

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Einfluss repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS)
und Theta Burst Stimulation (TBS) auf ereigniskorrelierte
Potenziale (EKP) in GoNogo-Aufgaben am präfrontalen Kortex**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von Nicola Maria Lucia Großheinrich

aus Mainz

München 2009

**Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Frank Padberg
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Brandt, FRCP

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernd Sutor
PD Dr. Viktor Arbusow

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2009

Für Gerry

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS).....	2
1.1.1 Geschichte.....	2
1.1.2 Studien bei psychiatrischen Erkrankungen.....	3
1.1.3 Wirkungsweise und Begrifflichkeiten.....	4
1.2 Theta Burst Stimulation (TBS).....	10
1.2.1 Beschreibung und Entwicklung.....	10
1.2.2 Aktueller Stand der Forschung.....	12
1.3 Elektroenzephalogramm (EEG).....	14
1.3.1 Frequenzbänder.....	14
1.3.2 Phasensynchronisation.....	14
1.3.3 Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP).....	15
1.3.4 EKP-Komponenten einer GoNogo-Aufgabe.....	16
1.3.5 Einfluss der rTMS auf EKP und Frequenzbänder.....	20
1.4 Präfrontaler Kortex (PFC): Exekutive Funktionen und Emotionen.....	22
1.4.1 Exekutive Funktionen.....	22
1.4.2 Emotionen.....	27
1.4.3 Einfluss der rTMS auf präfrontal assoziierte kognitive Funktionen.....	27
1.5 Zielsetzung und Struktur der Arbeit.....	28
2. Experiment 1: Einfluss einer inhibitorischen 1 Hz-rTMS auf die N2 und P3 einer GoNogo-Aufgabe.....	31
2.1 Aufgabenentwicklung zu Experiment 1.....	31
2.1.1 Hypothese.....	31
2.1.2 Methode.....	32
2.1.3 Ergebnisse.....	36
2.1.4 Diskussion.....	42

2.2 Experiment 1.....	44
2.2.1 Hypothesen.....	44
2.2.2 Methode.....	45
2.2.3 Ergebnisse für die Stimulationsorte (linker DLPFC, mPFC, Plazebo).....	51
2.2.4 Ergebnisse für die Kontrollbedingungen (Plazebo, Baseline).....	63
2.2.5 Diskussion.....	65
3. Experiment 2: Nebenwirkungen der präfrontalen cTBS und iTBS und Einfluss beider TBS-Protokolle auf Ruhe-EEG, frontale Testbatterie und Emotionen (Sicherheitsstudie).....	69
3.1 Hypothesen.....	69
3.2 Methode.....	69
3.3 Ergebnisse.....	82
3.4 Diskussion.....	90
4. Experiment 3: Einfluss einer neuronavigierten cTBS und 1 Hz-rTMS auf die N2 und P3 in einer Volitionsbedingung	94
4.1 Hypothesen.....	94
4.2 Methode.....	96
4.3 Ergebnisse.....	105
4.4 Diskussion.....	114
5. Abschließende Diskussion.....	118
5.1 Methodendiskussion.....	118
5.1.1 Anzahl der Probanden und Messwiederholungsdesign.....	118
5.1.2 Eignung der Plazebobedingung und Verwendung von <i>Baseline</i> -Messungen	119
5.1.3 Genauigkeit der Stimulation.....	120
5.1.4 Abstand zwischen den einzelnen Stimulationen.....	120
5.1.5 Verwendete Aufgaben.....	120
5.1.6 Anzahl der Elektroden.....	121
5.1.7 EKP.....	121

5.2 Ergebnisdiskussion.....	121
5.2.1 ‚Conflict monitoring‘ vs. Inhibition.....	121
5.2.2 N2 vs. P3 als Korrelat für ‚conflict monitoring‘	122
5.2.3 Sicherheit der TBS.....	124
5.2.4 TBS: Quantitativ oder qualitativ unterschiedlich?	124
5.2.5 Sind EKP geeignet, die Wirkungsweise der rTMS am PFC valide zu beschreiben?.....	126
5.3 Ausblick.....	127
6. Zusammenfassung.....	129
7. Literatur.....	131
8. Abkürzungsverzeichnis.....	142

1 Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wird seit ca. zwei Jahrzehnten angewendet, um einerseits die grundlegenden Mechanismen verschiedener kognitiver und neurophysiologischer Prozesse zu erforschen (Grundlagenforschung), sowie die Pathophysiologie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zu untersuchen und mit repetitiver TMS zu modellieren (Klinische Anwendung und Forschung).

Die rTMS ist eine nicht-invasive Behandlungsoption, die durch ein von außen induziertes elektrisches Feld den Kortex stimuliert. Auf Grund eines angenommen linksseitigen frontalen Hypometabolismus bei depressiven Patienten (Baxter et al., 1989) erfolgt die typische antidepressive Therapie hochfrequent über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) oder niederfrequent über dem rechten DLPFC.

Ein Vorteil der rTMS gegenüber der Pharmakotherapie ist, dass sie durch ihre Wirkungsweise den veränderten Metabolismus betroffener Hirnareale unmittelbar beeinflusst und damit meist nebenwirkungsärmer ist. Ihr Vorzug gegenüber der Psychotherapie besteht darin, dass sie auch bei schwer depressiven Patienten anwendbar ist, da es sich wie bei der medikamentösen Therapie um eine passive Behandlungsform handelt.

Während einige Studien den antidepressiven Effekt der rTMS belegten (u. a. Eschweiler et al., 2000; George et al., 1997; George et al., 2000), konnten andere Untersuchungen diesen nicht nachweisen (u. a. Kimbrell et al., 1999; Loo et al., 1999; Loo et al., 2003). Während eine Metaanalyse und eine *Multicenter*-Studie die Wirksamkeit der rTMS bei Patienten mit Depressionen zeigen konnte (O'Reardon et al., 2007), ist kein zusätzlicher Effekt der rTMS zu einer Pharmakotherapie nachweisbar, wie eine kürzlich veröffentlichte deutsche Studie belegte (Herwig et al., 2007).

Die aktuellen Studienergebnisse werden kontrovers diskutiert. Zum einen ist die Datenlage vielversprechend, dennoch sind – vielleicht auch auf Grund der anfänglichen Euphorie – viele Forscher und Kliniker bezüglich der Wirksamkeit der rTMS ernüchert.

Erstaunlicherweise wurden die Wirkmechanismen der Stimulationsparameter wie Frequenz, Dauer, Intensität und deren Interaktionen bis heute wenig neurophysiologisch untersucht und verstanden. Auch wurde ihre Anwendung nicht systematisch erforscht und optimiert.

Während für motorische und sensorische Kortexareale neurophysiologische Paradigmen zur Untersuchung der Wirkung einzelner rTMS-Protokolle zur Verfügung stehen,

ist dies für den präfrontalen Kortex bisher nicht der Fall. Zum einen fehlen für die präfrontale Anwendung der rTMS leicht beobachtbare abhängige Variablen (wie z. B. MEP, PT), zum anderen ist der präfrontale Kortex in seiner Struktur differenzierter und in seiner Organisation interindividuell unterschiedlicher organisiert als motorische oder sensorische Kortexareale. Dem gegenüber steht, dass gerade der präfrontale Kortex ein wichtiger Stimulationsort zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen ist.

Für die Erfassung spezifischer Effekte in neuropsychologischen Paradigmen werden bis heute klassische bildgebende Verfahren (z. B. funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT) und Verhaltensdaten (z. B. Reaktionszeiten, Fehler) verwendet. Das EEG hat im Vergleich zu bildgebenden Verfahren erstens den Vorteil, dass es eine große zeitliche Auflösung besitzt und zweitens die elektrische Aktivität direkt an der Schädeloberfläche misst und sie nicht über Parameter des Hirnmetabolismus indirekt nachweist. Ein Nachteil des EEGs ist die räumliche Auflösung gefundener Effekte. Allerdings entwickeln sich die EEG-Auswertemethoden in einem starkem Maße weiter, so dass z. B. durch Quellenanalyseprogramme wie die *standardized low resolution brain electromagnetic tomography* (sLORETA, Pascual-Marqui, 2002) heute umstritten ist, ob das EEG nicht auch zu den bildgebenden Verfahren hinzu gezählt werden kann. Auf Grund der beschriebenen Stärken des EEGs in Kombination mit Verhaltensdaten ist das EEG besonders interessant spezifische neurophysiologische Effekte der rTMS darzustellen.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zur Grundlagenforschung und klinischen Forschung dar: In drei Studien wird der Einfluss der präfrontalen rTMS auf kognitive Leistungen und neurophysiologische Parameter des Elektroenzephalogramms (EEG) untersucht.

1.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

1.1.1 Geschichte

Der amerikanische Neurochirurg Bartholow (Bartholow, 1874) führte erstmals in Ohio die ersten elektrischen Reizversuche durch und stimulierte mit einer invasiven Nadelelektrode das Gehirn, wobei er einen epileptischen Anfall auslöste. In Folge unternahmen mehrere Neurochirurgen in dieser Zeit während Operationen elektrische motorische Reizversuche am freigelegten menschlichen Gehirn. So erstellten Penfield und Boldrey (1937) durch systematische elektrische Reizversuche erste motorische und sensorische topographische Karten (sog. motorischer und sensorischer ‚Humunculus‘).

Merton and Morton (1980) konnten erstmals mit ultrakurzen Hochspannung-Kondensator-Reizen im Selbstversuch durch äußere elektrische Stimulation des Schädels (transkranielle elektrische Stimulation, TES) in distalen Arm- und Beinmuskeln Zuckungen auslösen. Das Problem der TES war jedoch, dass sie von den Patienten und den Forschern selbst als sehr schmerzhaft empfunden wurde. So war es auch Merton, der als erstes den am Institut von Anthony Barker entwickelten Magnetstimulator an sich selbst ausprobierte und motorisch evozierte Potenziale (*motor evoked potentials*, MEP) ableiten konnte (Barker et al., 1985), was bis heute als Beginn der TMS gesehen wird.

Die TMS ermöglichte nun zum ersten Mal eine nicht-invasive, relativ schmerz- und nebenwirkungsarme Stimulation kortikaler Neurone (s. Kap. 1.1.3 Wirkungsweise und Begrifflichkeiten). Nachdem sich die TMS in der neurophysiologischen Diagnostik auf Grund ihrer guten Verträglichkeit rasch etabliert hatte, wurde sie auch in der Forschung wegen ihrer hemmenden Phänomene immer interessanter. So konnten Müri und Kollegen (1991) ein okulomotorisches Paradigma durch Einzel-TMS stören, was später auf andere Paradigmen ausgeweitet wurde. Die berichteten TMS-Effekte konnten mittels Doppelreizen (*paired-pulse* TMS, ppTMS) sogar noch verstärkt werden (Valls-Sole et al., 1992). Pascual-Leone und Mitarbeiter entdeckten darauf hin den Frequenz-Effekt von TMS Reizserien, der sogenannten repetitiven TMS (rTMS, Pascual-Leone et al., 1994). Eine niederfrequente rTMS um 1 Hz induzierte eine signifikante Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit, während eine hochfrequente rTMS ≥ 5 Hz eine Verstärkung bewirkte.

1.1.2 Studien bei psychiatrischen Erkrankungen

Die ersten Therapieversuche bei depressiven Patienten mit rTMS wurden in Bonn mit einer täglichen niederfrequenten 0.3 Hz-rTMS über dem Vertex unternommen und ergaben eine leichte Verbesserung der Symptomatik bei einem von zwei Patienten, die allerdings der Elektrokrampftherapie (EKT) unterlegen war (Hoeflich et al., 1993). Später berichteten George und Kollegen (1995) von einer erfolgreichen täglichen hochfrequenten rTMS-Behandlung bei 6 therapieresistenten depressiven Patienten. Bis heute wurden mehr als 30 einzelne, plazebokontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit der rTMS als antidepressive Behandlungsstrategie durchgeführt (Überblick s. Padberg et al., 2007).

Die Mehrzahl der Studien spricht für eine antidepressive Wirksamkeit einer hochfrequenten rTMS über dem linken DLPFC (u. a. Fitzgerald et al., 2003; George et al., 2000; Padberg et al., 2002) oder einer niederfrequenten rTMS über dem rechten DLPFC (Fitzgerald et al., 2003; Klein et al., 1999), wobei mehrere andere Arbeitsgruppen keinen

antidepressiven Effekt nachweisen konnten (u. a. Kimbrell et al., 1999; Loo et al., 1999; Loo et al., 2003). Eine Meta-Analyse von Hermann und Ebmeier (2006) schloss 33 Einzelstudien ein und fand eine hohe Effektstärke der rTMS von 0.71. Da die Studien allerdings in den Stimulationsparametern und der Patientenpopulation stark variierten, konnte kein spezifisches Stimulationsprotokoll beschrieben werden, das besonders starke antidepressive Effekte vorwies. Eine kürzlich veröffentlichte *Multicenter*-Studie in der 325 Patienten in 23 Studienzentren eingeschlossen waren, konnte einen antidepressiven Effekt der rTMS bei therapieresistenten Patienten belegen (O'Reardon et al., 2007). Eine deutsche *Multicenter*-Studie (Herwig et al., 2007), die rTMS als *Add-on* Verfahren in 7 Zentren bei 127 Patienten zur antidepressiven Medikation mit Mirtazapin oder Venlafaxin untersuchte, konnte keinen zusätzlichen Effekt der rTMS feststellen.

Neben Studien zur antidepressiven Wirksamkeit wurde die rTMS auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen angewandt wie z. B. bei der Positivsymptomatik der Schizophrenie (u. a. Chibbaro et al., 2005; Fitzgerald et al., 2006; Hoffman et al., 2000; Hoffman et al., 2003; Hoffman et al., 2005; McIntosh et al., 2004; Poulet et al., 2005; Saba et al., 2006; Schonfeldt-Lecuona et al., 2004), bei der Negativsymptomatik der Schizophrenie (u. a. Feinsod et al., 1998; Geller et al., 1997; Holi et al., 2004; Rollnik et al., 2000), bei der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS; u. a. Cohen et al., 2004; Grisaru et al., 1998; McCann et al., 1998; Rosenberg et al., 2002), bei Zwangserkrankungen (u. a. Alonso et al., 2001; Greenberg et al., 1997; Mantovani et al., 2006; Prasko et al., 2006) und bei dem Gilles de la Tourette-Syndrom (u. a. Mantovani et al., 2006; Mantovani et al., 2007; Ziemann et al., 1997). In der Gesamtbetrachtung der Studien zeigt sich eine uneinheitliche Datenlage bezüglich der Wirksamkeit der rTMS.

1.1.3 Wirkungsweise und Begrifflichkeiten

Bei der TMS handelt es sich um eine nicht-invasive, relativ schmerz- und nebenwirkungsarme Stimulation kortikaler Neurone. Die Wirkungsweise ist wie folgt: Nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion wird eine Spule kurzzeitig (100-250 μ s) von einem Starkstromimpuls (bis 10 000 A) durchflossen, was zum Aufbau eines transienten Magnetfeldes (bis zu 2 Tesla) führt.

Dieses Magnetfeld durchdringt ohne Widerstandsverlust den Schädel und induziert ein elektrisches Feld, das parallel zum in der Spule laufenden Strom in umgekehrter Richtung verläuft (s. Abb. 1.1). Dementsprechend handelt es sich um ein elektrisches Feld, das im Kortex wirkt und nicht um ein Magnetfeld. Durch das elektrische Feld sowie seinen Gradienten (Änderungsrate der Feldstärke in eine Richtung) kommt es nach einem TMS-Puls zu Ladungsverschiebungen über den Zellmembranen, welche bei Erreichen einer bestimmten Reizschwelle zu einer Depolarisation und Auslösung eines Aktionspotenzials der Nervenzellen führen.

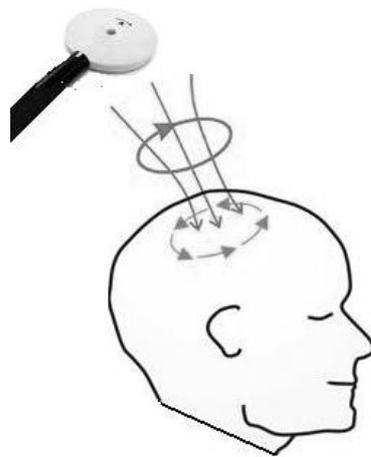


Abb. 1.1 Stromrichtung in einer Rundspule und im Kortex bei rTMS. Das induzierte elektrische Feld im Kortex (unten) läuft in entgegengesetzter Richtung zur Stromrichtung der Spule (oben).

Durch Summeneffekte von exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen (IPSP) am Zellsoma entsteht wiederum nach dem ‚Alles oder Nichts-Prinzip‘ ein Aktionspotenzial. Handelt es sich bei der betreffenden Zelle um das Zellsoma eines Motoneurons, wird das Aktionspotenzial über peripher verlaufende Axone zum Zielmuskel weitergeleitet und verursacht dort mit den neuronalen Antworten anderer Motoneurone ein MEP, was mit Hilfe eines Elektromyographs (EMG) messbar ist (s. Abb. 1.6).

Die Dosierung der rTMS wird technisch durch das Stimulationsprotokoll bestimmt, in dem neben der Frequenz andere wichtige Stimulationsparameter wie die Intensität, der Stimulationsort, die Gesamtzahl der applizierten Stimuli pro Sitzung und insgesamt, die Länge der Reizserien (*trains*), die Länge der Intervalle zwischen den Reizserien (*intertrain-Intervalle*, ITI), die Länge zwischen den einzelnen Stimulationen, die Spulenform und die Spulenausrichtung relevant sind.

Frequenzen

Innerhalb der rTMS wird des Weiteren zwischen niedrigfrequenter (oder *slow*) rTMS und hochfrequenter (oder *fast*) rTMS unterschieden. Eine niedrigfrequente rTMS bezeichnet Frequenzen von 1 Hz oder weniger, während eine rTMS als hochfrequent bei einer Frequenz von ≥ 5 Hz eingestuft wird. Während eine niederfrequente rTMS inhibitorisch auf Neuronengruppen wirkt (Chen et al., 1997), werden hochfrequente Stimulationsformen als exzitatorisch eingestuft (Pascual-Leone et al., 1994).

Intensität

Die Stimulationsintensitäten richten sich nach den individuellen kortikalen Erregungsschwellen. Diese werden mit Hilfe der sogenannten individuellen Motorschwelle (*motor threshold*, MT) in Ruhe (*resting* MT, RMT) oder im aktivierten Zustand (*activated* MT, AMT) bestimmt.

Spulen

Anfängliche Untersuchungen wurden mit einfachen Rundspulen durchgeführt, die in ihrer Lokalisation sehr ungenau waren. Da sich magnetische Felder addieren, entstand die Idee mehrere zirkuläre Spulen zu kombinieren und so auch ihre räumliche Genauigkeit zu verbessern. In der Forschung hat sich die Schmetterlingsspule, auch ‚*figure-8*‘-Spule genannt, auf Grund ihrer großen Genauigkeit durchgesetzt (s. Abb. 1.2). Mit Spulen von 70 bis 90 mm Durchmesser wird dabei ein Magnetfeld generiert, welches seine maximale Feldstärke über dem Mittelpunkt der Spule hat und je nach Stimulationsintensität eine sehr punktuelle Stimulation ermöglicht (Thickbroom et al., 1998).

Der Nachteil der Schmetterlingsspule ist, dass die Position und der Winkel bei der Anwendung der rTMS standardisiert eingehalten werden müssen, da beide mit unterschiedlichen neurophysiologischen Wirkungen verbunden sind, wie es für die Schmetterlingsspule am motorischen Kortex nachgewiesen wurde (Mills et al., 1992).



Abb. 1.2 Schmetterlingsspule (links) und ‚double-cone‘-Spule (rechts). Beide Spulentypen wurden im Experiment 2 verwendet.

Da die Stärke des Magnetfeldes mit dem Abstand der Spule zum stimulierten Gewebe in einer quadratischen Beziehung abnimmt, ist die wirksame Eindringtiefe in Abhängigkeit von der verwendeten Spule derzeit auf wenige Zentimeter begrenzt. Die ‚double-cone‘- (s. Abb. 1.2) und die H-Spule erreichen eine größere Eindringtiefe, sind allerdings in ihrer Anwendung weniger genau.

Neuronavigierte rTMS

Es gibt zwei konventionelle Methoden, mit denen die Stimulationsorte für die rTMS bestimmt werden.

Die erste Methode arbeitet mit der räumlichen Relation des Stimulationsortes zum Areal, an dem die Motorschwelle bestimmt wird. So wird z. B. in der antidepressiven Behandlung 5 cm anterior vom Ort der Motorschwellenbestimmung stimuliert.

Die Zweite beruht auf dem internationalen 10/20-Elektroden-System für EEG-Ableitungen (Jasper, 1958), welche sich an anatomischen Landmarken auf dem Schädel orientiert (Nasion, Inion, preauriculare Punkte) und die TMS-Spule an den Elektroden positioniert, die über bestimmten Hirnarealen lokalisiert sind. Zum Beispiel wird für Stimulation des linken DLPFC bei der Depressionstherapie die EEG-Elektrodenposition F3 gewählt (Herwig et al., 2003).

Beide Methoden sind einfach, ökonomisch und in jeder Situation durchführbar. Während die zweite Methode im Gegensatz zur ersten individuelle anatomische Unterschiede

von Schädel und Gehirn berücksichtigt, vernachlässigen beide Methoden individuelle topographische Unterschiede der Hirnfunktionen einzelner Personen. Somit ist nicht garantiert, dass das Zielareal auch tatsächlich erreicht wird.

In der Forschung ist die ungenaue Spulenposition eine große Fehlerquelle, speziell bei großen interindividuellen Unterschieden bezüglich der anatomischen Repräsentanzen spezifischer Funktionen, wie es bei exekutiven Funktionen im frontalen Kortex der Fall ist (s. Kap. 1.4.1 Exekutive Funktionen).

Eine Möglichkeit dieses Problem zu beheben bieten nun Systeme zur Neuronavigation. Hierbei erfolgt eine individuelle Anpassung der Spulenposition an die einzelne Person anhand eines individuellen anatomischen oder funktionellen Hirnbildes, welches über Ultraschall- oder Infrarotsensoren der Neuronavigationssysteme mit den räumlichen Koordinaten des Kopfes sowie der Spule in Relation gesetzt wird. Die Spule kann dann computergestützt *online* navigiert werden. Der Proband selbst ist dabei frei beweglich (s. Abb. 4.1).

In einer Studie von Sparing und Mitarbeitern (2008) wurden den beiden oben genannten konventionellen Methoden drei Neuronavigationsstrategien gegenübergestellt. Die neuronavigierte Lokalisation der TMS-Spule erfolgte zum einen anhand eines anatomischen MRT-Bildes unter Verwendung anatomischer Landmarken (Sulci, Gyri), zum anderen anhand von fMRT-Bildern. Bei letzterem Ansatz wurde zwischen der Positionierung mittels individuellem fMRT-Bild (individueller Ansatz) oder einem Gruppen-fMRT-Bild (probabilistischer Ansatz) unterschieden. Die neuronavigierten Spulenpositionierungen unterschieden sich signifikant von den konventionellen Methoden hinsichtlich der auslösbaren mittleren MEP-Amplituden und damit hinsichtlich der Präzision der Positionierung. Die Lokalisation anhand eines individuellen fMRT-Bildes war die genaueste Methode: sie erzielte die höchste Amplitude bei gleichzeitig geringster Standardabweichung und wurde daher im Experiment 3 dieser Doktorarbeit verwendet.

Langzeitpotenzierung

Bei der Wirkungsweise der rTMS wird zwischen den akuten Effekten, die unmittelbar während der Stimulation auftreten, und den lang anhaltenden Effekten, den sogenannten Konditionierungseffekten, unterschieden. Mit Konditionierung ist die lang anhaltende Veränderung der synaptischen Übertragung gemeint, die vermutlich auf der sogenannten Langzeitpotenzierung (*long term potentiation*, LTP) und -depression (*long term depression*, LTD) basiert. N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren – ionotrope Glutamatrezeptoren –

gelten als die wichtigsten Rezeptoren für die LTP/LTD-Induktion an synaptischen Verbindungen (Toyoda et al., 2006). Huang und Mitarbeiter (2007) konnten belegen, dass die Wirkung der TBS am Motorkortex von NMDA-Rezeptoren abhängt, indem die Forschungsgruppe zeigte, dass die Gabe des NMDA-Antagonisten Memantine die TBS-Wirkung blockierte.

Auch ist die Wirkungsweise der rTMS vom Zustand des zu stimulierenden Netzwerkes vor, während und nach der rTMS abhängig. So konnte gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) dazu führte, dass ein in der Kontrollbedingung (ohne Vorbehandlung) ineffektives rTMS-Protokoll (5 Hz, 100% RMT) zu anhaltenden Nacheffekten führte. Für die Richtung der Wirkung (hemmend vs. bahnend) war nicht die Frequenz der rTMS von Bedeutung, sondern die angenommene Wirkungsweise (bahnend/anodal vs. hemmend/kathodal) der tDCS (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Auch konnten Ziemann und Kollegen (1998) nachweisen, dass der Aktivierungszustand des Kortexes Einfluss auf den Nacheffekt der rTMS hat. So zeigten sie, dass eine an sich wirkungslose rTMS (0.1Hz), die nach einer Nervenblockade des Armes appliziert wurde, einen bahnenden Effekt auf die kortikospinale Exzitabilität hatte (Ziemann et al., 1998). Im Gegensatz dazu fanden Huang und Mitarbeiter (2008), dass eine Willkürbewegung während einer TBS die Induktion einer anhaltenden Erregbarkeitsänderung blockierte. Ebenfalls konnten sie belegen, dass eine Willkürbewegung unmittelbar nach einer inhibitorischen TBS eine Umkehr der Hemmung in eine anhaltende Bahnung bewirkte (Huang et al., 2008).

Lokale vs. transsynaptische Effekte

Zusätzlich lassen sich lokale Effekte von transsynaptischen Effekten differenzieren, die mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen werden konnten. Siebner und Koautoren (1998) konnten Blutflussveränderungen im supplementär-motorischen Areal (*supplementary motor area*, SMA) nach Stimulation des Motorkortexes zeigen, die sich von denen nach willkürlicher Motorbewegung unterschieden. Paus und Mitarbeiter (2001) fanden Veränderungen im Blutfluss innerhalb des anterioren zingulären Kortexes (ACC) nach Stimulation des linken DLPFC. Hayward und Kollegen (2007) untersuchten mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) den Einfluss der ‚double cone‘-Spule auf den medialen frontalen Kortex und fanden auch hier Aktivierungsveränderungen, die über den eigentlichen Stimulationsort hinausreichten. In unserer Arbeitsgruppe konnte nachgewiesen

werden, dass eine hochfrequente rTMS über den linken DLPFC die striatale dopaminerge Aktivität erhöhte (Pogarell et al., 2006; Pogarell et al., 2007).

Nachteile der rTMS

Huang und Kollegen (2005) nennen wichtige Nachteile der rTMS. die Auswirkungen auf die synaptische Plastizität sei häufig gering, interindividuell hoch variabel sind und in ihrer Dauer nur kurz anhaltend.

