folge, was als **Langzeitpotenzierung (LTP)** bezeichnet wird. Voraussetzung hierzu ist eine ausreichende Vordepolarisation, was nach hochfrequenter TMS in vitro (an isolierten Hirnschnitten) bereits nachgewiesen werden konnte. Eine Schwellenmodulation erfordert am depolarisierten Neuron etwa nur 1/10 des Spannungsgradienten wie an einem Neuron in Ruhe [65].

Auch die langsamen Hirnpotentiale scheinen durch ausgedehnte LTP beeinflusst zu werden: Negative SCPs, die wie gesteigerte MEPs eine erniedrigte Erregbarkeitsschwelle signalisieren (vgl. 2.2.1), konnten im Tierversuch durch Gabe von NMDA-Antagonisten gehemmt werden [4].

Vermittelt durch den Ca^{2+} -Einstrom sind auch hemmende Strukturveränderungen möglich, was einen längerfristigen Anstieg der Erregbarkeitsschwelle zur Folge hat. Diese **Langzeitdepression (LTD)** kann auch in vitro durch niedrig frequente TMS ausgelöst werden, die Physiologie hierzu ist jedoch noch unklar [13][70].

Muellbacher et al. gehen davon aus, daß niedrigfrequente rTMS und Einzelpuls-TMS sowohl LTP als auch LTD-Effekte auslösen können [50].

Den meisten Versuchspersonen und Patienten fällt das Generieren positiver SCPs schwerer als das Generieren negativer SCPs. Da positive SCPs auch mit einer verminderten kortikalen Erregbarkeit einhergehen können (siehe 2.2.2), wurde im Teil I der Arbeit untersucht, wie sich eine durch niedrigfrequente rTMS reduzierte kortikale Erregbarkeit auf die SCP-Selbstregulation auswirkt. Als Fernziel hierbei ist eine Erleichterung der SCP-Selbstregulation für gelähmte Patienten angedacht (vgl. 1). Tarazona et al. [74] konnten so mit Hilfe von rTMS bereits das implizite Erlernen einer komplexen Fingerbewegung verbessern.

Folgende **Arbeitshypothese H₁ (I)** sei diesem Versuchsteil vorangestellt:

Über die Verstärkung der inhibitorischen kortikalen Afferenzen kann eine langsame repetitive Stimulation von 1 Hz die Oberflächennegativität des Kortex herabsetzen und damit bei einer nachfolgenden SCP-Selbstregulation das Erzeugen von positiven Hirnpotentialen erleichtern. Die Amplitudenverläufe und die Prozentrate der richtig gelösten Aufgaben (siehe 5.4) nach der Stimulation werden sich demnach signifikant von den Werten vor der Stimulation unterscheiden. **Als Signifikanzniveau werden 5% gewählt.**

$$|\mu_{stim} - \mu_{ohne}| \neq 0$$

Die sich daraus ergebende **Nullhypothese H₀ (I)** lautet demnach:

Eine langsame repetitive Stimulation von 1 Hz hat weder Auswirkungen auf die Fähigkeit zur SCP-Selbstregulation noch auf die Amplitudenhöhe der dabei entstehenden Potentiale. Die vor und nach der Stimulation gemessenen Werte unterscheiden sich nicht signifikant, bei den erhobenen Stichproben handelt es sich also um Zufallsbefunde:

$$\mu_{stim} = \mu_{ohne}$$

4.2. Einzelpuls-TMS

Während die repetitive Stimulation länger andauernde Potentialverschiebungen ermöglicht, können mit Hilfe einzelner TMS-Pulse Kortexareale in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einer Aufgabe depolarisiert werden. Eine solche, unter Verwendung von Einzelpuls-TMS in der Literatur häufig beschriebene Aufgabe besteht in der Reaktion auf ein bestimmtes „GO-Signal“. Die dabei gemessene Reaktionszeit gilt ebenso wie die MEP-Amplitude oder der rCBF als Indikator für erhöhte kortikale Aktivität [16]. Honda et al. [29] konnten so einen engen Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit bei einer Tastendruckaufgabe und dem rCBF im PET nachweisen.

So liegt nahe, daß auch negative SCPs mit der Reaktionszeitdauer korrelieren. Bei einer Studie von Rockstroh et al. nahmen die Reaktionszeiten signifikant ab, wenn die Probanden negative SCPs generierten [65].

Daß die Reaktionszeit und damit die kortikale Aktivität durch Einzelpuls-TMS modulierbar ist, konnte in der Vergangenheit bereits gezeigt werden: Töpper et al. [78] stellten nach Einzelpulsen über dem Wernicke-Areal eine signifikante Reaktionszeitverkürzung beim Benennen von Bildern fest. Verwendet wurden dabei Impulse von 35-55% der maximalen Geräteleistung jeweils 500-1000 ms vor jeder Aufgabe. Ein Sinken der Fehlerrate wurde nicht beobachtet, die Präsentation des TMS-Klickgeräusches allein zeigte keine Wirkung.

Einzelpulse unterhalb der motorische Schwelle verkürzten in einer Studie von Pascual-Leone et al. deutlich die Reaktionszeit bei Beugung eines Armes [57] (stimuliert wurde über dem entsprechenden Repräsentationsareal). Da negative SCPs wie Reaktionszeitverkürzungen einen Anstieg der kortikalen Erregbarkeit anzeigen (2.2.1), liegt eine Wechselwirkung zwischen TMS-Impulsen und SCP-Negativierungen nahe: Wie es für negative SCPs postuliert wird, bewirkt auch TMS durch die simultane Depolarisation eine Synchronisation der Aktionspotentiale. Im Teil II der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, ob sich die Depolarisationen bei negativen SCPs durch TMS verstärken lassen. Die **Arbeitshypothese H₁ (II)** lautet also:

Indem unmittelbar vor der SCP-Selbstregulation ein TMS-Impuls appliziert wird, werden die Probanden durch ein erhöhtes Depolarisations- und damit Aktivitätsniveau leichter negative SCPs generieren können. Die Amplitudenverläufe und die Prozentrate der erfüllten Aufgaben (siehe 5.8) werden sich demnach bei der transkraniellen Stimulation signifikant (<5%) verändern:

$$|\mu_{stim} - \mu_{sham}| \neq 0$$

Die entsprechende **Nullhypothese H₀ (II)** schliesst einen solchen Effekt aus:

Die Applikation von TMS-Impulsen hat keine Auswirkung auf die erhobenen Amplitudenverläufe und Prozentraten. Bei den erhobenen Stichproben handelt es sich also um Zufallswerte:

$$\mu_{stim} = \mu_{sham}$$

Neben dieser Hauptfrage soll auch die **zeitliche Position des Stimulus** innerhalb des verwendeten Steuerungsparadigmas (siehe 5.4) betrachtet werden. Häusler et al. [27] stellten bereits eine signifikante Relation zwischen der TMS-Position innerhalb eines 2-Stimulus-Paradigmas und eines durch den Stimulus evozierten MEPs fest (siehe 7.2.2).

Auch in vorliegender Arbeit sollen zwei verschiedene Stimuluspositionen (S 1 und S

2) miteinander verglichen werden. Aufgrund der kurzfristigen Wirkungsweise von TMS wird hierbei der grössere Effekt bei S 2 erwartet, da die zeitliche Distanz zur SCP-Ableitung geringer ist.

Der intensivste Effekt wäre sicherlich bei einer simultanen Anordnung zu erwarten: Elbert et al. [65] maßen bei der Applikation von TES (vgl. 3.1.1) die signifikantesten Änderungen von Reaktionszeit und Hautwiderstand *während* der Stimulation. In dieser Arbeit betrug aufgrund meßtechnischer Schwierigkeiten (siehe 5.3) die kürzeste realisierbare Distanz zwischen TMS und EEG-Ableitung 750 ms (siehe 5.5).

5. AUFBAU

5.1. Probanden

Insgesamt wurden 13 Probanden und ein Patient untersucht. Bei den Probanden handelte es sich um 7 Männer und 6 Frauen im Alter zwischen 19 und 51 Jahren. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge im universitären Umfeld. Pro Versuchsperson wurden drei Messungen von jeweils 2 bis 3 Stunden durchgeführt. Jede Stunde wurde zu einem Satz von DM 15 vergütet. Vor jeder ersten Sitzung erfolgte die mündliche und schriftliche Aufklärung über die verwendeten Methoden (siehe Anhang 10.2) Das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde aus rechtlichen Gründen schriftlich eingeholt.

Den wenn auch geringen Risiken der TMS (siehe 3.5) wurde durch sehr weitgefaßte Ausschlusskriterien Rechnung getragen. War nur einer der in **Tabelle 1** aufgeführten Punkte indiziert, wurde der Proband von der Messung ausgeschlossen:

- Herzschrittmacher
- Metallische Implantate im Körper (vgl. 2.3)
- Epilepsien, auch bei positiver Familienanamnese
- Hirntraumen in der Vergangenheit
- Migräne
- Chronischer Spannungskopfschmerz
- Schwangerschaft
- Tinnitus
- Konzentrationsschwäche

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für TMS-Studien

Um ein möglicherweise bislang unbekanntes Epilepsierisiko zumindest grob orientierend zu erfassen, wurde von jedem Probanden vor der ersten Messung das Ruhe-EEG über Cz beobachtet.

Bis auf vereinzelt auftretenden schwachen Kopfschmerz, auf den in der Eingangsinformation (10.2) hingewiesen wird, wurde bei keinem der 13 Probanden eine Nebenwirkung festgestellt.

Bei der 14. Versuchsperson handelte es sich um den 51-jährigen ALS-Patienten JB, der stationär in einer pflegerischen Einrichtung untergebracht ist (**Abb. 17**). Herr B. ist an der bulbären Form der **amyotrophen Lateralsklerose** erkrankt. Die Diagnose erfolgte 1994, noch im gleichen Jahr mußte mit der künstlichen Beatmung begonnen werden.

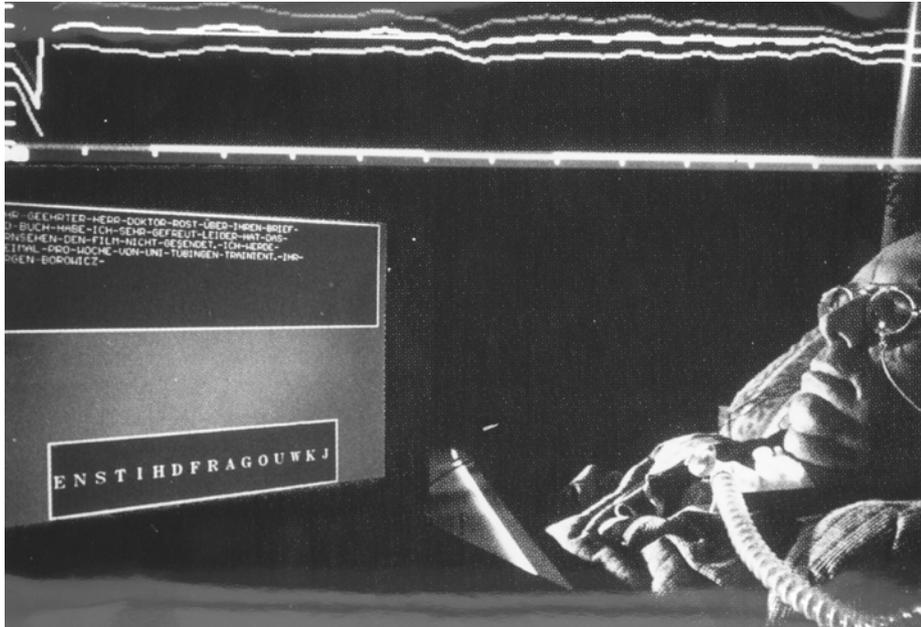


Abb. 17: Patient JB bei der SCP-Selbstregulation.

Mittlerweile ist der Patient tetraplegisch, die Lähmung hat bereits den Stimmapparat erfaßt. Somit konnte eine Verständigung nur über Augenbewegungen erfolgen. Über diesen Weg gab der Patient eindeutig seine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie sowie nach sechs Sitzungen auch den Wunsch zum Abbruch der Messungen zu verstehen.

Zur Anwendung von TMS an ALS-Patienten werden in der Literatur keine Bedenken angegeben. Lediglich ist zu beachten, daß sich im Verlauf der Erkrankung die motorische Schwelle (MT) sukzessive erhöht, bis überhaupt keine motorischen Potentiale mehr auslösbar sind [46] [90].

5.2. Ableitung

Verwendet wurden Ag/AgCl-Elektroden, die sich nach einer vergleichenden Studie von Virtanen et. al. [81] unter TMS-Stimulation mit Abstand am wenigsten polarisierten. Die Potentiale wurden an Cz, Fz, Pz, A1 A2 (vgl. 2.1.5) abgeleitet (siehe **Tabelle 2**).

Da die SCPs in der Vergangenheit bei unspezifischen Aufgaben am besten über Cz erfaßt werden konnten [28] (siehe 5.5.4), erfolgte die Messung der SCP-Amplituden an Cz unipolar gegen die Mastoide A1 und A2. Die Differenz zwischen Cz und Fz bzw. Pz erfolgte zur Offline-Analyse von Daten, welche nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

Um den Hautwiderstand möglichst gering ($< 5 \text{ k}\Omega$) zu halten, erfolgte eine Vorbehandlung der Haut mit einer abrasiven Lotion. Die Elektroden wurden mit einer leitfähigen Spezialpaste an der Kopfhaut befestigt.

Oberhalb und unterhalb des rechten Auges erfolgte zur Artefaktkorrektur die Ableitung des **vertikalen Elektro-Ophthalmogrammes vEOG** (vgl 5.3.1). Die verbleibende achte Elektrode wurde zur Erdung an der Stirn befestigt.

Kanal	Pos. Eingang	Neg. Eingang	Funktion
1	Cz	A1	Feedback 1
2	Cz	A2	Feedback 2
3	Fz	Pz	Zusatzkanal
4	Pz	Cz	Zusatzkanal
5	EOG oben	EOG unten	vEOG

Tabelle 2: Schaltschema der verwendeten Elektroden.

5.3. Artefakte

5.3.1. bei der SCP-Generierung

Aufgrund der physiologischen Spannungsdifferenz zwischen Hornhaut und Netzhaut stellt das Auge einen elektrischen Dipol dar [45]. Obwohl auf der Kopfhaut um den Faktor 10 vermindert, können Augenbewegungen so Ladungsverschiebungen in das EEG induzieren (vgl. 2.1.6): Nähert sich die positive Hornhaut bei einem Blick nach oben der Cz-Elektrode, kann dort eine Positivierung abgeleitet werden. Gleiches gilt auch für horizontale Augenbewegungen: Ein Blick zur Seite führt zur Spannungsdifferenz zwischen den beiden Mastoiden A1 und A2. Da das Steuersignal jedoch zwischen Cz–A1 und Cz–A2 gemittelt wurde, flossen diese Differenzen nicht in die Messung ein. Um auch die vertikalen Augenbewegungen zu erfassen, wurde oberhalb und unterhalb des rechten Auges das vEOG abgeleitet. Das linke Auge konnte aufgrund der okulomotorischen Konvergenz unberücksichtigt bleiben.

Direkt abgeleitet umfassen die EOG-Amplituden durchschnittlich das 10-fache des kortikalen EEGs. Das vEOG wurde simultan zum EEG aufgezeichnet und mit diesem „online“ verglichen (*Berechnungsgrundlage hierfür war die Differenz der Mittelwerte von aktiver und passiver Phase, vgl. 5.4. Vereinfachend sollen diese Differenzwerte als „EEG“ und „vEOG“ bezeichnet werden*). Für die rechnerische Korrektur waren drei Fälle möglich:

1. Eine Korrektur ist nicht notwendig, da vEOG und EEG verschiedene Vorzeichen haben. Das EEG wird also nicht durch das vEOG unterstützt. Die auf dem Bildschirm erscheinende Gesamtamplitude $Ampl_{ges}$ ist demnach mit dem EEG identisch. Es kann von einer kortikalen Potentialgenerierung ausgegangen werden.
2. Die Vorzeichen sind gleich, es gilt: $|EEG| > |\beta vEOG|$. β gibt dabei einen zuvor zu wählenden **Korrekturfaktor** dar. Für den Korrekturfaktor β wurde der aus früheren Studien bewährte Wert $\beta = 0,15$ gewählt. Die Gesamtamplitude berechnet sich:

$$Ampl_{ges} = EEG - \beta (EOG_{ges})$$

3. Die Vorzeichen sind gleich, $|EEG| \leq |\beta vEOG|$. Es ist von einer übermäßigen Beteiligung der Augenmuskulatur auszugehen, der Durchgang wird für ungültig erklärt.

Weitere Artefaktquellen, wie Zungen- oder Gaumenbewegungen konnten leider nicht berücksichtigt werden, da dort das Anbringen von Elektroden zu aufwendig gewesen wäre. Hier mußte man auf die Kooperativität der Probanden beim Befolgen der Instruktionen vertrauen.

5.3.2. durch TMS

Neben dem direkten Einfluß auf den Kortex übt die TMS drei weitere unerwünschte Effekte auf das EEG aus:

- Am bedeutendsten ist die **Induktionsspannung** in den EEG-Kabeln, welche exemplarisch in **Abb. 18** wiedergegeben ist.

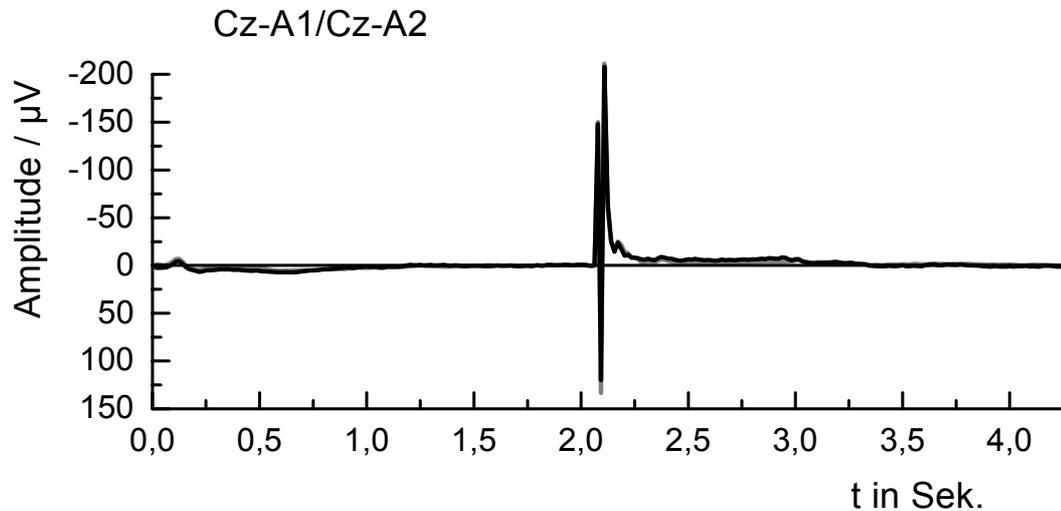


Abb. 18: Das über 630 Durchgänge gemittelte EEG der Stimulation von Vp 11 zeigt in großem Maßstab das Ausmaß der Kabelinduktion: Die Amplitude beträgt über 300 µV.

- Weiterhin wird durch die Spulenantladung ein „Klick“-Geräusch hervorgerufen (**Abb. 19**), welches ein im EEG sichtbares, **auditorisch evoziertes Potential (AEP)** erzeugt. Das AEP erreicht nach einer Latenzzeit von 150-200 ms Amplituden von bis zu 30 µV [54]. Die Amplitudenhöhe des AEPs ist abhängig von dem mechanischen Kontakt der Spule zu dem Schädelknochen, da Knochen Schall erheblich besser leitet als Luft [54]. Die interindividuelle Varianz solcher AEPs ist außerordentlich hoch [77].

- Durch die Mitstimulation des N. trigeminus werden schließlich auch **somatosensorische Potentiale** evoziert, die aufgrund ihrer geringen Amplitude ($<4\mu\text{V}$) und Latenzzeit (80–200 ms) jedoch meist von den AEPs verdeckt werden (Hashimoto 1988, aus: [54]).

Um eine Verfälschung der Messung durch diese Effekte zu vermeiden, wurde in Versuchsteil **II b)** der vorliegenden Arbeit zwischen TMS-Stimulus und EEG-Meßbeginn eine Latenzzeit von 750 ms eingefügt. Dieser Wert erwies sich für eine Rückbildung der verschiedenen Artefakte zum Baseline-Niveau als ausreichend und knüpft methodisch an eine Studie von Walsh et al. [82] an, welche den gleichen Wert für den Zeitraum zwischen TMS-Stimulus und Beginn einer visuellen Suchaufgabe wählten.