Die Autoren führen für die nach ihrer Einschätzung bislang eher enttäuschenden Befunde der klinischen Nützlichkeit der rTMS drei Gründe an. Erstens sei der Nachweis einer möglichen Langzeitpotenzierung bzw. -depression im Kortex im wachen Zustand ohne lange oder häufig wiederholte Stimulation selbst im Tiermodell sehr schwierig. Zweitens wurden die Stimulationsfrequenzen für Studien am Menschen aus Sicherheitsgründen nach oben hin beschränkt – eine Begrenzung, die auch die Stärke und Dauer der klinischen Effekte beschränkt haben könnte. Drittens sei die rTMS des menschlichen Kortexes relativ ungenau. Spezifische neuronale Verbindungen könnten daher nicht präzise stimuliert werden, so dass die rTMS eine Reihe von Systemen mit möglicherweise interagierenden Effekten beeinflussen könnte.

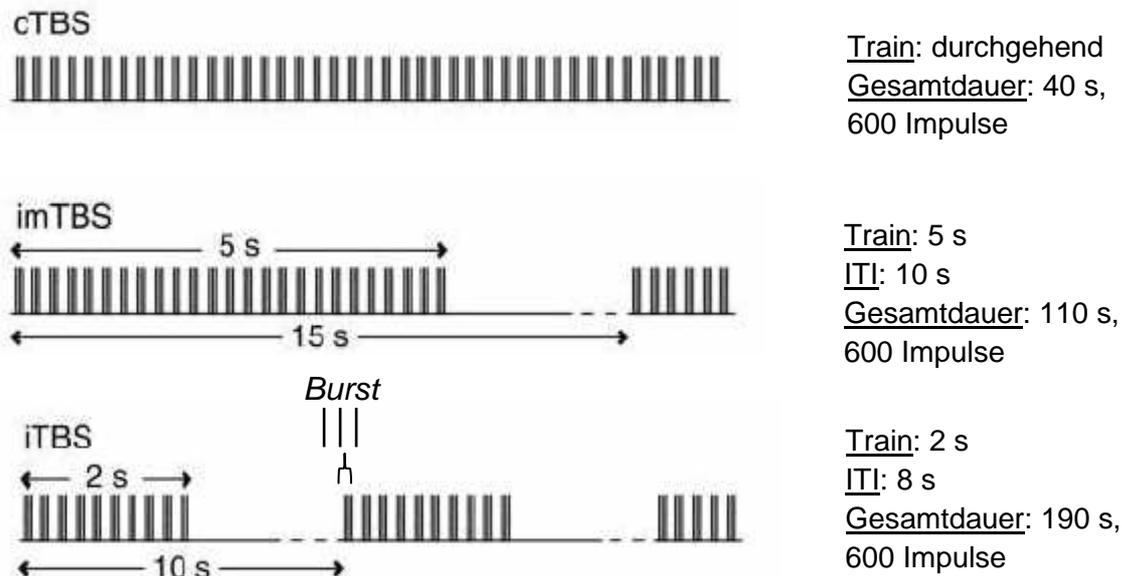
1.2 Theta Burst Stimulation (TBS)

1.2.1 Beschreibung und Entwicklung

Studien zur Anwendung der rTMS wurden mit Frequenzen bis 25 Hz durchgeführt. Für die Induktion von LTP im Tiermodell werden jedoch kurze sich wiederholende Bursts mit Frequenzen von 50-200 Hz verwendet. Huang und Kollegen (2005) entwickelten darauf aufbauend das TBS-Protokoll für die rTMS am Menschen, welches aus kurzen Impulsserien hoher Frequenz bestand, die sich in bestimmten zeitlichen Abständen wiederholten. Bei einer Stimulusintensität von 80% AMT ergaben sich Effekte auf die Amplituden abgeleiteter MEP, welche stärker und länger anhaltend waren als jene bei Applikation eines einzelnen Stimulus gleicher Intensität.

Aufbauend auf einer Voruntersuchung zur Sicherheit der Impulsserien von 50 Hz (Huang und Rothwell, 2004), führten Huang und Mitarbeiter (2005) eine weitere Studie durch, um die Wirkung des aus den Vorbefunden entwickelten TBS-Protokolls am Motorkortex näher zu charakterisieren. Das allgemeine Element der TBS bestand aus drei Impulsen (50 Hz, *Burst*), das mit einer Frequenz von 5 Hz im Abstand von 200 ms wiederholt

wurde (*Theta Burst*). Verwendet wurden drei verschiedene TBS-Protokolle, die *intermittend* TBS (iTBS) die *intermediate* TBS (imTBS) und die *continuous* TBS (cTBS), die sich in Dauer und Anzahl der einzelnen Trains voneinander unterscheiden (Abb. 1.3).



1.3 Aufbau der cTBS, imTBS und iTBS (modifiziert nach Huang et al., 2005)

In einem ersten Experiment verglich die Arbeitsgruppe die Wirkung der drei TBS-Variationen. In einem zweiten Experiment überprüften sie, welche Komponente des TBS-Musters – die Anzahl der Stimuli in einer bestimmten Zeit oder der Hochfrequenzcharakter der *Bursts* – relevant für die länger anhaltende Wirkung der Stimulation ist. Dafür wurden jeweils cTBS und 15 Hz-rTMS gegenübergestellt (300 Impulse). In einem dritten Experiment testeten sie zwei, sich in ihrer Dauer unterscheidende TBS-Trains (*Train* der iTBS: 2 s; *Train* der imTBS: 5 s), um somit Aufschluss über den zeitlichen Verlauf der TBS-Wirkung zu erhalten. In allen Experimenten war die abhängige Variable die mittlere Amplitude des MEP.

Für das erste Experiment ergab sich eine Verkleinerung der mittleren MEP-Amplitude nach cTBS für mehr als 20 min, kein Einfluss der imTBS und eine größere mittlere Amplitude nach iTBS. Die Dauer der Supression bei der cTBS zeigte sich dabei abhängig von der Anzahl der Stimuli (300 Impulse: 20 min, 600 Impulse: 60 min).

Beim Vergleich zwischen einer 15 Hz-rTMS und der cTBS (gleiche Anzahl der Impulse) ergab sich ein Nacheffekt ausschließlich für die cTBS, was darauf schließen lässt, dass das TBS-Modul ausschlaggebend für den lang anhaltenden Effekt ist.

Das dritte Experiment zeigte für beide Bedingungen Nacheffekte mit einer Dauer von 15 s. Der 2s-Train produzierte dabei ausschließlich fazilitatorische Effekte, der 5s-Train

dagegen zunächst bahnende, nach 10 s aber supressive Effekte. Dieses Ergebnis wurde dahingehend interpretiert, dass die TBS zu einer Mischung aus supressiven und bahnenden Effekten auf die abgeleiteten MEP führen könne, wobei sich die Fazilitation schneller aufbaue, die Inhibition jedoch mit der Zeit dominiere. Bei dem aus kurzen *Trains* bestehenden iTBS-Protokoll summierten sich dann die fazilitatorischen Effekte auf, was in einer exzitatorischen Stimulation resultiere. Für das cTBS-Protokoll würde sich eine Sättigung der inhibitorischen Wirkung über die Zeit ergeben. Die ausbleibenden Effekte der TBS könnten mit einer Balance zwischen Fazilitation und Hemmung erklärt werden.

Eine Einordnung dieser Befunde zur TBS des menschlichen Motorkortexes lieferten Paulus und Mitarbeiter (2005). Nach ihrer Ansicht könnte die Tatsache, dass die TBS-induzierten Effekte diejenigen der konventionellen rTMS sowohl quantitativ als auch qualitativ übertreffen, wichtige Implikationen für zukünftige therapeutische Anwendungen der TBS in der Behandlung psychiatrischer und neurologischer Störungen haben.

1.2.2 Aktueller Stand der Forschung

Die Arbeit von Martin und Kollegen (2006) schränkt die Ergebnisse von Huang und Mitarbeitern (2005) ein. Sie verglichen das Ausmaß und die Variabilität der Veränderungen nach cTBS (40 s, 80% AMT) bei der Stimulation der kortikalen Areale für proximale und distale Armmuskeln. Die Ergebnisse zeigten, dass die Effekte abhängig vom Stimulationsort waren. Für das Areal der distalen Armmuskeln ergab sich eine über die Versuchspersonen wenig variable, lang anhaltende Inhibition. Für das Areal der proximalen Armmuskeln hingegen waren die Effekte zwischen den Versuchspersonen hoch variabel und überdies nicht signifikant.

Mochizuki und Koautoren (2005) verglichen den Einfluss von pp-TMS (120% RMT) und cTBS (80% AMT) auf eine Wahlreaktionsaufgabe nach Stimulation des dorsalen prämotorischen Kortexes. Es ergab sich für die pp-TMS-Bedingung eine Zunahme der Reaktionszeit der rechten Hand nach linksseitiger Stimulation. Die Stimulation des rechten prämotorischen Kortexes zeigte keine Effekte. Die cTBS dagegen erhöhte sowohl nach links- als auch rechtsseitiger Stimulation die Reaktionszeiten beider Hände für eine Dauer von mindestens 5-10 min. Die Fehlerraten blieben nach cTBS unbeeinflusst, nahmen jedoch nach linksseitiger pp-Stimulation des prämotorischen Kortexes zu. Die Autoren erklärten ihre Befunde dahingehend, dass die TBS zu weiterreichenden und komplexeren Veränderungen in der kortikalen Aktivität und des Verhaltens im Gegensatz zur pp-TMS führe. Der Einfluss beider Stimulationsformen, könnte demnach unterschiedlicher Natur sein.

Franca und Mitarbeiter (2006) wendeten eine cTBS und iTBS am visuellen Kortex an und untersuchten die Auswirkungen der Stimulation auf die Phosphenschwelle (*phosphene threshold*, PT), die als Maß der Erregbarkeit des visuellen Kortexes gilt. Die cTBS (80% AMT) erhöhte die PT um etwa 10%, was gleichbedeutend mit einer Erniedrigung der kortikalen Erregbarkeit ist. Für die iTBS (80% AMT) ergaben sich keine signifikanten Effekte. Franca und Kollegen vermuten anatomische Unterschiede in der Zytoarchitektur zwischen motorischem und visuellem Kortex, um die ausbleibende Wirkung der iTBS zu erklären, welche auch bei Huang und Kollegen (2005) schwächere Effekte zeigte als die cTBS. Auch könnte die PT kein ausreichend sensibles Maß sein, um kleinere Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit aufzudecken (Franca et al., 2006).

Ragert und Mitwirkende (2007) untersuchten den Einfluss der iTBS (80% AMT) auf den linken primären somatosensorischen Kortex und die taktile Diskriminationsschwelle. Als Kontrollregion diente die Repräsentation des Musculus tibialis anterior im primären motorischen Kortex. Es wurde eine Verbesserung der taktilen Diskriminationsleistung des rechten Zeige- und Ringfingers gefunden, die bis zu 30 min nach Stimulation anhielt. Keine Effekte zeigten sich dagegen für den linken Zeigefinger. Die Stimulation über der Kontrollregion hatte ebenfalls keinen Einfluss.

Die erste Studie, die ein klassisches Stimulationsprotokoll und eine abgewandelte *Burst*-Stimulation direkt gegenüberstellt, wurde von Nyffeler und Kollegen (2006) durchgeführt. Sie verglichen eine inhibitorische 1 Hz-rTMS (600 Impulse, 80% RMT) mit einem *Burst*-Protokoll (Tripleburst mit einer Frequenz von 30 Hz, wiederholt alle 100 ms, 600 Impulse, 80% RMT). Es wurde der Einfluss der rTMS auf die Sakkadenbewegungen nach Stimulation des rechten frontalen Augenfeldes untersucht. Als Kontrollbedingung diente die Stimulation des Vertex. Beide Stimulationsformen (1 Hz, TBS) zeigten inhibitorische Effekte auf die Sakkadenlatenz, wenn über dem rechten frontalen Augenfeld stimuliert wurde, nicht aber nach Applikation über dem Vertex. Bei der 1 Hz-rTMS hielten diese Effekte ungefähr 8 min an und zeigten einen steilen Abfall. Bei der *Burst*-Stimulation ließ sich die Inhibition bis zu 30 min mit einem anschließenden seichterem Ausklingen der inhibitorischen Wirkung beobachten. Das *Burst*-Protokoll zeigte folglich die länger anhaltenden Effekte. Die unterschiedlich steilen Verläufe legen nach Nyffeler und Mitarbeitern (2006) eine unterschiedliche physiologische Wirkung beider Stimulationsprotokolle nahe.

1.3 Elektroenzephalogramm (EEG)

Das EEG wurde von Hans Berger im Jahr 1929 entdeckt. Seitdem können oszillatorische Muster im Gehirn untersucht werden (Berger, 1929).

1.3.1 Frequenzbänder

Eine Oszillation im Spontan-EEG liegt in einem Frequenzbereich von 8 bis 12 Hz und wurde als ‚Basis-Rhythmus‘ oder Alpha-Rhythmus bezeichnet. Alpha-Oszillationen zeigen im Spontan-EEG deutlich erkennbare Amplituden von 10 bis 80 μV . Das in chronologischer Reihenfolge als nächstes beschriebene Frequenz-Band im Bereich von 12 bis 30 Hz wurde Beta-Band genannt. Langsamere EEG-Aktivität im Frequenzbereich unterhalb des Alpha-Bandes wurde in ein Delta- (1–3 Hz) und Theta-Band (4–7 Hz) unterteilt. Schnellere Oszillationen im menschlichen EEG zwischen 30 und 80 Hz konnten erst später identifiziert werden und wurden entsprechend der Nomenklatur nach dem dritten Buchstaben des griechischen Alphabets als Gamma-Aktivität bezeichnet. Heute ist bekannt, dass Oszillationen mit Frequenzen von bis zu 600 Hz im menschlichen EEG zu finden sind (Curio et al., 1994).

1.3.2 Phasensynchronisation

Eine wichtige Eigenschaft von Oszillationen des menschlichen Gehirns ist, dass sie Phasenbeziehungen aufweisen. Diese können in drei Typen unterteilt werden:

- inter-neuronale Phasensynchronisation,
- Phasensynchronisation zwischen Hirnregionen
- und Phasensynchronisation zwischen Ereignissen.

Als inter-neuronale Phasensynchronisation bezeichnet man eine lokale Synchronisation zwischen Neuronen in einem relativ kleinen Areal von wenigen Millimetern Durchmesser, die aus einer Oszillation von Membranpotenzialen dieser Neurone in ‚Phase‘, d. h. synchronem Feuern dieser Neurone, entsteht. Höhere Amplituden im abgeleiteten EEG kommen also entweder durch eine größere Zahl von Neuronen mit gleichem Grad inter-neuronaler Phasensynchronie und/oder einer gleichbleibenden Anzahl von Neuronen mit höherem Grad inter-neuronaler Phasensynchronie zustande. Phasensynchronisation lässt sich auch zwischen Hirnregionen beobachten. So lassen sich zwischen Elektroden mit größerem Abstand zusammenhängende Oszillationen finden, die mit Hilfe von Kohärenz-Analysen

nachgewiesen werden können. Die synchrone Aktivität über räumlich getrennte Hirnregionen kann Hinweise auf funktionelle Verknüpfungen anatomisch getrennter Hirnareale liefern.

Der dritte Typ der Phasensynchronisation besteht zwischen wiederkehrenden gleichen Ereignissen und ist die neurophysiologische Grundlage der ereigniskorrelierten Potenziale (EKP).

1.3.3 Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP)

Es werden zwei verschiedene Arten der ereigniskorrelierten Aktivität unterschieden (Herrmann et al., 2004a):

- evozierte Aktivität und
- induzierte Aktivität.

Die sogenannte ‚evozierte‘ Aktivität tritt in einer von Ereignis zu Ereignis mehr oder weniger gleich bleibenden Beziehung auf, so dass auch von einer ‚*inter-trial synchrony*‘

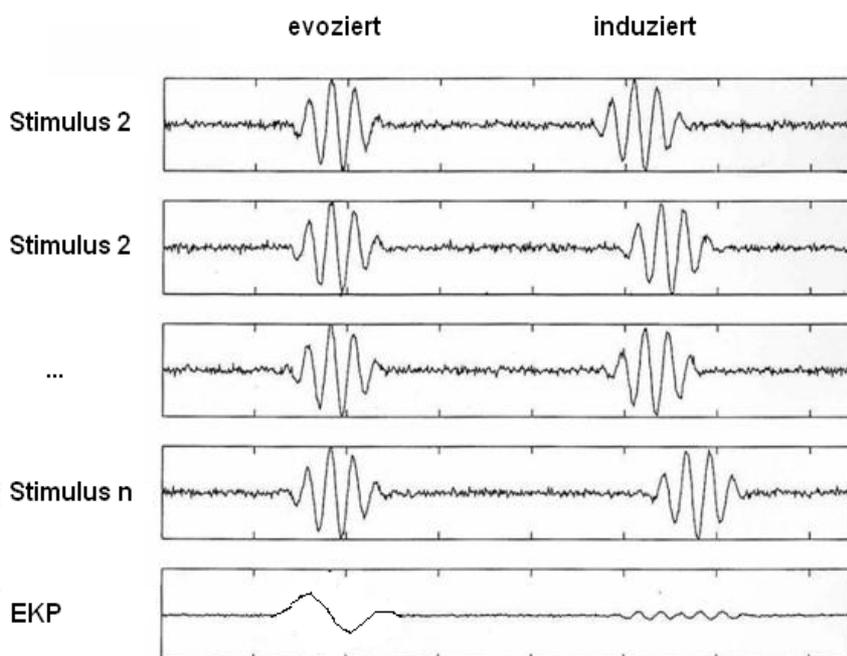


Abb. 1.4: Evozierte und induzierte Aktivität im EEG. Im Mittelungsverfahren wird die evozierte Aktivität in Form eines EKP sichtbar (modifiziert nach Herrmann et al., 2004a)

gesprochen wird. Diese Potenziale werden gewonnen, indem das laufende EEG gefiltert und bezogen auf ein bestimmtes Ereignis gemittelt wird (*stimulus-locked* vs. *response-locked*). Das Potenzial tritt in einer Mittelung über alle Einzelereignisse deutlich hervor, obwohl kein eindeutiges Potenzial in den Einzelsignalen sichtbar ist.

Das resultierende EKP kann als Spannung in Abhängigkeit von der Zeit (*time domain*, s. Abb. 1.6) oder der Frequenz (*frequency domain*) dargestellt werden. Die Bezeichnungen der einzelnen Potenziale richten sich nach der Latenz zu der das Potenzial auftritt (z. B. ist die N200 die Negativierung nach ungefähr 200 ms).

Der zweite Typ der ereigniskorrelierten Aktivität, die so genannte induzierte Aktivität, tritt zwar in Verbindung mit einem externen Stimulus auf, variiert aber in der Phase von Ereignis zu Ereignis. Die induzierte Aktivität gehört also – genauso wie die evozierte Aktivität – zu den von externen Stimuli induzierten EEG-Rhythmen, zeigt aber keine Phasensynchronie und lässt sich daher auch nicht durch Mittelungsverfahren darstellen (s. Abb. 1.4).

Mit dem Ziel die inhibitorische Wirkung einer 1 Hz-rTMS und einer cTBS auf frontal generierte EKP zu belegen, wurde eine GoNogo-Aufgabe im Experiment 1 entwickelt. Im folgenden Kapitel werden daher die in der Literatur berichteten Befunde und deren zu Grunde liegenden Theorien zu EKP in GoNogo-Aufgaben zusammengefasst.

1.3.4 EKP-Komponenten einer GoNogo-Aufgabe

Für GoNogo-Aufgaben werden zwei Komponenten des EKP beschrieben, die im Zusammenhang mit höheren kognitiven Funktionen stehen sollen: die N200 (N2) und die P300 (P3; Falkenstein et al., 1999). In der Literatur wird die N2 als Ausdruck der Reizbewertung verstanden und in mehrere Bestandteile unterteilt. Die N2a wird als passiver Diskriminationsprozess gesehen, dessen Generatoren in primären und sekundären sensorischen Arealen liegen. Die N2b wird als aktiver Diskriminationsprozess unabhängig von der Modalität des Stimulus eingeordnet und zeigt ein frontozentrales Maximum. Die Kategorisierung unterschiedlicher Reize zeigt sich in der ‚*classification N2*‘ oder N2c, deren maximale Amplitude über posterior gelegenen Hirnregionen liegt (Gerloff, 2005). Die N2 in GoNogo-Aufgaben lässt sich zwischen 150-400 ms mit einer maximalen Amplitude über Fz beobachten (Falkenstein et al., 1999). Nach der vorherigen Darstellung handelt es sich theoretisch um die N2b. Ihr Generator liegt im ACC (Bekker et al., 2005).

Die P3 wird ebenfalls in drei Komponenten unterteilt: die P3b, P3a und die sogenannte ‚*slow wave*‘. Die P3b ist in ‚Zwei-Stimulus-Paradigmen‘ zu sehen und bedarf der Aufmerksamkeitszuwendung. Ihre Latenz liegt zwischen 340-700 ms und ihre maximale Amplitude befindet sich über dem zentroparietalen Kortex. Im Gegensatz dazu tritt die P3a bei neuartigen Reizen auf, auch wenn diesen keine Aufmerksamkeit geschenkt wird. Ihre Latenz ist kürzer und liegt zwischen 250-350 ms und zeigt ein frontozentrales Maximum. Sie wird als Korrelat einer automatisierten Orientierungsreaktion gesehen, die nach mehreren Versuchsdurchläufen habituiert. Die ‚*slow wave*‘ ist nicht an eine Diskriminationsaufgabe gebunden und hat eine Latenz zwischen 600-1400 ms. Sie ist bei Aufgaben zu finden, deren Stimuli bei der Lösung einer anspruchsvollen Aufgabe von Bedeutung sind (Gerloff, 2005).

Die P3-Latenz in GoNogo-Aufgaben liegt bei 300-500 ms nach dem Ereignis und zeigt ihre maximale Amplitude über Fz und Cz, was am ehesten für eine Mischung aus P3a und P3b spricht. Ihre Generatoren befinden sich im Gegensatz zur N2 in weiter verteilten Arealen (Mulert et al., 2004).

Inhibitionshypothese

Jodo und Kayama (1992) zeigten den Zusammenhang des N2-Potenzials mit Inhibitionsleistungen, indem sie den Zeitdruck variierten mit dem die Versuchspersonen die Aufgabe bearbeiteten und damit die Inhibitionsanforderungen beeinflussten. Es zeigte sich ein Größenunterschied in der N2-Amplitude zwischen Go- und Nogo-Bedingung in Richtung einer größeren N2-Amplitude in der Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung. Es war außerdem zu beobachten, dass mit steigendem Zeitdruck die N2-Amplitude wuchs, was als ein Beleg für die Inhibitionshypothese gewertet werden kann, die besagt, dass die N2-Komponente ein Korrelat der Inhibitionsleistung ist. Auch Kopp und Mitarbeiter (1996) fanden, dass das N2-Potenzial die Inhibitionsleistungen eher widerspiegelt als die P3-Amplitude. Sie verwendeten für ihren Nachweis eine GoNogo-Aufgabe mit zeitgleich zum Zielreiz präsentierten Hinweisreizen („*Flanker*-Aufgabe“). Sie nahmen an, dass nur bei spezifischen inkongruenten Hinweisreizen Inhibition nötig sei, nicht aber bei neutralen Hinweisreizen.

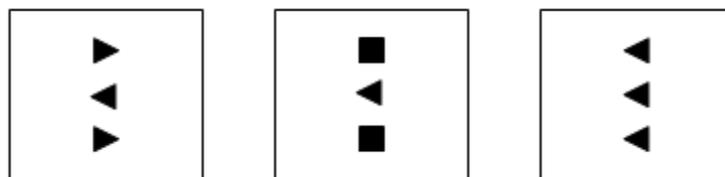


Abb. 1.5: Aufgabe mit inkongruenten (links), und neutralen (Mitte) und kongruenten (rechts) Hinweisreizen (modifiziert nach Kopp et al., 1996)

Hypothesenkonform wurde die N2 von der Inkongruenz des Hinweisreizes („*Prime*“) beeinflusst, während sich die P3 nicht veränderte. Diesen Befund konnten Bruin und Kollegen (2001) nicht replizieren. Sie verwendeten eine GoNogo-Aufgabe mit zeitlich vorgeschalteten Hinweisreizen und konnten in der Nogo-Bedingung keinen Effekt des Hinweisreizes auf die N2 finden: Selbst bei 100% er Ankündigung des Nogo-Zielreizes durch einen Nogo-*Prime* konnte eine N2 gefunden werden, was gegen die Inhibitionshypothese spricht. Lediglich die P3 ließ sich von der Art des Hinweisreizes im Experiment beeinflussen. Die Autoren

diskutierten auf Grund ihrer Ergebnisse nicht die N2, sondern die P3 als Korrelat für die Inhibitionsleistung.

Smid und Mitarbeiter (2000) verglichen in einer Studie eine einfache mit einer komplexen GoNogo-Aufgabe (Wahlreaktion). Bei der komplexen Aufgabe gab es zwei Go-Antworten (rechts und links). Dadurch konnte die motorische Antwort nicht vorbereitet werden: die Inhibitionsanforderungen sanken. Es zeigte sich ein größerer N2-Amplitudenunterschied (Nogo vs. Go) der N2 und eine höhere Fehlerrate bei der einfachen Aufgabe im Vergleich zur komplexen Aufgabe, was ein Beleg für die Inhibitionshypothese ist. Für die Inhibitionshypothese spricht weiterhin, dass auch bei gleicher Anzahl von Go- und Nogo-Stimuli in der Nogo-Bedingung eine größere N2 Amplitude gefunden werden konnte.

„conflict monitoring“

Eine andere Interpretation der N2 ist das Konzept des *„conflict monitoring“*. Das Konzept beinhaltet die Annahme, dass sich der klassische N2-Amplitudenunterschied zeigt, wenn ein Konflikt (z. B. zwischen Antwortalternativen) Bestandteil der Informationsverarbeitung in der jeweiligen Aufgabe ist. Im Fall einer GoNogo-Aufgabe tritt er im Wettbewerb zwischen Ausführung und Inhibition der Motorantwort auf. Donkers und van Boxtel (2004) belegten diese Annahme mit einer GoNogo-Aufgabe, der eine go/Go-Aufgabe gegenüberstand. Während in der GoNogo-Aufgabe die motorische Antwort in der Nogo-Bedingung unterdrückt werden sollte, bekam der Proband in der goGo-Aufgabe die Instruktion seinen Fingerdruck in der Go-Bedingung zu erhöhen. Die Häufigkeit der go-Stimuli betrug 50% oder 80%. Die N2-Amplitude war höher in der Nogo-Bedingung der ersten (GoNogo) und der Go-Bedingung der zweiten Aufgabe (goGo) mit einem maximalen Amplitudenunterschied bei seltener Präsentation der Nogo- bzw. Go-Stimuli. Weiterhin konnten Nieuwenhuis und Koautoren (2003) nachweisen, dass sich der klassische GoNogo-Amplitudenunterschied des N2-Potenzials umkehrte, wenn der Anteil der Nogo-Stimuli bei 80% lag.

Kopp und Kollegen (1996) behaupten, dass die Ähnlichkeit der Wellenform, Latenz und Topographie des N2-Potenzials (korrekte Antworten) mit der *„error-related negativity“* (ERN) einen vergleichbaren kortikalen Mechanismus nahe legen.

Carter und Mitarbeiter (1998) berichteten erstmals mit Hilfe einer *„continuous performance task“* und fMRT von einer Aktivierung im ACC, die mit den Fehlern (Auslassungen) der Probanden in Zusammenhang standen und zeigten in derselben Studie,

dass die gleiche Region im ACC bei korrekten Antworten aktiviert wurde, wenn diese einen starken Antwortkonflikt (*,response conflict‘*) beinhalteten. Die *,conflict monitoring‘*-Hypothese der ERN wurde das erste Mal von Botvinick und Mitarbeitern (2001) formuliert. Sie sahen die *,conflict monitoring‘*-Funktion im ACC, der nachfolgend *Top-Down*-Prozesse des DLPFC verstärkte, um den ‚Konflikt‘ zu reduzieren und damit die Aufgabenbearbeitung zu verbessern.

Im Gegensatz zu Botvinick und Kollegen (2001) fanden Mathalon und Mitarbeiter (2003) in einer GoNogo-Aufgabe mittels fMRT lediglich einen Zusammenhang zwischen der ERN und einer Aktivität in kaudalen und rostralen Teilen des ACC, während die N2 mit einer Aktivierung des kaudalen ACC und anderer exekutiver Kontrollarealen wie dem DLPFC verbunden war. Taylor und Koautoren (2006) belegten, dass die Aktivierungen des rostralen ACC mit *,error-processing‘* assoziiert sind und einen Verlust (emotionale Valenz) widerspiegelt, während dorsale Areale eher mit *,conflict monitoring‘* verbunden sind.

Falkenstein und Mitarbeiter (1999) verglichen die Aktivierung einer ERN mit der N2 bei korrekten Antworten in einer visuellen und auditorischen GoNogo-Aufgabe und fanden Unterschiede zwischen beiden Potenzialen. Mit einer Quellenanalyse konnten van Veen und Carter (2002) diesen Unterschied in einer Wahlreaktionsaufgabe nicht bestätigen: sie fanden für beide Potenziale Aktivierungen in der kaudalen Region des ACC. Die Tatsache, dass eine vergrößerte N2-Amplitude in einer Wahlreaktionsaufgabe mit hohem Antwortkonflikt (van Veen und Carter, 2002) und in einer GoNogo-Aufgabe bei gelungener Unterdrückung einer Antwort auftrat (Falkenstein et al., 1999), ist konsistent mit der Annahme, dass das N2-Potenzial einen Konflikt in beiden Aufgaben repräsentiert.

Inhibition oder ‚conflict monitoring‘?

Ein Problem der Inhibitionshypothese ist, dass sich der N2-Amplitudenunterschied nicht in der auditorischen Modalität finden ließ (z.B. Falkenstein et al., 1995). Nieuwenhuis und Kollegen (2004) erklärten diesen Befund mit der Wahrnehmungsüberlappungshypothese. Sie nehmen an, dass die N2 in der auditorischen Modalität in der Vergangenheit nicht entdeckt wurde, da auditorische Stimuli leichter zu diskriminieren seien. Experimentell wiesen sie nach, dass Stimuli, die optisch ähnlich, aber akustisch unähnlich sind (F vs. T) zu einem N2-Amplitudenunterschied bei visueller, nicht aber bei auditorischer Darbietung führten. Im Kontrast dazu erzeugten akustisch ähnliche Stimuli (F vs. S) ebenfalls einen GoNogo-Amplitudenunterschied der N2 bei akustischer Präsentation, nicht aber bei visueller, was für den *,conflict monitoring‘*-Ansatz spricht.

Ebenfalls gegen die Inhibitionshypothese spricht, dass die N2 nicht nur in Nogo-, sondern auch in Go-Bedingungen zu sehen. Der Grund dafür könnte ein überlappendes Motorpotenzial sein, das durch eine Negativität vor und Positivität nach motorischer Antwort beschrieben werden kann. Allerdings ist die fehlende oder sehr geringe Ausprägung des GoNogo-Amplitudenunterschieds der N2 in der auditorischen Bedingung ein Argument gegen eine überlappende Motoraktivität. Ebenso spricht die Tatsache dagegen, dass der N2-Unterschied beim Zählen (Pfefferbaum et al., 1985) zu sehen ist und sich in der ‚Flanker‘-Aufgabe von Kopp und Kollegen (1996) verändert, obwohl die motorische Antwort konstant über die Versuchsbedingungen gehalten wurde.

Ein Einfluss der motorischen Antwort auf die P300 ist weitaus wahrscheinlicher, da die P3 zeitgleich mit oder nach der motorischen Antwort liegt (Falkenstein et al., 1999). Aber auch die P3 ist in Aufgaben ohne Motorantwort festzustellen (Pfefferbaum 1985), so dass die P3 nicht allein auf die motorische Antwort zurückgeführt werden kann.

1.3.5. Einfluss der rTMS auf EKP und Frequenzbänder

EKP

Einige wenige Studien haben den Einfluss einer hochfrequenten (Jing et al., 2001a, Jing et al., 2001b, Evers et al., 2001) oder niederfrequenten rTMS (Evers et al; 2001, Hansenne et al., 2004) auf EKP untersucht (Tab. 1.1). Jing und Mitarbeiter (2000a, 2000b) erforschten den Effekt von zwei 10 Hz-rTMS *Trains* (3 s, 100% MT, ITI: 5 min) über dem linken frontalen Kortex mit dem Ergebnis einer verkürzten P2-Latenz in linken und medial-parietalen Regionen, einer verlängerten P3-Latenz für alle Elektroden und einer vergrößerten N1-Amplitude nach rTMS (Jing et al., 2001a). In ihrer zweiten Studie konnten sie die verlängerte P3- und verkürzte P2-Latenz replizieren (Jing et al., 2000b).

Evers und Koautoren (2001) wendeten eine 1 Hz-rTMS (120 Impulse; 95% MT) und 20 Hz-rTMS (300 Impulse, 5 s, 95% MT, ISI: 1 min) am linken und rechten DLPFC in einer visuellen Aufgabe an und fanden verkürzte P3-Latenzen und Reaktionszeiten bei der hochfrequenten Stimulation über dem linken, aber nicht dem rechten DLPFC. Es konnte kein Einfluss der niederfrequenten rTMS gefunden werden, weder auf die Latenzen (P2 und N2), noch auf die Amplituden (P2, N2 und P3). Hansenne und Kollegen (2004) berichteten eine Verlängerung der P3-Latenz, aber keine Veränderungen der N1, P2 und N2 nach 1 Hz-rTMS (100 % MT) über dem linken präfrontalen Kortex in einer akustischen Aufgabe. Die Verlängerung war nach 15-minütiger rTMS nachweisbar, allerdings nicht bei 10-minütiger

Behandlung. Es konnten keine Effekte auf Amplituden festgestellt werden. Alle berichteten Studien verwendeten *Oddball*-Aufgaben und wurden explorativ durchgeführt.

Cooper und Kollegen (2008) versuchten hypothesengeleitet eine P3-Latenzverlängerung zu finden. Die Arbeitsgruppe konnte allerdings keine Veränderungen der EKP – speziell keine Latenzverlängerung der P3 bei einer 1 Hz-rTMS des rechten DLPFC und Verwendung einer *Oddball*-Aufgabe finden.

Eine weitere Untersuchung gebrauchte eine *Flanker*-Aufgabe bei niederfrequenter Stimulation (0.9 Hz, 60 s, 90% MT) des medialen frontalen Areal und fand eine Verkleinerung der ERN-Amplitude (Rollnik et al., 2004).

Tabelle 1.1: Überblick über bisherige Studien zum Einfluss der rTMS auf EKP und Frequenzbänder

Studie	rTMS-Protokoll	Stimulationsort	Zielgröße	Effekte der rTMS
Jing et al., 2001a	10 Hz, 2 x 3 s, ITI 5 min, 100 % MT	linkes frontales Areal	auditive EKP (<i>Oddball</i>)	Anstieg der P3-Latenz, Latenzverkürzung der P2 Anstieg der N1-Amplitude
Jing et al., 2001b	10 Hz, 2 x 3 s, ITI 5 min, 100 % MT	linkes frontales Areal	auditive EKP (<i>Oddball</i>)	Anstieg der P3-Latenz Latenzverkürzung der P2
Evers et al., 2001	1 Hz, 2 min 95 % MT	rechter DLPFC linker DLPFC	visuelle EKP (<i>Oddball</i>)	kein Effekt kein Effekt
	20 Hz, 3 x 5s, ITI 1 min, 95 % MT	rechter DLPFC linker DLPFC		kein Effekt Abnahme P3-Latenz und Reaktionszeiten
Hansenne et al., 2004	1 Hz, 10 min vs. 15 min, 100 % MT	linker präfrontaler Kortex	auditive EKP (<i>Oddball</i>)	10 min: kein Effekt 15 min: Anstieg der P3-Latenz
Rollnik et al., 2004	0.9 Hz, 60 s 90% MT	mediales frontales Areal	<i>Flanker</i> - Aufgabe	Abnahme der ERN-Amplitude Abnahme der Fehler
		laterales frontales Areal		kein Effekt
Cooper et al., 2008	1 Hz, 15 min, 110 % MT	rechter DLPFC	auditive EKP (<i>Oddball</i>)	kein Effekt auf die P3-Latenz, Verringerung der Alpha- Desynchronisierung
Okamura et al., 2001	10 Hz, 3 min, 100 % MT	linker frontaler Kortex		Steigerung der Aktivität im Alpha Band
Graf et al., 2001	20 Hz, 40 x 2 s, 90 MT	linker DLPFC		kein Effekt
Griskova et al., 2007	10 Hz, 2000 Impulse, 110 % MT	linker DLPFC		Steigerung der Aktivität im Delta Band

Frequenzbänder

Veränderungen in den einzelnen EEG-Frequenzbändern wurden von Okamura und Kollegen (2001) beschrieben, die nach hochfrequenter Stimulation (10 Hz, 100 % MT) des linken frontalen Kortexes eine Steigerung der Alpha-Aktivität fanden, während andere

Autoren keinen Effekt einer hochfrequenten rTMS (20 Hz) beobachten konnten (Graf et al., 2001; Tab. 1.1). Eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie (Griskova et al., 2007) konnte im Gegensatz dazu eine Zunahme der Delta-Aktivität nach hochfrequenter rTMS (2000 Impulse, 10 Hz, 110% MT) finden. Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte eine Verringerung der Alpha-Desynchronisierung bei Anwendung einer 1 Hz-rTMS (15 min, 110% MT) über dem rechten DLPFC feststellen, die laut den Autoren im Rahmen einer Verringerung der kortikalen Erregbarkeit gesehen wird (Cooper et al., 2008).

1.4 Präfrontaler Kortex (PFC): Exekutive Funktionen und Emotionen

1.4.1 Exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen sind mentale Funktionen, mit denen Individuen ihr Verhalten unter Berücksichtigung der Bedingungen ihrer Umwelt steuern. Zu ihnen gehören z. B. Zielsetzung, Planung, Entscheidung, Setzen von Prioritäten, Impulskontrolle, emotionale Regulation, Aufmerksamkeitssteuerung, zielgerichtetes Initiieren und Sequenzieren von Handlungen, motorische Steuerung, Beobachtung der Handlungsergebnisse und Selbstkorrektur. Es handelt sich folglich um höhere kognitive Prozesse, die der Selbstregulation und dem zielgerichteten Handeln des Individuums in seiner Umwelt dienen. Auch motivationale Funktionen wie Willensbildung (Volition) und Initiative werden den exekutiven Funktionen zugerechnet. Die exekutiven Funktionen sind - neben anderen Regionen wie Thalamus und Basalganglien - hauptsächlich im phylogenetisch jüngsten Gehirnareal, dem Frontalhirn (insbesondere im präfrontalen Kortex), in komplex verknüpften neuronalen Regelkreisen organisiert. Im Folgenden sollen einige neuropsychologische Funktionen und deren assoziierte Gehirnareale mit Schwerpunkt auf den frontalen Kortex kurz beschrieben werden. Es handelt sich dabei ausschließlich um die Funktionen, die im Rahmen der selbsterstellten ‚frontalen Batterie‘ im Experiment 2 dieser Doktorarbeit relevant werden.

Arbeitsgedächtnis

Ursprünglich wurde das einfache Kurzzeitgedächtnis als Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Langzeitgedächtnis konzipiert (Atkinson und Shiffrin, 1968). Baddeley und Hitch (1974) gehen von einem komplexeren Speichermodell aus. Dieses Speichermodell, auch Arbeitsspeicher oder Arbeitsgedächtnis genannt, ist in drei Komponenten unterteilt: die artikulatorische Schleife, der visio-spatiale Notizblock und die zentrale Exekutive.

Phonologische Schleife und visio-spatialer Notizblock, auch ‚Sklavensysteme‘ genannt, sind materialspezifisch (verbal vs. visio-spatial), in ihrer Kapazität beschränkt und haben die Aufgabe eingehende Informationen zu speichern und aufrechtzuerhalten. Beide ‚Sklavensysteme‘ werden von der zentralen Exekutive aktiv kontrolliert und koordiniert. Sie ist ebenfalls in ihrer Kapazität limitiert und eher wie eine Aufmerksamkeits- als eine Gedächtniskomponente konzipiert.

Während die Aufrechterhaltung von Informationen in Abwesenheit von externen Stimuli den ‚Sklavensystemen‘ entspricht, wird die Manipulation der vorher gespeicherten Informationen der zentralen Exekutive zugeordnet.

Die passive Speicherung der materialspezifischen Informationen erfolgt in posterioren Kortizes, während die Aufrechterhaltung mit dem frontalen Kortex assoziiert ist. Dabei werden sprachliche Informationen eher links, figurale eher rechts aufrechterhalten (Fletcher und Henson, 2001).

Typische Aktivierungen in sogenannten ‚*Reordering tasks*‘ konnten im ventrolateralen präfrontalen Kortex (VPFC), speziell in den Brodmann Arealen (BA) 44, 45, 47 und im DLPFC (BA 9, BA 46) gefunden werden. In dieser Aufgabe bekamen Probanden 5 Buchstaben, die sie in einer Experimentalbedingung mental nach dem Alphabet ordnen sollten (‚*manipulation task*‘). Danach wurden ihnen eine Zahl und ein Buchstabe präsentiert und die Versuchsteilnehmer sollten entscheiden, ob der präsentierte Buchstabe an der Stelle (Zahl) der selbstgeordneten Reihenfolge stand oder nicht. Als Kontrollbedingung fungierte die Instruktion sich die dargebotene Reihenfolge zu merken (‚*maintenance task*‘) und zu entscheiden, ob der dargebotene Buchstabe sich an der abgespielten Position (Zahl) befunden hatte oder nicht. Es zeigte sich in beiden Bedingungen eine Beteiligung des VPFC und des DLPFC. Es konnte in der Manipulationsbedingung eine zusätzlich stärkere Beteiligung des DLPFC gefunden werden (D'Esposito et al., 1999; Postle et al., 1999). Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei der Manipulation von figuralem Material stärker der rechte DLPFC (Petrides et al., 1993a) und bei verbalem Material der DLPFC bilateral aktiviert wurde (Petrides et al., 1993b).

Langzeitgedächtnis

Neben medialen temporalen und diencephalen Strukturen des deklarativen Gedächtnisses sind auch präfrontale Areale an der Ausführung von Gedächtnisaufgaben beteiligt. Die präfrontale Mitwirkung entspricht dabei eher den Kontrollprozessen bei Enkodierung und Abruf als automatischen Speicherprozessen (Fletcher und Henson, 2001).

Eine übliche Unterteilung des Gedächtnisses in Enkodierung, Konsolidierung/Speicherung und Abruf stellt eine Klassifikation entlang der Prozessachse dar. Wichtig ist dabei zu beachten, dass die einzelnen Prozesse nicht überschneidungsfreimessbar sind. So wird z. B. Wissen abgerufen, wenn verbales Material enkodiert wird, um neue Items im bereits vorhandenen Wissen zu integrieren. Beim Abruf von Wissen werden die einzelnen Gedächtnisinhalte wieder neu enkodiert. Im Folgenden soll kurz die Enkodierung und der Abruf dargestellt werden, da sich hier eine frontale Beteiligung finden lässt.

Langzeitgedächtnis-Enkodierung

Es zeigen sich konsistente Aktivierungen im linken PFC beim intentionalen (absichtlichen) und inzidentellen (beiläufigen) verbalen Enkodieren. Diese Aktivierungen sind in einigen Studien auch bilateral zu beobachten, abhängig vom verwendeten Material (Kelley et al., 1998; Wagner et al., 1998). Die Aktivierungen finden sich vor allem im DLPFC und VLPFC und treten in Verbindung mit Aufgaben auf, die semantische Informationsverarbeitung von verbalem Material verlangen, und korrelieren mit dessen erfolgreichem Abruf.

Die prozessabhängigen Aktivierungen können noch nicht eindeutig voneinander abgegrenzt werden, da es erstens schwierig ist, diese Prozesse konzeptuell klar zu trennen und zweitens sich die beteiligten Hirnregionen in unmittelbarer Nähe befinden (Flechter und Henson, 2001). In einer neuen Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass ventrolaterale Regionen dazu beitragen zielrelevante Informationen auszuwählen. Es wird vermutet, dass dorsolaterale Regionen dazu beitragen könnten, mehrere Teilinformationen im Arbeitsgedächtnis zu organisieren. Auf diese Weise würden Assoziationen zwischen einzelnen *Items* im Langzeitgedächtnis verstärkt werden (Blumenfeld und Ranganath, 2007).

Langzeitgedächtnis-Abruf

Während des Gedächtnisabrufs werden verschiedene frontale Regionen aktiviert: anteriorer präfrontaler Kortex (aPFC, BA 10), ACC, frontales Operculum (beidseitig), VPFC (beidseitig) und rechter DLPFC (Lepage et al., 2000).

Umgebungsreize haben dabei einen großen Einfluss auf die Abrufleistung. Es besteht ein Kontinuum zwischen freiem Abruf (ohne externe Abrufreize) und Wiedererkennung (mit dem gelernten Material identische Abrufreize). Letztere Abrufart verbessert die Abrufleistung erheblich. Dieses Kontinuum wird gleichgesetzt mit einem intentionalem (absichtlichem) vs.

inzidentellem (beiläufigem) Abruf (Fletscher und Henson, 2001). Eine Zwischenstellung nimmt der sogenannte ‚*cued recall*‘ ein, eine Abrufart, bei der die Versuchsperson das kategorisiert gelernte Material (z. B. Sellerie, Tomate, Gurke etc.) mit Hilfe eines Abrufreizes (Kategorie) wiedergeben soll („Bitte nennen Sie mir alle Gemüsesorten, die Sie eben gelernt haben“).

Eine typische Aufgabe, die genutzt wird, um derartige Abrufprozesse im Gehirn durch bildgebende Verfahren sichtbar zu machen, sind Wortstammergänzungsaufgaben. In einer beispielhaften Studie sollen in einer Bedingung Wortstämme mit Begriffen ergänzt werden, die vorher gesehen wurden (intentionaler/absichtlicher Abruf) oder mit dem ersten Wort, das dem Probanden in den Sinn kommt (inzidenteller/beiläufiger Abruf). Es zeigten sich Aktivierungen für den absichtlichen Abruf im rechten aPFC, die laut den Autoren mit einer erfolgreichen Gedächtnisspursuche erklärt werden könnte (Squire et al., 1992). Ähnliche Aktivierungsmuster fanden Buckner und Kollegen (1995) ebenfalls in einer Wortstammergänzungsaufgabe. Rugg und Koautoren (1998) stellten fest, dass rechts anteriore präfrontale Aktivierungen in der ‚*cued recall*‘-Bedingung größer waren als in der Wiedererkennungsbedingung. Dies stimmt mit neuropsychologischen Befunden bei Patienten mit frontalen Läsionen überein, die generell im Abruf beeinträchtigt sind als in der Wiedererkennung (Petrides, 1994). In einer Studie von Rugg und Mitautoren (1997) konnte eine Aktivierung des rechten aPFC nur dann gefunden werden, wenn Wörter oberflächlich enkodiert wurden. Sie schließen auf Grund des Ergebnisses, dass der rechte aPFC beim absichtlichen Abruf nur dann aktiviert wird, wenn die Gedächtnisspuren schwach und damit die Gedächtnisinhalte schwer abrufbar sind.

Phonologische Wortflüssigkeit

Wortflüssigkeitsaufgaben lassen sich unterscheiden in Aufgaben zur semantischen und Aufgaben zur phonologischen Wortflüssigkeit. Während der Proband bei semantischen Aufgaben eine Kategorie vorgegeben bekommt und spontan möglichst viele verschiedene Elemente dieser Kategorie nennen soll („Nennen Sie mir bitte alle Tiere, die Ihnen spontan einfallen“), erhält der Proband in einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe den Auftrag möglichst viele Wörter mit einem Anfangsbuchstaben zu generieren („Nennen Sie mir möglichst viele Wörter mit dem Buchstaben A“). Es lassen sich zwei Prozesse bei einer typischen Wortflüssigkeitsaufgabe unterscheiden: ‚*Clustering*‘ und ‚*Task switching*‘. Switching ist dabei eher für phonologische im Vergleich zu semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben bedeutsam. Dies bedeutet, dass die phonologische Wortflüssigkeit

eher mit frontalen Aufmerksamkeitsfunktionen assoziiert ist. Nachweisbar ist diese Annahme durch zeitgleich zu bearbeitende Aufgaben (*dual tasks*). Dabei sind Aufgaben zur phonologischen Wortflüssigkeit stärker von gleichzeitig zu bearbeitenden Aufgaben (z. B. gleichzeitiges *finger tapping*) beeinflussbar als Aufgaben zur semantischen Wortflüssigkeit (Troyer et al., 1997).

Wortflüssigkeitsaufgaben zeigen Aktivierungen im linken inferioren präfrontalen Kortex (BA 44, 45), der mit dem Broca Areal übereinstimmt. Dabei weisen phonologische Aufgaben innerhalb des linken inferioren frontalen Gyrus mehr Aktivität in dorsalen und posterioren Regionen im Vergleich zu semantischen Aufgaben auf (Costafreda et al., 2006). Andere frontale Regionen, die mit steigender Anstrengung bei der Aufgabendurchführung aktiviert sind, finden sich im ACC (Fu et al., 2002; Lurito et al., 2000; Yetkin et al., 1995) und im linken mittleren frontalen Gyrus (Fu et al., 2006).

Geteilte Aufmerksamkeit

Prüfbar ist die geteilte Aufmerksamkeit mittels ‚*dual task*‘ Aufgaben, in denen gleichzeitig zwei Reizdarbietungen beachtet werden müssen. Diese Aufgaben werden unterteilt in Aufgaben, bei denen die Versuchsperson ihre Aufmerksamkeit auf mindestens zwei Aufgaben gleicher (z. B. visuell/visuell) oder verschiedener (z. B. visuell/haptisch) Sinnesmodalitäten (‚*within modal*‘ vs. ‚*cross modal tasks*‘) richtet. Studien zur geteilten Aufmerksamkeit zeigen nicht einheitliche Befunde, was auf die verschiedenartigen Informationsverarbeitungsprozesse der einzelnen Aufgabentypen zurück geführt werden kann. Dies nahmen Vohn und Koautoren (2007) zum Anlass, die regionale Hirnaktivität bei Aufgaben zur geteilten Aufmerksamkeit im Kontrast zu einer selektiven Aufmerksamkeitsbedingung innerhalb einer Modalität und zwischen zwei Modalitäten zu untersuchen. In der ‚*within-modal*‘-Bedingung fanden sie neben Aktivierungen im rechten inferioren parietalen Kortex und rechtem Claustrum auch Aktivierungen des rechten präfrontalen Kortex (BA 9/ BA 10). Im Kontrast mit der ‚*within-modal*‘- zeigte die ‚*cross-modal*‘-Bedingung Aktivierungen bilateral im mittleren frontalen Gyrus (BA 46/ BA 9), im linken medialen (BA 8) und im linken superioren frontalen Gyrus (BA 9). Die größeren Aktivierungen des rechten ACC (BA 32) werden von den Autoren als aufgabenspezifisch für den ‚*cross-modalen*‘ Charakter der Aufgabe gesehen, könnten aber auch auf die größere Anforderung der Aufgabe zurück geführt werden (Vohn et al., 2007).

Die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu teilen, ist ebenfalls ein zentraler Aspekt der zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley und Hitch, 1974). Aus diesem Grund

ist es auch nicht verwunderlich, wenn einige Untersuchungen eine Aktivierung des DLPFC vorfinden (Johnson und Zatorre, 2006).

GoNogo

s. Kap. 1.3.4 EKP-Komponenten einer GoNogo-Aufgabe

1.4.2 Emotionen

Basierend auf Studien, die das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken untersuchten, wurde die Hypothese formuliert, dass die emotionale Verarbeitung im Gehirn vorwiegend rechtshemisphärisch lokalisiert ist (z. B. Strauss and Moscovitch, 1981). Eine differenziertere Hypothese berücksichtigt die Valenz (Wertigkeit) der Emotionen für die zerebrale Lateralisierung und besagt, dass negative Emotionen rechts- und positive Emotionen linkshemisphärisch verarbeitet werden (Valenzhypothese). Die Vermutung, dass linke und rechte präfrontale Kortexareale einen unterschiedlichen Einfluss auf die emotionale Verarbeitung haben, wurde erstmals auf Grund von Läsionsstudien geäußert (Gainotti, 1972; Robinson et al., 1984; Sackeim et al., 1982). Untersuchungen an Patienten mit unilateraler Läsion zeigten häufiger depressive Symptome bei links- als bei rechtsseitiger präfrontaler Hirnverletzung, weshalb vermutet wurde, dass linke präfrontale Hirnregionen am Erleben positiver Emotionen beteiligt sind. Aus heutiger Sicht bildet sich die emotionale Verarbeitung in komplexen Netzwerken ab. Neben der Amygdala und dem ventralen Striatum (Nucleus accumbens) wurden in bildgebenden Studien der ACC, der präfrontale Kortex sowie subkortikale emotionsgenerierende Systeme identifiziert (Ochsner und Gross, 2005).

1.4.3 Einfluss der rTMS auf präfrontal assoziierte kognitive Funktionen

Während einige Arbeitsgruppen eine Verschlechterung kognitiver Leistungen unter rTMS im Gedächtnis (z. B. Rami et al., 2003; Sandrini et al., 2003; Skrdlantova et al., 2005) und exekutiven Funktionen (z. B. Bermpohl et al., 2005; Wagner et al., 2006) fanden, konnten andere keine Effekte (z. B. Hufnagel et al., 1993; O'Connor et al., 2003; Roth et al., 2004; Triggs et al., 1999) oder sogar eine Verbesserung der kognitiven Leistungen bei gesunden Probanden (z. B. Vanderhasselt et al., 2006a; Vanderhasselt et al., 2006b; Vanderhasselt et al., 2007), depressiven Patienten (z. B. Martis et al., 2003; Moser et al., 2002) und Patienten mit Schlaganfall (z. B. Rektorova et al., 2005) nachweisen. Wagner und Kollegen (2006) konnten eine Beeinträchtigung der geteilten Aufmerksamkeit 30-60 min nach Stimulation beobachten. Länger anhaltende Wirkungen auf kognitive Leistungen konnten bisher nicht

gefunden werden. Die kurzfristige Auswirkung der rTMS auf Emotionen gesunder Probanden bleibt ungeklärt (s. Überblick bei Grossheinrich et al., 2007). Anhaltende Stimmungsverschlechterungen bei gesunden Probanden sind bisher nicht bekannt.