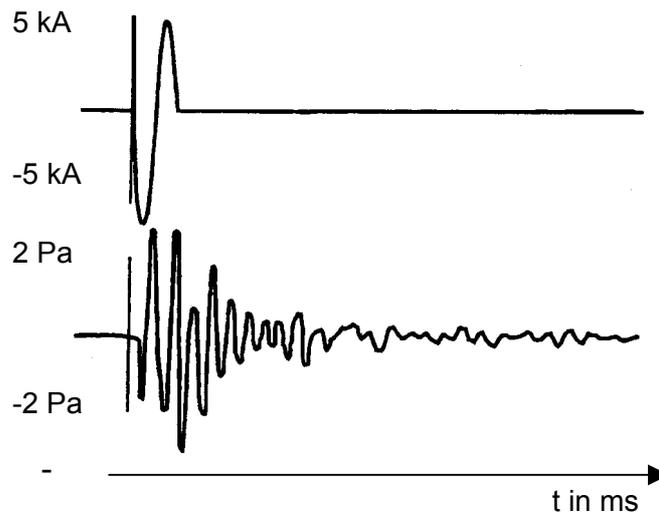


Abb. 19: Stromfluß in der TMS-Spule (oben) und Schalldruckpegel des Klickgeräusches (unten) im Vergleich [32].

5.3.3. Signalverarbeitung

Die abgeleiteten Potentialdifferenzen wurden mit Hilfe eines EEG–Verstärkers etwa um den Faktor 10^4 potenziert. Verwendet wurde das Gerät *Psy Labs EEG 8* der Firma *Contact Precision Instruments*, welches mit einer 12-Bit A/D-Wandlerkarte eine Auflösung von bis zu $0,25 \mu\text{V}$ erlaubt, bei einer Maximalamplitude von $500 \mu\text{V}$. Durch eine Zeitkonstante von 16 Sekunden konnten Frequenzen bis zu $0,01 \text{ Hz}$ aufgezeichnet werden. Die Erfassung längerer Gleichspannungsverschiebungen war nicht erforderlich, da die Feedback-Phasen maximal 5 Sekunden andauerten (siehe 5.4).

Für den oberen Frequenzbereich wurde ein Tiefpaßfilter von 40 Hz zwischengeschaltet, welcher alle Frequenzen oberhalb dieses Wertes herausfilterte, so auch die Einstreuungen der 50 Hz –Wechselspannung (vgl. 2.1.6).

Vom Verstärker wurde das Signal auf den Steuerrechner übertragen und mit einer Samplingrate von 256 S^{-1} durch die A/D Wandlerkarte digitalisiert (siehe **Abb. 20**): 256 x / Sek. wurden so die Spannungsdifferenzen aus den sechs belegten Kanälen in einem 16-Bit–Code verschlüsselt, was einem Wertebereich von 65.536 entspricht.

Auf dem Bildschirm des Steuerrechners wurden die digitalisierten Potentialschwankungen in Form einer fortlaufenden Kurve wiedergegeben. Für eine ausgeglichene Bewegungsdarstellung wurde auf die Frequenzanteile $>2 \text{ Hz}$ verzichtet. Die Amplitude ergab sich aus dem Mittelwert der jeweils letzten 500 ms . Alle $62,5 \text{ ms}$ erfolgte eine Aktualisierung.

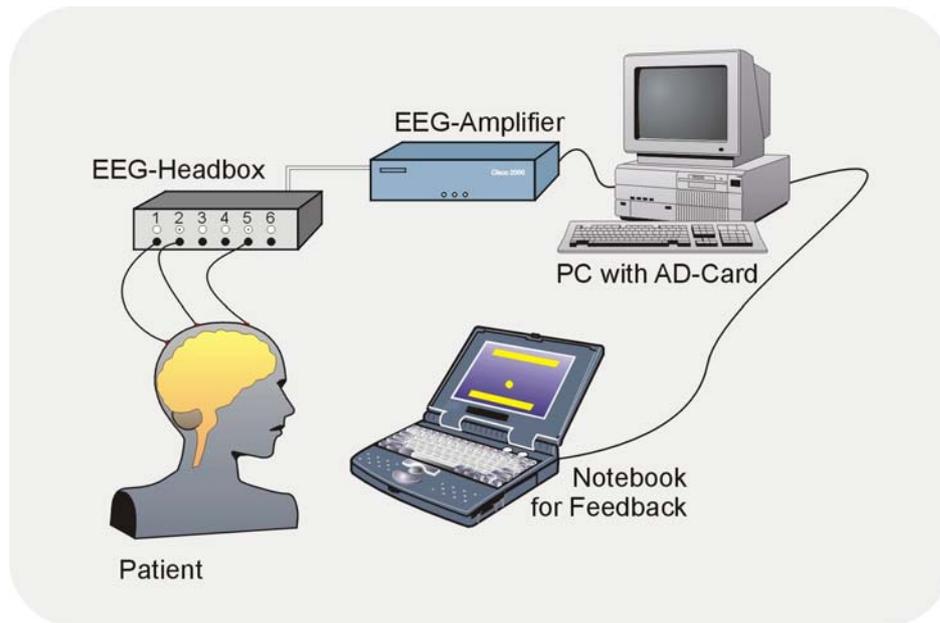


Abb. 20: Apparative Versuchsanordnung der SCP-Ableitung.

5.3.4. Rückmeldung

Über ein separates Notebook wurde den Probanden ihre aktuelle SCP-Amplitude zurückgemeldet (siehe **Abb. 21**). Auf dem Bildschirm erschien der Potentialverlauf in Form eines sich bewegenden Ballsymbols. Dieser Cursor bewegte sich für die Dauer einer aktiven Feedbackphase (siehe 5.4) einmal über die gesamte Bildschirmbreite. In der vertikalen Komponente dieser Bewegung wurde die aktuelle, an Cz gemessene SCP-Amplitude dargestellt: Je nach aktuellem Potentialwert bewegte sich der Cursor in die obere oder in die untere Bildschirmhälfte. Da Negativierungen allgemein mit einem erhöhten Aktivierungsniveau verbunden sind (vgl. 2.2.1), wurde die obere Bildschirmhälfte den negativen Werten zugeordnet.

Durch die Wahl eines Koeffizienten k konnte die SCP-Darstellung der individuellen Amplitudenbreite angepaßt werden, um eine Cursorbewegung außerhalb des Bildschirms zu verhindern:

$$\text{Amplitude}_{\text{Cursor}} = k(\text{EEG}_{\text{ges}})$$

In vorliegender Studie erwies sich eine in früheren Arbeiten bewährte Standardeinstellung als ausreichend, der Bildschirmrand wurde bei einer Amplitude von etwa $10 \mu\text{V}$ erreicht.

Die beiden Balken am unteren und oberen Bildschirmrand zeigten durch Farbwechsel die

geforderte Aufgabe an: Sollte negativiert, der Cursor also in die obere Bildschirmhälfte bewegt werden, leuchtete der obere Balken gelb auf. Analog dazu symbolisierte der untere Balken eine erwünschte Positivierung. Die Aufgabe galt dann als gelöst, wenn das Vorzeichen des Integrals unter der Amplitudenkurve mit der Aufgabenstellung übereinstimmte, es dem Probanden also gelang, den Cursor im vorgegeben Bildschirmsegment zu halten. Dabei brauchte der Cursor dabei die Balken nicht unbedingt berühren.

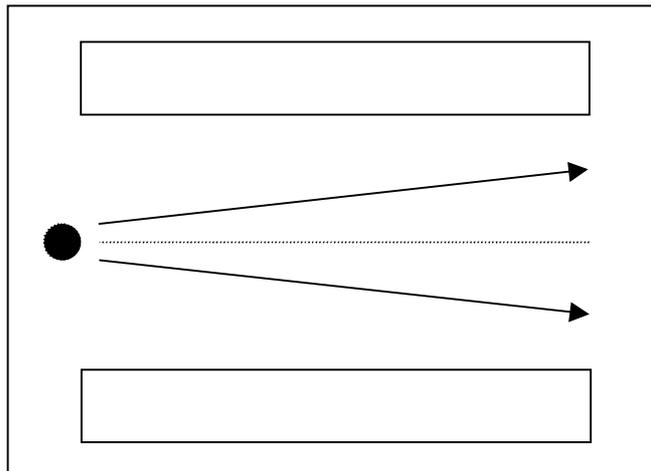


Abb. 21: SCP-Darstellung für die Probanden. Die Balken oben und unten zeigen die geforderte Aufgabe an [37].

5.4. Steuerungsparadigma

Die Datenerfassung erfolgte unter Verwendung des Computerprogrammes „*Slow-Wave-Translator*“ von Dr. Thilo Hinterberger [28], das die komplette Auswertung und Steuerung der SCP-Selbstregulation ermöglicht. Die Grundstruktur des Programmes gibt eine zyklische Durchgangsabfolge vor: Ein **Durchgang** bezeichnet hierbei die einmalige Aufgabenstellung einer Positivierung bzw. Negativierung. Eine **Sitzung** (session) umfaßte 50-70 solcher Durchgänge und dauerte zwischen 5 Min, 56 Sek. und 6 Min, 42 Sek. Positivierungen und Negativierungen sind zu gleichen Anteilen über die Sitzung randomisiert verteilt.

Der Aufbau eines Durchgangs ist in **Abb. 22** wiedergegeben. Grundlegend ist die Gliederung in zwei Abschnitte, der **passiven Baseline-** und der **aktiven Feedbackphase:**

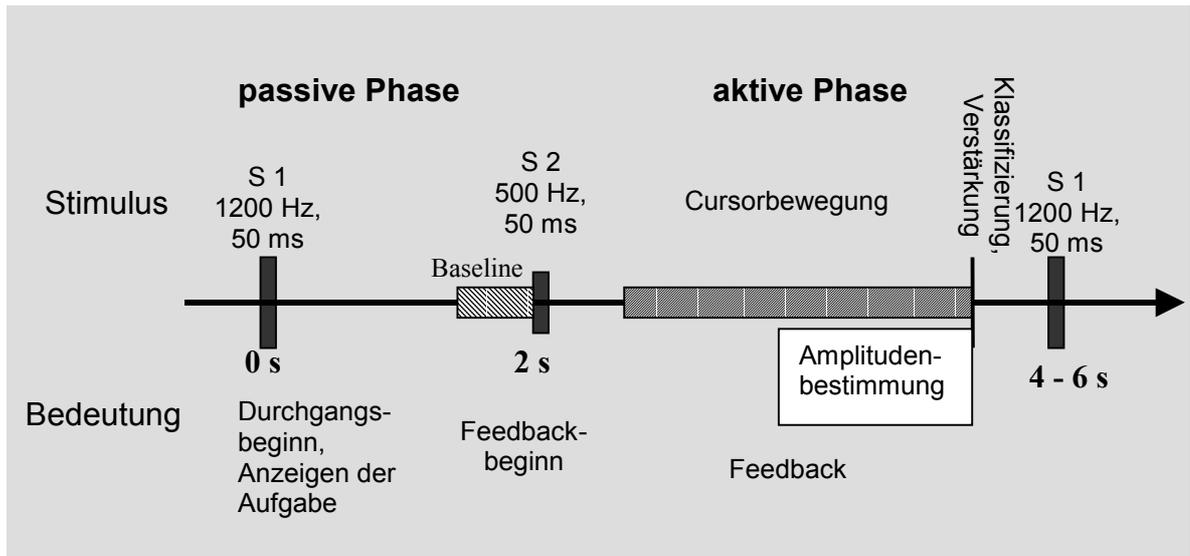


Abb. 22: Grundstruktur eines Durchgangs der SCP-Selbstregulation (nach [28]).

Die passive Phase beginnt mit einem hohen Warnton **S 1** (1200 Hz, 50 ms). Simultan zu diesem Stimulus wird mit dem Aufleuchten eines der beiden Balken die Aufgabenstellung angezeigt. Die folgenden 2 Sekunden dienen dem Probanden zur Vorbereitung. In den letzten 500 ms dieses Intervalls wird dann über Mittelwertbildung diejenige Bezugsspannung (**Baseline**) festgelegt, von der aus dann die Positivierung bzw. Negativierung erfolgen soll.

Das imperative Startsignal **S 2** markiert den Beginn der aktiven Phase. Auf dem Notebook erscheint für 2-3 Sek. die unter 5.3.4 erläuterte Cursorbewegung, welche dem Probanden die aktuellen SCP-Werte rückmeldet.

Aus der Potentialdifferenz zwischen Baseline und dem Mittelwert der aktiven (Feedback-) Phase wurde der Amplitudenwert des Durchgangs bestimmt:

$$EEG_{ges} = EEG_{baseline} - EEG_{feedback}$$

Für die Amplitude der Cursorbewegung gilt nach 5.3.1 bei Vorzeichengleichheit von EEG_{ges} und EOG_{ges} also:

$$Amplitude_{Cursor} = k[(EEG_{baseline} - EEG_{feedback}) - \beta(EOG_{baseline} - EOG_{feedback})] \quad [37]$$



Abb. 23: Bildschirmanzeige nach erfolgreicher SCP-Selbstregulation [37].

War der Proband erfolgreich, wurde er am Ende des Durchgangs mit der in **Abb. 23** dargestellten Bildschirmanzeige belohnt. Diese Belohnung entspricht dem positiven Verstärker beim operanten Lernen.

Über die Durchgänge hinweg lernten die Probanden so, ihre SCPs in positive und negative Werte je nach Aufgabenstellung zu differenzieren.

Die Grundstruktur des beschriebenen Aufbaus entspricht dem 2-Stimulus-Paradigma, mit dem Grey Walter erstmals die CNV beschrieb (siehe 2.2.1).

5.5. Stimulation

Wie schon unter 4.1. und 4.2. beschrieben, gliederte sich die Stimulation in zwei Teile, die nachfolgend erläutert werden sollen:

Teil I: rTMS

Teil II: Einzelpuls-TMS

a) synchron zu S 1

b) synchron zu S 2

5.5.1. Repetitive TMS

Im Versuchsteil I wurde für 12 Minuten mit einer Frequenz von 1 Hz stimuliert. Diese Parameter knüpfen an die unter 4.1 beschriebenen Studien an [8][13][75][86]. Außerdem ließ das verwendete Gerät *Mag Pro* der Firma *Dantec* wegen zunehmender Erhitzung keinen länger andauernden Betrieb zu.

Die Stimulation erfolgte an drei Probanden zwischen jeweils drei Sitzungen. Insgesamt drei Meßtage mit 9–10 Sitzungen (siehe 5.6) fanden statt.

5.5.2. Einzelpuls-TMS

Im Versuchsteil II wurde pro Feedback-Durchgang ein einzelner TMS-Implus appliziert,

- a) **simultan zum Warnreiz S 1**, zu Beginn der passiven Vorbereitungsphase und
- b) **simultan zum imperativen Reiz S 2**, 750 ms vor der aktiven Feedbackphase.

Im Fall **a)** sollte durch die Stimulation die antizipatorische Negativierung (vgl. 2.2.1) erleichtert werden, im Fall **b)** direkt die Generierung eines negativen Potentials (vgl. 4.2). Verwendet wurde dazu das Gerät *Magstim 200 Mono Pulse* (siehe **Abb. 24**).



Abb. 24: Das in Versuchsteil II verwendete Stimulationsgerät Magstim 200, hier mit einer Doppelspule [73].

Um die Stimulation mit dem Feedbackprogramm zu synchronisieren, wurden zwei neue Versionen des *Sw-translators* erstellt: Jeweils simultan zu den beiden Tonsignalen **S 1** und **S 2** erfolgte die Übertragung eines Steuersignals auf den externen Triggereingang des

Stimulationsgerätes, wodurch ein einzelner TMS-Impuls ausgelöst wurde. Dieses Steuersignal von 62,5 ms und der standardisierten Spannung 5 V wurde über die parallele Schnittstelle des Steuerrechners abgegeben.

5.5.3. Intensität

In vielen Studien wird die Stimulationsintensität in % der motorischen Schwelle (MT) angegeben (siehe 4.1). Die MT stellt eine rein deskriptive Größe dar, ein Zusammenhang zu kognitiven Funktionen ist bislang nicht bekannt. Im vorliegenden Fall sollten ausschließlich die kortikalen Auswirkungen der TMS und keine motorischen Reaktionen untersucht werden. Auch aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der MT erschien ein personenunabhängiger Standardwert für die vorliegende Arbeit sinnvoller. Darüber hinaus wäre eine Übertragung von MT-Werten auf ALS-Patienten (bei denen das Verfahren einmal eingesetzt werden könnte) nicht möglich, da bei ihnen diese Werte aufgrund der Lähmung nicht ermittelbar sind.

Die Beeinflussung kognitiver Prozesse unterliegt ebenfalls einer hohen intersubjektiven Variabilität, so daß Pascual-Leone et al. bereits vorschlugen, auch hier mit individualisierten Intensitäten zu arbeiten [61]. Bislang existiert hierzu jedoch noch kein standardisiertes Messverfahren.

Trotz dieser Variabilität war eine Beeinflussung höherer kortikaler Funktionen bislang nur im MT-überschwelligen Bereich zu beobachten. Anknüpfend an Töpfer et al. [78] wurde so in beiden Versuchsteilen mit 50% der maximalen Geräteleistung (ca. 2 Tesla) ein Wert gewählt, welcher bei allen Probanden oberhalb der MT lag.

5.5.4. *stim*-Bedingung

In beiden Versuchsteilen wurde die TMS-Spule in einem selbst gefertigten Halter über dem Vertex (Cz) der Probanden fixiert, um die Auswirkungen der TMS möglichst nahe am Ableitungsort zu erfassen (siehe **Abb. 26**). Kernspintomographische Untersuchungen [63] bestätigten die naheliegende Annahme, daß die kortikale Aktivierung direkt unter der Spule am ausgeprägtesten ist (**Abb. 25**). Ein Vorteil der Stimulation über Cz bestand in den vergleichbar niedrigen Muskelartefakten, da Cz am weitesten entfernt von Stirn-, Nacken- und Schläfenmuskulatur liegt. Dies erleichterte die Messung und erhöhte den Komfort für die Probanden.

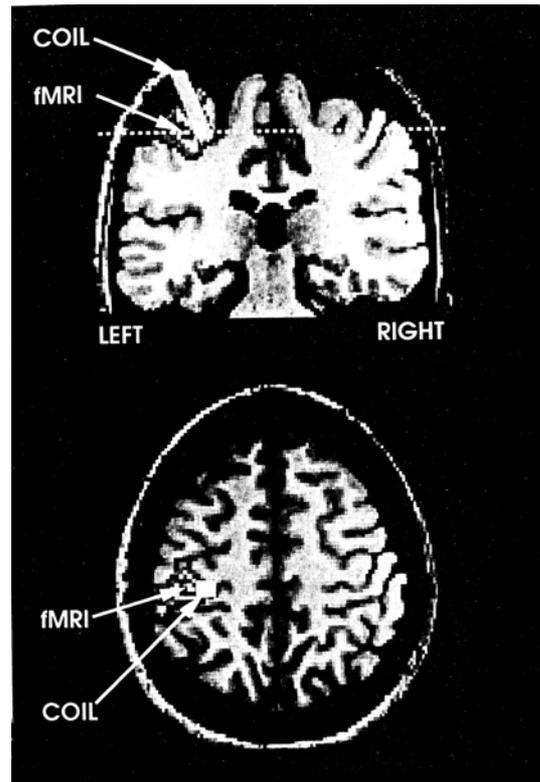


Abb. 25: Die im funktionellen MRT sichtbare Aktivierung während einer Stimulation. Der Bold-Kontrast fällt geringer aus als bei einer willkürlichen Bewegung der an dieser Stelle repräsentierten Muskeln [63].



Abb. 26: Die TMS-Spule wurde über dem Vertex (Cz) platziert.

Cz liegt über dem primären motorischen Kortex, meist ist dort das supplementär motorische Areal (SMA) lokalisiert, eine bei der Planung von Bewegungen aktive Region. In einer fMRT-Studie von Veit et al. [80] zeigte dieses Areal bei der SCP-Selbstregulation häufige Aktivierungen.

Die genaue Position zur kortikalen Anatomie konnte allerdings nicht bestimmt werden, da diese interindividuell stark differiert. Steinmetz et al. [71] fanden so für die Lage des Sulcus centralis eine Variabilität bis zu 2 cm (siehe **Abb. 27**).

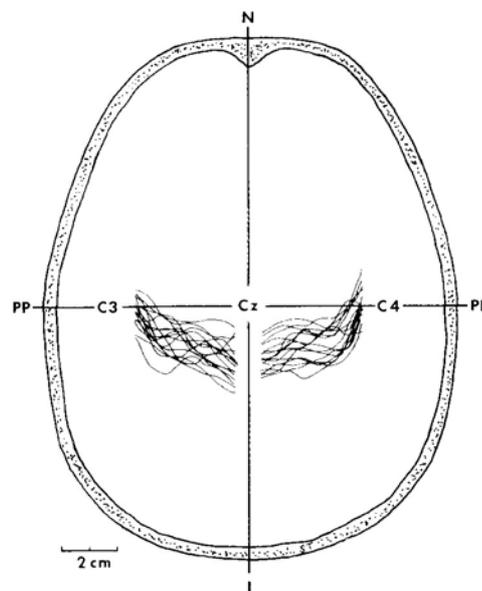


Abb. 27: Von 16 Probanden wurde die Lage des Sulcus centralis ermittelt und übereinanderprojiziert [71].

In Studien über das motorische System will das Repräsentationsareal eines Zielmuskels (vgl. 4.1) möglichst genau getroffen werden. Hier finden sogenannte *8-förmige* Spulen Verwendung, welche die bislang beste räumliche Auflösung erlauben. Da insgesamt jedoch noch unklar ist, in welchen kortikalen Strukturen genau die SCP-Selbstregulation stattfindet, wurde in vorliegender Studie eine runde 90 mm-Standardspule verwendet, deren Feldcharakteristik (siehe **Abb. 30**) ein relativ großes Areal erfasst. Dazu bot die mittlere Öffnung der Spule die Möglichkeit, die Cz-Elektrode zentral zu platzieren (siehe 5.5.6).

5.5.5. *sham*-Bedingung

Um den Stimulationseffekt isoliert betrachten zu können, mußte eine Placebo-Bedingung geschaffen werden, die eine Stimulation simuliert, ohne tatsächlich ein kortikal wirksames Magnetfeld entstehen zu lassen. Allein so war die Wirkung einer in den Kortex induzierten Spannung von begleitenden Artefakten sowie der Erwartungshaltung der Probanden zu trennen.

Die bei Pascual-Leone et al. [61] und Kosslyn et al.[36] beschriebene *sham*-Stimulation stellt eine solche Placebo-Bedingung dar: Die Spule wird dabei um 45° gekippt über den temporalen Kortex gehalten (siehe **Abb. 28**).



Abb. 28: *sham*-Stimulation über dem parietalen Kortex.

Zwar werden hierbei Muskelartefakte ausgelöst, auch das für TMS charakteristische „Klick“-Geräusch ist zu hören, eine Spannungsinduktion in den Kortex findet jedoch nicht statt. Das Magnetfeld ist wirkungslos in den Raum gerichtet. So blieben in einer Arbeit von Pascual-Leone et al. [61] standardisiert evozierte MEP-Amplituden nach einer Serie von *sham*-rTMS völlig unverändert (siehe **Abb. 15**).

Die *sham*-Bedingung wurde in der vorliegenden Arbeit mit der realen Stimulation (**stim**) pseudorandomisiert und zu gleichen Teilen über die Messungen verteilt (siehe 5.6).

Wenn es also eine spezifische Wirkung von TMS auf die SCP-Selbstregulation gibt, muß sich ein signifikanter Unterschied zwischen *sham* und *stim* ergeben.



Abb. 29: Gesamtansicht der Versuchsanordnung. Vorne links im Bild ist das Notebook zu sehen, auf dem die aktuellen SCPs dargestellt wurden.

5.5.6. Risiken

Bei der Kombination von TMS und EEG ergeben sich besondere Risiken durch die Spannungsinduktion in das Ableitungsmaterial: Pascual-Leone et al. [56] berichteten von Hautverbrennungen nach repetitiver TMS durch die elektrostatische Erwärmung der Ag/AgCl-Elektroden (10 Sek., 16 Hz, Intensität = 80%). Um dieses Risiko zu minimieren, wurde in der vorliegenden Arbeit die auf Cz befindliche Elektrode während der repetitiven Stimulation entfernt. Im Versuchsteil II war dies aufgrund der simultanen Ableitung nicht möglich, alle 6 Sekunden erfolgte ein einzelner Stimulus von 50%iger Intensität. Die Erwärmung scheint hierbei jedoch vertretbar: In obengenannter Studie erhöhte sich die Hauttemperatur auch nach 160 Stimuli (1 Hz, Intensität = 100%) lediglich um 4 °C. Eine vollständige Abkühlung erfolgte bereits nach 3-4 Minuten. Somit konnte auch für die Einzelpuls-Stimulation das Risiko von Hautverbrennungen vernachlässigt werden. Zusätzlich wies die Feldcharakteristik der verwendeten Rundspule (5.5.4) eine mittlere Aussparung auf, in der die Cz-Elektrode platziert wurde (**Abb. 30**).

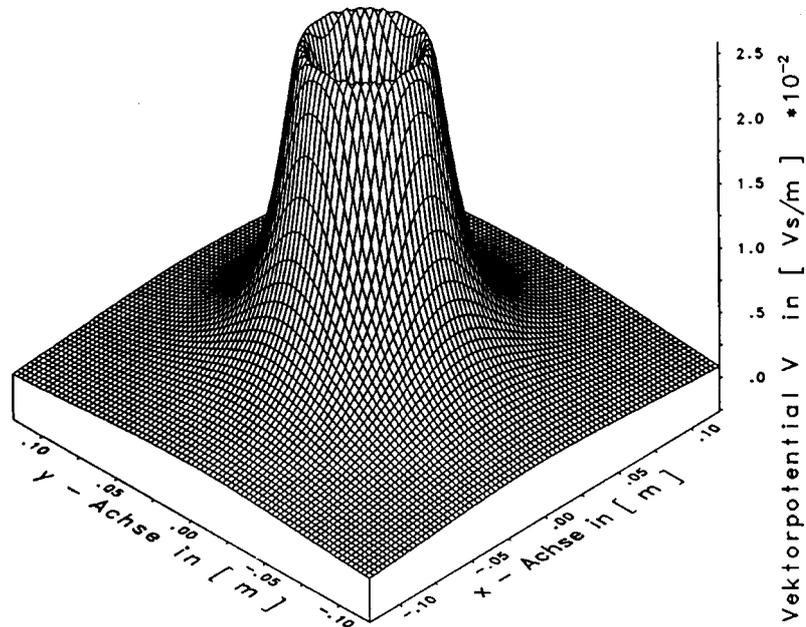


Abb. 30: Vektordarstellung des durch die verwendete Rundspule induzierten Magnetfeldes [87].

Um Induktionsströme an den Elektrodenkabeln zu vermeiden, wurden diese möglichst vom Stimulationsort ferngehalten. Auch Biegungen der Kabel wurden vermieden, die eine Induktion nach der Lenz'schen Regel (3.3.2) begünstigt hätten.

Die Stimulationsdauer von 12 Minuten bei 1 Hz entspricht weniger als der Hälfte der durch die Konsensus-Konferenz von 1996 (3.5) empfohlenen Maximaldauer für eine Intensität von 110%. Da nur mit 50% stimuliert wurde, kann das Risiko zur Auslösung eines epileptischen Anfalls als bedeutungslos eingestuft werden.

Durch Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahmen wurden bei der Versuchsdurchführung weder Verbrennungen, Erwärmungen noch sonstige Schädigungen beobachtet.

5.6. Zeitlicher Ablauf

Jeder Probanden kam für drei Messtage, an denen er die SCP-Selbstregulation trainierte. Pro Tag erfolgten mindestens 6 Sitzungen mit 50-70 Durchgängen (siehe 5.4). Im Versuchsteil I (drei Probanden, siehe 5.5.1) wurden diese Sitzungen vor und nach der

Stimulation angeordnet, um einen möglichen rTMS-Effekt im direkten Vergleich feststellen zu können:

Teil I

Pre → **Pre** → **Pre** → **rTMS** → **Post** → **Post** → **Post**

Im zweiten Versuchsteil verteilten sich die beiden Bedingungen der Einzelpulsstimulation (*stim* und *sham*, siehe 5.5.4/ 5.5.5) in pseudorandomisierter Reihenfolge auf die Sitzungen. (*Pseudorandomisiert bedeutet, daß einzelne Positionen einer Computer-generierten Reihenfolge („randnum“) ausgetauscht wurden, um Serien von >3 der gleichen Stimulationsart zu vermeiden.*)

An Versuchsteil II a) und II b) nahmen jeweils fünf Probanden teil. Das in **Tabelle 3** dargestellte Schema konnte somit für beide Teile verwendet werden:

Teil II

Vp 04/ 09	A B B A B A	B A B B A B	A A A B B A
Vp 05/ 10	B B A A B B	A A A B A B	B A B A A B
Vp 06/ 11	A B A B B A	A B B A A A	B B A B B A
Vp 07/ 12	A A B B B A	B A B A A B	B A B B A A
Vp 08/ 13	B B B A B A	B A A B A A	A B B B A A

Tabelle 3: „A“ bedeutet in diesem Fall *stim*, „B“ symbolisiert *sham*.

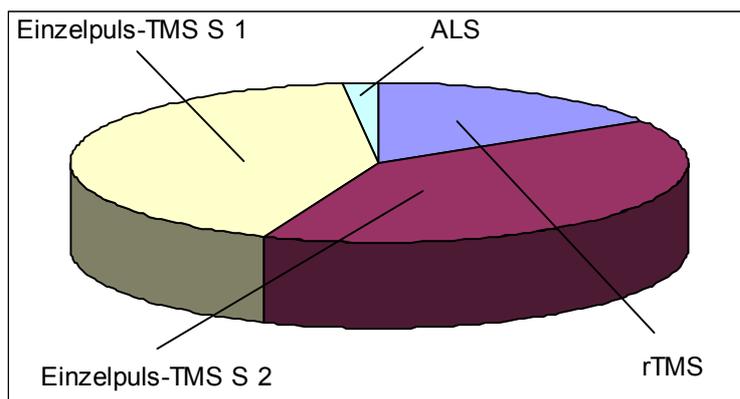


Abb. 31: Aufteilung der insgesamt 316 durchgeführten Sitzungen: Teil I: 52 Teil II a): 129, Teil II b): 135.

Darüber hinaus erfolgten drei zusätzliche Sitzungen *ohne* jegliche Stimulation: zu Beginn, in der Mitte und am Ende jedes Meßtages.

Im Fall des ALS-Patienten (5.1) fanden nur sechs Sitzungen in systematischer Reihenfolge statt, danach wurde die Messung auf Wunsch des Patienten abgebrochen:

ohne→ **stim**→ **sham**→ **ohne**→ **stim**→ **sham**

Die quantitative Aufteilung der durchgeführten Sitzungen ist in **Abb. 31** wiedergegeben.

5.7. Statistische Auswertung

Die unter den obengenannten Bedingungen erhobene Stichprobe wurde nach zwei verschiedenen Schemen ausgewertet, Trefferquoten und Amplitudenwerte:

5.7.1. Trefferquoten

Am Ende jeder Sitzung wurde der **prozentuale Anteil** der nach den unter 5.4 beschriebenen Kriterien erfolgreichen Durchgänge berechnet:

$$\text{Treffer} = \frac{\text{Anzahl der richtig gelösten Aufgaben}}{\text{Anzahl der insgesamt gestellten Aufgaben}}$$

Dabei entsprach ein Wert von 50% einem zufälligen Ergebnis, da sich die Amplitudenverläufe ohne Beeinflussung zu gleichen Teilen oberhalb und unterhalb der Baseline verteilen. Die Prozentwerte wurden als unverbundene Stichproben nach folgenden Kriterien geordnet:

- **Probanden**
- **Sitzungsnummer**
- **Aufgabe** (Positivierung/Negativierung)
- **Stimulationsart** (*stim/sham/ohne*).

Alle diese Faktoren wurden in einer anschließenden multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) als unabhängige Variablen behandelt. Abhängige Variable waren das Ergebnis in %, die Innersubjektfaktoren, die Aufgabenstellung sowie die drei Stimulationbedingungen. Zwischensubjektfaktoren stellten der Stimulationszeitpunkt (**S 1/ S 2**) sowie die Probandennummer dar.

5.7.2. Amplitudenwerte

Die Amplitudenverläufe jedes Durchgangs wurden digitalisiert (vgl. 5.3.3) und nach Aufgabenart getrennt gespeichert. Durch Mittelung der Datensätze entstanden für jede Sitzung zwei Durchschnittskurven, jeweils für alle (verlangten) Positivierungen und für alle Negativierungen. Berücksichtigt wurde dabei nur der zweite Teil der aktiven *Feedbackphase* (siehe **Abb. 22**), da hier die Differenzierung im Allgemeinen ausgeprägter ausfiel. Der mittlere Abstand beider Kurven von dem *Baseline-Niveau* ($Ampl_{\text{pos}}$ und $Ampl_{\text{neg}}$) ergab für jede Sitzung nach Aufgaben getrennte Datenreihen, die zu den Prozentwerten analogen physiologischen Daten. Diese Werte wurden ebenfalls nach den oben beschriebenen Kriterien geordnet und statistisch ausgewertet.

Der mittlere Abstand zwischen beiden Kurven in μV wird im folgenden als **Aufspaltung** bezeichnet und als Maß dafür verwendet, wie weit der jeweilige Proband bereits zwischen den beiden Aufgaben differenzieren konnte:

$$\text{Aufspaltung } [\mu\text{V}] = \text{Ampl}_{\text{pos}} - \text{Ampl}_{\text{neg}}$$

Nahm diese Aufspaltung negative Werte an, lagen die Durchschnittswerte für alle Negativierungen über den Positivierungen, die Amplitudenverläufe wurden in diesem Fall also genau entgegen der Aufgabenstellung gesteuert.

6. ERGEBNISSE

6.1. Allgemeines

Einen ersten Überblick über die Datenstruktur erlaubt die in **Abb. 32** dargestellte graphische Wiedergabe eines Feedbackdurchgangs. Dieser Kurvenverlauf wurde durch Mittelung aller 70 Durchgänge einer einzelnen Sitzung errechnet. Die graue Kurve gibt den mittleren Verlauf aller Durchgänge an, in denen positive Potentiale verlangt waren, analog dazu symbolisiert die schwarze Kurve alle Negativierungen. Deutlich ist die Aufspaltung zwischen beiden Kurven zu erkennen, die mit der Rückmeldung durch den Cursor beginnt (siehe 5.7.2).

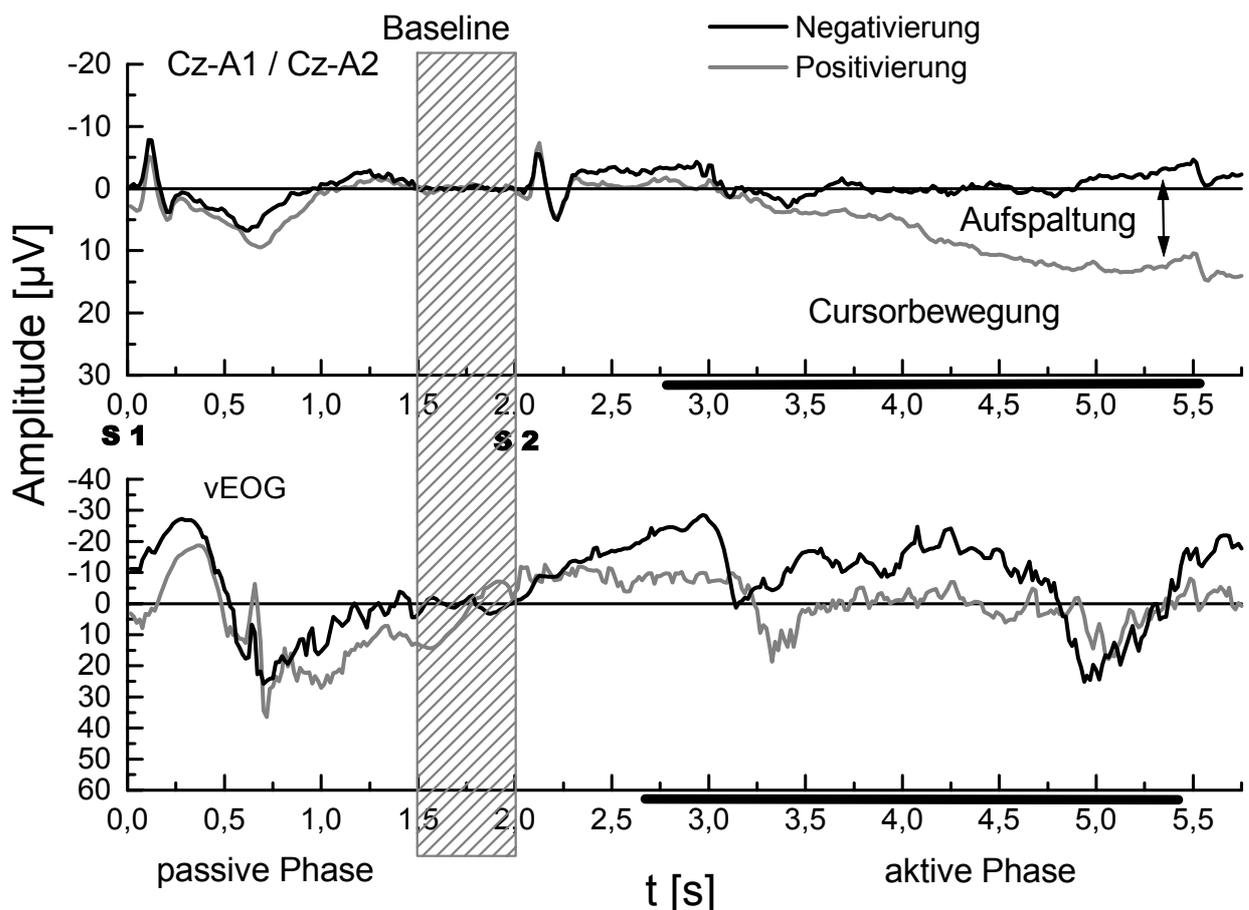


Abb. 32: Der über 630 Durchgänge gemittelte EEG–Verlauf von Vp 11 ohne Stimulation. Es ist deutlich zu erkennen, wie die Aufspaltung mit fortlaufender Rückmeldung durch die Cursorbewegung zunimmt.

Ca. 200 ms nach den Tonsignalen S 1 und S 2 weist der Kurvenverlauf jeweils ein Maximum auf. Hierbei handelt es sich um die unter 5.3 erwähnten akustisch evozierten Potentiale (AEPs).

Die unteren Kurven geben das simultan aufgezeichnete vEOG (vgl. 5.3.1) wider. Im Gegensatz zu den EEG-Amplituden ist keine sichtbare Differenzierung zwischen beiden Aufgaben zu erkennen. Neben den unter 5.3.3 beschriebenen Korrekturalgorithmen konnte hierdurch bestätigt werden, daß die Aufgaben durch kortikale Potentiale und nicht durch Bewegungen der Augenmuskulatur gelöst wurden.

6.2. Lernleistung

Neun der 13 Probanden erlernten es innerhalb der drei Meßtage, ihre SCP-Aktivität zu kontrollieren. Als Maß für die Lernleistung diente die oben beschriebene Aufspaltung (siehe 5.7.2). Diese differierte zwischen sogar negativen Werten (bei einer inversen Regulation) und einem Maximum von $46,27 \mu\text{V}$ (Abb. 33).

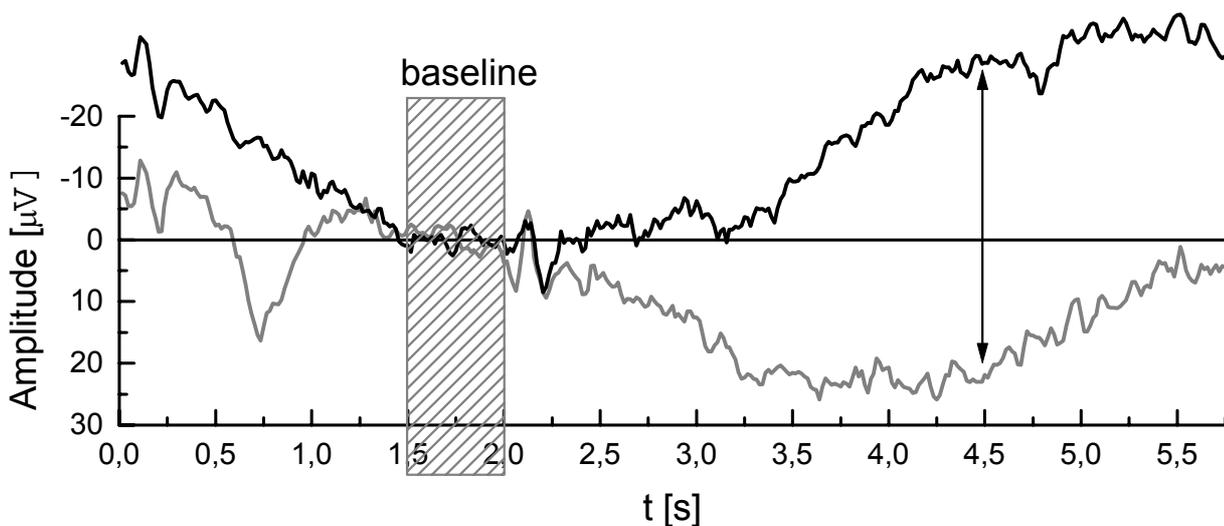


Abb. 33: Maximale Aufspaltung von $46,27 \mu\text{V}$ bei Vp 11 ohne Stimulation.