1.5 Zielsetzung und Struktur der Arbeit

Zielsetzung dieser Doktorarbeit ist es, einen Beitrag zur Grundlagenforschung zu leisten und die Wirkungsweise zweier als inhibitorisch beschriebenen Stimulationensformen, einer konventionellen 1 Hz-rTMS (Chen et al., 1997) und einer cTBS (Huang et al., 2005), am präfrontalen Kortex mit neurophysiologischen und neuropsychologischen Verfahren zu untersuchen. Die Arbeit verfolgt die Fragestellungen,

1. ob sich EKP analog zu MEP (s. Abb. 1.6) als abhängige Variablen zur Beurteilung der Wirkungsweise einer inhibitorischen 1 Hz-rTMS am präfrontalen Kortex eignen (Experiment 1 und 3),

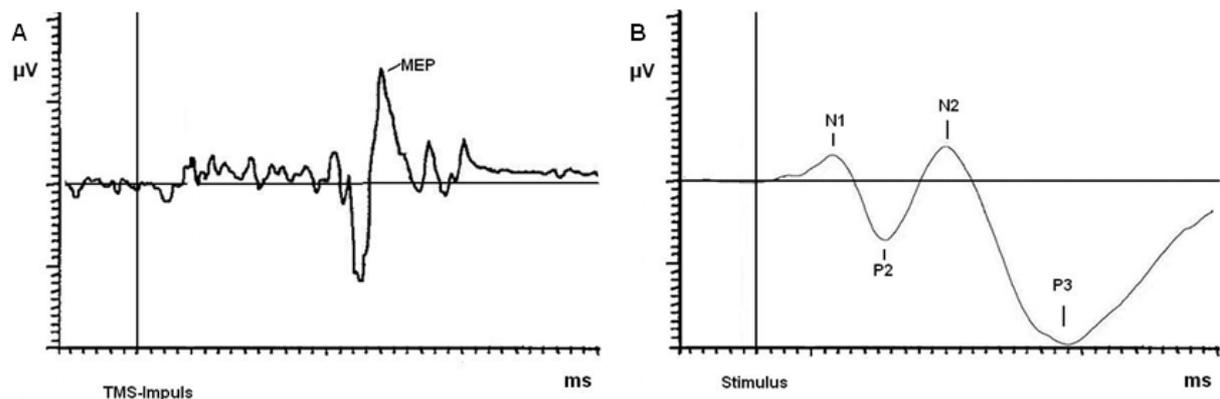


Abb. 1.6 Gegenüberstellung von MEP (A) und EKP (B).

2. ob die Anwendung verschiedener TBS-Protokolle am präfrontalen Kortex sicher ist (Experiment 2, Sicherheitsstudie) und
3. ob es sich bei der präfrontalen cTBS um ein qualitativ und/oder quantitativ unterschiedliches Stimulationsprotokoll im Vergleich zur 1 Hz-rTMS handelt (Experiment 2 und 3).

Die erste Studie (Experiment 1) wurde mit der Zielsetzung durchgeführt, die inhibitorische Wirkung einer 1 Hz-rTMS auf EKP, speziell der N2 einer GoNogo-Aufgabe nachzuweisen.

Es wurde den Fragestellungen nachgegangen:

- Zeigt sich die inhibitorische Wirkung einer 1 Hz-rTMS auch auf EKP einer GoNogo-Aufgabe in Richtung einer Verkleinerung der Amplituden analog der Befunde wie sie bei MEPs gefunden wurden?
- Finden sich Effekte der rTMS in der N2- oder/und der P3-Amplitude einer GoNogo-Aufgabe? Belegt das Ergebnis die Inhibitionshypothese oder die ‚conflict monitoring‘-Hypothese?

Für diesen Zweck wurde eine GoNogo-Aufgabe entwickelt (s. Kap. 2.1 Aufgabenentwicklung). In einem Messwiederholungsdesign wurde eine 1 Hz-rTMS plazebokontrolliert am linken DLPFC und medialen PFC (mPFC) appliziert. Speziell wurden untersucht:

- Unterschiede der N2- und P3- Amplituden und Latenzen,
- Unterschiede in den Verhaltensdaten,
- Zusammenhänge der signifikanten Ergebnisse der EEG-Parameter mit den Verhaltensdaten und
- Lokalisationen der gefundenen Effekte mittels sLORETA

Die zweite Studie (Experiment 2, Sicherheitsstudie) wurde durchgeführt, um mögliche Nebenwirkungen und damit verbundene Sicherheitsrisiken der neuen von Huang und Mitarbeitern (2005) etablierten TBS zu beschreiben, bevor diese in der dritten Studie (Experiment 3) angewendet wurde. Untersucht wurde hypothesenfrei iTBS, cTBS und imTBS (letztere in Form einer Plazebokontrolle) am linken DLPFC (Experiment 2a) und am medialen präfrontalen Kortex (mPFC, Experiment 2b) bezüglich der Effekte auf

- neuropsychologische Leistungen mittels einer frontalen Testbatterie,
- einzelne Frequenzbänder eines Ruhe-EEGs, die mittels sLORETA analysiert wurden,
- das klinische Roh-EEG
- und die Stimmung.

Zusätzlich wurden

- die Nebenwirkungen mittels eines selbst entwickelten halbstandardisierten Interviews erfasst.

In der dritten Studie (Experiment 3) wurde eine 1 Hz-rTMS mit einer cTBS plazebokontrolliert verglichen, die neuronavigiert bezogen auf die individuellen fMRT-Aktivierungen in einer GoNogo-Volitionsaufgabe appliziert wurde. Untersucht wurde mit den Fragestellungen des ersten Experiments

- Unterschiede der N2- und P3-Amplituden und Latenzen,
- Unterschiede in den Verhaltensdaten,
- Zusammenhänge der signifikanten Ergebnisse der EEG-Parameter mit den Verhaltensdaten,
- Unterschiede in den Stromdichten mittels sLORETA (*Tool*, das erstmals im Frühjahr 2008 erhältlich war), insbesondere in den zeitlichen Aktivitätsverläufen nach cTBS und 1 Hz-rTMS bei Bearbeitung der GoNogo-Volitionsaufgabe und deren Zusammenhänge mit EKP.

In der vorliegenden Arbeit werden folglich drei Studien mit jeweils einer kurzen Einleitung und separaten Abschnitten zu Methode, Ergebnissen und Diskussion beschrieben. Eine ausführlichere Einleitung am Anfang der Arbeit und eine abschließende Diskussion aller drei Studien bilden den Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit.

2 Experiment 1 -

Einfluss einer inhibitorischen 1 Hz-rTMS auf die N2 und P3 einer GoNogo-Aufgabe

Die Grundannahme dieser Studie bezieht sich auf die Wirkungsweise der verschiedenen rTMS-Protokolle (inhibitorisch vs. exzitatorisch), die anhand von motorisch evozierten Potenzialen ausführlich beschrieben wurden (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1994). Falls die Wirkungsweise universell und nicht spezifisch ist, sollte sie sich auch in frontal generierten EKPs finden lassen. Konkret bedeutet dies, dass eine präfrontale 1 Hz-Stimulation inhibierende Wirkung auf späte ERPs haben sollte. Die Bedeutung dieser Studie liegt darin, dass falls der Transfer von motorischen auf präfrontale Areale empirisch nachgewiesen werden könnte, eine Möglichkeit existieren würde, die Wirkung verschiedener herkömmlicher und auch neuer rTMS-Formen direkt mittels EKPs einzuschätzen und sie nicht - wie bisher üblich – in einer Analogie vom motorischen auf den präfrontalen Kortex zu übertragen.

2.1 Aufgabenentwicklung zu Experiment 1

Hintergrund der Aufgabenentwicklung ist die Absicht, ereigniskorrelierte Potenziale zu generieren, deren Quellen im PFC liegen, um diese dann mittels präfrontaler rTMS zu beeinflussen. Zu diesem Zweck wurde eine GoNogo-Aufgabe entwickelt, deren N2- und P3-Potenziale sich in der Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung unterscheiden, um eine valide Operationalisierung für ‚Inhibition‘ bzw. ‚*conflict monitoring*‘ zu erhalten.

2.1.1 Hypothese

Die N2- und die P3-Amplitude ist in der Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung signifikant größer. Dieser Amplitudenunterschied zeigt sich in frontalen bis zentralen Hirnabschnitten. Die Latenz der Nogo-P3 ist größer als die der Go-P3. Die N2-Latenz in beiden Bedingungen unterscheidet sich nicht.

Begründung

Es ist bekannt, dass die N2- und P3-Amplitude in der Nogo-Bedingung größer ist als in der Go-Bedingung (Bruin et al., 2001, Eimer, 1993, Falkenstein et al., 1999). Nach neueren Veröffentlichungen wird der Generator der N2 in frontalen medialen Strukturen vermutet (Bekker et al., 2005, Bokura et al., 2001).

Die P3 ist in der Nogo-Bedingung im Vergleich zur Go-Bedingung weiter anterior lokalisiert (Fallgatter et al., 1999) und ist mit einer stärkeren Aktivierung des ACC (Fallgatter et al., 2002) sowie einem Generator im linken lateralen orbitofrontalen Kortex assoziiert (Bokura et al., 2001), der reziproke Projektionen zum ACC aufweist. Die Latenzen der Nogo-P3 sind länger als die der Go-P3 (Bokura et al., 2001).

2.1.2 Methode

Versuchspersonen

Es wurden 20 gesunde Versuchspersonen (6 Männer, 14 Frauen) im Alter von 20-33 Jahren ($M = 24.45$, $SD = 3.59$) eingeschlossen. Alle Probanden waren Rechtshänder.

GoNogo-Aufgabe

Die Stimuli der GoNogo-Aufgabe bestanden aus einfachen Kreisen. Diese Kreise hatten jeweils 3 Merkmale mit je 2 Abstufungen: ein Kreuz bzw. ein Kreis in der Mitte der Stimuli, eine Kreisfläche mit bzw. ohne Muster und eine dicke bzw. dünne Kreisumrandung. Es ergaben sich aus den Merkmalskombinationen acht verschiedene Stimuli ($2 \times 2 \times 2$) mit je vier verschiedenen Go- und Nogo-Stimuli. Die verschiedenen Merkmalsstrukturen hatten die Funktion von Distraktoren, die eine Aufmerksamkeitssteigerung bewirken sollten (Abb. 2.1).

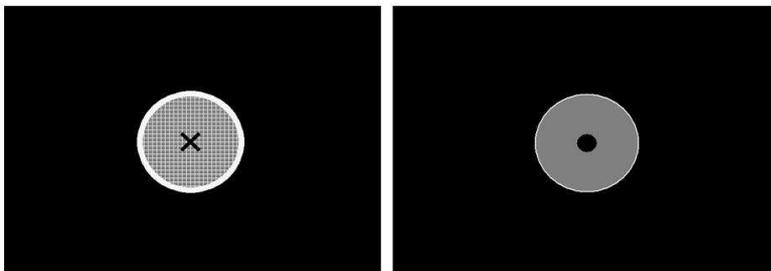


Abb. 2.1 Stimuli der GoNogo-Aufgabe

Die Stimuli wurden pseudorandomisiert dargeboten mit einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 900, 1000, 1100, 1200 oder 1300 ms. Durch die unterschiedlichen ISI wurde die Aufgabe

schwieriger, da die Stimuli zeitlich nicht antizipiert werden konnten.

Die Probanden erhielten die Instruktion bei Erscheinen der Go-Stimuli mit der rechten oder linken Hand auf eine Taste zu drücken und beim Auftauchen der Nogo-Stimuli diese erlernte Antwort zu unterdrücken. Durch den Tastendruck verschwand der Stimulus, so dass bei schnellerer Bearbeitungsweise die Aufgabe zeitlich kürzer wurde. Die GoNogo-Aufgabe war in vier Sequenzen à ca. 7.5 Minuten Bearbeitungslänge aufgeteilt. Durch die sequenzielle Unterteilung der Aufgabe wurde es möglich die Hand während der Bearbeitung der Aufgabe

in einer kurzen Pause zu wechseln und eventuelle Effekte der experimentellen Manipulation durch rTMS im zeitlichen Verlauf zu betrachten (s. Kap. 2.2).

Vor der eigentlichen GoNogo-Aufgabe konnte ein Übungsdurchgang erfolgen. Dieser bestand aus 64 Stimuli mit einem ISI von 1000 ms. Im Unterschied zur tatsächlichen Aufgabe ertönte im Übungsdurchlauf ein Ton, wenn ein Fehler (*'false alarms'* oder Auslassungen) gemacht wurde. Durch den Übungsdurchgang konnte kontrolliert werden, ob der Proband die Aufgabe verstanden hatte.

EEG

Die Aufzeichnung wurde mit einem konventionellen 32-Kanal-Elektroenzephalograph der Firma Neuroscan (Model 5083 Syn-Amps) und Silber/Silberchlorid-Elektroden durchgeführt. Sie wurden nach dem internationalen 10/20 System mit den zusätzlichen Elektroden Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, Cp5, Cp6, P09 und P010 positioniert. Der Elektrodenwiderstand wurde unter $5\text{k}\Omega$ gehalten. Die Augenbewegungen wurden mit einem Elektroofokulogramm (EOG) aufgenommen, welches 1 cm seitlich des Augenwinkels angebracht war. Alle Kanäle wurden gegen eine gewöhnliche Referenzelektrode (Cz) aufgezeichnet, wobei Fpz als Erdung diente. Die Aufnahme rate betrug 250 Hz. Bei der Aufnahme wurde ein *Low Pass*-Filter von 200 Hz und ein *High Pass*-Filter von 0.16 Hz verwendet.

sLORETA

Das Programm sLORETA ist eine diskret verteilte lineare Lösung des ‚inversen EEG-Problems‘. Das ‚inverse EEG-Problem‘ besagt, dass es zu jeder hirnelektrischen Aktivität ein eindeutiges EEG-Muster gibt, sich aber umgekehrt nicht jedes EEG-Muster eindeutig dem Entstehungsort der Hirnaktivität zuordnen lässt. sLORETA berechnet die Verteilung der elektrischen Aktivität im Gehirn aufgrund der elektrophysiologisch begründbaren Annahme, dass direkt benachbarte neuronale Elemente auch synchron aktiv und orientiert sind. Im Vergleich zur früheren LORETA-Version (Pascual-Marqui et al., 1994) unterscheidet sich sLORETA dadurch, dass sie unter idealen Bedingungen einen Lokalisationsfehler von Null hat (Pascual-Marqui et al., 2002) und auf MNI-Koordinaten (benannt nach dem *Montreal Neurological Institute*) im Gegensatz zum Talairach-Hirnatlas basiert. Eine negative Eigenschaft von sLORETA ist, dass sie eine räumliche Auflösung hat, die mit zunehmender Tiefe abnimmt. Außerdem ist das Programm nicht in der Lage, EEGs zu filtern, so dass

artefaktfreie EEG-Segmente eine Voraussetzung für die optimale Nutzung des Programms sind.

Untersuchungsablauf

Die Probanden wurden über einen Aushang oder durch direktes Ansprechen rekrutiert. Sie saßen in einem bequemen Stuhl 1 m vom Bildschirm entfernt. Das Aufsetzen der EEG-Kappe und die Reduzierung der Widerstände auf unter 5 k Ω dauerten ca. 15 min. Danach wurde die oben beschriebene GoNogo-Aufgabe mit vorheriger Übung bei gleichzeitiger EEG-Ableitung durchgeführt. Die Probanden erhielten die Anweisung den Tastendruck in der GoNogo-Aufgabe zu unterdrücken, wenn der Kreis kein Muster habe, unabhängig davon, welche Eigenschaften der Kreis ansonsten zeige, und möglichst schnell zu arbeiten. Falls die Probanden zu viele Fehler machten, so dass die Gefahr bestand, dass nicht genügend Segmente für die Mittelung der EKPs resultierten, wurden sie gebeten, genauer zu arbeiten. Die Probanden begannen die Aufgabe mit der rechten Hand. Nach jeder Sequenz wurde die Hand gewechselt, d. h. dass bei Halbierung der Aufgabe die analysierte Sequenz zu gleichen Teilen mit der linken und mit der rechten Hand bearbeitet wurde.

Statistische Auswertung

Für die Berechnung der EKPs wurde die ‚Vision Analyzer‘-Software (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) eingesetzt. In einem ersten Schritt wurden alle Kanäle gegen die Durchschnittsreferenz, bestehend aus allen Kanälen ohne EOG, betrachtet. Anschließend wurden die Daten mit einem digitalen Tiefpassfilter mit einem *Cutoff* von 30 Hz (24db/oct) und einem *Notch*-Filter (50 Hz) weiter bearbeitet. Danach wurden für die Mittelung der EKPs die Segmente für die Nogo- und die Go-Durchgänge gebildet (Länge: 1000 ms, prästimulus: 100 ms), wobei Durchgänge mit Fehlern (‚*false alarms*‘ und Auslassungen) ausgeschlossen wurden. Nachkommend wurde eine automatische Artefaktkorrektur mit einem Amplitudenkriterium von +/- 70 μ V durchgeführt. Nach einer *Baseline*-Korrektur (100 ms prästimulus) wurden schließlich die EKPs berechnet, indem die verbleibenden Nogo- und Go-Durchgänge separat gemittelt wurden. Es wurden nur EKPs mit mindestens 30 Trials für die weitere Datenanalyse berücksichtigt.

In einem weiteren Schritt wurden die *Peaks* der N2 und P3 semiautomatisch über Fz, Fc1, Fc2, Cz, C3 und C4 bestimmt. Die N2 wurde als der negativste *Peak* im Zeitfenster zwischen 180-320 ms und die P3 als positivster *Peak* in einem Zeitraum von 300-440 ms

definiert. Schließlich wurden die Daten exportiert und mit SPSS (München, Deutschland) weiteranalysiert.

Als abhängige Variable wurden Amplituden und Latenzen der N2- und P3-*Peaks* untersucht. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren ‚Bedingung‘ (Nogo, Go) und ‚Elektroden‘ (Fz, Fc1, Fc2, Cz, C3, C4) mit Messwiederholungen auf beiden Faktoren durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurden signifikante Ergebnisse mit Hilfe von sLORETA weiteranalysiert, um zu erfahren, welche Hirngebiete für signifikante Unterschiede verantwortlich sind. Für diese Analyse wurden 31 Elektroden eingeschlossen (alle außer dem EOG). Als relevantes Zeitfenster wurde die Spannbreite der *Peaks* für die medialen Elektroden Cz und Fz verwendet. Das Zeitfenster lag für N2 zwischen 200-312 ms (*Time Frame*, TF 75-103 in sLORETA) und für P3 zwischen 336-436 ms (TF 109-134 in sLORETA). Es wurde mittels sLORETA ein T-Test für abhängige Stichproben gerechnet.

In einen abschließenden Schritt wurden die Amplituden und Latenzen der Go- und Nogo-Bedingung hypothesenfrei über die Zeit analysiert. Zu diesem Zweck wurde die Aufgabe in zwei Abschnitte aufgeteilt. Die Nogo- und Go-Bedingung wurden getrennt über beide Zeitabschnitte mit einer zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen für die Faktoren ‚Elektroden‘ (Cz, C3, C4, Fz, Fc1, Fc2) und ‚Zeit‘ (t1, t2) und den abhängigen Variablen ‚Nogo‘ und ‚Go‘ analysiert.

Die Verhaltensdaten (Reaktionszeiten, Auslassungen, ‚*false alarms*‘) wurden mit Hilfe eines T-Tests für abhängige Stichproben zeitlich (t1, t2) analysiert und der Korrelationskoeffizient nach Pearson aller EEG-Parameter (Nogo und Go, Latenzen und Amplituden, N2 und P3) mit den Verhaltensdaten (Reaktionszeit, Auslassungen und ‚*false alarms*‘) bestimmt. Verhaltensdaten, die einen Boden- oder Deckeneffekt aufwiesen (Auslassungen und ‚*false alarms*‘) wurden mit Hilfe des Friedman Tests analysiert. Statt des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde in diesem Fall die Rangkorrelation nach Spearman ermittelt. Ein signifikanter Effekt wurde bei $p < 0.05$ und ein Trend bei $p < 0.1$ berichtet. Wurde die Sphärizitätsannahme bei Varianzanalysen verletzt, wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert und der entsprechende p-Wert angegeben.

2.1.3 Ergebnisse

Die deskriptiven Daten der statistischen Analyse sind in Tabelle 2.1, die *Grand Averages* der einzelnen Elektroden für die ‚Nogo‘- und ‚Go‘-Bedingung in Abbildung 2.2 dargestellt.

N2-Amplituden

Es zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors ‚Bedingung‘ ($F [1] = 15.6$, $p < 0.01$) in Richtung einer größeren Nogo-Amplitude im Vergleich zur Go-Amplitude. Diese Differenz war deskriptiv unter Cz am größten (s. Abb. 2.3 und Tab. 2.1, grau unterlegt).

Tab. 2.1: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2- und P3-Amplituden (μV) und -Latenzen (ms)

	N2-Amplitude (μV)		N2-Latenz (ms)		P3-Amplitude (μV)		P3-Latenz (ms)	
	Nogo	Go	Nogo	Go	Nogo	Go	Nogo	Go
Cz	-3.65 \pm 3.56	-1.50 \pm 2.50	244.60 \pm 24.94	239.00 \pm 28.99	10.96 \pm 4.68	6.37 \pm 3.24	378.60 \pm 22.30	366.60 \pm 30.47
C3	-1.33 \pm 1.66	-.86 \pm 1.41	239.40 \pm 24.29	246.00 \pm 33.73	6.13 \pm 3.03	2.97 \pm 1.93	370.60 \pm 29.32	375.20 \pm 32.69
C4	-1.71 \pm 1.86	-.78 \pm 1.76	246.4 \pm 25.71	242.00 \pm 29.00	5.50 \pm 2.94	4.29 \pm 2.58	383.00 \pm 27.31	371.60 \pm 31.60
Fz	-3.43 \pm 2.70	-3.30 \pm 2.35	260.20 \pm 34.96	254.40 \pm 31.40	3.71 \pm 2.12	1.97 \pm 1.43	386.80 \pm 28.35	376.40 \pm 34.41
Fc1	-3.61 \pm 2.60	-2.88 \pm 2.01	250.80 \pm 32.08	244.00 \pm 25.38	7.46 \pm 3.03	3.49 \pm 1.74	378.20 \pm 22.65	368.60 \pm 25.51
Fc2	-3.92 \pm 2.74	-2.85 \pm 2.13	251.20 \pm 29.12	242.00 \pm 25.11	7.03 \pm 2.75	4.06 \pm 2.06	379.40 \pm 24.63	372.60 \pm 27.75

Der Faktor ‚Elektroden‘ ($F [2.86] = 11.83$, $p < 0.01$) wie der Interaktionseffekt wurden ebenfalls signifikant ($F [2] = 7.62$, $p < 0.01$). Der Haupteffekt des Faktors ‚Elektroden‘ ist auf größere Amplituden bei Fz, Fc1, Fc2 im Gegensatz zu C3 und C4 zurück zu führen. Während sich Cz in der Nogo-Bedingung signifikant von C3 und C4 unterschied ($F [1] = 14.67$, $p < 0.01$ bzw. $F [1] = 9.39$, $p < 0.01$), ist dies in der Go-Bedingung nicht mehr der Fall ($F [1] = 1.71$, $p = 0.21$) bzw. ($F [1] = 2.03$, $p = 0.17$), was den signifikanten Interaktionseffekt begründet (Abb. 2.3).

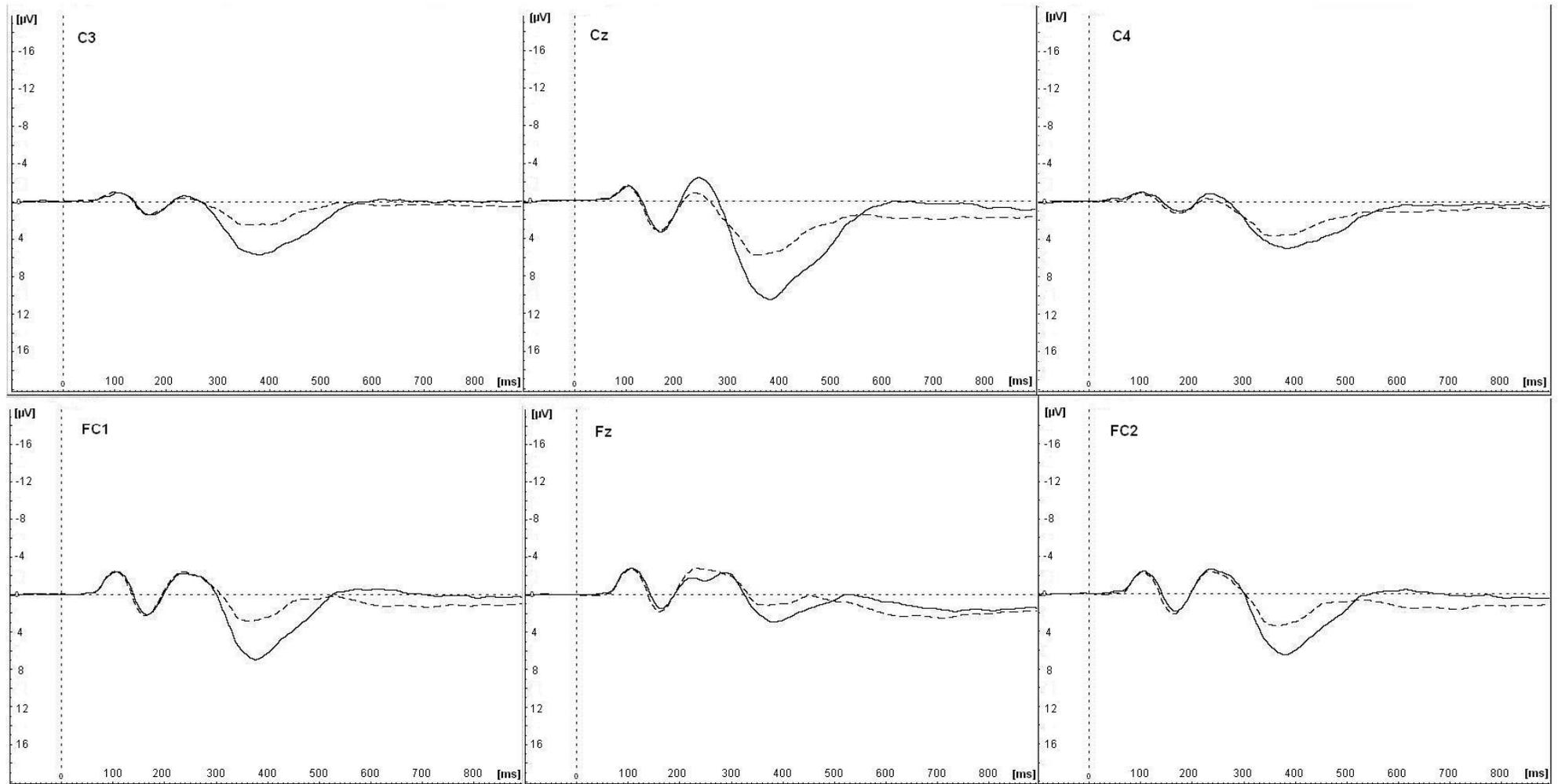


Abb. 2.2: Grand Averages (μV) der Go- (gestrichelte Linie) und Nogo- Bedingung (durchgezogenen Linie) für die Elektroden C3, Cz, C4, Fc1, Fz und Fc2.