Die mittlere Aufspaltung über alle Probanden und Sitzungen betrug $5,76 \mu\text{V}$ (siehe **Tabelle 9**). Für jeden Probanden wurden die Aufspaltungswerte der einzelnen Sitzungen nach der Zeit aufgetragen. Die Steigung einer hierdurch gelegten Regressionsgerade zeigt den Lernfortschritt an (**Abb. 34**). Bei neun der 13 Probanden wies diese Steigung positive Werte auf.

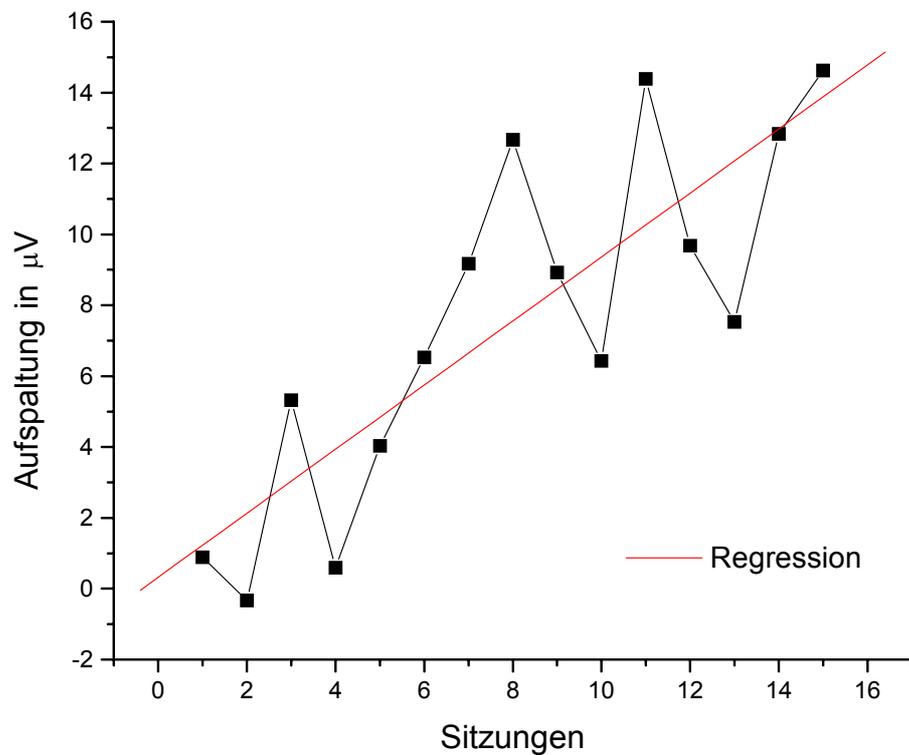


Abb. 34: Differenzierungsleistung am Beispiel von Vp 03 über alle Sitzungen ($b = 0,90421$
 $r = 0,82717$ $p = 1,42 \cdot 10^{-4}$).

Trägt man nicht die Aufspaltung in μV , sondern die Prozentrate der pro Sitzung richtig gelösten Aufgaben auf der Ordinate auf, ergibt sich ein ähnliches Bild (**Abb. 34**).

Bedingung	Aufgabe	Korrelation	Signifikanz
Stim	Negativierung	-0,87	< 0,001
	Positivierung	0,81	< 0,001
Sham	Negativierung	-0,814	< 0,001
	Positivierung	0,688	< 0,001
Ohne	Negativierung	-0,866	< 0,001
	Positivierung	0,832	< 0,001

Tabelle 4: Korrelation zwischen SCP-Amplituden und Prozentwerten, getrennt nach Aufgaben und Bedingungen (nur Teil II b), $N = 90$). Das negative Vorzeichen bei den Negativierungen ergibt sich aus der Aufgabendefinition: Je negativer der Amplitudenwert, desto höher die Trefferquote.

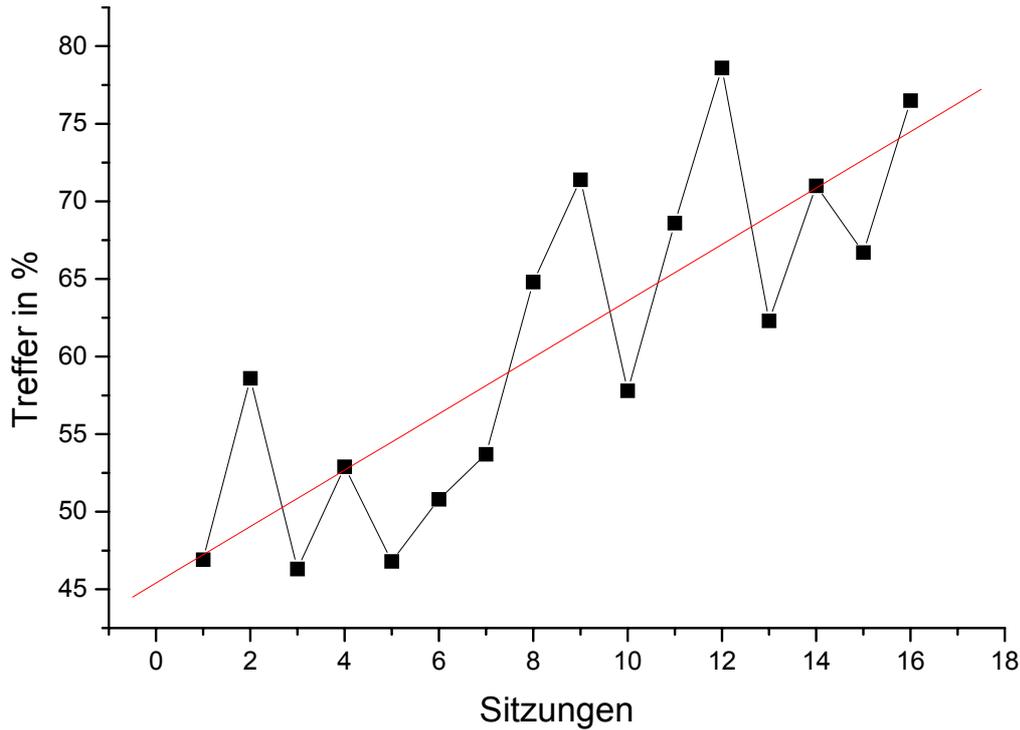


Abb. 35: Entwicklung der Trefferquoten am Beispiel von Vp 03 über die Sitzungen hinweg ($b=1,81779$, $r=0,80027$, $p=1,513 \cdot 10^{-4}$).

In der statistischen Auswertung bestätigte sich die hohe Korrelation zwischen beiden Auswertungsmethoden, Amplitudenwerten und Trefferquoten (

Tabelle 4).

Bei vier der 13 Probanden wurde kein linearer Lernfortschritt beobachtet. Die Aufspaltungswerte verteilten sich ohne erkennbare Tendenz über die Sitzungen (**Abb. 36**, vgl. Anhang).

Da die Mehrheit der Probanden jedoch die SCP-Selbstregulation erlernte, übte die Aufgabenstellung in allen drei Versuchsteilen einen hochsignifikanten Haupteffekt auf das Ergebnis aus (**Tabelle 5**):

	Quadratsumme	df	F	Signifikanz
Teil I, rTMS	619,592	1/24	49,474	< 0,001
Teil II, single-TMS	2173,526	1/86	31,052	< 0,001

Tabelle 5: Haupteffekt der Aufgabenstellung (Positivierung/Negativierung) auf die Amplitudenwerte (*abh. Variable*), $N_{\text{Teil I}} = 29$, $N_{\text{Teil II}} = 88$.

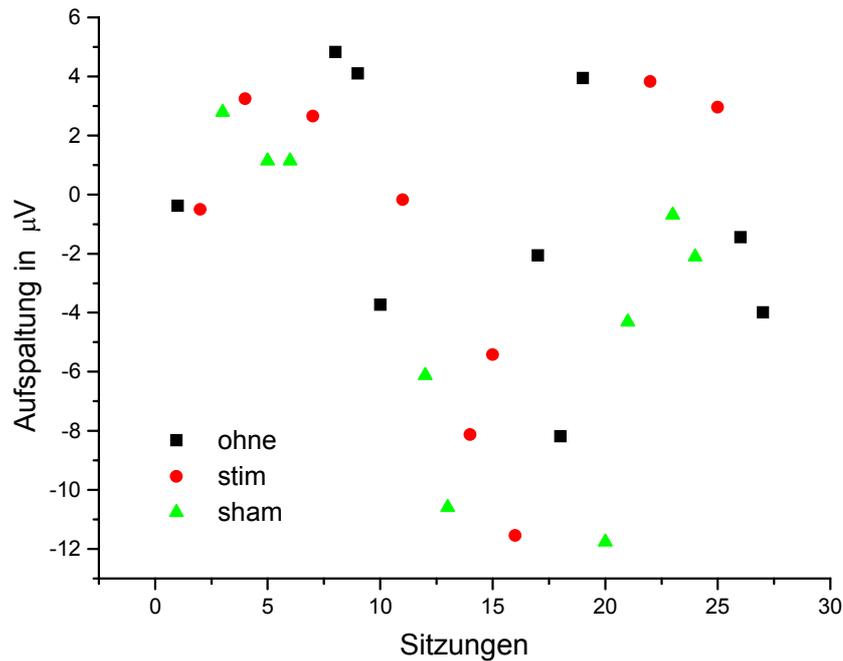


Abb. 36: Lernkurve von Vp 06. Die Werte verteilen sich ohne erkennbare Tendenz ($b = -0,3654$ $r = -0,18493$ $p = 0,334$).

Eine generell ansteigende Tendenz der Aufspaltungen über die Sitzungen hinweg war jedoch nicht zu beobachten. Die Sitzungsnummer, also der zeitliche Verlauf, übte keinen signifikanten Einfluß auf das Endergebnis aus (Haupteffekt der Zeit: $df=8$, $F=0,457$, $p=0,881$). Deshalb konnten die Sitzungen als **Wiederholungsmessungen** betrachtet werden.

6.2.1. Individuelle Streuung

	Quadratsumme	df	F	Signifikanz
Amplituden	6004,346	4/78	3,532	0,011
Trefferquote	3551,742	4/78	10,5	< 0,001

Tabelle 6: Haupteffekt der Probandennummer (*unabh. Variable*) in Teil II (N=88) auf beide Stichproben (*abh. Variable*):

Die Streuung der Amplitudenwerte zwischen den Probanden war außerordentlich hoch. Betrachtet man die Probandennummer als Einflußgröße, so übt dieser Faktor in der Varianzschätzung der Zwischensubjekteffekte einen hochsignifikanten Effekt auf beide

Stichproben aus (**Tabelle 6**). Das Ergebnis wurde also stark von individuellen Faktoren beeinflusst.

Die Kurven der Probanden unterschieden sich nicht nur in den absoluten SCP-Amplituden, sondern auch in ihren Reaktionen auf verschiedene Aufgabenstellungen und Stimulationsbedingungen, was an den signifikanten Interaktionen der Trefferquoten in Teil II deutlich wird (**Tabelle 7**).

		Quadratsumme	df	F	Signifikanz
%	Proband x Aufgabe	6740,992	4/78	5,327	0,001
	Proband x Stim.-modus	331,195	8/156	2,598	0,011
μV	Proband x Aufgabe	341,452	4/77	1,224	0,308
	Proband x Stim.-modus	370,270	8/154	1,462	0,175

Tabelle 7: Interaktionen: Probandennummer, Aufgabenstellung, Stimulationmodus (*unabh. Variablen*) auf beide Stichproben (*abh. Variable*) in Teil II (N= 88).

6.3. Negativierung/ Positivierung

Schon bei der Versuchsdurchführung wurde deutlich, daß die Negativierung fast allen Probanden schwerer fiel als die Positivierung. Die Durchschnittswerte für die Trefferquoten bestätigen dies (**Tabelle 8**):

	Durchschnitt	95% Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Negativierung	48,52 % ± 1,795	44,940 %	52,090 %
Positivierung	60,0 % ± 1,721	56,574 %	63,426 %

Tabelle 8: Durchschnittswerte für alle Trefferquoten von Teil II, mit und ohne Stimulation.

Dieser generelle Effekt spiegelt sich auch in den Amplitudenwerten wider. Über alle Sitzungen und Probanden hinweg liegt der Mittelwert der Negativierungen *über* dem Baselinenniveau (**Tabelle 9**). Das heißt, im Durchschnitt *positivierten* die Probanden auch dann, wenn eine Negativierung gefordert war. Dies könnte, (um der Diskussion vorzugreifen) in dem negativen Bereitschaftspotential begründet sein, das vor **S 2** bei vielen Probanden entsteht (siehe 2.2.1, **Abb. 6**). Diese CNV senkt die Baseline auf ein bereits negatives Niveau und erschwert damit das Negativieren.

	Mittelwert	95% Konfidenzintervall
--	------------	------------------------

		untere Grenze	obere Grenze
Negativierung	4,943 ± 0,673	3,603	6,283
Positivierung	10,706 ± 1,493	7,733	13,678

Tabelle 9: Durchschnittswerte für die Abweichung von der Baseline in μV für Teil II. Die mittlere Aufspaltung zwischen beiden Aufgaben betrug also 5,76 μV .

6.4. Repetitive Stimulation

6.4.1. Lernleistung

Zur Auswertung von Teil I wurden zunächst die Aufspaltungswerte vor und nach der Stimulation miteinander verglichen (**Tabelle 10**). Hierbei war kein systematischer Effekt festzustellen: In vier Sitzungen stieg die Leistung, in fünf fiel sie:

	Vor rTMS	Nach rTMS	Differenz
Vp 01/ I	-0,33 μV	5,32 μV	4,99 μV
II	12,67 μV	8,93 μV	-3,74 μV
III	7,53 μV	12,84 μV	5,31 μV
Vp 02/ I	20,29 μV	2,87 μV	-17,42 μV
II	1,98 μV	-2,5 μV	-4,48 μV
III	-1,79 μV	0,82 μV	2,61 μV
Vp 03/ I	-1,06 μV	-1,66 μV	-0,6 μV
II	5,15 μV	-3,47 μV	-8,62 μV
III	4,73 μV	4,91 μV	0,18 μV

Tabelle 10: Aufspaltungswerte der Sitzungen unmittelbar vor und nach der repetitiven Stimulation bei allen drei Probanden.

Eine Beeinflussung der Lernleistung durch TMS schien somit nicht stattgefunden zu haben. Wie daraus schon zu vermuten, zeigte sich in der Varianzschätzung der Innersubjekteffekte kein Haupteffekt der rTMS auf den Amplitudenverlauf (siehe **Tabelle 12**).

6.4.2. EEG-Veränderungen

Nach zwei der insgesamt neun durchgeführten Stimulationen wurde ein auffälliger Abfall des SCP-Verlaufs in den positiven Bereich beobachtet (siehe **Abb. 37**).

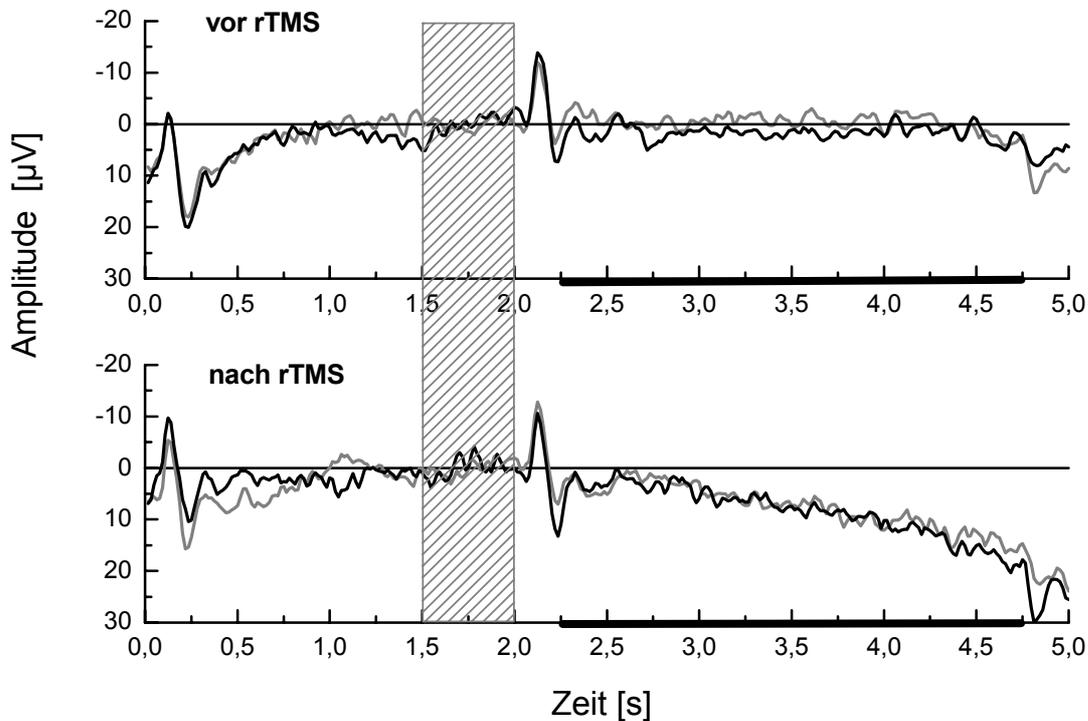


Abb. 37: Einzeldurchgänge von VP 02 vor und nach rTMS. Deutlich ist der Abfall der EEG-Kurve in den positiven Bereich zu erkennen.

In der darauffolgenden Auswertung der nach Aufgaben getrennten Amplitudenwerte zeigte sich in beiden Fällen eine leicht positive Verschiebung um ca. 0,5-1 μV nach der Stimulation (**Tabelle 11**).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
NEGPRES	28	-11,14	10,10	-0,2175 \pm 0,8457
POSPRES	28	-9,28	30,00	4,7854 \pm 1,6167
NEGPOST	33	-9,14	11,15	0,9621 \pm 0,8568
POSTPOST	33	-8,86	19,84	5,3355 \pm 1,1101

Tabelle 11: Mittelwerte der Amplituden in μV vor (PRE) und nach (POST) der repetitiven Stimulation.

Eine signifikante Interaktion der rTMS mit der Aufgabenstellung ließ sich nicht jedoch nicht nachweisen:

	Quadratsumme	df	F	Signifikanz
rTMS	4,084	1/24	0,079	0,781
rTMS x Aufgabe	12,336	1/24	1,428	0,244

Tabelle 12: Kein Haupteffekt der 1-Hz-Stimulation auf die Amplitudenwerte (vorher/ nachher, Teil I, N = 9).

Als **Ergebnis von Teil I** bleibt festzuhalten (vgl.4.1):

A: In Einzelfällen verschoben sich die SCPs nach der repetitiven Stimulation in den positiven Bereich. Ein signifikanter Effekt konnte jedoch nicht beobachtet werden.

B: Lernfähigkeit und -geschwindigkeit der gemessenen Probanden zeigten sich von der rTMS unbeeinflusst.

C: Es fand keine signifikante Interaktion der rTMS mit den negativen bzw. positiven EEG-Komponenten statt.

Bei Verwendung einer begrenzten Stichprobengröße (N=9) konnte bei den beschriebenen Parametern kein Effekt der rTMS auf die SCP-Regulation festgestellt werden. Die Nullhypothese H_0 konnte nicht widerlegt werden.

6.5. Einzelpuls-Stimulation

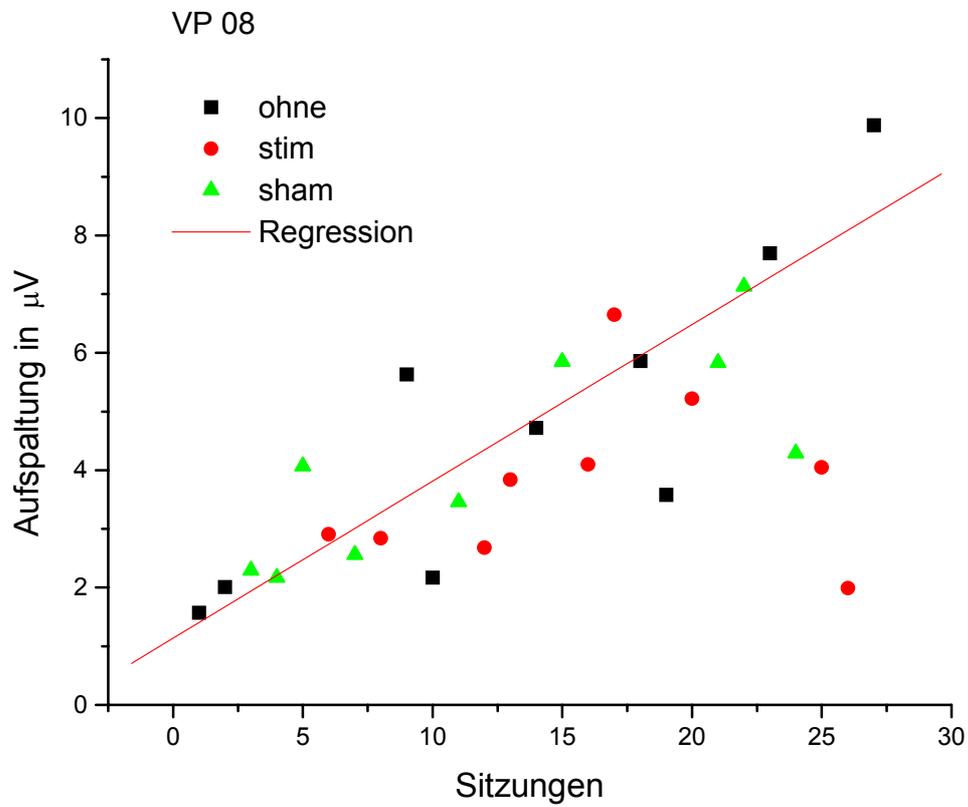


Abb. 38: Entwicklung der Aufspaltung am Beispiel von Vp 08 ($b = 0,26723$ $r = 0,85672$ $p < 0,005$).

6.5.1. Lernleistung

Für die Probanden des zweiten Versuchsteils wurden die Aufspaltungswerte nach den drei Stimulationsbedingungen (*stim*, *sham* oder *ohne*) aufgeschlüsselt in die Lernkurven eingetragen (die hohe Korrelation zwischen beiden Auswertungen wird in der Parallelität

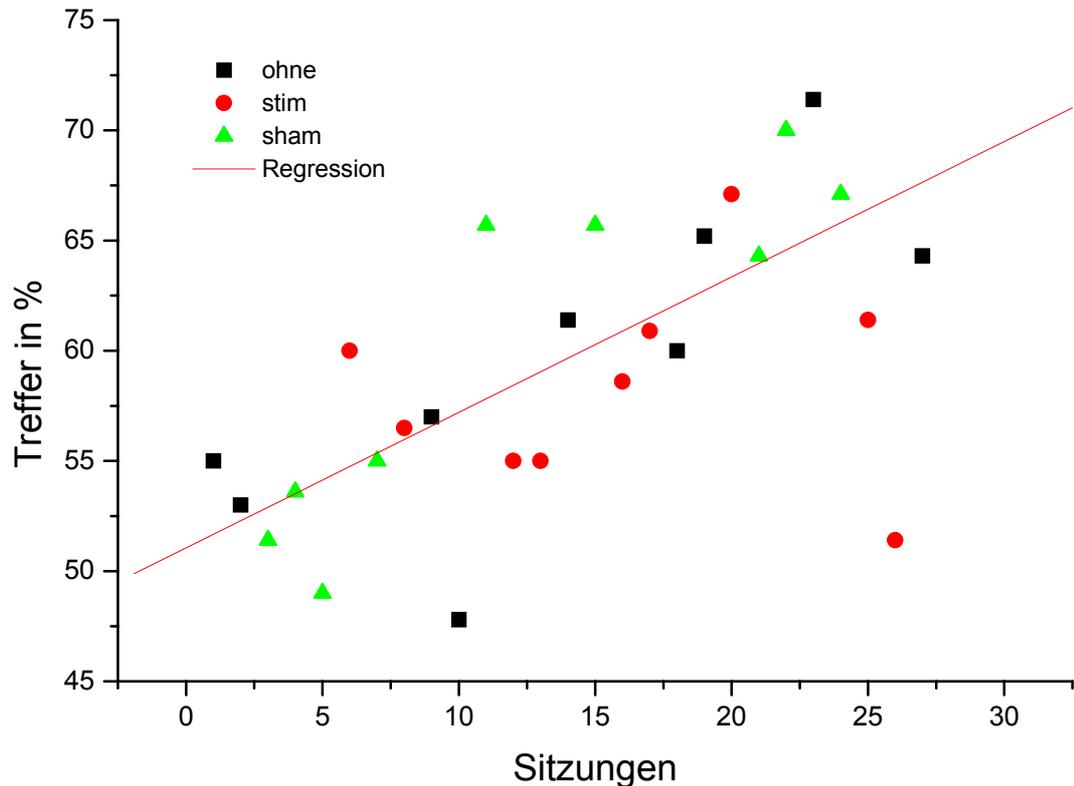


Abb. 39: Entwicklung der Trefferquote am Beispiel von Vp 08 ($b= 0,614$ $r= 0,773$ $p= 0,015$).

zwischen **Abb. 38** und **Abb. 39** nochmals verdeutlicht). Hierbei zeigte sich keine erkennbare Gruppierung der Stimulationsbedingungen: Die Ergebnisse der einzelnen Sitzungen verteilten sich in beiden Stichproben ohne sichtbaren Einfluß von *stim*, *sham* oder *ohne*. So lagen die Mittelwerte der Trefferquoten über alle Sitzungen und Probanden für die drei Stimulationsbedingungen sehr eng beieinander (siehe **Tabelle 13**).

In der Varianzanalyse ergab sich somit kein signifikanter Effekt der Stimulationsbedingung auf die Trefferquote ($F= 1,669$ $p= 0,192$).

	S 1	S 2	Total
Ohne	53,449 ± 1,287	57,517 ± 1,560	55,483 ± 1,020
Stim	52,100 ± 1,448	55,837 ± 1,486	53,969 ± 1,040
Sham	51,989 ± 1,462	54,685 ± 1,735	53,321 ± 1,144

Tabelle 13: Durchschnittliche Trefferquoten in % für die drei Stimulationsbedingungen über Probanden und Aufgaben hinweg. Unterschiede tauchen erst bei der Differenzierung nach Aufgaben auf (siehe 6.5.2).

Ein erstes **Ergebnis** steht damit fest:

B: Lernleistung und –geschwindigkeit wurden von der TMS-Einzelpulsstimulation nicht beeinflusst.

6.5.2. Trefferquoten

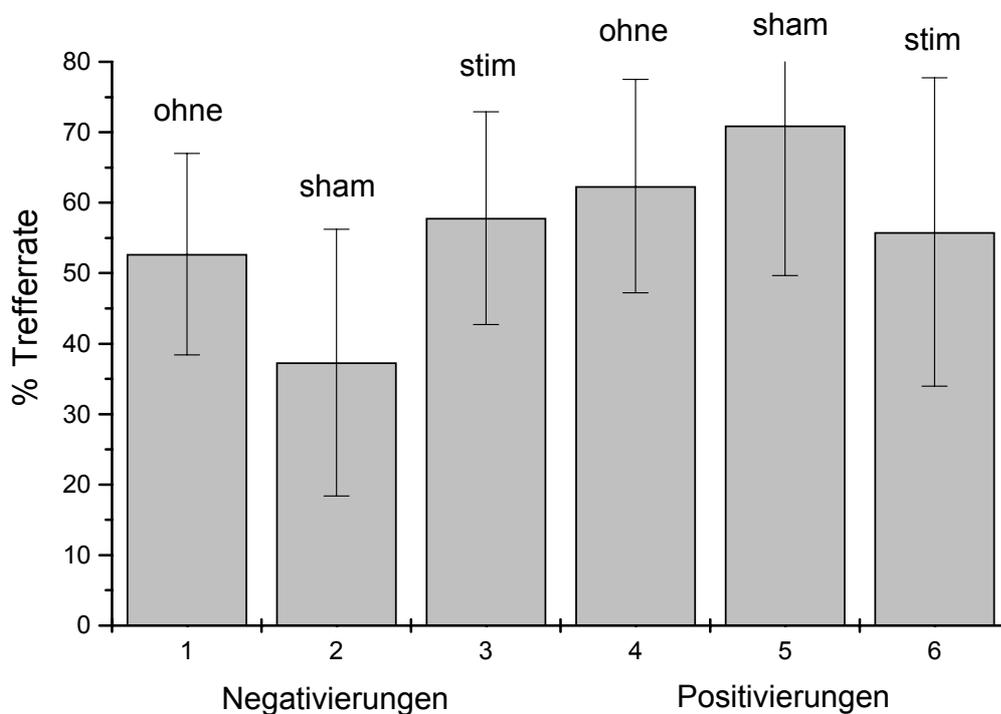


Abb. 40: Vergleich der mittleren Trefferquoten aller Probanden nach Stimulationsbedingung und Aufgabe getrennt (Teil II b).

Nachdem die Daten nach den beiden Aufgabenstellungen getrennt worden waren, fiel besonders im Teil **II b)** auf, daß die Ergebnisse nach der *sham*-Stimulation stark von den anderen beiden Bedingungen differierten: Die Werte stiegen bei den Positivierungen an und fielen bei den Negativierungen ab (**Abb. 40**).

Bei der Auswertung des Versuchsteils **II a)** war dieser Effekt ebenfalls erkennbar, allerdings weniger stark ausgeprägt (**Abb. 41**):

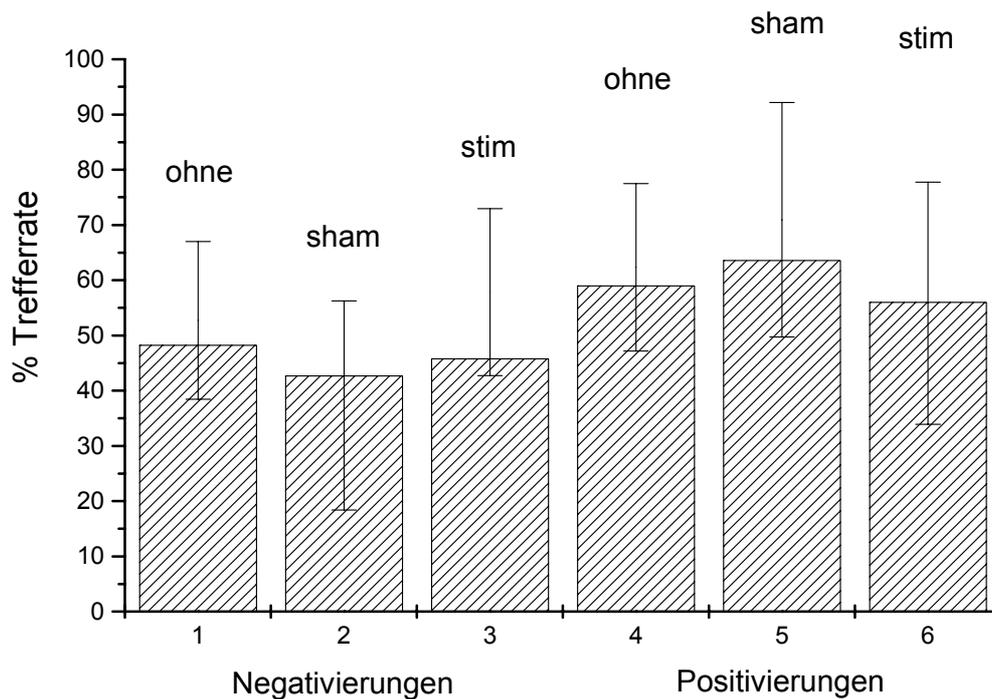


Abb. 41: Vergleich der mittleren Trefferquoten aller Probanden nach Stimulationsbedingung und Aufgabe getrennt (Teil **II a**).

Gemittelt über alle Sitzungen lagen die Negativierungswerte der realen Stimulation mit nur einer Ausnahme über denen der *sham*-Stimulation. Umgekehrtes galt für die Positivierungen (siehe **Abb. 43**).

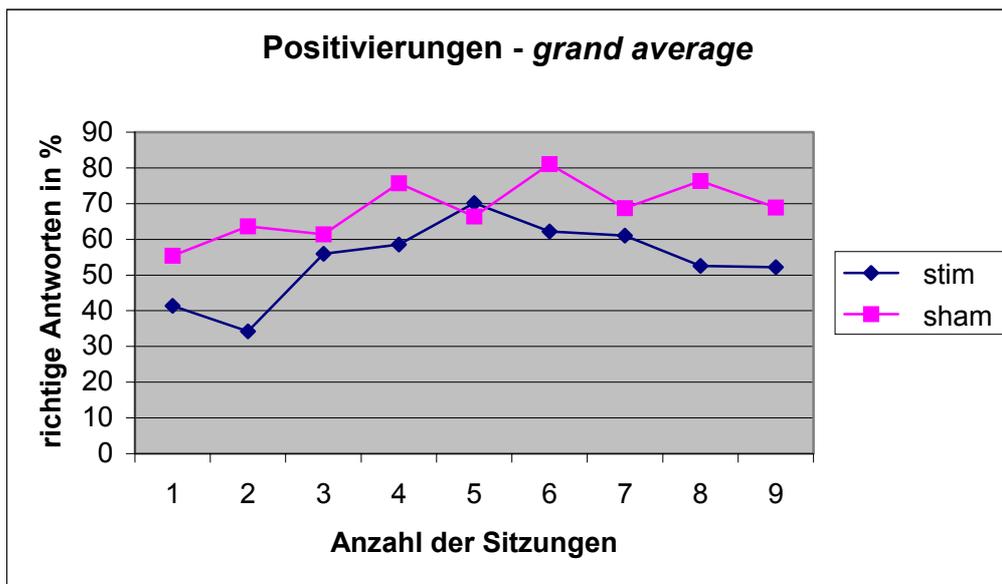
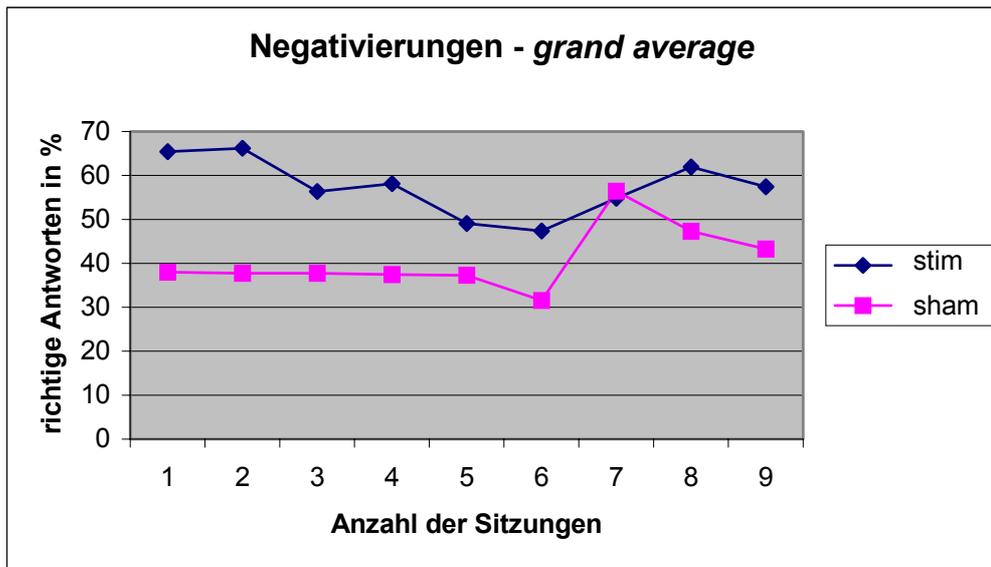


Abb. 42: Verlauf der Trefferquoten in Teil II b) als Gesamtdurchschnitt aller Probanden für alle Durchgänge, in denen Negativierungen bzw. Positivierungen gefordert waren.

		NEGOHNE	POSOHNE	NEGSTIM	POSSTIM	NEGSHA M	POSSHAM
S 1	Mittelwert	49,2449	57,4946	48,3956	57,1776	40,5770	62,5196
	N	43	42	45	45	45	45
	Std. Abweichung	26,4182	22,3212	25,5052	19,1789	23,7238	19,6088
S 2	Mittelwert	53,6324	61,4009	57,4226	54,2519	40,7509	68,6186
	N	45	45	45	45	45	45
	Std. Abweichung	24,7039	28,0561	22,9107	29,5585	28,9235	26,7114
Total	Mittelwert	51,4885	59,5151	52,9091	55,7147	40,6639	65,5691
	N	88	87	90	90	90	90
	Std. Abweichung	25,5037	25,3794	24,5297	24,8184	26,3029	23,4998

Tabelle 14: Übersichtsdarstellung der Mittelwerte aller Trefferquoten in % aus Teil II. N gibt die Anzahl der Sitzungen an.

In der Statistik erwies sich die Interaktion zwischen Aufgabe und Stimulation nur für Teil **II b)** als signifikant, wie es aus **Abb. 41** bereits zu vermuten war. Auf die nach Aufgabenstellung getrennten Datensätze übte die Stimulationsbedingung jedoch für beide Versuchsteile einen signifikanten Haupteffekt aus (**Tabelle 15**):

		Quadratsumme	Df	F	Signifikanz
Stim. Bedingung x Aufgabe	S 1	56,335	2/74	0,398	0,673
	S 2	5576,349	2/80	9,327	< 0,001
	Gesamt	5095,719	2/154	11,165	< 0,001
Stim. Bedingung	Positiv.	2113,907	2/156	7,327	0,001
	Negativ.	3275,074	2/156	11,223	< 0,001

Tabelle 15: Haupteffekt der Stimulation und Interaktion mit der Aufgabenstellung (Trefferquoten, N=88).

6.5.3. Amplitudenwerte

Bei Betrachtung der Amplitudenwerte bestätigte sich dieses Ergebnis: Nach der *sham*-Stimulation verschob sich der Kurvenverlauf generell um 4 -7 μV in den positiven Bereich, was die Negativierungen erschwerte, die Positivierungen jedoch erleichterte

(Tabelle 16):

		NEGOHNE	POSOHNE	NEGSTIM	POSSTIM	NEGSHAM	POSSHAM
S 1	Mittelwert	4,6651	7,7209	4,7098	6,7056	7,4329	9,1778
	N	43	43	45	45	45	45
	Std. Abweichung	7,8777	6,7061	8,2146	6,7535	8,1347	6,3425
S 2	Mittelwert	2,5740	9,4853	2,3922	8,0853	7,6356	13,2489
	N	45	45	45	45	45	45
	Std. Abweichung	10,9790	10,2151	8,9099	10,4950	10,7613	10,8017
Total	Mittelwert	3,5958	8,6232	3,5510	7,3954	7,5342	11,2133
	N	88	88	90	90	90	90
	Std. Abweichung	9,5930	8,6759	8,6003	8,8025	9,4857	9,0422

Tabelle 16: Übersichtsdarstellung der Mittelwerte aller Amplituden in μV aus **Teil II**

Tabelle 17 zeigt die Amplitudenwerte noch einmal mit den entsprechenden Trefferquoten aus **Tabelle 14**, um den Zusammenhang zwischen beiden Werten zu verdeutlichen:

		Ohne	Stim	Sham
Amplituden, μV	Negativierung	3,6	3,5	7,5
	Positivierung	8,6	7,3	11,21
Trefferquoten, %	Negativierung	51,49	52,71	40,66
	Positivierung	59,51	55,71	65,57

Tabelle 17: Zusammenfassung der Tabellen 14 und 16. Der positive Mittelwert bei den Negativierungen schlägt sich in der geringen Trefferquote nieder.

In der Varianzschätzung wirkte sich die Stimulationsbedingung als Faktor somit hochsignifikant auf das Ergebnis aus (siehe **Tabelle 18**). Mit der Aufgabenstellung fand jedoch keine signifikante Interaktion statt ($F = 1,5121$ $p = 0,221$).