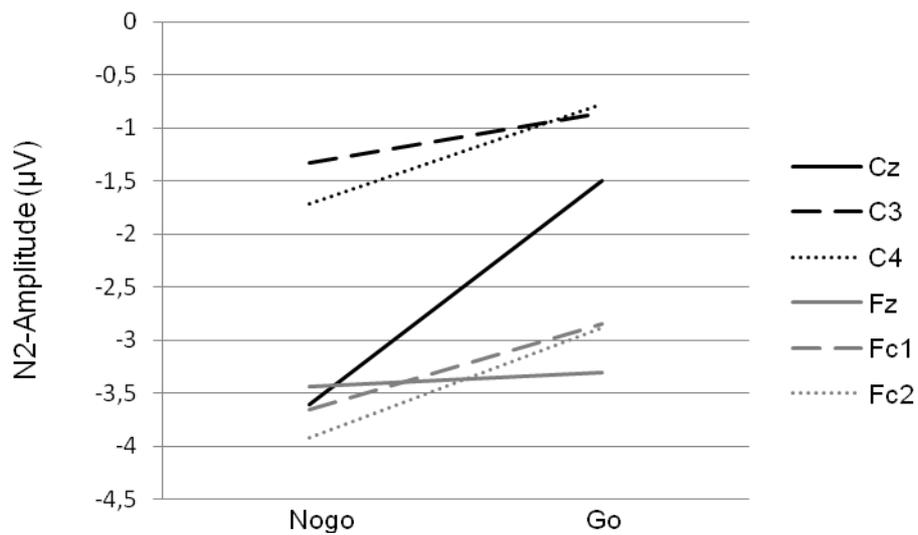


Abb. 2.3: N2-Amplitude (μV) aller 6 Elektroden für die Nogo- und Go-Bedingung. Cz unterscheidet sich in der Nogo-Bedingung signifikant von C3 und C4, dies ist in der Go-Bedingung nicht der Fall.

In der nachfolgenden sLORETA-Analyse zeigte der Vergleich zwischen ‚Nogo‘ und ‚Go‘, eine signifikante Aktivierung ($p < 0.05$) im ACC (BA 24, 32, 33), im medialen frontalen Gyrus (BA 9) und im linken superioren frontalen Gyrus (BA 10, Abb. 2.4).

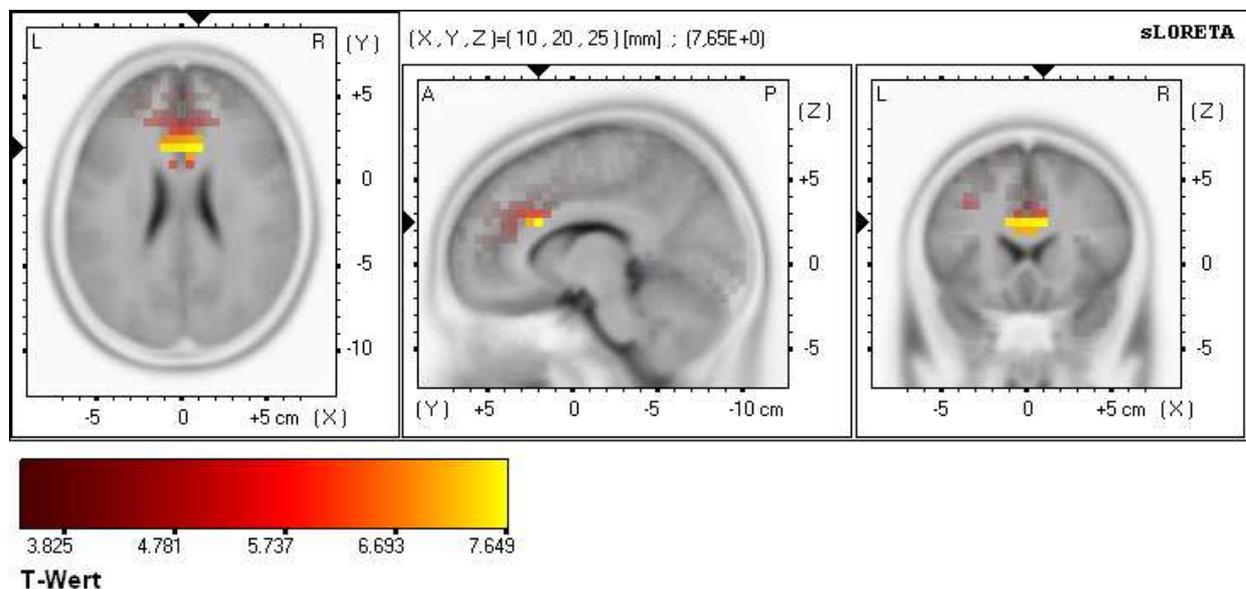


Abb. 2.4: Maximale Aktivität der N2 (200-312 ms nach Stimulus) im ACC (MNI 10, 20, 25; BA 24) zwischen Go- und Nogo-Bedingung, dargestellt in drei Hirnschnitten ($t = 4.54$, $p < 0.01$; $t = 3.97$, $p < 0.05$; $t = 3.69$, $p < 0.1$).

N2-Latenzen

Es fand sich ein Haupteffekt für den Faktor ‚Elektroden‘ in die Richtung, dass die N2-Latenz unter Fz signifikant länger war als unter Cz ($F [3.3] = 3.33, p = 0.02$).

P3-Amplituden

Es zeigte sich ein Haupteffekt der ‚Bedingung‘ ($F [1] = 48.07, p < 0.01$) mit größerer Amplitude in der Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung.

Dieser Effekt stellte sich mittels sLORETA in einer signifikanten Aktivierung ($p < 0.01$) des linken inferioren frontalen Gyrus (BA 9), des zingulären Gyrus (BA 24, 23, 32, 31), des medialen frontalen Gyrus (BA 9) und des Precuneus (BA 7, 31) dar.

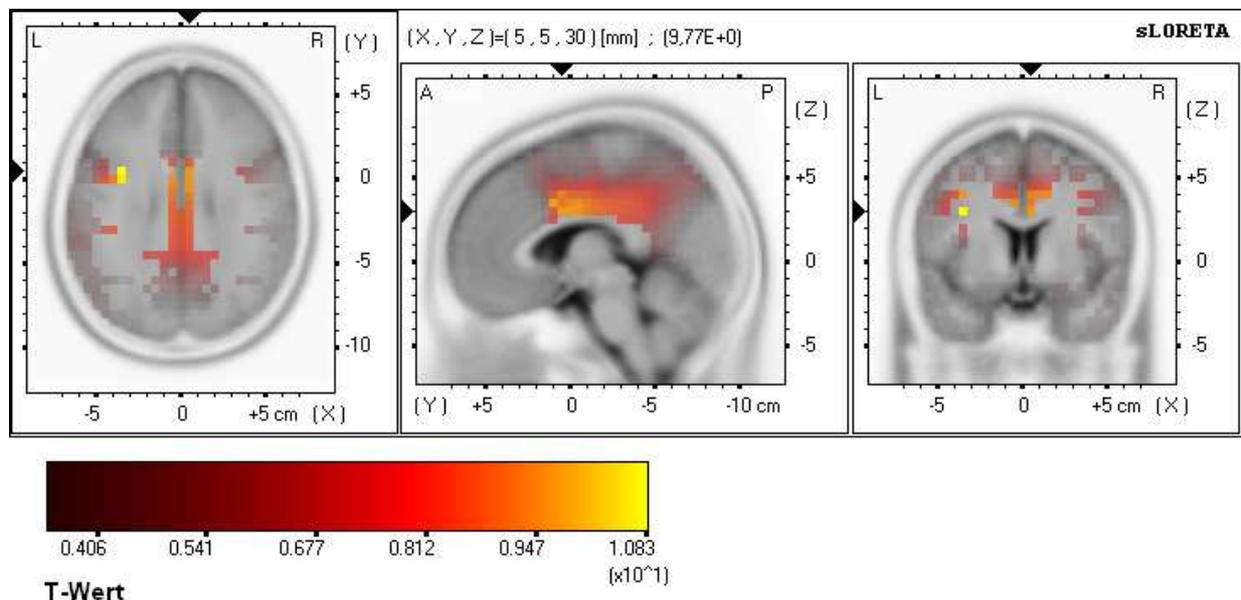


Abb. 2.5: Aktivität der P3 (336-436 ms nach Stimulus) im ACC (MNI 5, 5, 30; BA 24) zwischen Go- und Nogo-Bedingung, dargestellt in drei Hirnschnitten ($t = 5.44, p < 0.01$; $t = 4.46, p < 0.05$; $t = 4.03, p < 0.1$).

Ebenfalls ließ sich ein Haupteffekt für den Faktor ‚Elektroden‘ ($F [2.55] = 33.76, p < 0.01$) finden, in Richtung größerer Amplituden bei Cz und kleineren Amplituden bei Fz im Vergleich zu allen anderen Elektroden. Der Interaktionseffekt zwischen ‚Elektroden‘ und ‚Bedingung‘ ($F [3.39] = 21.9, p < 0.01$) zeigte sich in den unterschiedlichen Amplitudensteigerungen der Elektroden Cz und Fz zwischen den Bedingungen. So ist der Amplitudenunterschied unter der Cz-Elektrode zwischen der Nogo- und der Go-Bedingung

signifikant größer als unter der Fz-Elektrode ($T [19] = 6.21, p < 0.01$, ordinale Interaktion, Abb. 2.6).

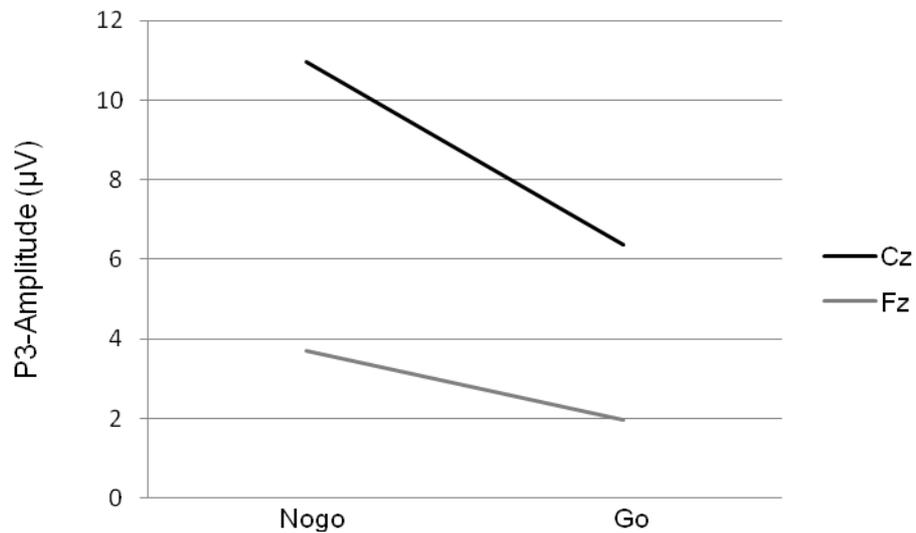


Abb. 2.6: P3-Amplitude (µV) der Cz- und der Fz-Elektrode für die Nogo- und Go-Bedingung. Die Amplitude unter der Cz-Elektrode zeigt zwischen der Nogo- und der Go-Bedingung eine stärkere Amplitudenabnahme im Vergleich zur Fz-Elektrode.

P3-Latenzen

Es zeigte sich ein Trend für den Faktor ‚Bedingung‘ in Richtung längerer Latenzen für die Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung ($F [1] = 3.33, p = 0.08$).

Zeiteffekte

Im Folgenden werden die Veränderungen des N2- und des P3-Potenzials im Laufe der Zeit berichtet. Betrachtet man die Zeitfenster für ‚Go‘ und ‚Nogo‘ getrennt, ließ sich eine Amplitudenabnahme der N2 feststellen. Diese Abnahme über die Zeit zeigte sich für die N2-Amplitude in der Go-Bedingung ($F [1] = 12.34, p < 0.01$), und in der Nogo-Bedingung als Interaktionseffekt zwischen ‚Elektroden‘ und ‚Zeit‘ ($F [2.22] = 3.21, p = 0.03$), wobei dieser Effekt in beiden Bedingungen für die Cz-Elektrode deskriptiv am deutlichsten wurde (Abb. 2.7).

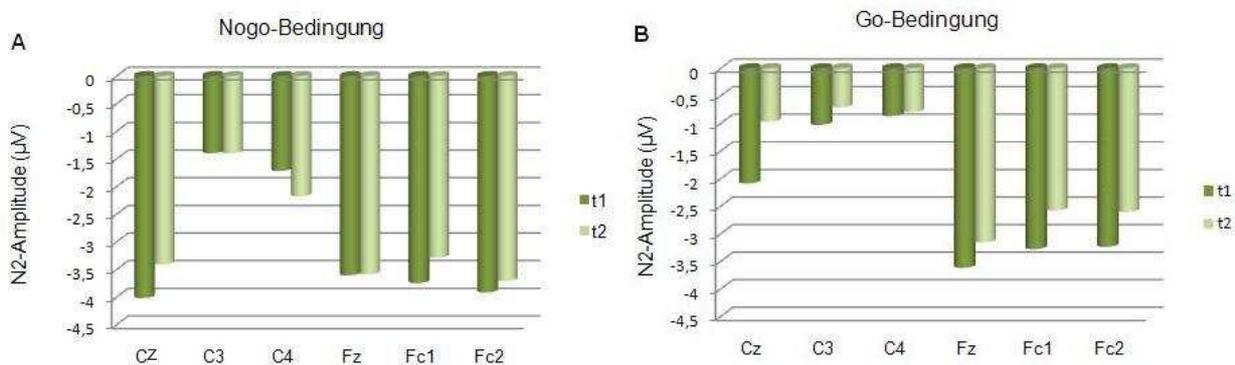


Abb. 2.7: N2-Amplitude (μV) aller sechs Elektroden für die Nogo- (A) und Go-Bedingung (A) getrennt. Dargestellt sind die Amplitudenveränderungen über die Zeit (t1, t2).

Eine Amplitudenzunahme der P3 ließ sich in der Nogo-Bedingung im zeitlichen Verlauf für Cz beobachten. Diese Amplitudenzunahme wurde im Vergleich zur Fz-Elektrode (hier nahm die Amplitude ab) signifikant (Interaktionseffekt: ($F [2.96] = 3.61, p = 0.02$). Für beide Potenziale wurden die Latenzen in der Nogo-Bedingung über die Zeit länger ($F [1] = 10.86, p < 0.01$ für P3 bzw. $F [1] = 4.97, p = 0.04$ für N2). Diese Latenzverlängerung war in der Go-Bedingung lediglich deskriptiv zu beobachten.

Verhaltensdaten

Die Aufgabe wurde mit einer Geschwindigkeit von $M = 312.00$ ms ($SD = 25.88$ ms) bearbeitet. Es wurden $M = 0.74$ ($SD = 0.73$) Fehler in der Go-Bedingung (Auslassungen) und $M = 19.67$ ($SD = 12.60$) in der Nogo-Bedingung (‚false alarms‘) gemacht. Es zeigte sich weder in den Reaktionszeiten ($T [19] = -0.59, p = 0.57$) noch in den Fehlern ($T [19] = 1.60, p = 0.13$ für Auslassungen; $T [19] = -1.58, p = 0.13$ für ‚false alarms‘) eine zeitliche Veränderung (t1, t2). Es ergab sich eine signifikante Korrelation der Reaktionszeiten mit der N2-Amplitude für die C3- ($r = .58, p = 0.01$), Fc1- ($r = .46, p = 0.04$) und Cz- Elektrode ($r = .47, p = 0.04$) in der Nogo-Bedingung. Die Fehler (‚false alarms‘) korrelierten signifikant

mit der N2-Amplitude für die Nogo-Bedingung bei Cz ($r = -.47$, $p = 0.03$). Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Auslassungen und P3-Amplitude in der Go-Bedingung bei Fz ($r = 0.50$, $p = 0.03$). Die Reaktionszeiten wiesen eine negative Korrelation ($r = -.54$, $p = 0.02$) mit den ‚false alarms‘ auf. Die beiden Fehlertypen (‚false alarms‘ und Auslassungen) zeigten eine negative Korrelation ($r = -.54$, $p = 0.02$).

2.1.4 Diskussion

Es konnte ein signifikanter Effekt der ‚Bedingung‘ (Nogo, Go) für beide beschriebenen Potenziale festgestellt werden. Zusätzlich wies die Nogo-P3 eine längere Latenz als die Go-P3 auf. Die oben aufgestellten Hypothesen wurden bestätigt.

N2-Potenzial

Während der Unterschied der N2-Amplitude zwischen Nogo- und Go-Bedingung unter Cz am größten wurde, war die N2-Amplitude unabhängig von der Bedingung insgesamt unter Fz am stärksten ausgeprägt. Es zeigte sich eine längere N2-Latenz unter der Fz- im Vergleich zur Cz-Elektrode. Die signifikanten Zusammenhänge der Reaktionszeit mit der N2-Amplitude für die Nogo-Bedingung bei Cz, C3 und Fc1 in Richtung größerer Amplituden bei schnellerer Bearbeitungszeit, sprechen für die Gültigkeit der N2-Amplitude als messbare Operationalisierung des Inhibitionskonzepts.

P3-Potenzial

Im Gegensatz zur N2 ließ sich eine größere P3-Amplitude bei Cz im Vergleich zu Fz unabhängig von der Bedingung beobachten. Der Zusammenhang der Auslassungen mit der P3-Amplitude in der Go-Bedingung bei Fz in Richtung einer größeren Amplitude bei mehr Auslassungen weist darauf hin, dass das P3-Potenzial mit Aufmerksamkeitsleistungen und/oder motorischen Prozessen assoziiert ist.

Die Regionen, in denen die beschriebenen Aktivitätsunterschiede auftraten, entsprechen denen früherer Veröffentlichungen. So beschreiben Bokura und Kollegen (2001) eine Beteiligung des ACC und der lateralen orbitofrontalen Kortexes bei inhibitorischer Kontrolle. Neben diesen Arealen belegen Mulert und Mitarbeiter (2004), dass neben dem ACC der Precuneus und der dorsolaterale präfrontale Kortex (BA 9) bei der Generierung der P3 beteiligt sind. Bei der Generierung der N2 beschreiben Bekker und Koautoren (2005) eine bilaterale Aktivierung der medialen frontalen Regionen, was mit der gefundenen Aktivierung

im ACC (BA 24, 32, 33) übereinstimmt. Insgesamt konnte mit Hilfe von sLORETA gezeigt werden, dass die P3 mehrere Generatoren aufweist, die im Kortex weiter verteilt sind. Im Gegensatz dazu liegen die Generatoren der N2 vorwiegend in der frontalen Mittellinie des Gehirns.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Insgesamt kann festgestellt werden, dass sich die Latenzen beider Potenziale mit der Zeit verlängerten. Die Amplituden der N2 nahmen im Laufe der Zeit ab, während für die P3 kein eindeutig interpretierbares Befundmuster existiert. Die berichteten Ergebnisse lassen sich mit einer Ermüdung der Probanden oder einer Automatisierung in der Aufgabenbearbeitung erklären. Da sich weder Unterschiede in den Reaktionszeiten noch in den Fehlern über die Zeit feststellen ließen, sind die Daten am besten mit einer zunehmenden Automatisierung der Aufgabenbearbeitung und einer damit verbundenen Aufmerksamkeitsabnahme (*Alertness*) zu erklären. Dagegen spricht die Amplitudenzunahme des P3-Potenzials in der Nogo-Bedingung bei Cz und deren Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistungen (z. B. Pliszka et al., 2007).

Bei beiden Potenzialen stellte sich ein größerer Amplitudenunterschied zwischen der Nogo- und Go-Bedingung unter der Cz-Elektrode im Vergleich zu allen anderen Ableitorten dar, so dass die Cz-Elektrode ein Indikator für eine Veränderung der Inhibitionsleistung zu sein scheint. Zusätzlich ist die N2-Amplitude enger mit dem Inhibitionskonzept verbunden als die P3-Amplitude, was durch die signifikanten Korrelationen mit der Reaktionszeit belegt werden konnte. Unterstrichen wird diese Annahme durch die geringere Latenz der N2 unter der Cz- im Vergleich zur Fz-Elektrode, was für die Cz-Elektrode als geeigneteren Ableitort zur Operationalisierung des Inhibitionskonzepts spricht. Die Fz-Elektrode zeigte durchgehend die größeren N2-Amplituden unabhängig von der Bedingung. Für alle übrigen Elektroden ließen sich keine einheitlichen Ergebnisse finden.

Da signifikante Interaktionseffekte bei sechs Elektroden auf mehrere Interaktionen zurück geführt werden können und damit deren Aussagefähigkeit abnimmt, werde ich im folgenden Experiment die Elektrodenanzahl auf zwei Elektroden beschränken, um damit die Aussagekraft der signifikanten Interaktionseffekte zu erhöhen. Als Schlussfolgerung aus der Aufgabenanalyse werde ich die Fz- und die Cz-Elektrode in folgenden Studien weiter berücksichtigen, da sich bei Fz die größte N2-Amplitude und bei Cz die größte P3-Amplitude sowie der größte Unterschied zwischen Go- und Nogo-Bedingung beobachten ließ.

2.2 Experiment 1

In dieser Studie wurde erstmals der Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf eine GoNogo-Aufgabe hypothesengeleitet untersucht. Grundannahme ist, dass falls die inhibitorische Wirkung der 1 Hz-rTMS universell ist, diese sich auch auf präfrontal generierte EKPs bei präfrontaler 1 Hz-rTMS auswirken sollte. Es ergeben sich damit folgende Hypothesen:

2.2.1 Hypothesen

Hypothese Ia

Die N2-Amplitude wird durch 1 Hz-rTMS über den Elektrodenpositionen Fz (mPFC) und F3 (linker DLPFC) im Vergleich zu Plazebo (T3) inhibiert, d. h. die Amplitude wird nach Stimulation im Betrag signifikant kleiner. Die P3-Amplitude bleibt nach Stimulation (Fz und F3) unverändert.

Hypothese Ib

Die Verhaltensdaten (Reaktionszeiten, Fehler) werden bei Stimulation über Fz (mPFC) und F3 (linker DLPFC) im Vergleich zu Plazebo (T3) beeinflusst.

Hypothese Ia und Ib (Zusatz)

Die Dauer der rTMS-Wirkung ist kurz. Sie zeigt sich im ersten Abschnitt (t1) der GoNogo-Aufgabe und ist im zweiten Abschnitt (t2) nicht mehr nachweisbar.

Begründung

Die Grundannahme ist, dass eine 1 Hz-rTMS die N2-Amplitude inhibiert und somit im Betrag verkleinert, wenn der Transfer von MEPs auf EKPs zulässig ist. Im Gegensatz zur N2, deren Generator im ACC vermutet wird (Bekker et al., 2005), wird angenommen, dass die rTMS keinen Effekt auf das P3-Potenzial besitzt, da dieses eine Vielzahl von Generatoren aufweist (Mulert et al., 2004). Damit liegt die Vermutung nahe, dass die Modulation eines Hirnareals mittels rTMS durch andere Hirnregionen kompensiert werden kann und letztendlich das P3-Potenzial unbeeinflusst bleibt.

Es wird angenommen, dass die N2-Amplitudenabnahme durch Stimulation des mPFC und des linken DLPFC bewirkt wird, da in der Vergangenheit eine Beeinflussung des mPFC durch Stimulation des DLPFC mittels rTMS nachgewiesen wurde (Paus et al., 2001).

Zu den Latenzen der Potenziale werden im Vorfeld keine Hypothesen aufgestellt, da bisher keine Effekte der rTMS auf die Latenzen von MEPs bekannt sind. Zwar konnten Hansenne und Mitarbeiter (2004) eine Verlängerung der P3-Latenz nach niederfrequenter Stimulation des linken PFC nachweisen, jedoch verwendeten sie eine qualitativ unterschiedliche Aufgabe (auditives *Oddball*-Paradigma), so dass ein einfacher Transfer des Befundes auf dieses Experiment nicht zulässig ist.

Falls die 1 Hz-rTMS die Netzwerke zur Aufgabenbearbeitung nachhaltig modellieren sollte, ist anzunehmen, dass die Stimulation einen Einfluss auf die Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Fehler) hat. So konnten Bermpohl und Koautoren (2005) einen Einfluss einer niederfrequenten rTMS über den linken DLPFC auf die Fehler in einer affektiven GoNogo-Aufgabe finden. Da die Richtung der rTMS-Wirkung auf exekutive Funktionen nicht eindeutig ist, (s. Kap. 1.4.3 Einfluss der rTMS auf präfrontal assoziierte kognitive Funktionen) wird diese im Vorfeld nicht festgelegt.

Die Dauer der rTMS-Wirkung sollte nur wenige Minuten betragen, da eine einmalige 1 Hz-rTMS nur kurze Nacheffekte zeigt (z. B. Chen et al., 1997; Eisenegger et al., 2008).

2.2.2 Methode

Versuchspersonen

An der Studie nahmen 18 gesunde Versuchspersonen (10 Männer, 8 Frauen) im Alter von 20 bis 33 Jahren ($M = 24.44$; $SD = 3.73$) teil. Alle Probanden waren Rechtshänder. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und war von der lokalen Ethikkommission (LMU, München) genehmigt worden. Die Versuchspersonen bekamen für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Versuchspersonen-Einschlusskriterien

Gesunde rechtshändige Männer und Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren.

Versuchspersonen-Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren aktuelle oder vergangene schwere körperliche, hirnormanische und/oder psychiatrische Erkrankungen, epileptische Anfälle, schwere Kopfverletzungen und/oder neurochirurgische Eingriffe. Außerdem wurden Personen mit Metallteilen in Kopfnähe (z. B. Herzschrittmacher, Insulinpumpen), mit unterdurchschnittlichen neuropsychologischen Leistungen, mit nicht eindeutig bestimmbarer

Motorschwelle, mit nicht auswertbarem EEG und Frauen mit möglicher Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen.

GoNogo-Aufgabe

Es wurde die oben beschriebene GoNogo-Aufgabe verwendet (s. Kap. 2.1.2 Methode – GoNogo-Aufgabe). Während der Aufgabenbearbeitung wechselten die Probanden die Hand mit der Regel, dass in den ersten und letzten beiden Sequenzen (Gesamtzahl 4) die Aufgabe zu gleichen Anteilen mit der linken und rechten Hand bearbeitet werden musste. Daraus ergaben sich folgende Kombinationen des Handwechsels: rechts-links-rechts-links; links-rechts-links-rechts; links-rechts-rechts-links und rechts-links-links-rechts. Durch dieses Vorgehen wurde es möglich beide Aufgabenhälften zu betrachten, in denen der Einfluss der bearbeitenden Hand ausbalanciert war (rechts-links oder links-rechts).

EEG

Die Aufzeichnung wurde mit einem konventionellen 32-Kanal-Elektroenzephalograph der Firma Neuroscan (Model 5083 Syn-Amps) durchgeführt. Es wurden TMS-kompatible Elektrodenhauben (Easy Caps, EasyCap GmbH, Deutschland) verwendet mit Ag/AgCl Ringlektroden, die einzeln entfernt werden konnten. Sie wurden nach dem internationalen 10/20 System mit den zusätzlichen Elektroden Fc1, Fc2, Fc5, Fc6 Cp5, Cp6, P09 und P010 positioniert. Der Elektrodenwiderstand wurde unter $5\text{k}\Omega$ mit Hilfe von chloridfreiem Elektrolyt (Abralylt 2000, FMS) gehalten. Die Augenbewegungen wurden mit einem EOG, welches 1 cm seitlich des Augenwinkels angebracht war, aufgenommen. Alle Kanäle wurden gegen eine gewöhnliche Referenzelektrode (Cz) aufgezeichnet, wobei Fpz als Erdung diente. Die Aufnahmezeit betrug 250 Hz. Bei der Aufnahme wurde ein *Low Pass* Filter von 200 Hz und ein *High Pass* Filter von 0.16 Hz verwendet. Die Widerstandsreduktion war bei diesen Kappen zeitaufwändiger, so dass sich das Aufsetzen der Kappen auf ca. eine halbe Stunde verlängerte.

sLORETA

s. Kap. 2.1.2 Methode – sLORETA

TMS-Gerät

Die TMS wird mit einem Magstim Limo Rapid Magnetstimulator unter Verwendung einer zirkulären 70 mm Doppelspule durchgeführt. Sowohl Einzelstimulation als auch Serienstimulationen bis zu einer Frequenz von 50 Hz sind mit diesem Gerät möglich. Die maximale Magnetfeldstärke beträgt 2 Tesla.