		Quadratsumme	df	F	Signifikanz
Stim. Bedingung	Positiv.	332,158	2/156	8,936	< 0,001
	Negativ.	405,618	2/156	11,384	< 0,001
	Gesamt	716,605	2/172	13,148	< 0,001

Tabelle 18: Haupteffekt der Stimulationsbedingung auf die Amplitudenwerte (N=88).

Wie der Wilcoxon-Test für die drei möglichen Bedingungs-paare zeigt, ist diese Signifikanz auf den Effekt der *sham*- Stimulation zurückzuführen (**Tabelle 19**). Die Z-Werte für die Paardifferenzen differierten hauptsächlich zwischen der *sham*-Bedingung und den beiden anderen Bedingungen:

	sham - stim	ohne - stim	ohne - sham
Z	-2,023	-0,674	-2,023
Asymp. Sig.	0,043	0,500	0,043

Tabelle 19: Nichtparametrischer Vergleich der Paardifferenzen der drei Stimulationsbedingungen.

6.5.4. EEG-Verlauf

Über die statistischen Effekte der erhobenen Stichproben traten zwei Besonderheiten im Verlauf der EEG-Kurven auf, welche hier noch erwähnt werden sollen:

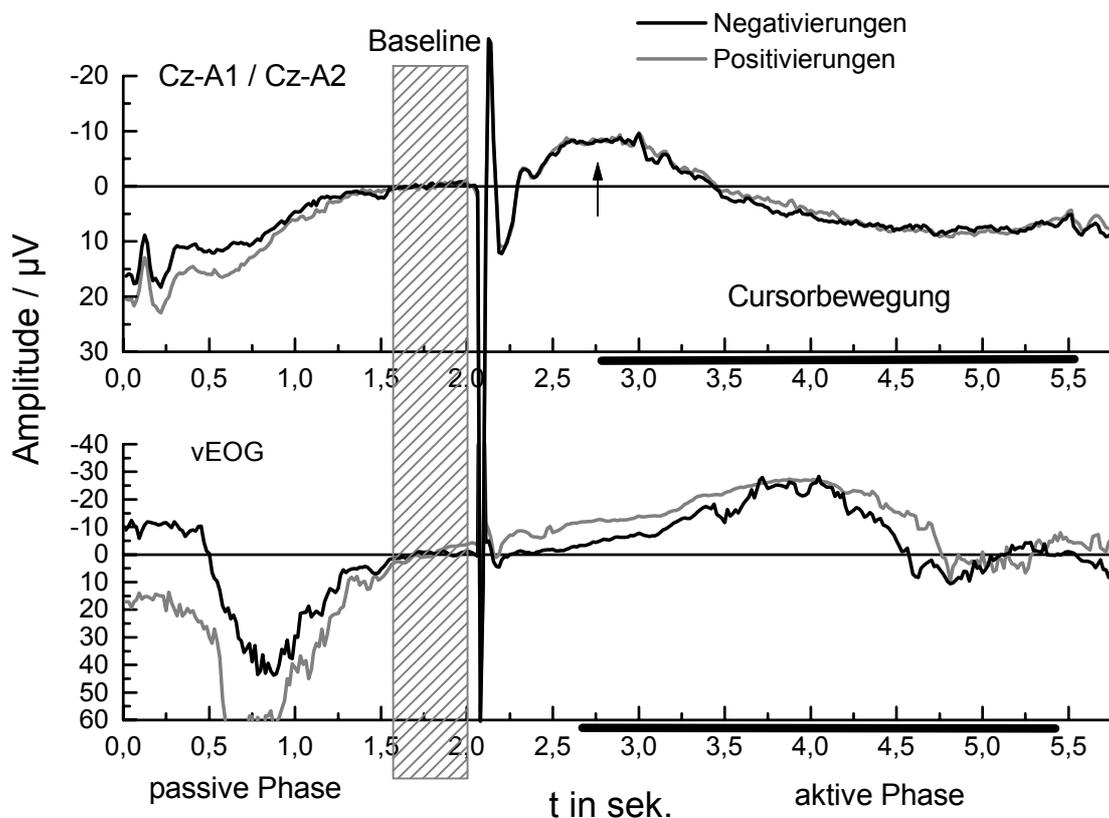


Abb. 43: EEG-Verlauf über alle 700 Durchgänge der *stim* - Bedingung gemittelt. Deutlich ist die negative Komponente zu erkennen (Pfeil). Eine Aufspaltung ist praktisch nicht vorhanden.

- Vor allem im Fall Vp 10 (*in neun der insgesamt 10 Sitzungen!*) zeigte sich unter der *stim*-Bedingung konstant etwa 200 ms nach S 2 eine etwa 750 ms andauernde negative Komponente (siehe **Abb. 43**). Auch bei einer Nachmessung nach 10 Monaten, die nicht mehr in diese Arbeit einfließt, zeigte sich diese Erscheinung konsistent.

Bei den anderen Probanden des Versuchsteils II b) konnten ähnliche, jedoch weitaus weniger markante Beobachtungen gemacht werden. Langfristige EEG-Veränderungen wurden, wie auch schon bei Bridgers et al. [10] nicht beobachtet.

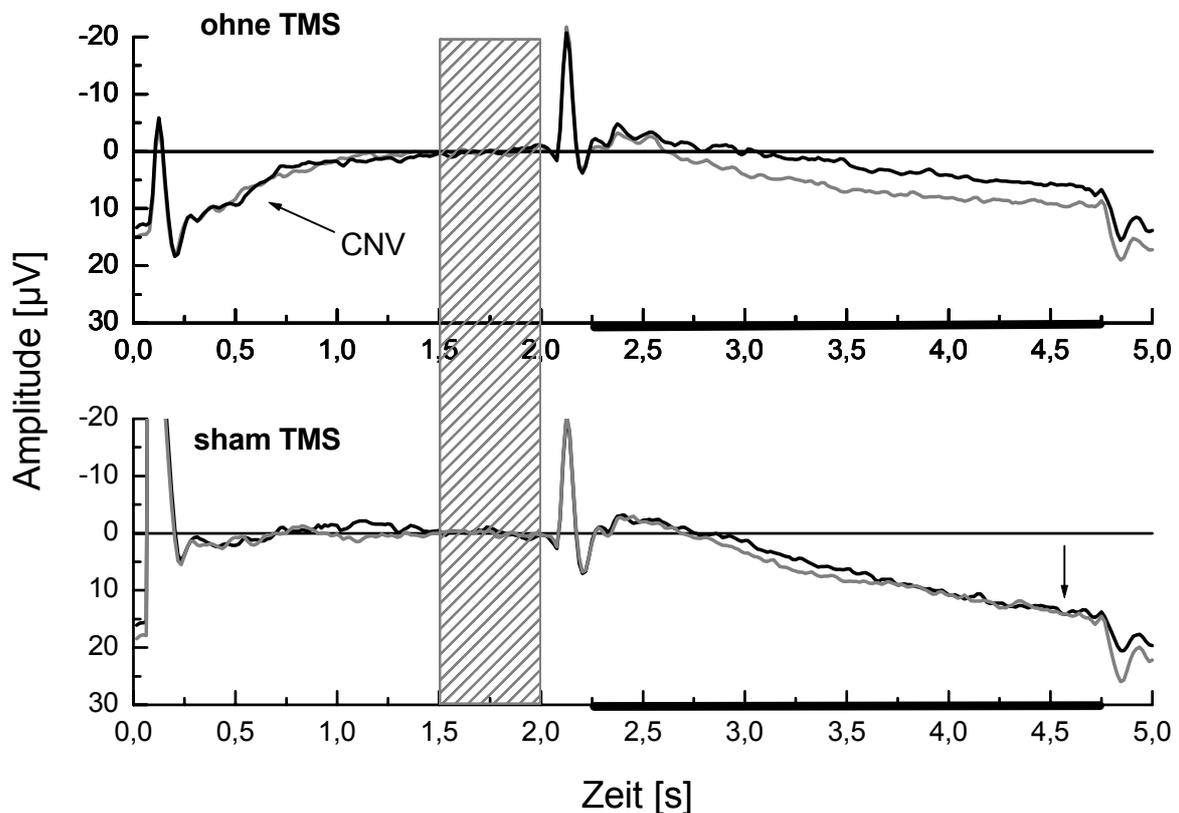


Abb. 44: Gemittelter EEG-Verlauf aller Sitzungen von Vp 07 ohne Stimulation/ mit *sham*-Stimulation. Es fällt auf, daß die CNV nach dem *sham*-Stimulus verschwindet. Die Negativierungen scheinen im Vergleich zu den Sitzungen ohne Stimulation deutlich erschwert.

- In fast allen Sitzungen konnte die unter 2.2.1 beschriebene CNV zwischen den beiden Siganltönen S 1 und S 2 (siehe **Abb. 6**) beobachtet werden. In Versuchsteil II a), nach der Stimulation parallel zu S 1, verschwand dieses

Bereitschaftspotential (siehe **Abb. 44**).

6.6. ALS-Patient

Bei der 14. Versuchsperson, dem ALS-Patienten, ergab sich ein zu den übrigen Probanden inverses Bild: Während bei der *sham*-Stimulation die Negativierung in über 90% der Durchgänge möglich war, glückte die Positivierung in nur 15%. Umgekehrtes gilt für die reelle Stimulation mit 20% und 72% (vgl.

Abb. 45). Aufgrund der geringen Anzahl der Sitzungen (N=6) kann hier sicherlich noch nicht von einem reproduzierbaren Ergebnis gesprochen werden. Führt man formal dieselbe statistische Analyse wie bei den anderen Probanden durch, erhält man eine hohe Signifikanz für den Einfluß der Stimulationsbedingung ($F= 2242,376$ $df = 2/2$ $p < 0,001$).

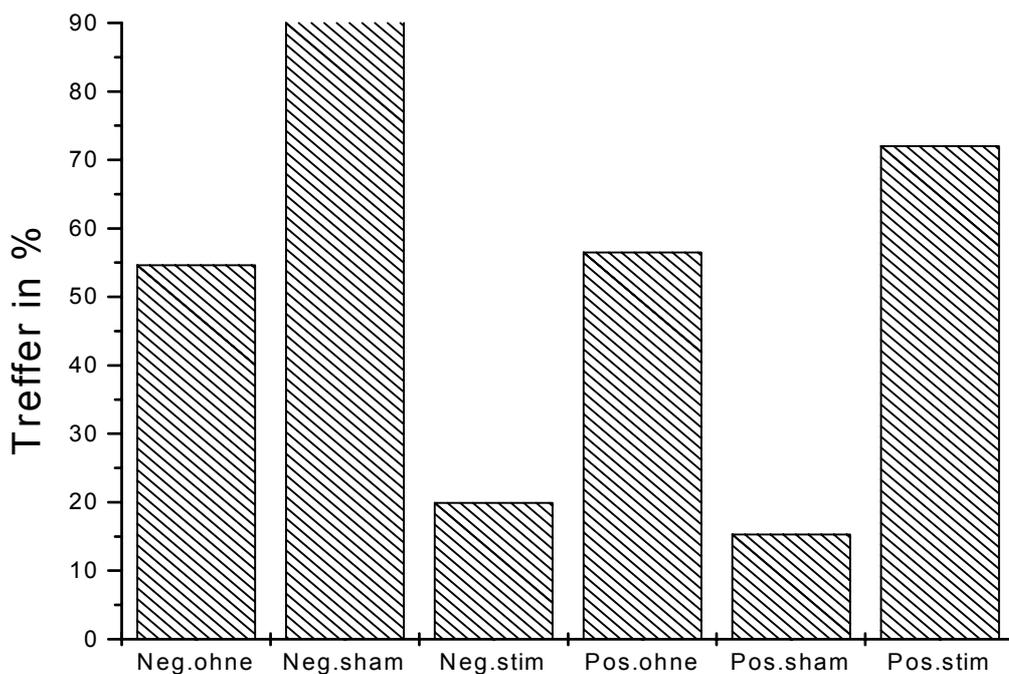


Abb. 45: Durchschnittliche Trefferquoten von Patient JB bei den verschiedenen Bedingungen und Aufgaben.

Als **Ergebnis von Teil II** bleibt festzuhalten (vgl. 4.2):

A: Bei einigen Probanden folgte auf die Stimulation eine auffällige negative Komponente. Im Versuchsteil II b) übte die Stimulationsbedingung einen signifikanten Effekt auf das Endergebnis aus.

B: Die Lernleistung und –geschwindigkeit wurde durch die TMS nicht beeinflusst.

C: Im Versuchsteil II b) fand eine signifikante Interaktion zwischen der Stimulationsbedingung und der Aufgabenstellung statt: Die *sham*-Stimulation erleichterte das Positivieren und erschwerte die Negativierung.

D: Dieser Effekt fiel am stärksten bei der Stimulation unmittelbar vor dem SCP-Feedback aus. Bei einer früheren zeitlichen Position war er zwar erkennbar, jedoch nicht signifikant.

7. DISKUSSION

7.1. Repetitive Stimulation

Das Erlernen der SCP-Selbstregulation ließ sich bei den gewählten Parametern durch rTMS nicht beeinflussen. Dieses Ergebnis scheint die Einschätzung Grafmans [23] zu bestätigen, der in seinem Rückblick (1999) nur wenig Anhaltspunkte dafür sah, daß durch rTMS Gedächtnis und Lernvorgänge unterstützt werden können.

Die leichte generelle Verschiebung der Amplitudenwerte in den positiven Bereich (siehe 6.4.2) scheint jedoch die unter 4.1 erläuterte *Arbeitshypothese H_1 (I)* in gewisser Weise zu bestätigen, eine Reduktion kortikaler Exzitabilität durch tieffrequente rTMS. Daß dieser Effekt in voller Ausprägung jedoch nur nach zwei der insgesamt neun Stimulationen auftrat, deutet auf eine starke **individuelle Abhängigkeit** hin. Die auf verschiedene Probanden unterschiedliche Wirkung von TMS wurde in der Literatur bereits beschrieben: Bei Tergau [75] führte die gleiche Stimulation bei verschiedenen Personen sowohl zum Anstieg als auch zum Abfall der abgeleiteten MEPs.

In der vorliegenden Studie verwendeten die Probanden zusätzlich auch emotional unterschiedlich gefärbte Strategien (siehe 2.2.3). Aus Studien von Pascual-Leone et al. [61] ist bekannt, daß emotionale Gedanken die MEP-Amplituden signifikant beeinflussen können. Tormos et al. [79] stellten ein signifikantes Steigen der MEP-Amplituden nach linkshemisphärischer TMS und traurigen Gedanken sowie ein analoges Absinken bei rechtshemisphärischer Stimulation und fröhlichen Gedanken fest. Die Autoren empfehlen deshalb, die Stimulationsstärke generell zu individualisieren. Ein Verfahren, die vielen individuellen und emotionalen Parameter zu erfassen, wurde bislang jedoch noch nicht erarbeitet.

Eine generelle Modulation der SCPs durch rTMS scheint nach Beobachtung der EEG-Verschiebungen (s.o.) jedoch durchaus möglich. Da die Wirkungen der repetitiven Stimulation als sehr dosisabhängig [34] beschrieben werden, sind weitere Untersuchungen mit wechselnden Stimulationsparametern notwendig, um mögliche Effekte der rTMS auf die SCPs zu erfassen. Denkbar ist dabei auch der Einsatz hochfrequenter rTMS, um durch mögliche Langzeitpotenzierung (vgl. Exkurs 4.1) das *Negativieren* zu erleichtern. Pascual-Leone et al. [61] konnten durch eine 10 Hz-Stimulation die intrakortikale Inhibition signifikant reduzieren. In einer Studie von Mottaghy et al. [48] konnten Probanden nach einer 20 Hz-Stimulation (2 Sek. vor der Aufgabe, Intensität 55%) über dem Wernicke-Areal Bilder signifikant schneller benennen.

7.2. Einzelpuls-Stimulation

7.2.1. Lernleistung

Die Lernleistung ließ sich bei den gewählten Parametern durch TMS global nicht beeinflussen. Düzel et al. [19] erzielten hingegen mit ähnlichen Parametern (0,25 Hz-Stimulation, 120% von MT, über Cz) eine signifikante Reduktion der Fehlerrate bei einer verbalen Gedächtnisaufgabe. Dies legt nahe, daß die Effekte der TMS aufgabenspezifisch auftreten.

7.2.2. *stim*-Bedingung

Unter der *stim*-Bedingung trat eine leichte Verbesserung des Negativierens auf, welche jedoch nicht das vorgegebene Signifikanzniveau erreichte. Eine gewisse Relevanz der Ausgangsthese (siehe 4.2.) wurde somit zumindest gestützt, die Erleichterung der SCP-Generierung durch vorherige Depolarisation und damit verbesserter Erregungsausbreitung scheint nicht ausgeschlossen.

Weiterhin zeigte sich, daß sich TMS auf das Negativieren um so intensiver auswirkte, je näher der Stimulus an die Feedbackphase rückte (vgl. Differenzierung **S 1** und **S 2**, **Abb. 40/ Abb. 41**). Hierzu korrespondiert die Arbeit von Häusler et al. [27]: Die Autoren untersuchten bei einer Reaktionsaufgabe die Beziehung zwischen der zeitlichen Stimulus-Position und der Höhe der durch den Stimulus evozierten MEPs. Die einzigen signifikanten Ergebnisse ergaben sich für eine Position 150 ms nach **S 2**. Andere Positionen (2 Sek. nach **S 1** oder 1 Sek. vor **S 2**) wirkten sich nicht signifikant aus. Dies läßt sich dadurch erklären, daß parallel zu **S 2** die subjektive Erwartungsspannung am größten ist (siehe 2.2.1) und somit das daraus resultierende kortikale Negativitätsmaximum am effektivsten durch TMS verstärkt werden kann. Die ausgeprägteste Wirkung von TMS wäre deshalb auch in der vorliegenden Arbeit wohl in den ersten 750 ms nach der Stimulation zu erwarten gewesen [32] (vgl. 4.2), was meßtechnisch leider nicht möglich war (siehe 5.3.2). Unter Verwendung neuer Techniken (siehe 7.3.1) könnte in nachfolgenden Studien der beobachtete Effekt vielleicht auch signifikant nachweisbar sein.

7.2.3. *sham*-Bedingung

Der ausgeprägteste Effekt, der im Rahmen dieser Arbeit gemessen wurde, kam durch die *sham*-Stimulation zu Stande: Signifikant verbesserten sich nach dieser Stimulation die Positivierungen und verschlechterten sich die Negativierungen. Hierzu sind zwei

verschiedene Erklärungsansätze möglich:

- Über die Wirkungslosigkeit der *sham*-Stimulation finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben: Während bei Pascual-Leone et al. [61] die MEP-Amplituden nach *sham*-Stimulation gleichblieben (vgl. **Abb. 15**), melden neuere (*erst nach Beendigung der vorliegenden Arbeit ersiehene*) Studien hieran ernste Zweifel an: Loo et al. [43] untersuchten die MT-Bestimmung bei verschiedenen *sham*-Stimulationen. Dabei erwies sich eine *sham*-Stimulation in einem Winkel von 45° (zur Schädeloberfläche) als fast halb so wirksam wie die reelle Stimulation. Lisanby et. al. [42] bestätigten dieses Ergebnis bei einer in-vivo-Messung am Rhesusaffen mit intrazerebral implantierter Elektrode: Die 45°-*sham*-Stimulation induzierte einen Stromfluß von 48-76% der regulären Stimulation.

Folglich sind vom Spulenrand in den Kortex induzierten Ströme nicht ganz auszuschließen (siehe **Abb. 46**).

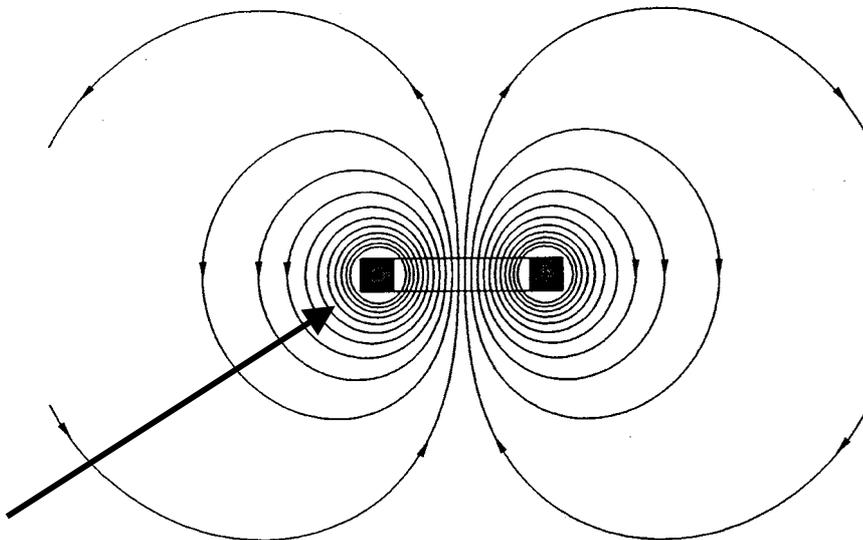


Abb. 46: Feldlinien einer runden TMS-Spule. Der Pfeil zeigt auf den Spulenrand, der bei der *sham*-Stimulation den Kopf berührte (*nach* [87]).