Neuropsychologische Tests

Das neuropsychologische Screening wurde zusammengestellt, um die frontale Funktionsfähigkeit der Probanden grob abzuschätzen. Sie bestand aus:

- Semantische Wortflüssigkeit, Untertest Tiere (Regensburger Wortflüssigkeitstest, RWT; Aschenbrenner et al., 2000)

Diese Aufgabe ist ein *Speed-Test*, d. h. sie misst die Schnelligkeit des freien Abrufs von überlerntem Material.

- Zahlenreihe vorwärts und rückwärts (Wechsler-Gedächtnis-Test - revidierte Fassung, WMS-R; Haerting et al., 2000)

Diese Aufgabe wird eingesetzt um den Kurzzeitspeicher (Zahlenreihe vorwärts) und das Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne rückwärts) annähernd zu messen. Der Proband erhält dafür soviel Zeit wie er benötigt (*Power Test*).

- Logisches Gedächtnis (WMS-R; Haerting et al., 2000)

In diesem Test werden das Erlernen von Wörtern und deren freier Abruf erfasst. Es handelt sich im Gegensatz zur semantischen Wortflüssigkeit um einen *Power-Test*.

- Farb-Wort-Interferenztest (FWIT; Bäuml 1985; auch *Stroop-Test* genannt)

Dieser Test misst die Fähigkeit des Probanden automatisierte Vorgänge (Lesen des Wortes ‚rot‘) zu unterdrücken, um inkongruente Informationen zu verarbeiten (‚grün‘ als Farbe, in der das Wort *rot* geschrieben ist). Dieser Test wird in Form eines *Speed-Tests* durchgeführt.

Die kurz beschriebenen Tests wurden hinsichtlich ihrer Ökonomie ausgewählt mit dem Ziel, eine kognitive Beeinträchtigung im Bereich der exekutiven Funktionen auszuschließen.

Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte per Aushang und direkter Ansprache.

Screening

Als erstes Auswahlverfahren wurde ein Telefoninterview durchgeführt. In diesem Interview wurden Fragen zu aktuellen und vergangenen körperlichen und psychischen Erkrankungen gestellt, sowie eine kurze Wortflüssigkeitsaufgabe durchgeführt (RWT, Untertest Tiere; Aschenbrenner et al., 2000). Das Screening diente der Überprüfung der Ausschlusskriterien und der Aufklärung der potenziellen Versuchsperson. Erfüllte der Proband die Einschlusskriterien und traf kein Ausschlusskriterium auf ihn zu, wurde ein Termin für die Voruntersuchung vereinbart.

Voruntersuchung

Während der Voruntersuchung wurden die Probanden ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt. Nach eingeholter Einverständniserklärung wurden kurze neuropsychologische Tests durchgeführt, um die frontale Funktionsfähigkeit der Versuchsperson einzuschätzen (s. Kap. 2.2.2 Methode – Neuropsychologische Tests). Danach wurde die RMT für die bevorstehende rTMS mit Hilfe eines *Amplaid* EMG (Micromed Medizinelektronik, Deutschland) bestimmt. Hierfür wurden MEPs des Musculus abductor pollicis brevis aufgezeichnet. Die RMT wurde definiert als die Intensität, die mindestens 5 von 10 MEPs der Größenordnung $\geq 50 \mu\text{V}$ (*peak-to-peak*) auslösen konnte. Zusätzlich wurde ein EEG von den Probanden abgeleitet, um zu überprüfen, ob der Proband in der Lage war, ein artefaktarmes EEG zu produzieren. Bei nicht eindeutig festlegbarer Motorschwelle, artefaktreichem EEG oder unterdurchschnittlichen neuropsychologischen Leistungen wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

Design

Zwei aktive 1 Hz-rTMS-Protokolle und eine Plazebobedingung wurden an einem Tag an drei verschiedenen Stimulationsorten angewendet. Die Reihenfolge der Stimulationen wurde randomisiert und ausbalanciert. Es handelte sich folglich um ein Messwiederholungsdesign mit drei Abstufungen (Abb. 2.8).

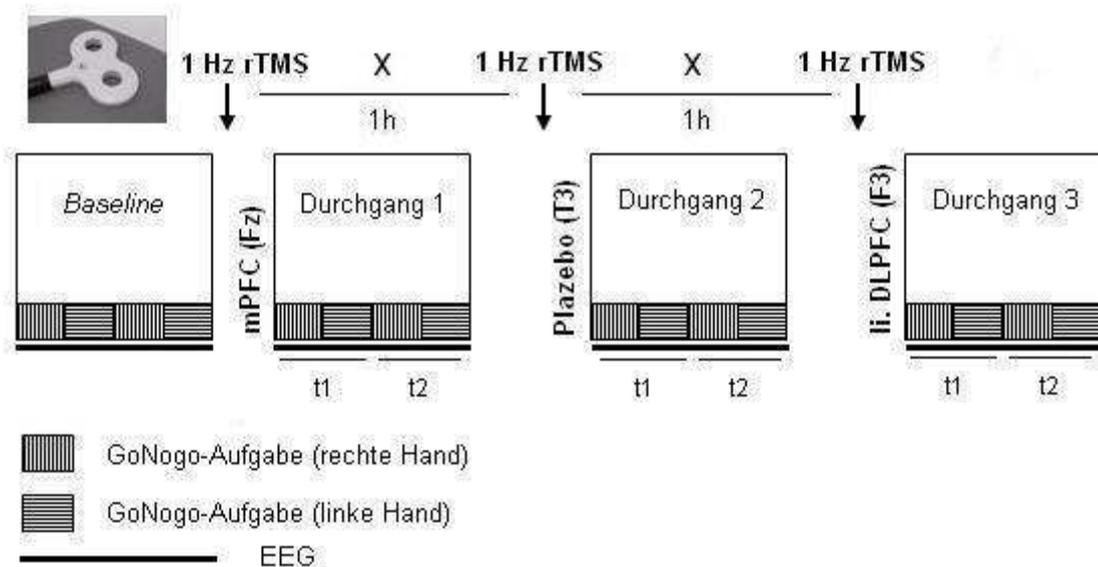


Abb. 2.8: Design von Experiment 1

Durchführung des Experiments

Die rTMS wurde 10 min lang mit einer Frequenz von 1 Hz (600 Impulse, 120% RMT) durchgeführt. Zwischen den einzelnen Stimulationen war eine ‚wash-out‘-Periode von genau 50 min. Direkt nach der Stimulation wurde die GoNogo-Aufgabe durchgeführt, die insgesamt ca. 30 min dauerte. Danach erhielt der Proband ca. 6-10 min Zeit zum Ausruhen. Anschließend wurden die Widerstände der Elektroden erneut kontrolliert und eventuell korrigiert, dass sie erneut unter 5k Ω lagen. Das Experiment dauerte mit Aufsetzen der EEG-Kappe, Baseline-Messung vor der ersten Stimulation und anschließendem Gespräch fünf Stunden.

Stimulationsorte

Als Stimulationsorte wurden EEG-Positionen nach dem 10/20 System gewählt, da sich mit dieser Strategie die TMS-Spule standardisiert relativ genau positionieren ließ (Herwig et al., 2003) und die individuelle Kopfgröße berücksichtigt werden konnte.

Als Verumbedingung wurden die Elektrodenpositionen Fz für den mPFC und F3 für den linken DLPFC ausgesucht. Als Plazebobedingung wurde T3 als Applikationsort bestimmt.

Auf den ersten Blick lag die Wahl von Cz als Stimulationsort näher, da sich hier der größte N2-Amplitudenunterschied zwischen Go- und Nogo-Bedingung zeigte (s. Kap. 2.1.3 Ergebnisse – N2-Amplituden). Auf der anderen Seite wurde mittels sLORETA die Aktivität des ACC (BA 24) weiter anterior als Cz beim Vergleich der Nogo- mit der -Go-Bedingung signifikant (s. Abb. 2.4). Aus diesem Grund wurde die frontalste mediale Elektrode - also Fz - der Stimulationsort (mPFC), um gezielt die N2-Amplitude zu modellieren.

Die F3-Position liegt direkt über dem linken DLPFC (Herwig et al., 2003) und wurde daher als zweiter aktiver Stimulationsort gewählt. Es wurde angenommen, dass auf Grund der Aufgabenanalyse die rTMS hier keinen direkten Einfluss auf die EKPs der beschriebenen GoNogo-Aufgabe haben dürfte. Da bei rTMS-Stimulationen jedoch in der Vergangenheit indirekte Effekte beobachtet worden waren (s. Kap. 1.1.3 Wirkungsweise und Begrifflichkeiten – Lokale vs. transsynaptische Effekte) und der linke DLPFC in der Depressionsbehandlung bis heute der wichtigste Stimulationsort ist, – v. a. weil er direkte Verknüpfungen zum limbischen System und ACC hat (Paus et al., 2001) – wurde er in diesem Experiment integriert.

Als Plazebobedingung wurde die T3-Position ausgesucht. Diese Position liegt direkt über dem linken auditorischen Kortex und sollte daher funktionell bei der Bearbeitung einer visuellen Aufgabe keine Rolle spielen. Die Spule wurde während der Stimulation um 45° gekippt, um einen potentiellen Stimulationseffekt der Plazebo-rTMS (1 Hz, 120% RMT) zu reduzieren.

Statistische Auswertung

Die Bearbeitung des Roh-EEGs erfolgte wie in der Aufgabenentwicklung beschrieben. In einem letzten Schritt wurden die *Peaks* der N2 und P3 semiautomatisch über Fz und Cz bestimmt. Ein *Peak* der N2 wurde als das negativste lokale Maximum im Zeitfenster zwischen 200-330 ms und ein *Peak* der P3 als das positivste lokale Maximum im Zeitfenster von 280-470 ms definiert. Schließlich wurden die Daten exportiert und mit SPSS (München, Deutschland) weiteranalysiert.

Als abhängige Variable wurden die Amplituden und Latenzen der N2 und P3 sowie Reaktionszeiten und Fehler ausgewertet. Für die Auswertung der EKPs wurde die Aufgabe (analog zur Aufgabenentwicklung) in zwei Hälften geteilt. Die Auswertung erfolgte mit einer

dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen, getrennt für die Stimulationsorte ‚mPFC‘ und ‚DLPFC‘ mit den Faktoren ‚Stimulation‘ (Plazebo, mPFC bzw. Plazebo, linker DLPFC), ‚Elektroden‘ (Cz, Fz) und ‚Bedingung‘ (Go, Nogo).

Ein Datensatz (mPFC) ging auf Grund zahlreicher Blinkartefakte verloren, so dass diese Varianzanalyse mit 17 Probanden durchgeführt wurde. Für alle signifikanten *Peak*-Unterschiede, die abhängig vom Stimulationsort waren, wurde eine Lokalisationsanalyse mit Hilfe von sLORETA durchgeführt, für welche die tatsächlichen Spannbreiten der N2 (200-328 ms, TF 75-107 in sLORETA) und der P3 (288-464 ms, TF 97-141 in sLORETA) verwendet wurden.

Die Verhaltensdaten (Reaktionszeiten, ‚*false alarms*‘ und Auslassungen) wurden mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren ‚Zeit‘ (t1, t2) und ‚Stimulation‘ (Plazebo, linker DLPFC, mPFC) mit Messwiederholungen auf beiden Faktoren analysiert. Verhaltensdaten, die einen Boden- oder Deckeneffekt zeigten, wurden mit Hilfe des Friedman Tests (mehr als zwei Stichproben) oder des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (2 Stichproben z. B. beim Vergleich von t1 und t2) berechnet.

Bei signifikanten Ergebnissen in den Varianzanalysen wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten der Verhaltensdaten (Reaktionszeit, Auslassungen und ‚*false alarms*‘) mit den entsprechenden EEG-Parametern (Nogo und Go; N2 und P3; Cz und Fz) ermittelt. Bei einem Decken- oder Bodeneffekt der Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman aufgeführt. Beim Vergleich der *Baseline* mit der Plazebobedingung wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren ‚Bedingung‘ (Go, Nogo), ‚Elektroden‘ (Fz, Cz) und der ‚Kontrolle‘ (Plazebo, *Baseline*) durchgeführt.

Eine signifikanter Effekt wurde bei $p < 0.05$ und ein Trend bei $p < 0.1$ berichtet. Wurde die Sphäritätsannahme bei Varianzanalysen verletzt, wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert und der entsprechende p-Wert angegeben.

2.2.3 Ergebnisse für die Stimulationsorte (linker DLPFC, mPFC, Plazebo)

Die deskriptiven Daten der statistischen Analyse sind in Tabelle 2.2, 2.4, 2.5 und 2.7, die *Grand Averages* in den Abbildungen 2.9, 2.10, 2.11 und 2.12 dargestellt.

N2-Amplituden

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt im ersten Zeitfenster (t1) für den Faktor ‚Elektroden‘ (linker DLPFC: $F [1] = 14.43$, $p < 0.01$; mPFC: $F [1] = 19.28$, $p < 0.01$) und den

Faktor ‚Bedingung‘ (linker DLPFC: $F [1] = 15.64$, $p < 0.01$; mPFC: $F [1] = 18.50$, $p < 0.01$) in Richtung größerer N2-Amplituden für die Fz- im Vergleich zur Cz-Elektrode und für die Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung. Der Interaktionseffekt zwischen ‚Elektroden‘ und ‚Bedingung‘ (linker DLPFC: $F [1] = 13.48$, $p < 0.01$; mPFC: $F [1] = 12.23$, $p < 0.01$) wurde signifikant in Richtung einer größeren Amplitudenverkleinerung zwischen Nogo- und Go-Bedingung für die Cz- im Gegensatz zur Fz-Elektrode (ordinale Interaktion). Die Interaktion zwischen ‚Stimulation‘ und ‚Elektroden‘ wurde signifikant für die Stimulation des linken DLPFC ($F [1] = 8.19$, $p = 0.01$, s. Tab. 2.3, grau unterlegt), in Richtung einer N2-Amplitudenabnahme bei Cz im Vergleich zu Fz nach Stimulation des linken DLPFC (s. Tab. 2.2, grau unterlegt), was sich auch in den *Grand Averages* der EEGs zeigen ließ (Abb. 2.9).

Tab. 2.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2-Amplitude (μV)

	Plazebo (N = 18)		mPFC (N = 17)		DLPFC (N = 18)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
Nogo (t1)	-3.17 \pm 3.40	-3.95 \pm 2.42	-2.80 \pm 4.00	-4.19 \pm 2.58	-2.78 \pm 3.66	-4.20 \pm 2.75
Nogo (t2)	-2.28 \pm 3.27	-3.50 \pm 2.32	-2.75 \pm 3.65	-3.80 \pm 2.53	-2.57 \pm 3.52	-3.73 \pm 2.97
Go (t1)	-0.59 \pm 1.74	-3.50 \pm 1.86	-0.24 \pm 2.56	-3.71 \pm 2.19	-0.15 \pm 2.39	-3.70 \pm 1.99
Go (t2)	-0.24 \pm 2.11	-3.15 \pm 2.30	0.16 \pm 2.26	-3.11 \pm 2.15	-0.15 \pm 2.10	-3.09 \pm 2.34

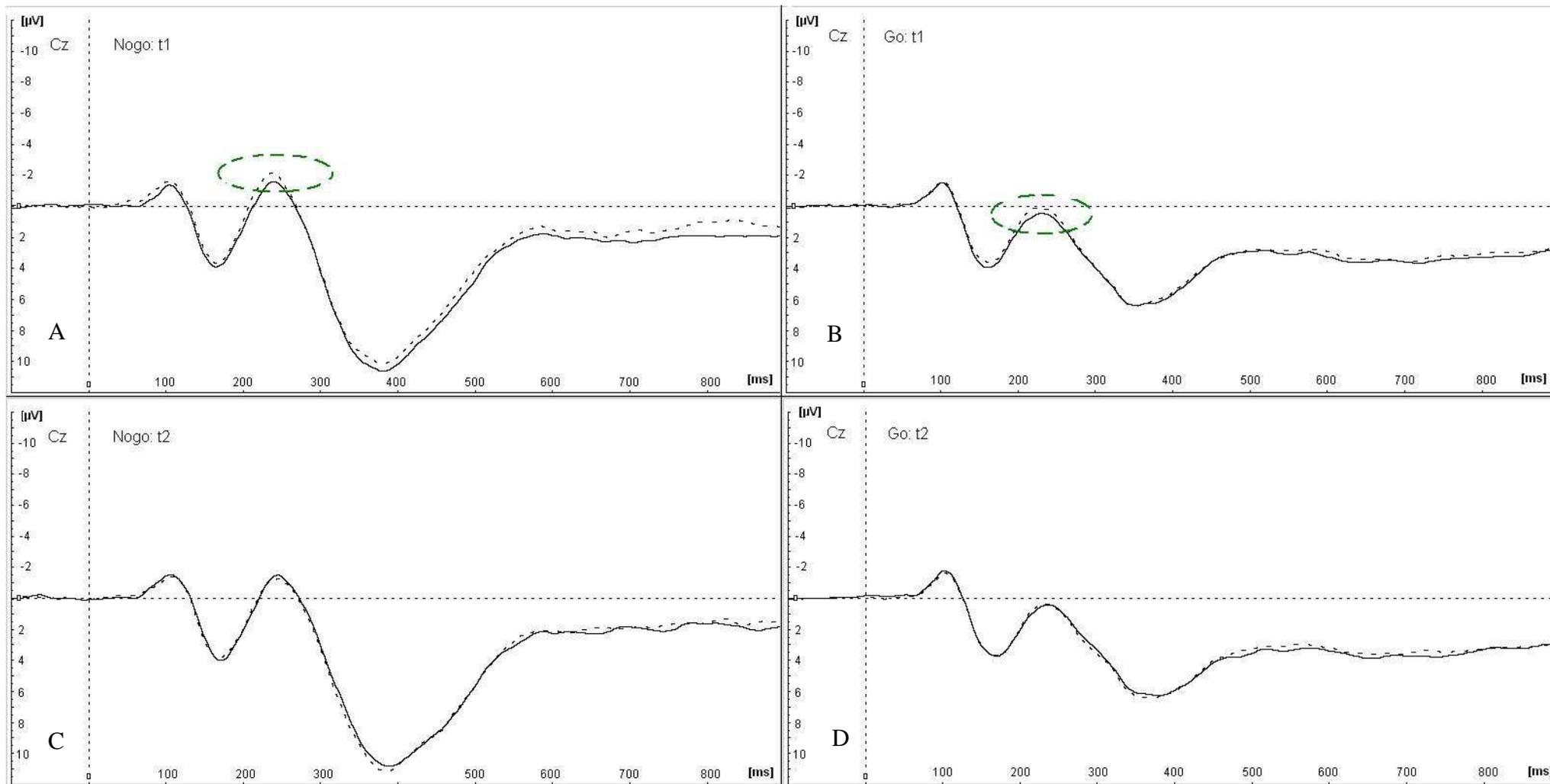


Abb. 2.9: Grand Averages (μV) für die Stimulation des linken DLPFC (durchgezogene Linie) und Plazebobedingung (gestrichelte Linie). Dargestellt sind unmittelbare (t1: A, B) sowie verzögerte Messungen (t2: C, D) der Nogo- (A, C) und Go-Bedingung (B, D) für die Cz-Elektrode. Einkreist ist der N2-Amplitudenunterschied.

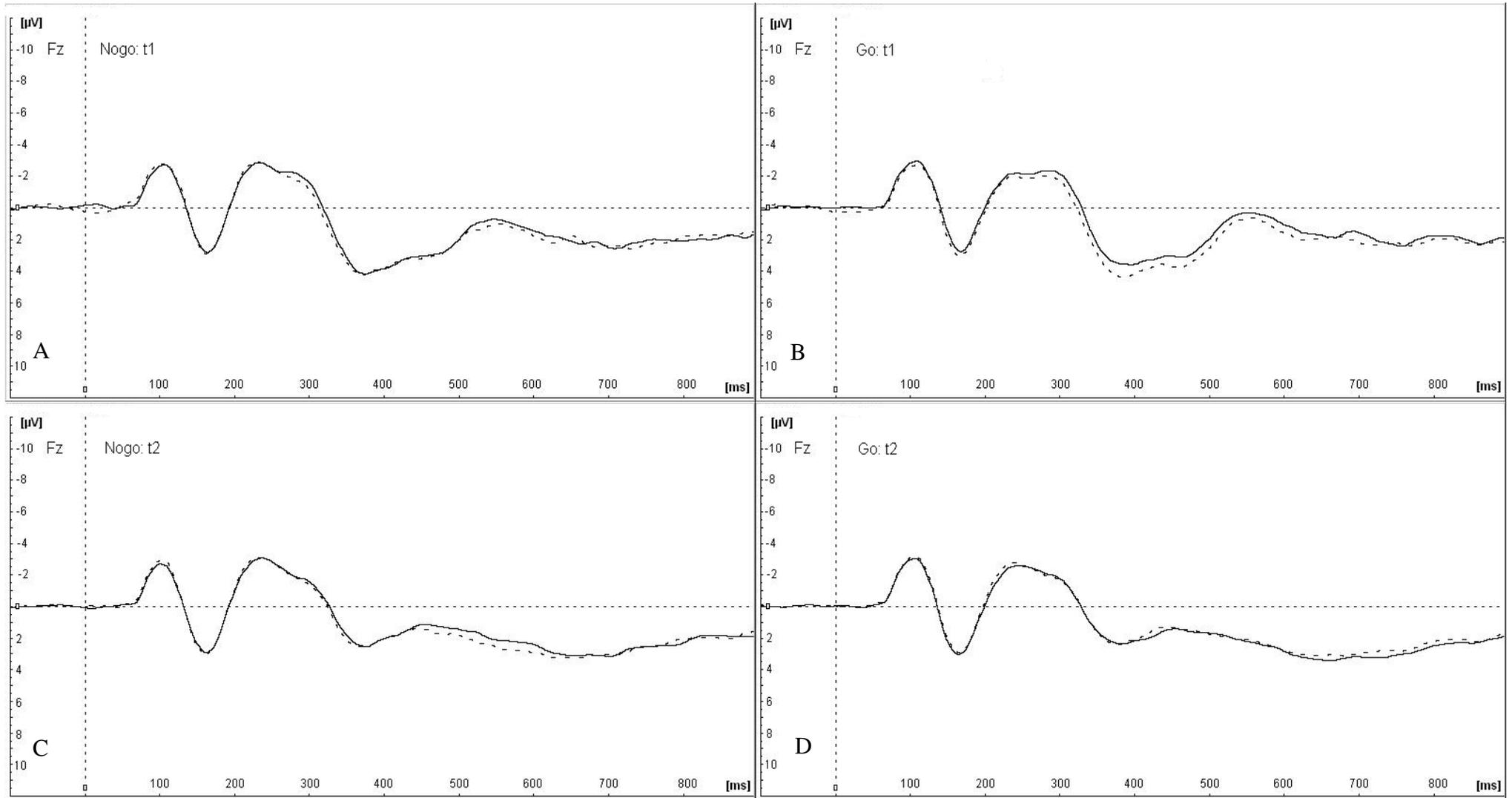


Abb. 2.10: *Grand Averages* (μV) für die Stimulation des linken DLPFC (durchgezogene Linie) und Plazebobedingung (gestrichelte Linie). Dargestellt sind unmittelbare (t1: A, B) sowie verzögerte Messungen (t2: C, D) der Nogo- (A, C) und Go-Bedingung (B, D) für die Fz-Elektrode.

Im zweiten Zeitfenster (t2) verschwand der Interaktionseffekt zwischen ‚Stimulation‘ und ‚Elektroden‘ für die Stimulation des linken DLPFC ($F [1] = 0.001$, $p = 0.98$, s. Tab. 2.3, grau unterlegt). Die übrigen oben beschriebenen Effekte blieben im zweiten Zeitfenster für den linken DLPFC (‚Bedingung‘: $F [1] = 12.75$, $p < 0.01$; ‚Elektroden‘: $F [1] = 13.14$, $p < 0.01$; ‚Bedingung x Elektroden‘: $F [1] = 12.83$, $p < 0.01$) und mPFC (‚Bedingung‘: $F [1] = 12.20$, $p < 0.01$; ‚Elektroden‘: $F [1] = 13.22$, $p < 0.01$; ‚Bedingung x Elektroden‘: $F [1] = 8.06$, $p = 0.01$) bestehen (Tab. 2.3).

Tab. 2.3: Varianzanalysen der N2-Amplitude mit den Faktoren ‚Elektroden‘ (Fz, Cz), ‚Bedingung‘ (Nogo, Go) und Stimulationsort (linker DLPFC, Plazebo), $N = 18$, $df = 1$.

Zeit	Faktor	F	p
t1	Elektroden	14.43	< .01
	Bedingung	15.64	< .01
	Stimulationsort	0.12	.74
	Stimulationsort x Bedingung	0.04	.84
	Stimulationsort x Elektroden	8.19	.01
	Bedingung x Elektroden	13.48	< .01
	Bedingung x Elektroden x Stimulationsort	0.001	.98
t2	Elektroden	13.14	< .01
	Bedingung	12.75	< .01
	Stimulationsort	0.18	.67
	Stimulationsort x Bedingung	1.88	.19
	Stimulationsort x Elektroden	0.001	.98
	Bedingung x Elektroden	12.83	< .01
	Bedingung x Elektroden x Stimulationsort	0.002	.97

Die Lokalisationsanalyse mittels sLORETA wurde nicht signifikant ($p > 0.51$). Es zeigte sich im Sagittalschnitt im Vergleich zu Plazebo deskriptiv eine Minderung der Aktivität in frontalen Arealen im Gegensatz zu weiter posterior gelegenen Hirnabschnitten.

N2-Latenzen

Im ersten Zeitfenster (t1) ließ sich ein Haupteffekt für die ‚Bedingung‘ in Richtung längerer Latenzen für ‚Nogo‘ im Vergleich zu ‚Go‘ feststellen (linker DLPFC: $F [1] = 8.87$, $p = 0.01$; mPFC: $F [1] = 8.41$, $p = 0.01$). Es fand sich außerdem ein Trend in Richtung längerer Latenzen (mPFC) unter der Fz- im Gegensatz zur Cz-Elektrode ($F [1] = 3.82$,

$p = 0.07$). Im zweiten Zeitfenster (t2) zeigten sich Elektrodeneffekte (linker DLPFC: $F [1] = 12.80$, $p < 0.01$; mPFC: $F [1] = 8.26$, $p = 0.01$) in die gleiche Richtung wie sie in der Aufgabenentwicklung beschrieben wurden (länger für Fz, s. Tab. 2.4). Für den Faktor ‚Bedingung‘ konnte ein Trend (linker DLPFC) festgestellt werden ($F [1] = 3.22$, $p = 0.08$) in Richtung längerer Latenzen in der Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung (s. Tab. 2.4). In beiden Zeitfenstern wurde weder der Faktor ‚Stimulation‘ noch eine Interaktion mit dem Faktor ‚Stimulation‘ signifikant, d. h. es konnte kein Stimulationseffekt für die N2-Latenzen gefunden werden.