In der vorliegenden Arbeit könnte durch temporale Spannungsinduktion eine Lateralisierung der Gehirnaktivität in die linke Hemisphäre erfolgt sein, was über Cz

als relative Positivierung meßbar wurde. Denkbar auch wäre die fokale Störung einer in die SCP-Selbstregulation einbezogenen temporalen Reizverarbeitung. Veit et al. [80] fanden im fMRT bei allen gemessenen Probanden während der SCP-Selbstregulation eine deutliche Mitbeteiligung temporaler Areale.

Um diese Hypothesen zu prüfen, wäre eine umfassende Lokalisation und Validisierung der kortikalen Aktivierungen im Mehrkanal-EEG und fMRT angebracht.

- Während des Positivierens sind Konzentrationsleistungen offensichtlich beeinträchtigt (siehe 2.2.2). Rockstroh et al. [65] beobachteten eine signifikante Zunahme von positiven SCPs bei **aversiven** und **distraktiven Stimuli** während einer Konzentrationsaufgabe. Dies scheint Ausdruck einer verminderten neuronalen Synchronisation zu sein. Folglich müßten Positivierungen um so häufiger auftreten, um so stärker eine Konzentrationsleistung erschwert wird.

Bei der *sham*-Stimulation wurden das Klick-Geräusch (siehe 5.3.2) (*durch die räumliche Nähe zum Ohr*) sowie die Kontraktion der Gesichtsmuskulatur (*durch die Nähe zu den innervierenden N. trigeminus und N. facialis*) von allen Probanden als bedeutend störender empfunden wie bei der *stim*-Bedingung. Diese sensorische Reizung scheint sowohl eine aversive als auch eine distraktive Komponente zu haben: Das Klick-Geräusch lenkte von den akustischen Signalen des **S1-S2**-Paradigmas ab, das Muskelzucken wurde übereinstimmend als Komfortverlust bewertet.

Wie unter 6.5.4 beschrieben, verschwand in Versuchsteil **II b**) die CNV nach der *sham*-Stimulation in der passiven Phase (siehe **Abb. 44**), die Mobilisation neuronaler Aktivität wurde anscheinend gestört (vgl. 2.2.1). Dies könnte das erschwerte Negativieren und im Gegenzuge erleichterte Positivieren erklären. Denkbar wäre auch eine nach der Störung verspätete CNV, die das Baseline-Niveau ins Negative verschob und damit ebenfalls eine verstärkte Positivierung/ verminderte Negativierung hervorrief.

7.2.4. EEG-Verlauf

Die **negative Komponente** (siehe 6.5.4), welche vor allem bei Vp 10 der (reellen) Stimulation folgte, korrespondiert mit einem leichten, reversiblen Spannungsabfall, den Izumi et al. [32] bei 25-80% aller Probanden nach einer Stimulation mit 0,44 Tesla über Cz beobachteten (insges. 80x, alle 3-5 Sek.). Eine Habituation über die 80 Stimuli wurde nicht beobachtet, ebensowenig ein längerfristiges Driften in positive oder negative Richtung. Izumi et al. interpretierten diese Erscheinung als Summe aller kutan, kortikal

und spätauditorisch evozierten Potentiale (P 200).

Die individuelle Variabilität (vgl. 7.1) scheint wiederum außerordentlich hoch zu sein: Häusler et al. [27] beobachteten nach einem TMS-Einzelpuls eine *positive* Auslenkung von 1,2 Sek. mit einem Maximum 300-400 ms, ähnlich dem P 300-Potential, das nach der Präsentation neuer Reize beobachtet wird.

7.2.5. ALS- Patient

Die Ergebnisse des ALS-Patienten J.B. zeichnen sich im Gegensatz zu den übrigen Probanden durch einen starken Abfall der Negativierungen sowie einen Anstieg der Positivierungen nach der (*stim-*) Stimulation aus. Obwohl die geringe Datenmenge nur begrenzte Rückschlüsse zulässt, soll hier ein Erklärungsversuch abgegeben werden:

Im Endstadium der Amyotrophen Lateralsklerose ist ein Großteil der exzitatorischen Pyramidenzellen atrophiert. Es überwiegen in der Kortexaktivität die inhibitorischen, GABAergen Korbzellen, welche bei Gesunden nur 25-30% der kortikalen Neurone ausmachen [71]. Werden diese nun durch TMS depolarisiert, könnte dies eine verstärkte GABA-Ausschüttung und damit eine Inhibition der Kortexaktivität verursachen, was sich in verringerter Negativität niederschlägt. Die starke Ausprägung dieses Effektes könnte in der geringeren Erregbarkeitsschwelle von inhibitorischen Vorgängen begründet sein [89].

7.3. Ausblick

Aufbauend auf die folgende Arbeit sind vielfältige Ansätze für weiterführende Studien denkbar, sowohl zur Verbesserung und Erweiterung des bestehenden Aufbaus, als auch zur Kombination mit anderen Methoden:

7.3.1. Modifikation des bestehenden Aufbaus

Da die TMS-Effekte als sehr schwellen- und dosisabhängig beschrieben werden [27][34], erscheint die auch mehrmalige Wiederholung des beschriebenen Aufbaus mit variierenden Parametern der Intensität, des Ortes und der zeitlichen Position der Stimulation als durchaus sinnvoll.

Die Verwendung eines Doppelimpulses bei einem fazilierenden Intervall von 8-20 ms (siehe 3.4) könnte eine noch ausgedehntere Depolarisation bewirken und auch in der *stim-* Bedingung zu signifikanten Ergebnissen führen. Selbst eine kurze Serie hochfrequenter

rTMS wäre alternativ zum Einzelpuls denkbar (vgl. 7.1 unten).

Zur Verbesserung der Meßtechnik scheinen folgende Verfahren geeignet:

- Die Verwendung ringförmiger Elektroden mit einem seitlichen Schlitz kann mögliche, durch TMS induzierte Kreiselströme vermeiden [81].
- Eine bei Virtanen et al. [81] beschriebene „sample and hold“-Verstärkerschaltung erlaubt eine zeitliche Position des Stimulus nur wenige Millisekunden vor der EEG-Messung. Durch kurzfristige Blockierung des Verstärkers wird eine Übersteuerung vermieden. Zusätzlich verhindert eine hohe Eingangsimpedanz Artefakte durch Ladungsverschiebungen der Elektrolyte im Elektrodengel.
- Um die möglichen, unter 7.2.3 beschriebenen Spannungsinduktionen in der *sham*-Bedingung zu verhindern, sei die Verwendung einer speziellen *sham*-Spule empfohlen, welche vor kurzem (2000) von Ruohonen et al. in Helsinki entwickelt wurde [67]: Durch das Vertauschen der Polarität einer 8-förmigen Konstruktion wirken beide Spulen wahlweise syn- oder antagonistisch. Bei gegenläufiger Polung heben sich beide Magnetfelder in der Mitte auf (siehe **Abb. 47**). Lediglich an den Rändern reicht die Spannung aus, um der realen Stimulation ähnliche motorische Artefakte an der Gesichtsmuskulatur auszulösen. Für den Probanden soll kein Unterschied spürbar sein. Von Interesse wäre ein Vergleich dieser Anordnung mit der konventionellen, in der vorliegenden Arbeit verwendeten *sham*-Stimulation.
- Alternativ und weniger aufwendig ist eine *sham*-Stimulation in einem Winkel von 90° zur Schädeloberfläche. Hierbei wurden auch in neueren Studien nur sehr geringe Spannungsinduktionen beschrieben [42][43].

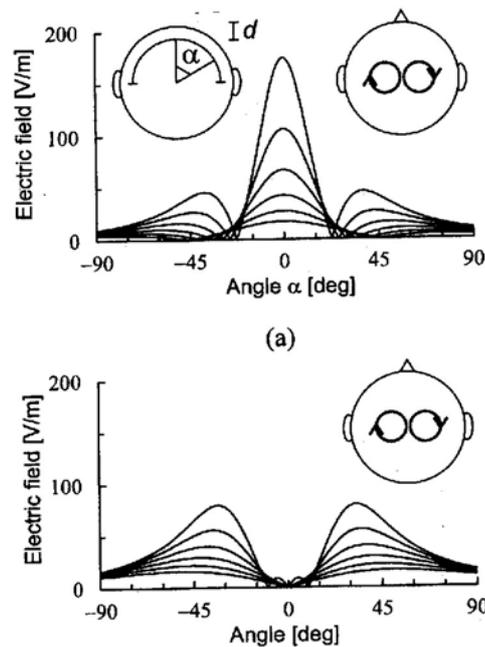


Abb. 47: Polarisationsumkehr und Auswirkungen auf die Feldcharakteristik bei der 8-förmigen *sham*-Spule [67].

7.3.2. Andere Methoden

- Zur grundlagenorientierten Klärung der SCP-Entstehungsmechanismen ist sowohl die Einzelzellableitung an trainierten Tieren, als auch die Erforschung der subkortikalen SCP-Steuerung im fMRT und im MEG denkbar [7].
- In einer jüngeren fMRT-Studie von Veit et al. [80] wurde bereits demonstriert, daß die kortikale Aktivität bei der SCP-Selbstregulation lokal sehr konstant verteilt sein kann. Eine Studie an fünf Patienten mit fokaler Epilepsie zeigte, daß die im Verlauf des SCP-Trainings im fMRT gemessenen kortikalen Aktivierungen tendenziell immer zentrierter auftraten. Bestätigt sich diese lokale Konstanz, böte sich eine Kombination von fMRT mit fokaler TMS an, um im Gegensatz zum vorliegenden Aufbau die aktiven Areale selektiv und individuell stimulieren zu können. Das in **Abb. 48** sichtbar aktive Areal im praemotorischen Kortex rechts wäre durch TMS gut erreichbar. Unsicher ist, ob eine fokale Stimulation das Positivieren (oder Negativieren) erleichtert oder stört. Für beide Annahmen gibt es in der Literatur Belege: Walsh et al. [82] konnten die Durchführung einer neuen visuellen Suchaufgabe bei fokaler Stimulation über dem rechten parietalen Kortex (80%-ige Intensität) stören, die erleichternden Effekte sind unter 4.2 bereits beschrieben worden.

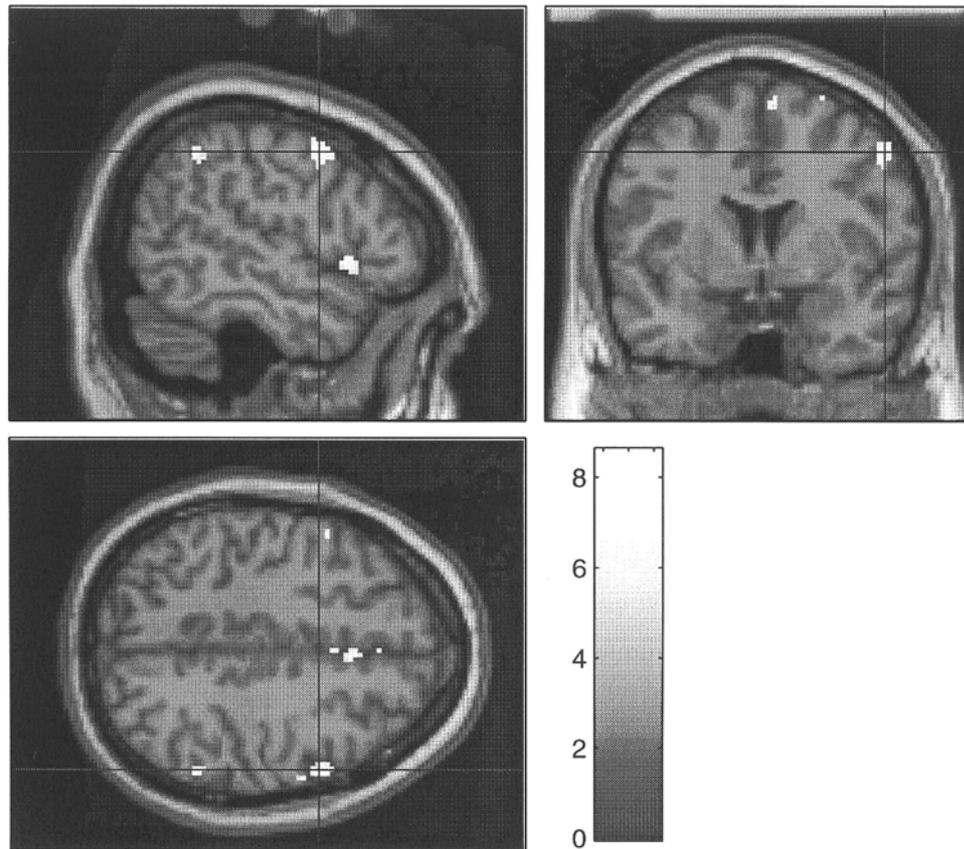


Abb. 48: Kortikale Aktivierungen einer Epilepsie-Patientin beim Positivieren im fMRT [80].

- Als alternative Methode zur TMS bietet sich die transkranielle elektrische Stimulation (TES) an (siehe 3.1.1), mit der Anfang der 80er Jahre bereits einige Erfahrung gesammelt wurde [65]. Nitsche und Paulus haben nun in einer aktuellen Studie [55] die kortikale Erregbarkeit nach einer Gleichstromstimulation (max. 1 mA) bis zu 40% verändern können, -ein Effekt, der mehrere Minuten andauerte und sich somit auch auf die SCP- Regulation auswirken würde. Je nach Anordnung der Elektroden ließe sich die SCP-Regulation auf verschiedene Weise beeinflussen: Während das Areal unter der Kathode hyperpolarisiert wird, wirkt die Anode depolarisierend. Baudewig et al. [3] konnten so nach schwacher kathodaler TES ein Absinken kortikaler Aktivität (gemessen im fMRT) bei einer sequentiellen Fingerübung beobachten.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die Arbeiten von Birbaumer et al. [7] wurde in der Vergangenheit hinreichend gezeigt, daß die langsamen Komponenten des EEGs (SCPs, > 300 ms) bewußt kontrolliert werden können. Auf dieser Grundlage konnte eine Kommunikationshilfe für schwerstgelähmte Patienten konstruiert werden [6].

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglicht eine schmerzlose und nichtinvasive Induktion von elektrischer Spannung in das menschliche Gehirn. Für wenige Millisekunden können durch ein starkes Magnetfeld ausgedehnte Kortexareale depolarisiert werden. Thema der vorliegenden Arbeit ist die Wechselwirkung von TMS mit der Selbstregulation langsamer Hirnpotentiale.

Dreizehn gesunde Probanden und ein gelähmter Patient mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) wurden mit visueller Rückkoppelung trainiert, ihre SCPs selbst zu kontrollieren. Ihre Aufgabe bestand darin, auf ein Signal hin (elektrisch) positive oder negative Potentialverschiebungen zu generieren. Negative SCPs deuten dabei auf eine erleichterte Erregungsübertragung, positive SCPs analog dazu auf eine verstärkte Inhibierung hin. Ein Durchgang dauerte 5 Sekunden und wurde bei Erfolg mit einer motivierenden Bildschirmanzeige belohnt. Eine Sitzung bestand aus 70 Durchgängen, pro Proband wurden 27 Sitzungen durchgeführt. Die Potentiale wurden unipolar von der Elektrodenposition Cz abgeleitet. Neun der dreizehn Probanden erlernten die Selbstkontrolle über ihre langsamen Hirnpotentiale, d. h. die Amplituden positiver und negativer SCPs unterschieden sich signifikant.

Drei Probanden wurden zwischen zwei Sitzungen für 12 Minuten mit repetitiver TMS stimuliert (Frequenz = 1 Hz, Intensität = 50% der maximalen Geräteleistung). Dies führte tendenziell zu einer positiven Verschiebung der SCP-Amplituden. Hier könnte die repetitive TMS über Strukturveränderungen von Kanalproteinen zu einer verstärkten Inhibierung geführt haben, wie sie bei Chen et. al. [13] beschrieben wird.

Den restlichen zehn Probanden und dem ALS-Patienten wurde TMS als Einzelimpuls während jedes Durchganges appliziert (Intensität = 50%). Dies geschah unter drei Bedingungen: der direkten Stimulation über Cz, der Messung ohne Stimulation und einer lateralen Stimulation mit um 45° gekippter TMS-Spule über dem Temporallappen.

Die Stimulation über Cz führte tendenziell zu besseren Ergebnissen beim Generieren negativer SCPs. Die durch subjektive Erwartungsspannung vor jedem Durchgang erhöhte

kortikale Negativität [5] könnte durch weitere Depolarisation mittels TMS verstärkt worden sein.

Die laterale Stimulation, ursprünglich als Placebo-Bedingung konzipiert, führte zu einer signifikanten Verschiebung der Amplitudenverläufe um 4-7 μV in positive Richtung ($Z=-2,023$ $p < 0,05$ im Wilcoxon-Test, im Vergleich zu den beiden anderen Bedingungen). Die Anzahl korrekter positiver SCPs stieg um 5-10%. Durch Miterregung der mimischen Muskulatur sowie einem verstärkt hörbaren Geräuschartefakt kann die laterale Stimulation als distraktiver Stimulus verstanden werden, der nach Rockstroh et al. [65] bei Konzentrationsleistungen signifikant zu positiven SCPs führt.

Nach neueren Arbeiten [42][43] ist auch eine Spannungsinduktion durch laterale Stimulation nicht auszuschließen, so daß eine temporale Depolarisation zentral (Cz) zu einer relativen Positivierung geführt haben könnte.

Bei dem ALS-Patienten ergab fiel das Ergebnis genau gegenteilig aus; Die Cz-Stimulation erleichterte das Erzeugen positiver SCPs. Dies könnte mit dem bei ALS relativen Übergewicht inhibitorischer Korbzellen erklärt werden, die durch TMS depolarisiert positive SCPs erzeugen.

Die Lernfähigkeit und -geschwindigkeit der Probanden zeigte sich in allen Versuchsteilen von der Stimulation unbeeinflusst.

Modifikationen des beschriebenen Aufbaus sowie Anwendung zusätzlicher Methoden werden empfohlen, um die Wechselwirkung zwischen TMS und der SCP-Selbstregulation weiter zu erforschen.

9. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ et al. (1989) Basic mechanisms of magnetic coil excitation of the nervous system in humans and monkeys: application in focal stimulation of different cortical areas in humans. In: Chokroverty S (ed) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*, Butterworths, Boston, London, Singapore, 73-112.
- [2] Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Merton PA, Morton HB (1985) Magnetic stimulation of the human brain. *Journal of Physiology* **369**: 3P.
- [3] Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J (2001) Regional Modulation of BOLD MRI Responses to Human Sensorimotor Activation by Transcranial Direct Current Stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine* **45**:196-201.
- [4] Birbaumer N (1998) Selbstregulation langsamer Hirnpotentiale. *Neuroforum* **2/98**:190-203.
- [5] Birbaumer N (1999) Plastizität, Lernen, Gedächtnis. In: Birbaumer N & Schmidt RF (Hrsg), *Biologische Psychologie*. 4. Auflage Springer; Berlin, Heidelberg, New York, 565-600.
- [6] Birbaumer N, Ghanayim N, Hinterberger T, Iversen I, Kotchoubey, Kübler A, Perelmouter J, Taub E, Flor H (1999a) A spelling device for the Paralyzed. *Nature* **398**: 297-298.
- [7] Birbaumer N (1999b) Slow Cortical Potentials: Plasticity, Operant Control and behavioral Effects. *The Neuroscientist* **5,2**: 74-78.
- [8] Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG (2000) Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **54**: 1-3.
- [9] Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU (1997) Repetitive transkranielle Magnetstimulation. *Der Nervenarzt* **68**: 778-784.
- [10] Bridgers SL (1991) The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr Clin Neurophys (Suppl)* **43**: 170-179.
- [11] Bridgers SL, Delaney C (1989) Transcranial magnetic stimulation: An assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* **39**: 417-419.
- [12] Cadwell J (1990) Principles of magnetoelectric stimulation. In: Chokroverty S (ed)

Magnetic stimulation in clinical neurophysiology, *Butterworths; Boston, London, Singapore*, 13-32.