Tab. 2.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2-Latenz (ms)

	Plazebo (N = 18)		mPFC (N = 17)		DLPFC (N = 18)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
Nogo (t1)	244.22 ± 21.50	254.89 ± 29.93	245.65 ± 18.17	245.41 ± 23.75	242.22 ± 19.80	248.22 ± 30.91
Nogo (t2)	246.00 ± 24.17	260.22 ± 36.47	248.47 ± 22.71	256.47 ± 36.52	246.44 ± 19.75	257.56 ± 36.02
Go (t1)	234.00 ± 23.41	241.78 ± 23.73	234.59 ± 24.12	238.82 ± 21.58	232.89 ± 21.28	235.33 ± 13.11
Go (t2)	236.22 ± 24.68	249.11 ± 25.99	240.94 ± 23.77	253.88 ± 25.81	236.44 ± 19.54	256.00 ± 29.07

P3-Amplituden

Im ersten Zeitfenster (t1) wurden die beiden Haupteffekte ‚Bedingung‘ (linker DLPFC: $F [1] = 66.50$, $p < 0.01$; mPFC: $F [1] = 66.09$, $p < 0.01$) und ‚Elektroden‘ (linker DLPFC: $F [1] = 28.99$, $p < 0.01$; mPFC: $F [1] = 30.19$, $p < 0.01$) signifikant in Richtung größerer P3-Amplituden für die Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung, sowie für die Cz- im Vergleich zur Fz-Elektrode. Es ließ sich ein signifikanter Interaktionseffekt ‚Elektroden x Bedingung‘ (linker DLPFC: $F [1] = 8.81$, $p = 0.01$; mPFC: $F [1] = 5.70$, $p = 0.03$) feststellen mit größerem Amplitudenunterschied zwischen der Nogo- und Go- Bedingung für die Cz- im Gegensatz zur Fz-Elektrode. Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen ‚Stimulation‘ und ‚Elektroden‘ ($F [1] = 4.76$, $p = 0.04$, s. Tab. 2.6, grau unterlegt) für die Stimulation des mPFC, der auf einer Vergrößerung der P3-Amplitude unter der Cz- im Vergleich zur Fz-Elektrode beruhte (s. Tab. 2.5) und auch in den *Grand Averages* des EEGs zu sehen war (Abb. 2.11).

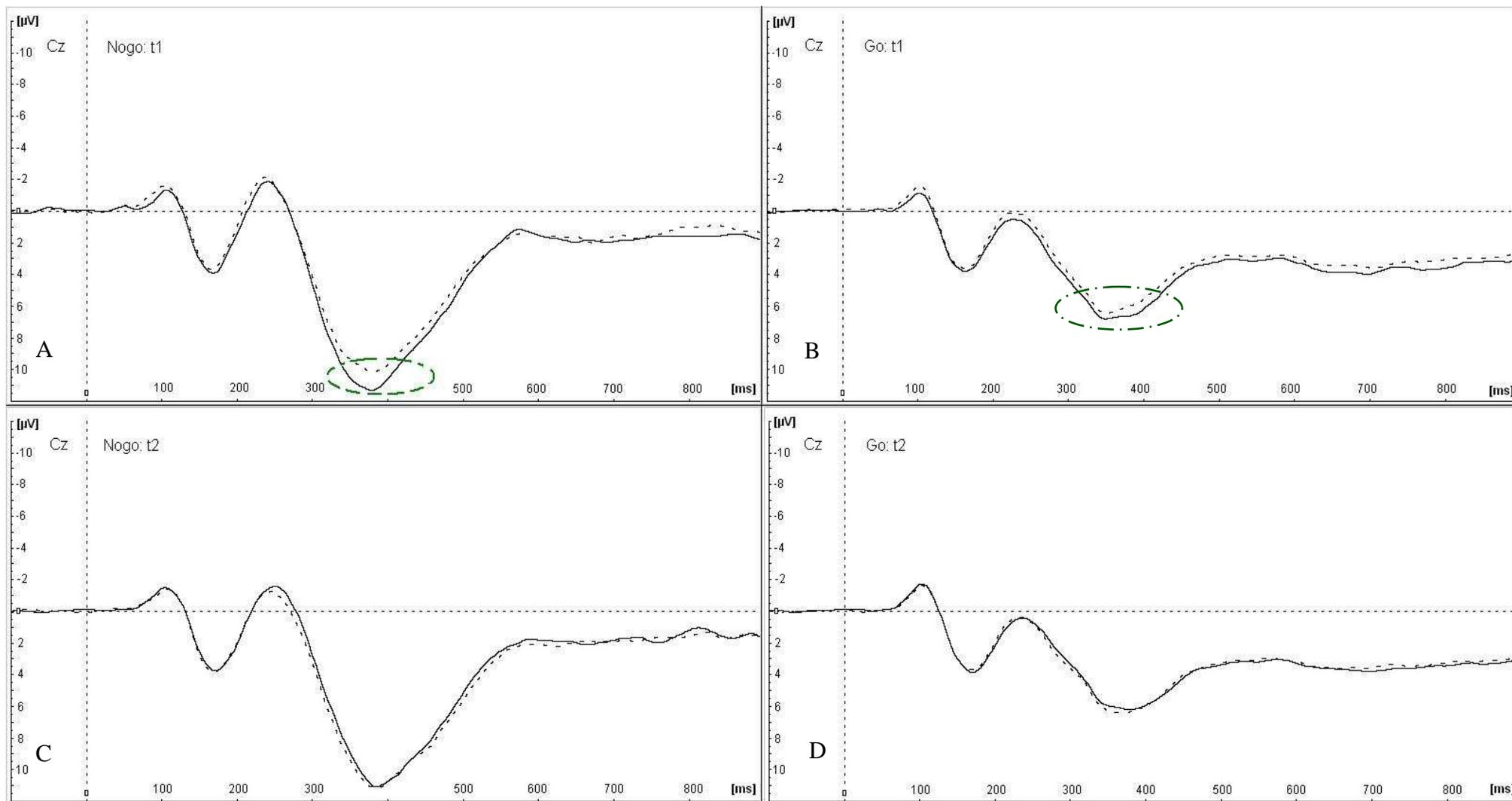


Abb. 2.11: *Grand Averages* (μV) für die Stimulation des mPFC (durchgezogene Linie) und Plazebobedingung (gestrichelte Linie). Dargestellt sind unmittelbare (t1: A, B) sowie verzögerte Messungen (t2: C, D) der Nogo- (A, C) und Go-Bedingung (B, D) für die Cz-Elektrode. Eingezeichnet ist der P3-Amplitudenunterschied.

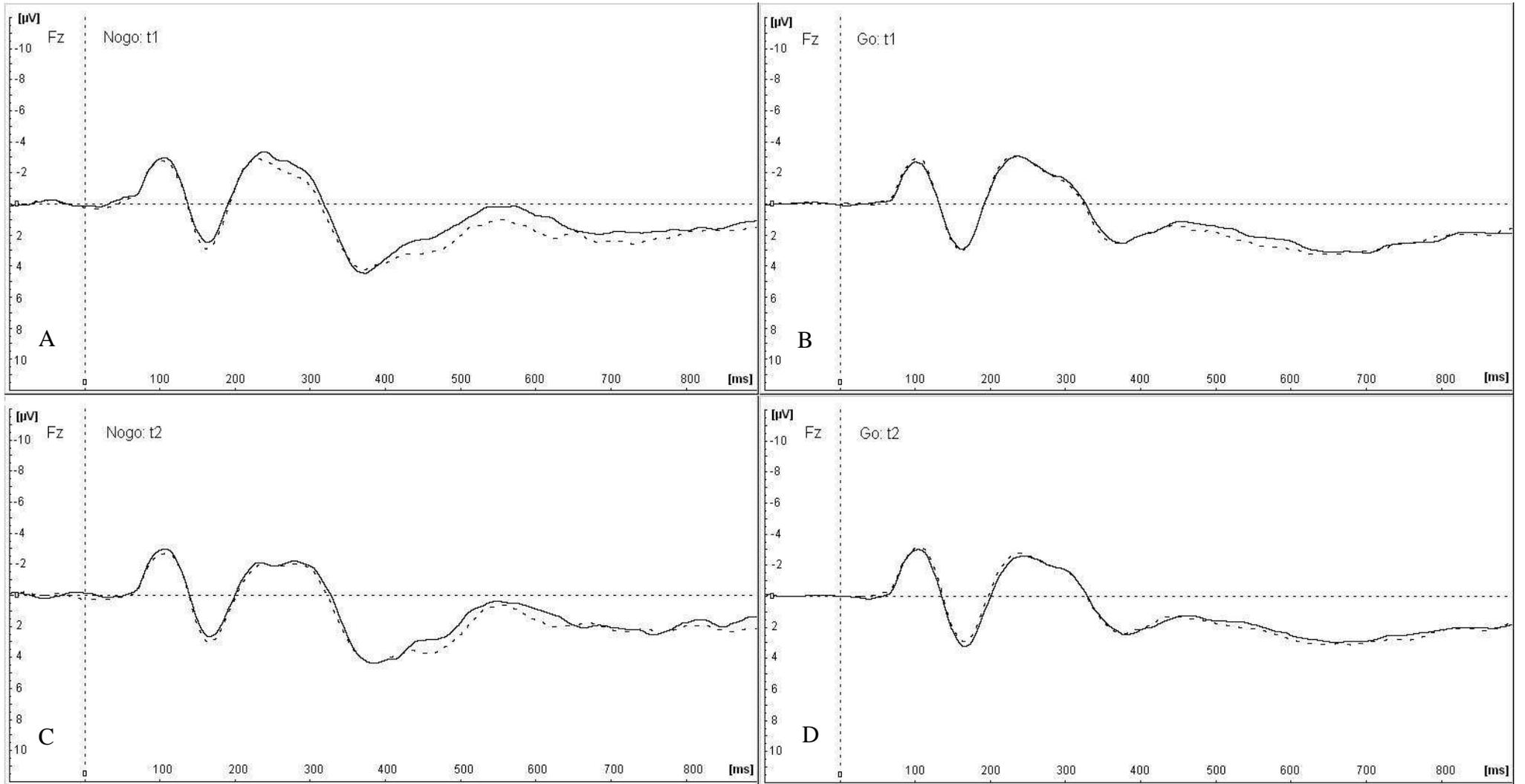


Abb. 2.12: *Grand Averages* (μV) für die Stimulation des mPFC (durchgezogene Linie) und Plazebobedingung (gestrichelte Linie). Dargestellt sind unmittelbare (t1: A, B) sowie die verzögerte Messungen (t2: C, D) der Nogo- (A, C) und Go-Bedingung (B, D) für die Fz-Elektrode.

Tab. 2.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der P3-Amplitude (μV)

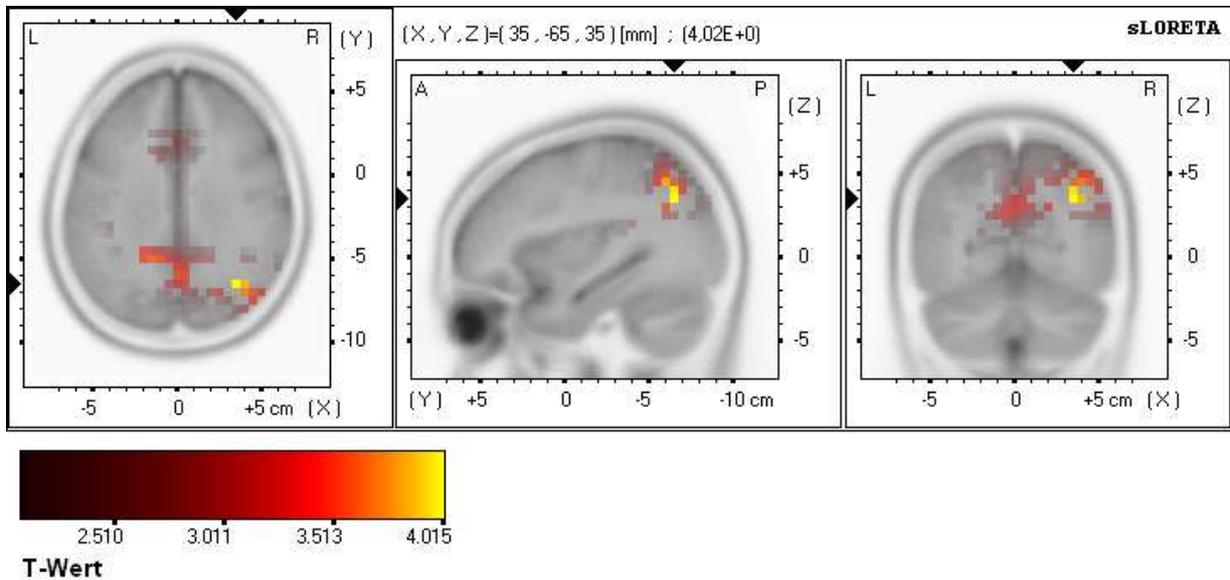
	Plazebo (N = 18)		mPFC (N = 17)		DLPFC (N = 18)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
Nogo (t1)	11.29 \pm 4.80	5.80 \pm 2.50	11.97 \pm 5.18	5.48 \pm 3.11	11.75 \pm 5.15	5.38 \pm 2.60
Nogo (t2)	11.77 \pm 4.35	5.50 \pm 2.90	11.85 \pm 5.18	5.62 \pm 2.60	11.75 \pm 4.59	5.28 \pm 2.67
Go (t1)	6.94 \pm 2.90	3.23 \pm 1.41	7.44 \pm 3.83	3.04 \pm 1.39	7.10 \pm 3.54	3.19 \pm 1.22
Go (t2)	7.07 \pm 2.62	3.12 \pm 1.85	7.12 \pm 3.08	3.17 \pm 1.45	7.01 \pm 3.03	3.15 \pm 1.20

Im zweiten Zeitfenster (t2) war der Interaktionseffekt zwischen ‚Stimulation‘ und ‚Elektroden‘ für den mPFC nicht mehr nachweisbar ($F [1] = 0.28$, $p = 0.60$, s. Tab.2.6, grau unterlegt). Die beiden Haupteffekte und der Interaktionseffekt zwischen ‚Bedingung‘ und ‚Elektroden‘ blieben für den linken DLPFC (‚Elektroden‘: $F [1] = 35.27$, $p < 0.01$; ‚Bedingung‘: $F [1] = 52.00$, $p < 0.01$; ‚Bedingung x Elektroden‘: $F [1] = 9.45$, $p = 0.01$) und den mPFC (‚Elektroden‘: $F [1] = 29.97$, $p < 0.01$; ‚Bedingung‘: $F [1] = 70.19$, $p < 0.01$ und ‚Bedingung x Elektroden‘: $F [1] = 7.14$, $p = 0.02$) bestehen (Tab. 2.6).

Tab. 2.6: Varianzanalysen der P3-Amplitude mit den Faktoren ‚Elektroden‘ (Fz, Cz), Bedingung (Nogo, Go) und Stimulationsort (mPFC, Plazebo), N = 17, df = 1.

Zeit	Faktor	F	p
t1	Elektroden	30.19	< .01
	Bedingung	66.09	< .01
	Stimulationsort	0.60	.45
	Stimulationsort x Bedingung	0.00	.99
	Stimulationsort x Elektroden	4.76	.04
	Bedingung x Elektroden	5.70	.03
	Bedingung x Elektroden x Stimulationsort	1.45	.25
t2	Elektroden	29.97	< .01
	Bedingung	70.19	< .01
	Stimulationsort	0.00	.96
	Stimulationsort x Bedingung	1.21	.28
	Stimulationsort x Elektroden	0.28	.60
	Bedingung x Elektroden	7.14	.02
	Bedingung x Elektroden x Stimulationsort	0.40	.54

Die Lokalisationsanalyse mittels sLORETA ergab eine signifikante Zunahme der Aktivität ($p < 0.01$) im Parietallappen unmittelbar nach Stimulation des mPFC (Abb. 2.13). Konkret war diese Aktivität im rechten angularen Gyrus (BA 39, $p < 0.01$) und Precuneus



(BA 7, $p < 0.05$) erhöht.

Abb. 2.13: Vergleich der Stimulation des mPFC mit der Plazebobedingung. Dargestellt ist in drei Hirnschnitten die maximale Aktivitätszunahme im rechten angularen Gyrus (MNI: 35,-65, 35; BA 39, $t = 4.01$, $p < 0.01$; $t = 3.56$, $p < 0.05$; $t = 3.34$, $p < 0.1$).

P3-Latenzen

Im ersten Zeitfenster (t_1) war ein Trend für den Faktor ‚Elektroden‘ (linker DLPFC) nachweisbar ($F [1] = 3.17$, $p = 0.09$) mit längeren Latenzen unter der Fz- im Vergleich zur Cz-Elektrode (s. Tab. 2.7). Im zweiten Zeitfenster (t_2) wurde der Faktor ‚Bedingung‘ (mPFC) mit längeren Latenzen für die Nogo- im Gegensatz zur Go-Bedingung signifikant ($F [1] = 6.41$, $p = 0.02$). In keinem Zeitfenster wurde der Haupteffekt ‚Stimulation‘ noch ein Interaktionseffekt mit dem Faktor ‚Stimulation‘ signifikant, d. h. es fanden sich keine Stimulationseffekte für die P3-Latenzen.

Tab. 2.7: Mittelwerte und Standardabweichungen der P3-Latenz (ms)

	Plazebo (N = 18)		mPFC (N = 17)		DLPFC (N = 18)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
Nogo (t1)	372.44 ± 35.06	383.33 ± 31.89	368.24 ± 31.22	375.53 ± 22.80	370.67 ± 33.63	376.00 ± 23.00
Nogo (t2)	390.00 ± 22.89	383.78 ± 33.31	392.00 ± 30.72	396.71 ± 32.78	386.89 ± 29.00	394.00 ± 34.20
Go (t1)	369.56 ± 28.91	379.56 ± 27.44	366.82 ± 22.26	379.29 ± 26.69	366.00 ± 27.17	375.78 ± 21.28
Go (t2)	377.33 ± 29.27	382.22 ± 27.34	380.00 ± 31.62	383.53 ± 31.27	379.78 ± 30.04	387.78 ± 29.00

Verhaltensdaten

Die zweifaktorielle Varianzanalyse für die Reaktionszeiten erbrachte einen signifikanten Zeitfaktor ($F [1] = 7.16$, $p = 0.02$, s. Tab. 2.8, grau unterlegt) in Richtung längerer Reaktionszeiten unabhängig vom Stimulationsort. Es ergab sich weder ein Effekt für den Faktor ‚Stimulation‘ noch ein Interaktionseffekt mit dem Faktor ‚Stimulation‘, d. h. es konnte kein Einfluss der rTMS auf die Reaktionszeiten gefunden werden.

Tab. 2.8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Verhaltensdaten für die Experimentalbedingungen (DLPFC, mPFC, Plazebo) im ersten (t1) und zweiten Zeitfenster (t2).

	DLPFC	mPFC	Plazebo	p-Wert	Baseline
Reaktionszeiten (ms; t1)	307.72 ± 47.43	301.97 ± 34.23	304.99 ± 36.77	0.4 ¹	304.13 ± 48.17
Reaktionszeiten (ms; t2)	316.30 ± 46.97	313.23 ± 40.13	307.02 ± 29.80		309.65 ± 69.19
p-Wert	0.02** ¹				0.45 ³
false alarms (Anzahl; t1)	33.61 ± 23.41	32.94 ± 26.65	33.83 ± 23.36	0.48 ²	40.50 ± 36.06
false alarms (Anzahl; t2)	33.83 ± 23.86	34.72 ± 23.91	33.39 ± 21.80	0.83 ²	40.83 ± 35.85
p-Wert	0.79 ³	0.46 ³	0.69 ³		0.52 ³
Auslassungen (Anzahl; t1)	1.06 ± 1.51	1.06 ± 2.18	1.17 ± 1.54	0.52 ²	1.61 ± 2.25
Auslassungen (Anzahl; t2)	3.17 ± 5.15	1.11 ± 2.03	1.17 ± 2.31	0.28 ²	1.06 ± 2.01
p-Wert	0.05+ ³	0.95 ³	0.92 ³		0.21 ³

* $p < 0.05$, + $p < 0.1$, ¹ zweifaktorielle Varianzanalyse, ² Friedman-Test, ³ Wilcoxon-Test

Für die Fehler ergab sich kein Effekt des Faktors ‚Stimulation‘ weder im ersten (t1) noch im zweiten (t2) Zeitfenster. Es zeigte sich ein Trend in Richtung mehr Auslassungen in der Stimulationsbedingung ‚linker DLPFC‘ im zweiten Zeitfenster im Vergleich zum ersten ($p = 0.052$, $Z = -1.94$).

Korrelationen zwischen EEG-Parametern und Verhaltensdaten

Es traten signifikante Korrelationen zwischen den Reaktionszeiten und den N2-Amplituden der Go-Bedingung unter Fz in allen Experimentalbedingungen (mPFC: $r = .50$, $p = 0.04$ zu t1, $r = .51$, $p = 0.04$ zu t2; Plazebo: $r = .63$, $p = 0.01$ zu t1; $r = .50$, $p = 0.04$ zu t2) mit Ausnahme des ersten Zeitfensters (t1) nach Stimulation des linken DLPFC ($r = .39$; $p = .11$) auf. Zeitverzögert (t2) wurde die Korrelation zwischen Reaktionszeit und N2-Amplitude nach Stimulation des linken DLPFC der Go-Bedingung unter Fz erneut signifikant ($r = .62$; $p = 0.006$). Zusätzlich konnte eine positive Korrelation der N2-Amplitude mit den Reaktionszeiten im zweiten Zeitfenster (t2) nach Stimulation des mPFC bei Fz in der Nogo-Bedingung festgestellt werden ($r = .49$; $p = 0.04$). Ferner konnte eine negative Korrelation zwischen ‚false alarms‘ und der N2-Amplitude der Go-Bedingung bei Fz im zweiten Zeitfenster (t2) der Plazebostimulation ($r = -.60$, $p = 0.009$) gefunden werden.

Die P3-Amplitude zeigte im ersten Zeitfenster (t1) der Plazebostimulation eine negative Korrelation mit der mittleren Reaktionszeit für die Go-Bedingung unter Cz ($r = -.47$, $p = 0.048$). Eine negative Korrelation ließ sich ebenfalls zu t1 der Plazebobedingung für ‚false alarms‘ mit der P3-Amplitude der Nogo-Bedingung unter der Fz-Elektrode feststellen ($r = -.51$, $p = 0.03$). Zusammenhänge mit Auslassungen konnten im ersten Zeitfenster (t1) der Plazebobedingung unter der Fz-Elektrode in der Go-Bedingung beobachtet werden ($r = .48$, $p = 0.04$).

Die Reaktionszeiten korrelierten negativ mit der Anzahl der Fehler der Nogo-Bedingung (‚false alarms‘) im ersten Zeitfenster zwischen $r = -.47$ bis $r = -.50$ (Plazebo: $r = -.50$, $p = 0.04$; mPFC = $-.47$, $p = 0.05$; DLPFC: $r = -.47$, $p = .047$). Im zweiten Zeitfenster sanken die Korrelationskoeffizienten auf $r = -.34$ bis $r = -.41$ (Plazebo: $r = -.41$, $p = 0.09$; mPFC = $-.40$, $p = 0.098$; DLPFC: $r = -.34$, $p = 0.16$). Für die Anzahl der Auslassungen fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit den Reaktionszeiten. Positive Korrelationen zwischen ‚false alarms‘ und Auslassungen zeigten sich nach Stimulation des linken DLPFC ($r = .57$, $p = 0.15$ für t1, $r = .76$, $p = 0.00$ für t2) und unmittelbar nach Stimulation des mPFC ($r = .49$, $p = 0.04$ für t1).

2.2.4 Ergebnisse für die Kontrollbedingungen (Plazebo, *Baseline*)

Die deskriptiven Daten der statistischen Analyse sind in Tab. 2.9 und 2.10 dargestellt. In der folgenden Analyse wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren ‚Bedingung‘ (Nogo, Go), ‚Elektroden‘ (Fz, Cz) und ‚Kontrolle‘ (Plazebo, *Baseline*) berechnet.

N2-Amplituden

Die Haupteffekte ‚Bedingung‘ und ‚Elektroden‘ wurden in Richtung größerer Amplituden für Nogo ($F [1] = 19.51, p < 0.01$) und in Richtung größerer Amplituden für die Fz-Elektrode signifikant ($F [1] = 10.21, p < 0.01$). Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der ‚Kontrolle‘ ($F [1] = 6.50, p = 0.02$) in Richtung größerer Amplituden für die *Baseline*-Messung im Kontrast zur Plazebobedingung (s. Tab. 2.9). Weiterhin wurde der Interaktionseffekt zwischen ‚Bedingung‘ (Nogo, Go) und ‚Elektroden‘ (Fz, Cz) signifikant ($F [1] = 14.35, p < 0.01$) basierend auf einer N2-Amplitudenabnahme zwischen der Nogo- und der Go-Bedingung unter der Cz-Elektrode im Gegensatz zur Fz-Elektrode. Es wurde kein Interaktionseffekt mit dem Faktor ‚Kontrolle‘ signifikant.

N2-Latenzen

Alle drei Haupteffekte (‚Bedingung‘, ‚Elektroden‘ und ‚Kontrolle‘) wurden in Richtung längerer Latenzen für ‚Nogo‘ im Gegensatz zu ‚Go‘, für die Fz-Elektrode im Gegensatz zur Cz-Elektrode und für die Plazebo- im Gegensatz zur *Baseline*-Bedingung signifikant (‚Bedingung‘: $F [1] = 8.67, p < 0.01$; ‚Elektroden‘: $F [1] = 8.27, p = 0.01$; ‚Kontrolle‘: $F [1] = 5.18, p = 0.04$, s. Tab. 2.9). Es zeigte sich kein Interaktionseffekt mit dem Faktor ‚Kontrolle‘.

Tab. 2.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2-Amplituden (μV) und -Latenzen (ms) für beide Kontrollbedingungen

	N2 Amplitude				N2 Latenz			
	Baseline		Plazebo		Baseline		Plazebo	
	Nogo	Go	Nogo	Go	Nogo	Go	Nogo	Go
Fz	-4.38 ± 2.71	-3.98 ± 2.00	-3.70 ± 2.24	-3.32 ± 2.04	252.67 ± 29.27	242.78 ± 22.06	378.60 ± 22.30	366.60 ± 30.47
Cz	-3.67 ± 3.86	-1.08 ± 2.25	-2.72 ± 3.22	-0.41 ± 1.88	239.22 ± 3.03	233.89 ± 19.42	370.60 ± 29.32	375.20 ± 32.69

P3-Amplituden

Es wurden die beiden Haupteffekte ‚Elektroden‘ ($F [1] = 33.96$, $p < 0.01$) und ‚Bedingung‘ ($F [1] = 60.76$, $p < 0.01$) in Richtung größerer Amplituden unter der Cz- im Vergleich zur Fz-Elektrode und in Richtung größerer Amplituden für die Nogo- im Vergleich zur Go-Bedingung signifikant (s. Tab. 2.10). Zusätzlich ließ sich ein Interaktionseffekt zwischen dem Faktor ‚Elektroden‘ und ‚Bedingung‘ ($F [1] = 11.00$, $p < 0.01$) feststellen in Richtung einer stärkeren Abnahme der P3-Amplitude für die Cz- im Vergleich zur Fz-Elektrode zwischen der Nogo- und Go-Bedingung (ordinale Interaktion). Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt noch Interaktionseffekt mit dem Faktor ‚Kontrolle‘.

P3-Latenzen

Es ließ sich ein Trend in Richtung kürzerer Latenzen für die Cz- im Gegensatz zur Fz-Elektrode beobachten (‚Elektrode‘: $F [1] = 3.07$, $p = 0.098$, s. Tab. 2.10). Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt noch Interaktionseffekt mit dem Faktor ‚Kontrolle‘.

Tab. 2.10: Mittelwerte und Standardabweichungen der P3-Amplituden (μV) und -Latenzen (ms) für beide Kontrollbedingungen

	P3 Amplitude				P3 Latenz			
	Baseline		Plazebo		Baseline		Plazebo	
	Nogo	Go	Nogo	Go	Nogo	Go	Nogo	Go
Fz	5.91 ± 2.73	3.33 ± 1.75	5.65 ± 2.52	3.17 ± 1.55	382.11 ± 28.71	379.56 ± 27.28	383.56 ± 24.47	366.60 ± 30.47
Cz	11.96 ± 5.25	7.36 ± 3.70	11.53 ± 4.53	7.00 ± 2.69	374.44 ± 29.49	368.22 ± 17.97	370.60 ± 29.32	375.20 ± 32.69

2.2.5 Diskussion

Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf die N2-Amplitude

Es konnte eine Abnahme in der N2-Amplitude nach Stimulation des linken DLPFC im ersten Zeitfenster (t1) nachgewiesen werden. Dieser zeigte sich in Form des signifikanten Interaktionseffektes zwischen ‚Stimulationsort‘ und ‚Elektroden‘ in der Form, dass die Amplitude bei Cz nach Stimulation des linken DLPFC im Vergleich zu Plazebo abnahm und unter Fz zunahm. Alle anderen beschriebenen Effekte (‚Elektroden‘, ‚Bedingung‘, ‚Bedingung x Elektroden‘) sind vergleichbar mit denen, die in der Aufgabenentwicklung (s. Kap. 2.1) beschrieben wurden. Im zweiten Zeitfenster (t2) konnte der beschriebene Interaktionseffekt zwischen ‚Stimulationsort‘ und ‚Elektroden‘ nicht mehr gefunden werden, während alle anderen beschriebenen Effekte bestehen blieben, was den kurzfristigen Effekt der rTMS belegt. Dieser Effekt war allerdings klein (s. Abb. 2.9), so dass eine Lokalisation mittels sLORETA nicht gelang.

Unterstrichen wird der rTMS-Effekt auf die N2-Amplitude durch die Zusammenhänge der Reaktionszeiten mit der N2-Amplitude der Go-Bedingung unter Fz. Während in allen Bedingungen dieser Zusammenhang signifikant wurde, verlor er sich im ersten Zeitfenster nach Stimulation des DLPFC. Diese Beobachtung ist am ehesten auf die wachsende Streuung der Reaktionszeiten zurück zu führen. Dies legt nahe, dass das Netzwerk zur Bearbeitung der Aufgabe insgesamt gestört wurde. Die Annahme einer Netzwerkstörung wird gestützt durch die darauffolgende deutliche Verschlechterung der Aufgabenleistung in Form von einer erhöhten Anzahl an Auslassungen. Außerdem weist die Tatsache, dass Auslassungen und ‚false alarms‘ nach Stimulation des linken DLPFC positiv korrelierten darauf hin, dass es sich um eine allgemeine Leistungsverschlechterung handelte. Beide Maße zeigten in der Aufgabenentwicklung eine negative Korrelation (Kap. 2.1). Dies ist mit der Annahme begründbar, dass bei schneller Bearbeitung weniger Auslassungen, aber mehr ‚false alarms‘ vorkommen. Weshalb sich der Zusammenhang mit der Reaktionszeit nur für die N2-Amplitude der Go-Bedingung bei Fz finden ließ und nicht, wie in der Aufgabenentwicklung beschrieben, für die Nogo-Bedingung bei Cz bleibt unklar. Ein Grund könnte in der häufigen Wiederholung der GoNogo-Aufgabe liegen: Bedingt durch die *Baseline*-Messung handelt es sich im eigentlichen Experiment in jeder Bedingung um die zweite bis vierte, also im Mittel dritte Wiederholung der Aufgabe. Sollte die N2 eher ‚conflict monitoring‘ widerspiegeln als Inhibition, dann müsste der Konflikt nach Ermüdung der Probanden vor allem in der Aufgabeninitiierung entstehen, was den Zusammenhang zur Go-Bedingung erklären könnte.

Ein inhibitorischer Effekt der 1 Hz-Stimulation war in den Mittelwerten und den *Grand Averages* bei Cz beobachtbar. Unter Fz hingegen, nahm N2-Amplitude leicht zu, was die Interpretation in Richtung eines inhibitorischen Effektes nach 1 Hz-rTMS über dem linken DLPFC erschwert.

Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf die P3-Amplitude

Deutlicher noch als die Amplitudenveränderung der N2 stellt sich der P3-Amplitudeneffekt nach Stimulation des mPFC dar. Dieser konnte in Form eines signifikanten Interaktionseffektes zwischen ‚Stimulationsort‘ und ‚Elektroden‘ im ersten Zeitfenster (t1) in Richtung einer Amplitudenvergrößerung unter Cz im Vergleich zu Fz beschrieben werden und zeigte sich im zweiten Zeitfenster (t2) nicht mehr, was die kurzfristige Wirkung der rTMS belegt. Die übrigen signifikanten Effekte (‚Elektroden‘; ‚Bedingung‘; ‚Elektroden x Bedingung‘) blieben über beide Zeitfenster konstant und entsprachen denen, die in der Aufgabenentwicklung beschrieben wurden (Kap. 2.1).

Eine Umkehr des Zusammenhangs zwischen Auslassungen und ‚*false alarms*‘ von einer negativen zu einer positiven Korrelation im ersten Zeitfenster (t1) nach Stimulation des mPFC deutet, analog zur N2, auf eine P3-spezifische Netzwerkstörung hin. Im Gegensatz zum rTMS-Effekt auf die N2 spiegelte sich der P3-Amplitudenunterschied mittels sLORETA rechtslastig im Parietallappen wider. Diese Beobachtung kann durch ein Modell von Gazzaniga und Kollegen (2000) erklärt werden. Die Arbeitsgruppe nimmt an, dass die zwei Komponenten P3a und P3b in unterschiedlichen Kortextarealen generiert werden. Die P3a entsteht in frontalen Regionen einschließlich ACC und zeigt eine Beziehung zur selektiven Aufmerksamkeitszuwendung. Wird diese Aufmerksamkeitszuwendung unterbrochen z. B. durch einen unerwarteten Reiz, dann wird die Aktivität automatisch vom ACC und benachbarten Strukturen zu temporo/parietalen Arealen weitergeleitet und dort in gedächtnisrelevante Strukturen weiterverarbeitet. Im beschriebenen Experiment könnte die Aufmerksamkeitszuwendung durch die inhibitorische 1 Hz-Stimulation unterbrochen worden sein, die nachfolgend eine Vergrößerung der P3-Amplitude in parietalen Regionen zur Folge hatte. Der Transfer von frontalen zu parietalen/temporalen Arealen ist durch mehrere Studien belegt (u. a. Halgren et al., 1998; Simons und Spiers, 2003).

Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf die N2 und P3-Latenzen

Eine Latenzveränderung konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Im Gegensatz berichten Hansenne und Kollegen (2004) von einer Latenzverlängerung der P3 nach einer 1 Hz-Stimulation des linken DLPFC. Während Hansenne und Koautoren (2004) den Effekt lediglich bei 15-minütiger Stimulation und nicht bei kürzerer Stimulation fanden, wurde in diesem Experiment 10 Minuten lang stimuliert, allerdings mit einer deutlich höheren Intensität. Ein anderer Grund für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Hansenne und Mitarbeitern (2004) könnte in der Verwendung einer GoNogo- im Gegensatz zu einer Oddball-Aufgabe liegen. So sind die N2- und P3- Potenziale aufgabenspezifisch und deren Funktion bis heute nicht eindeutig verstanden (Folstein und Van, 2008; Polich, 2007).

Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf Verhaltensdaten

Es konnte kein rTMS-Effekt auf die Verhaltensdaten gefunden werden. Dies spricht dafür, dass die neurophysiologischen rTMS-Effekte (s. Kap. 2.2.5 Diskussion – Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf die N2-Amplitude und – Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf die P3-Amplitude) auf der Verhaltensebene kompensiert werden konnten. Die Verlängerung der Reaktionszeiten über die Zeit lässt auf eine Ermüdung der Probanden schließen (s. Tab. 2.8, grau unterlegt).

Eignung der Plazebobedingung

Beim Vergleich der *Baseline*- mit der Plazebobedingung ließen sich Effekte beschreiben wie sie in der Aufgabenentwicklung gefunden werden konnten. Die Korrelationen in der Plazebobedingung zwischen N2-Amplitude und Verhaltensdaten konnten in der *Baseline*-Messung nicht beobachtet werden, wobei der Grund unklar bleibt.

Der Faktor ‚Kontrolle‘ (Plazebo, *Baseline*) wird bei der Berechnung der N2-Amplitude signifikant. Dieser ist durch die Reihenfolge der beiden Bedingungen zu erklären: in der Aufgabenetablierung konnte eine N2-Amplitudenabnahme in Abhängigkeit von der Zeit gefunden werden. Da die *Baseline*-Bedingung zeitlich in jedem Fall vor der Plazebobedingung liegt, ist der Faktor ‚Kontrolle‘ durch den Faktor ‚Zeit‘ konfundiert.

Interaktionseffekte für den Faktor ‚Kontrolle‘ mit anderen Faktoren wie ‚Elektroden‘ oder ‚Bedingung‘ konnten nicht gefunden werden, d. h. die einzelnen Kontrollbedingungen zeigten keine differenziellen Effekte. Dies spricht für die Eignung der Plazebobedingung, so dass sich Interaktionseffekte mit dem Faktor ‚Stimulation‘ nicht durch eine ungeeignete Plazebo-Bedingung erklären lassen können.

Methodische Beschränkungen

Die Interpretation der Ergebnisse werden durch die Größe der Stichprobe und durch das Zeitintervall zwischen den Stimulationen eingeschränkt (s. Kap. 5 - Abschließende Diskussion). Durch den Wegfall eines Datensatzes nach Stimulation des mPFC ist die Reihenfolge der Stimulationen nicht mehr ausbalanciert, so dass Zeit- und Reihenfolgeeffekte nicht ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Insgesamt ließ sich hypothesenkonform ein Effekt der 1 Hz-rTMS (600 Impulse, 120% RMT) über den linken DLPFC auf die N2-Amplitude feststellen, der durch Zusammenhangsmaße gestützt wird. Dieser Effekt war relativ klein (s. Abb. 2.9) und konnte daher nicht mittels sLORETA lokalisiert werden. Eine Möglichkeit den rTMS-Effekt auf die N2-Amplitude zu vergrößern, liegt in der neuronavigierten Platzierung der Stimulationsspule (Experiment 3).

Außerdem zeigte sich ein Einfluss der 1 Hz-rTMS (600 Impulse, 120% RMT) über dem mPFC auf die P3-Amplitude. Dieser ließ sich mittels sLORETA in parietalen Regionen lokalisieren und ist durch eine rTMS-bedingte Zunahme von Aufmerksamkeitsprozessen zu erklären. Dieser Befund wurde im Vorfeld nicht angenommen, d. h. es handelt sich um ein exploratives Ergebnis, das in folgenden Studien verifiziert werden sollte.

Einen Einfluss auf Verhaltensdaten und EKP-Latenzen ließ sich mittels einer 1 Hz-rTMS (600 Impulse, 120% RMT), weder über dem linken DLPFC, noch über dem mPFC finden.

3 Experiment 2 –

Nebenwirkungen der präfrontalen cTBS und iTBS und Einfluss beider TBS-Protokolle auf Ruhe-EEG, frontale Testbatterie und Emotionen (Sicherheitsstudie)

Seit der Etablierung der TBS beim Menschen (Huang et al., 2005) wird diese in Forschung und Therapie eingesetzt ohne ihre spezifischen Nebenwirkungen untersucht zu haben. Durch ihre längere Wirksamkeit (Huang et al., 2005) und durch ihre vermutete qualitativ unterschiedliche Wirkungsweise am motorischen Kortex (Mochizuki et al., 2005) ist der Transfer allgemeiner Sicherheitsrichtlinien der rTMS (Wassermann, 1998; Machii et al., 2006) auf die TBS fragwürdig.

Huang und Rothwell (2004) applizierten kurze *Bursts* (50 Hz) erstmals beim Menschen und stuften diese als sicher ein. Seitdem berichtete lediglich eine Studie, dass bei Patienten mit Schlaganfall keine Nebenwirkungen durch TBS auftraten (Talelli et al., 2007). Ansonsten existieren keine weiteren Angaben zur Verträglichkeit der TBS beim Menschen – speziell nicht zur präfrontalen Anwendung der TBS.

Ziel dieser Studie war es daher, die Wirkung der TBS als neue Stimulationsform auf kognitive Leistungen, Ruhe-EEG und Stimmung zu überprüfen. Zusätzlich wurden Nebenwirkungen mit Hilfe eines halbstandardisierten Interviews erfasst.

3.1 Hypothesen

Die Untersuchung hatte einen explorativen Charakter, deshalb wurden im Vorfeld keine Hypothesen aufgestellt.

3.2 Methode

Versuchspersonen

Die Studie umfasst zwei Experimente. Im ersten Experiment (Experiment 2a, DLPFC) wurden 13 gesunde Versuchspersonen eingeschlossen. Ein Proband (männlich, 26 Jahre) brach die Untersuchung vorzeitig wegen einer vasovagalen Reaktion ab und wurde durch eine andere gesunde Versuchsperson ersetzt. Es resultierte eine Stichprobe von 12 gesunden Probanden (5 Männer, 7 Frauen) im Alter von 20-34 Jahren ($M = 24.58$; $SD = 3.61$). Eine Versuchsperson war Linkshänder.

Die zweite Stichprobe (Experiment 2b, mPFC) setzte sich ebenfalls aus 12 gesunden Probanden (4 Männer, 8 Frauen) im Alter von 22-38 Jahren ($M = 25.42$, $SD = 4.23$) zusammen. Eine Versuchsperson war Linkshänder.

Die Probanden wurden zufällig auf die beiden Experimente aufgeteilt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und war von der lokalen Ethikkommission (LMU, München) genehmigt worden. Die Versuchspersonen bekamen für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden gesunde Frauen und Männer im Alter von 21 bis 40 Jahren.

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien entsprachen denen von Experiment 1 (s. Kap. 2.2.2 Methode – Versuchspersonen-Ausschlusskriterien) mit Ausnahme des artefaktfreien EEGs, das im Rahmen dieser Studie nicht erhoben wurde. Zusätzlich wurden alle Personen mit einer individuellen RMT über 63% der Geräteleistung ausgeschlossen, da der Gerätehersteller die Durchführung der TBS auf 50% der Geräteleistung limitierte.

Material

Neuropsychologische Testbatterie-Auswahl

Die einzelnen Tests der neuropsychologischen Testbatterie wurden nach Gesichtspunkten der Ökonomie, der Wiederholbarkeit und der Messung von präfrontal assoziierten Funktionen ausgewählt (s. Kap. 1.4.1 Exekutive Funktionen). Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die einzelnen Tests unterschiedliche Aspekte der exekutiven Funktionen erfassten. Zur Anwendung kamen:

- der Untertest zur formallexikalischen Flüssigkeit des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT, Aschenbrenner et al., 2000),
- der Test zur geteilten Aufmerksamkeit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann und Fimm, 2002),
- die GoNogo-Aufgabe der TAP (Zimmermann und Fimm, 2002),
- die Buchstaben-Zahlen Folgen des Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE, Aster et al., 2006) und

- der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstädter et al., 2001).

Im Folgenden werden die einzelnen Tests kurz beschrieben, eventuelle Abweichungen in der Durchführung vom Manual erläutert, die Gütekriterien genannt, sowie die Eignung für die frontale Batterie kurz erklärt. Vor dem Einsatz der Testbatterie nach der ersten Stimulation wurden in der *Baseline*-Messung die einzelnen Tests in der Weise durchgeführt, dass jede Versuchsperson die Möglichkeit hatte, sich mit der Aufgabe vertraut zu machen. Durch Übung im Vorfeld und durch die Bekanntgabe von Strategien sollten die Probanden in die Lage versetzt werden, ihre individuelle Höchstleistung zu erreichen. Mit dieser Vorgehensweise wurde die Wahrscheinlichkeit erhöht, Leistungseinbrüche nachzuweisen.

Neuropsychologische Testbatterie-Formallexikalische Wortflüssigkeit des RWT

Der RWT beinhaltet fünf verschiedene Tests zur semantischen und zur phonematischen Wortflüssigkeit. Während bei Tests zur semantischen Wortflüssigkeit die Testperson unter Zeitdruck möglichst viele verschiedene Wörter einer Kategorie nennen soll, wird der Proband bei Tests zur formallexikalischen Flüssigkeit gebeten ‚so schnell und so viele Wörter wie möglich‘ (Instruktion) mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu generieren. Dabei müssen verschiedene Regeln beachtet werden: so sind Eigennamen, Wörter gleichen Wortstamms und Wiederholungen nicht zulässig.

Die formallexikalische Wortflüssigkeit des RWT besteht aus fünf Parallelversionen mit den Buchstaben S, P, M, K und B. Die Reihenfolge der Buchstaben zwischen den Probanden wurde konstant gehalten, um eine zusätzliche Varianzquelle – die der Testreihenfolge - auszuschließen und damit die Varianz, die nicht auf die Intervention zurück geführt werden kann, zu reduzieren. Zur Übung wurde der Buchstabe F verwendet, für den es im Handbuch des RWT keine Normen gibt. Vor dem zweiten Durchgang mit dem Buchstaben S wurde den Probanden als Hilfestellung eine Strategie verraten, wie sie in kurzer Testzeit mehr Wörter generieren könnten. Die Strategie bestand darin, nach dem Anfangsbuchstaben mehrere andere Buchstaben mental durchzuprobieren, wobei sich v. a. Vokale eignen würden (Ba, Be, Bi etc.). Dieser Hinweis wurde gegeben, um die Fehlervarianz, die auf unterschiedliche Abrufstrategien zurückgeht, einzuschränken.

Die Durchführungsobjektivität wurde durch eine vollständige Standardisierung der Testinstruktion und –durchführung gewährleistet. Die Auswertungsobjektivität ist laut Angaben der Autoren von der richtigen und schnellen Protokollierung vor allem bei unbeeinträchtigten Probanden abhängig. Weiterhin beschreiben die Autoren, dass die Interraterreliabilitäten als sehr hoch einzustufen sind ($r = .99$). Die Retest-

Reliabilitätskoeffizienten liegen zwischen $r = .72$ und $r = .89$ und werden damit im Manual als ausreichend bis zufriedenstellend bewertet (Aschenbrenner et al., 2000). Im Handbuch wird das beschriebene Verfahren als ‚ein weltweit routinemäßig durchgeführtes Paradigma zur Erfassung divergenten Denkens‘ (Augenscheinvalidität) beschrieben. Die verschiedenen Tests zur phonematischen Wortflüssigkeit zeigen hoch signifikante Korrelationen zu anderen exekutiven Funktionen, wie z. B. dem Arbeitsgedächtnis, aber weniger zu einfachen Geschwindigkeitsaufgaben (divergente Validität), was für die Eignung zur Messung frontaler Funktionen spricht.

Neuropsychologische Testbatterie-Buchstaben-Zahlen-Folgen (WIE)

Die Buchstaben-Zahlen-Folgen (BZF) ist einer von 14 Subtests des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (WIE, Aster et al., 2006) und ein typischer Test zur Messung des Arbeitsgedächtnisses. Dabei las der Versuchsleiter der Testperson eine Reihe vor, in der sich Buchstaben und Zahlen abwechselten. Die Testperson sollte daraufhin die vorgelesene Reihe wiedergeben, wobei sie zunächst die Zahlen in aufsteigender und dann die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge nennen sollte. Die Länge der Buchstaben-Zahlen-Reihen reichte von zwei bis acht *Items*, wobei für jede Schwierigkeitsstufe drei Durchgänge vorgesehen waren. Der Test wurde abgebrochen, wenn alle drei Durchgänge einer Länge falsch wiedergegeben wurden. Der erreichte Wert der Buchstaben-Zahlen-Folgen bestand aus der Summe der korrekt wiedergegebenen Reihen, wobei die maximal erreichbare Punktzahl 21 betrug ($7 \times 3 = 21$). Da dieser Test im Experiment viermal eingesetzt wurde, sind vier Parallelversionen entwickelt worden, um das Erlernen der richtigen Lösung zu verhindern mit dem Ziel, das Arbeits- und nicht das Langzeitgedächtnis zu messen. Auf der Grundlage der ursprünglichen Version wurden drei weitere Versionen entwickelt, indem für jede neue Version der nächste Buchstabe (+1, +2, +3) bzw. Zahl (+1, +2, +3) verwendet wurde. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass bei der Transformation der Buchstaben nicht zufällig ein sinnvolles Wort entstand (z. B. aus **G-1-N-7-K-2-Y** wird **H-2-O-8-L-3-Z**). Die Reihenfolge der vier unterschiedlichen Versionen der BZF wurde zwischen den Probanden konstant gehalten. Das Original wurde zur *Baseline*-Messung verwendet, Versionen B, C und D entsprechend für die Messzeitpunkte zwei, drei und vier. Vor der *Baseline*-Messung wurde eine kurze Übung der BZF durchgeführt wie sie im Manual des WIE angeboten wird (Aster et al., 2006). Da die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen ausbalanciert war, verteilen sich mögliche Schwierigkeitseffekte der drei selbst entwickelten Versionen gleichmäßig auf die drei Stimulationsbedingungen.

Das Manual gibt als Reliabilitätskoeffizienten nach der Testhalbierungsmethode (*odd-even*) für den Untertest BZF je nach Altersgruppe einen Wert von $r = .76$ bis $r = .88$ an. In einer Hauptkomponentenanalyse beträgt die Faktorladung des BZF $r = .82$ auf den Faktor ‚Arbeitsgedächtnis‘ in der Altersgruppe der 20-34 jährigen (faktorielle Validität).

Da das dargebotene verbale Material nicht nur aufrecht erhalten, sondern auch reorganisiert werden musste, handelte es sich um eine typische ‚*manipulation task*‘ (s. Kap. 1.4.1 Exekutive Funktionen – Arbeitsgedächtnis). Haut und Kollegen (2000) stellten fest, dass die BZF neben dem orbitofrontalen und posterioren parietalen Kortex hauptsächlich den DLPFC aktiviert.

Neuropsychologische Testbatterie-Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Da neben medialen temporalen und diencephalen Strukturen auch präfrontale Strukturen für die Enkodierung und den Abruf von Inhalten des deklarativen Gedächtnisses relevant sind (Fletcher und Henson, 2001), wurde für die frontale Testbatterie auch ein Lern- und Merkfähigkeitstest ausgewählt. Der VLMT bot sich als Test für Gedächtnisleistungen an, weil von ihm eine Vielzahl an Parallelversionen existieren, wobei nur für die Testversionen A und B Gütekriterien vorhanden sind (Helmstädter et al., 2001). Die restlichen Versionen wurden ebenfalls von Helmstädter und Kollegen entwickelt und werden im Rahmen der Qualitätssicherung von neurochirurgischen Eingriffen in der Uniklinik für Epileptologie in Bonn eingesetzt.

Der VLMT ist ein Verfahren zur Testung der verbalen Merkfähigkeit und stellt die deutsche Version des ‚Auditory Verbal Learning Test‘ (AVLT) dar. Der Test besteht aus fünf Lerndurchgängen: eine Wortliste à 15 Wörtern, eine Interferenzliste, ein erneuter Abruf der ursprünglichen Liste, ein verzögerter Abruf der ursprünglichen Wortliste und ein Durchgang zur Erfassung der Wiedererkennungslleistung. Laut Handanweisung ist der VLMT im klinischen Bereich wie auch in der Leistungsdiagnostik einsetzbar. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass mit Deckeneffekten in der Leistungsdiagnostik zu rechnen ist (Helmstädter et al., 2001).

Die Dauer der Konsolidierungsphase von Lernmaterial ist zeitlich nicht genau zu definieren. Werden Mechanismen der Langzeitpotenzierung zu Grunde gelegt, liegt sie im Stundenbereich. Betrachtet man die Konsolidierungsphase im Zusammenhang mit der Übertragung der Informationen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis, dann liegt ihre Dauer im Minutenbereich (Gleissner et al., 1997). Aus zeitökonomischen Gründen wurde der verzögerte Abruf daher nur wenige Minuten nach den Lerndurchgängen durchgeführt.

Zwischen dem zweiten Lerndurchgang und dem freien Abruf wurden die Probanden angehalten von 100 (bzw. von 104, 101 und 103 bei den weiteren Messungen) in 7er Schritten rückwärts zu zählen. Mit dieser Instruktion wurde das weitere Memorieren der gelernten Wortliste seitens der Testperson unterbunden und damit mögliche interindividuelle Lernstrategien (aktives vs. beiläufiges Lernen) kontrolliert. Zur Vermeidung möglicher Deckeneffekte in einer gesunden und jungen Stichprobe, wurden nur zwei Lerndurchgänge durchgeführt.

Die Paralleltestreliabilität liegt laut Manual zwischen $r = .6$ und $r = .77$ und ist damit ähnlich gut wie die Retest-Reliabilität nach einem Jahr ($r = .68$ bis $r = .87$ je nach Gedächtniskomponente). Das ‚absolute Gedächtnis‘ (verzögerter freier Abruf) zeigt dabei den höchsten ($r = .86$ bis $r = .87$), während der ‚Gedächtnisverlust‘ (Abruf nach letztem Lerndurchgang minus verzögerter freier Abruf) den niedrigsten Reabilitätskoeffizienten ($r = .68$ bis $r = .7$) aufweist. Auch zeigt der verzögerte freie Abruf signifikante Korrelationen zu anderen frontal assoziierten Tests (selektive Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit), was nahe legt, dass er sich zur Messung frontaler Leistungen eignet.

Während Patienten mit frontalen Läsionen eine schlechtere Abrufleistung bei relativ erhaltener Wiedererkennung zeigten, war bei Patienten mit temporalen Schädigungen auch die Wiedererkennung beeinträchtigt (Petrides, 1994; Helmstädter et al., 2001). Bei der Auswahl des Gedächtnismaßes für die frontale Testbatterie wurde die Wiedererkennung ausgeschlossen, da sie weniger mit frontalen Prozessen assoziiert ist als der freie Abruf. Die Leistung des freien Abrufs hängt vom tatsächlich gelernten Material und dem Prozess des Abrufens ab, der rechts präfrontal assoziiert ist (s. Kap. 1.4.1 Exekutive Funktionen – Langzeitgedächtnis-Abruf), während die Wiedererkennung die reine Lernleistung widerspiegelt. Daher wurde zusätzlich der Quotient Abruf/Wiedererkennung berechnet, um spezifisch frontale Aktivierungen widerzuspiegeln.

Neuropsychologische Testbatterie-GoNogo-Aufgabe