- [13] Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M & Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **48**:1389-1403.
- [14] Claus D (1989) Die transkranielle magnetische Stimulation, *Fischer; Stuttgart, New York*, 12-19.
- [15] Cohen LG, Bradley J., Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990) Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* **75**: 350-357.
- [16] Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen R, Hallett M, Gerloff Ch, Butefisch C (1998) Studies of Neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation, *Journal of clinical Neurophysiology* **15**,4: 305-324.
- [17] Counter SA (1993) Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr Clin Neurophys* **89**: 341-348.
- [18] Dorn F, Bader F (1976) Messung an magnetischen Feldern. *In: Physik, Schroedel; Hannover*, 28-33.
- [19] Düzel E, Hufnagel A, Helmstaedter C, Elger C (1996) Verbal working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy, *Neuropsychologia* **34**: 775-783.
- [20] Ferbert A, Mussmann M, Menne A, Buchner H, Hartje W (1993) Short-term memory performance with magnetic stimulation of the motor cortex. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience* **214**: 135-138.
- [21] Gallinat J, Hegerl U (1998) Elektroenzephalographie. *In: Hegerl U (Hrsg.), Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. Springer, Wien, New York*, 7-37.
- [22] Geddes LA (1990) The History of stimulation with Eddy currents due to timevarying Magnetic Fields. *In: Chokroverty S (ed), Magnetic stimulation in clinical neurophysiology, Butterworths, Boston, London, Singapore*, 5-11.
- [23] Grafman J, Wassermann E (1999) Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia* **37**: 159-167.

- [24] Greger R (1996) Membranpotential. In: Kinke R, Silbernagl R, Lehrbuch der Physiologie. *Thieme; Stuttgart*, 47-58.
- [25] Haag C, Padberg F, Möller HJ (1997) Transkranielle Magnetstimulation, *Nervenarzt* **8**: 274-278.
- [26] Haist SA (1999) Gedächtnis und Selbstregulation von langsamen Hirnpotentialen (SCPs) von jüngeren und älteren Patienten. Medizinische *Dissertation* an der Universität Tübingen.
- [27] Häusler UHL, Lutzenberger W, Birbaumer N (1995) Simultaneous recording of slow brain potentials and transcranial magnetic stimulation of hand area in human motor cortex. *Neuroscience Letters* **200**: 183-186.
- [28] Hinterberger T (1999) Entwicklung und Optimierung eines Gehirn-Computer-Interfaces mit langsamen Hirnpotentialen, Physikalische *Dissertation* an der Universität Tübingen.
- [29] Honda M; Deiber MP; Ibanez V; Pascual-Leone A; Zhuang P; Hallett M (1998) Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning-a PET study (abstract). *Brain*: **121**, **11**: 2159-2173.
- [30] Hufnagel A, Claus D, Brunhoelzl C, Sudhop T (1993) Short-term memory: no evidence of effect of rapid-repetitive magnetic stimulation in healthy individuals. *Journal of Neurology*, **240**: 373-376.
- [31] Illmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Näätänen R, Katila T (1997) Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport* **8**: 3537-3540.
- [32] Izumi SI, Takase M, Arita M, Masakado Y, Kimura A, Chino N (1997) Transcranial magnetic stimulation-induced changes in EEG and responses recorded from scalp of healthy humans. *Electroencephalography clinical Neurophysiology* **103**: 319-322.
- [33] Jennum P, Winkel H, Fuglsang-Fredericksen A, Dam M (1994) EEG changes following repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with temporal lobe epilepsy (abstract). *Epilepsy-Research*.**18**,**2**: 167-73.
- [34] Jing H, Takigawa M (2000) Observation of EEG coherence after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* **111**:1620-1631.
- [35] Kinke R (1996) Erregungsübertragung in Zellverbänden. In: Kinke R, Silbernagl R Lehrbuch der Physiologie. *Thieme; Stuttgart*, 59-78.

- [36] Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, Ganis G, Sukel KE, Alpert NM (1999) The Role of Area 17 in Visual Imagery: Convergent Evidence from PET and rTMS. *Science* **284**:167-169.
- [37] Kübler A (2000) Development of a brain-computer interface for locked-in patients on the basis of self-control of slow cortical potentials (SCP). *Biologische Dissertation an der Universität Tübingen*.
- [38] Kübler A, Kotchoubey B, Hinterberger T, Ghanayim N, Perelmouter J, Schauer M, Fritsch C, Taub E & Birbaumer N (1999). Thought Translation Device: A neurophysiological approach to communication in total motor paralysis. *Experimental Brain Research* **124**: 223-232.
- [39] Kotchoubey B, Schneider D, Schleichert H, Strehl U, Uhlmann C, Blankenhorn V, Fröscher W, & Birbaumer N (1996) Self-regulation of slow cortical potentials in epilepsy; a retrieval with analysis of influencing factors. *Epilepsy Research* **25**: 269-276.
- [40] Kotchoubey B, Schleichert H, Lutzenberger W, Anokhin AP & Birbaumer N (1996) Selfregulation of interhemispheric assymetry in humans. *Neuroscience Letters* **214**: 91-94.
- [41] Larbig W, Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Schnerr G, & Birbaumer N (1982) EEG and slow brain potentials during anticipation and control of painful stimulation. *Electroencephalography clinical Neurophysiology* **53**: 298-309.
- [42] Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C & Sackeim HA (2001) Sham TMS: Intracerebral Measurement of the Induced Electric Field and the Induction of Motor-Evoked Potentials. *Biol Psychiatry* **49**: 460-463.
- [43] Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB & Sachdev PS (2000): Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: Are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry* **47**: 325-331.
- [44] Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B & Birbaumer N (1982) Biofeedback produced slow cortical potentials and task performance. *Biological Psychology* **14**: 99-111.
- [45] Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B & Birbaumer N (1985) *Das EEG* Springer; Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
- [46] Martinez, AC, Trejo, JM (1999) Transcranial magnetic stimulation in amyotrophic and primary lateral sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* **39**: 285-288.
- [47] Meyer BU (1992) *Magnetstimulation des Nervensystems* Springer: Berlin, Heidelberg.
- [48] Meyer G (1987) *Forms and Spatial Arrangement of Neurons in the Primary Motor*

Cortex of Man. *Journal of Comparative Neurology* **262**: 402-428.

- [49] Mottaghy FM, Hungs M, Brüggmann M, Sparing R, Boroojerdi HF, Huber W, Töpper R (1999) Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **53**: 1806-1812.
- [50] Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000) Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behaviour. *Clinical Neurophysiology* **111**: 1002-1007.
- [51] Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1997) Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *Journal of Physiology* **469**, **3**: 873-881.
- [52] Neundörfer B (1995) EEG-Fibel *Gustav Fischer*; Stuttgart, Jena, New York.
- [53] Niehaus L, Meyer BU, Weyh T (2000) Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology* **111**: 75-80.
- [54] Nikouline V, Ruohonen J & Ilmoniemi RJ (1999) The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin. Neurophysiology* **110**, **8**: 1325-1328.
- [55] Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology* **527**, **3**: 633-639.
- [56] Pascual-Leone A, Dhuma A., Roth BJ, Cohen L, Hallett M (1990) Risk of burns during rapid-rate magnetic stimulation in presence of electrodes. *Lancet* **336**: 1195-1996.
- [57] Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Cohen LG, Hallett M (1992) Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. Comparison with reaction time to acoustic, visual and somato-sensory stimuli. *Brain* **115**, **1**: 109-122.
- [58] Pascual-Leone A, Cohen LG; Shotland LI (1992a) No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **42**: 647-651.
- [59] Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafmann J, Sato S, Valls Sole J, Cohen LG (1993) Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophys* **89**: 120-130.
- [60] Pascual-Leone A, Dang N, Cohen LG, Brasi-Neto JP, Cammarota A, Hallett M (1995) Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic

- stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology* **3**: 1037-1045.
- [61] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenen J, Tarazona F, Canete C, Catala MD (1998) Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* **14**, 4: 333-343.
- [62] Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD (1999) Transcranial magnetic stimulation and Neuroplasticity, *Neuropsychologia* **37**: 207-217.
- [63] Paus T (1999) Imaging the Brain before, during and after transcranial stimulation. *Neuropsychologia* **37**, 2: 219-24.
- [64] Ravnborg M, Knudson GM, Blinkenberg M (1990) No effect of pulsed magnetic stimulation on the bloodbarrier in rats. *Neuroscience* **38**, 1: 277-280.
- [65] Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenberger W, Birbaumer N (1989) Event-related exposure to external currents. In: Slow cortical potentials and behaviour. 2nd ed., Urban; Baltimore, S. 207-218.
- [66] Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer N (1982) The Effect of Slow Cortical Potentials on Response Speed. *Psychophysiology* **19**:211-217.
- [67] Ruohonen J, Ollikainen M, Nikouline V, Virtanen J, Ilmoniemi RJ (2000) Coil Design for Real and Sham Transcranial Magnetic Stimulation, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **47**, 2: 145-148.
- [68] Schuler P, Claus D, Stefan H (1993) Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. *Journal of Clinical Neurophysiology*. **10**, 1: 111-5.
- [69] Schürmann M, Nikouline VV, Soljanlahti S, Ollikainen M, Basar E, Ilmoniemi RJ (2001) EEG responses to combined somatosensory and transcranial stimulation. *Clinical Neurophysiology* **112**:19-24.
- [70] Singer W, (1996) Hirnentwicklung, neuronale Plastizität, Lernen. In: Kinke R, Silbernagl R, Lehrbuch der Physiologie, Thieme; Stuttgart, 709-720.
- [71] Steinmetz H (1992) Anatomische Grundlagen, In: Meyer, BU Magnetstimulation des Nervensystems, Springer; Berlin, Heidelberg.
- [72] Steinmetz H, Fürst G, Meyer BU (1989) Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalography clinical Neurophysiology* **72**: 499-506.
- [73] Steward L, Walsh V (2000) Probing the mind with magnetism. *New technologies for life sciences: A trend Guide* 12/2000: 83-86.

- [74] Tarazona F, Tormos JM, Canete C, et al. (1997) Modulation of motor cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation influences implicit learning (abstr.) *Soc Neurosci Abstr* **23**: 1964.
- [75] Tergau F, Tormos JM, Paulus W, Pascual Leone A, Ziemann U (1997) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortico-spinal and cortico-cortical excitability. *Neurology* **48**: 1398-1403.
- [76] Tergau F, Ziemann U, Paulus W, Steinhoff BJ (1999) Transkranielle Magnetstimulation in der Epileptologie. *Epilepsieblätter* **12**: 81-93.
- [77] Tiitinen H, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Kamppuri J, Ollikainen M, Ruohonen J, Näätänen R (1999) Separation of contamination caused by coil clicks from responses elicited by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* **110**: 982-985.
- [78] Töpper R, Mottaghy FM, Brüggemann M, Noth J, Huber W (1998) Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernickes area. *Exp Brain Res* **121**: 371-378.
- [79] Tormos JM, Canete C, Tarazona F, Catala D, Pascual-Leone A (1997) Laterized effects of self-induced sadness and happiness on corticospinal excitability. *Neurology* **49**: 487-491.
- [80] Veit R, Strehl U, Hinterberger T, Lotze M, Erb M, Grodd W, Birbaumer N (2000) Self-regulation of slow cortical potentials: an event-related fMRI study (submitted to *Neuroimage/Epilepsy Research*).
- [81] Virtanen J, Ruohonen J, Näätänen R, Ilmoniemi RJ (1999) Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Med. Biol. Eng. Comp.* **37**: 322-26
- [82] Walsh V, Ashbridge E, Cowey A (1998) Cortical plasticity in perceptual learning demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* **36**, **4**: 363-376.
- [83] Walsh V, Cowey A (2000) Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* **1**:73-80.
- [84] Wassermann EM (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996, *Electroencephalography clinical Neurophysiology* **108**: 1-16.
- [85] Wassermann EM, Grafmann J, Berry Ch, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallet M (1996) Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalography clinical Neurophysiology* **101**: 412-417.

- [86] Wassermann E, Kimbrell TA, George MS, Danielson AL, Herscovich P, Hallett M, Post RM (1997) Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive magnetic stimulation (rTMS) *Neurology* **48**: A107.
- [87] Wey T, Schreivogel K (1992) Technische und physikalische Grundlagen, *In: Meyer BU, Magnetstimulation des Nervensystems, Springer; Berlin, Heidelberg.*
- [88] Wöhrle JC (1999) Neurophysiologische Diagnostik. *In: Berlit P (Hrsg.), Klinische Neurologie. Springer; Berlin, Heidelberg, New York, 117-120.*
- [89] Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology* **469,3**: 873-881.
- [90] Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W (2000) Impaired motor cortex inhibition in Patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **97**: 131-137.

10. ANHANG

10.1. Abkürzungen

A/D	Analog-digital
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AP	Aktionspotential
BOLD	blood-oxygen- level dependent, Kontrastdarstellung im fMRT
CNV	Kontingente negative Variation (Bereitschaftspotential, siehe 2.2.1)
CT	Computertomographie
Cz, Fz, Pz	Positionen der EEG-Ableitung (siehe Abb. 5)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektroophthalmogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential (siehe 2.1.2)
fMRT	Funktionelle Kernspintomographie
LTD	Long time depression (siehe 4.1)
LTP	Long time potentiation
MEP	Motorisch evoziertes Potential
ms	Millisekunden
MT	Motor treshold, motorische Schwelle (siehe 4.1)
µV	Mikrovolt
N.	Nervus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat, spannungsgesteuertes Kanalprotein.
rCBF	Regional cerebral blood flow, regionaler Durchblutungsanstieg im fMRT
REM	Rapid Eye Movement (Phase des Tiefschlafes, gekennzeichnet durch schnelle Augenbewegungen)
rTMS	Repetitive transkraniale Magnetstimulation
PET	Positronenemissionstomographie
S 1/ S 2	Warnstimulus / imperativer Stimulus (siehe 2.2.1)
SCP	Slow cortical potential, langsame Komponente des EEGs (> 300 ms)
SMA	Supplementär motorisches Areal (siehe 5.5.4)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TES	Transkraniale elektrische Stimulation
TMS	Transkraniale Magnetstimulation
Vp	Versuchsperson

10.2. Probandeninformation



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND VERHALTENSNEUROBIOLOGIE

Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Konrad Schmidt
Institut für Medizinische Psychologie
Gartenstraße 29 D-72074 Tübingen

Tel.: 07071-29 78295
Telefax: 07071-29 59 56

Informationen für Versuchspersonen

SELBSTREGULATION LANGSAMER POTENTIALE NACH TRANSKRANIELLER MAGNETSTIMULATION (TMS)

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir bedanken uns für Ihr Interesse an der oben genannten Studie des Instituts für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen. Schon seit längerem ist bekannt, daß die langsamen Potentiale unseres Gehirnes willentlich kontrolliert werden können. Dieser Effekt wird bereits erfolgreich bei Epileptikern zur Anfallsvermeidung sowie als Kommunikationshilfe (*Thought-Translation-Device*) für schwerstgelähmte Patienten eingesetzt. Dazu werden an die Kopfhaut kleine Metallplättchen (Elektroden) geklebt, um den Verlauf der Gehirnströme auf einem Bildschirm sichtbar zu machen. Die Bewegung eines Cursors symbolisiert das Auf und Ab der langsamen kortikalen Wellen. Hiermit ist es den Patienten möglich, Antworten wie ja oder nein auszuwählen. In der folgenden Studie soll nun untersucht werden, ob der dazu erforderliche Lernvorgang durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) unterstützt werden kann.

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine vielfach bewährte Methode der neurologischen Diagnostik. Über eine stromdurchflossene Spule wird an der Kopfoberfläche ein begrenztes Magnetfeld erzeugt, das zu Entladungen in dem darunterliegenden Gehirnteil führt. Bei Reizung der motorischen Hirnrinde werden diese Entladungen zu den entsprechenden Muskeln weitergeleitet, was zu einem unwillkürlichen Zucken führt. Dies mag sich eigenartig anfühlen, ist aber völlig harmlos. In unserem Experiment wird das Magnetfeld nur für wenige Tausendstel einer Sekunde aufgebaut. Die verwendete Meßmethode ist nicht-invasiv, d.h. sie erfolgt ohne Verwendung von Nadeln

oder Spritzen.

Das Experiment wird etwa 2-3 Stunden dauern. Sie werden versuchen, selbst Ihre Hirnpotentiale zu steuern, indem Sie lernen, den Cursor auf dem Bildschirm durch ihre Gedanken zu steuern. Die Magnetstimulation erfolgt vor jedem erneuten Versuch, der durch einen Signalton angekündigt wird. In einer Variante des Experimentes erfolgt die Stimulation 12 Minuten am Stück im Sekundenrhythmus (1 Hz). An diesen etwas ungewohnten Reiz werden Sie sich bald gewöhnen. Insgesamt sind für eine Sitzung 6 Versuchsreihen mit jeweils 70 Durchgängen à 5 Sekunden geplant. In einem siebten Durchgang werden Sie keine Rückkoppelung über Ihre Leistung erhalten, Ihre Selbsteinschätzung ist gefragt. Zum Abschluß des Experimentes werden Sie noch gebeten, zwei Fragebögen auszufüllen. Es geht darum, Ihre Einschätzung der TMS sowie Ihr aktuelles Befinden vor und nach dem Training zu erfassen.

Die durchgeführten Messungen sind bei gesunden Probanden völlig unbedenklich. Sollten Sie allerdings an Epilepsie, Aufmerksamkeitsstörungen oder einer anderen neurologischen Erkrankung leiden, bzw. metallische Prothesen (z.B. Herzschrittmacher) im Körper tragen, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter. Auch bei Neigung zur Migräne sollten Sie nochmals Rücksprache halten. Kurzzeitig auftretende Kopfschmerzen sind als Nebenwirkung der Methode bekannt.

Alle im Laufe der Untersuchung erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt. Die Speicherung erfolgt anonymisiert und ohne eine persönliche Kennung. Die ärztliche Schweigepflicht wird beachtet. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig, Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne daß Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Der verantwortliche Mediziner in dieser Studie ist Dr. med. Martin Lotze. Sollten Sie im Verständnis irgendwelche Schwierigkeiten haben, können Sie jederzeit den Versuchsleiter befragen.

10.3. Danksagung

An dieser Stelle sei allen ganz herzlich gedankt, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- Herrn Prof. Dr. Niels Birbaumer für die Überlassung des Themas und die motivierende Beratung,
 - Frau Dr. Andrea Kübler für die engagierte Betreuung und die stete Ansprechbarkeit,
 - Herrn Dr. Thilo Hinterberger für den kompetenten technischen Beistand beim Versuchsaufbau,
 - Herrn Dr. Boris Kotchouby für die hilfsbereite Unterstützung in statistischen Fragen,
 - Herrn Dr. Martin Lotze für die Einführung in das Institut und die ausdauernde Korrektur des Manuskriptes,
 - Herrn Michael Riess für das unermüdliche Lösen von EDV-Problemen
- und der Madergasse 8 für eine schöne Zeit.

10.4. Lebenslauf

<i>Name:</i>	Schmidt
<i>Vorname:</i>	Konrad Friedrich Reinhart
<i>geboren:</i>	am 12.11.1973 in Rehren (bei Rinteln)
<i>Eltern:</i>	Maria Schmidt, Studienrätin Friedrich Busse, Physiker
<i>Schulbildung:</i>	
1980-84	Grundschule in Stadtoldendorf (Weserbergland)
1984-86	Orientierungsstufe in Hannover
1986-93	Ratsgymnasium Hannover (altsprachlich)
6/1993	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
<i>Studium:</i>	
ab 10/ 1993	Magisterstudium der Geschichte, Philosophie und Sozialpsychologie an der Universität Hannover
6/1995	Abschluß der Zwischenprüfung
ab 10/1995	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover.
9/1997	Ärztliche Vorprüfung.
9/1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/1998	Wechsel an die Universität Freiburg
2/2000	Beginn der vorliegenden Dissertation
8/2000	Famulatur in der Geburtshilfe und im Gesundheitswesen am Hospital Aymara, Escoma, Bolivien
8/2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9/2001-	Praktisches Jahr: Chirurgie-Tertial an den Universitäten von
2/2002	Mobile, Alabama und San Diego, Californien, USA
2-6/2002	Tertial im Wahlfach Pädiatrie am Universitätsklinikum Tübingen
6-9/2002	Tertial in der Inneren Medizin am Regionalspital Sta. Maria, Visp, Schweiz
11/2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung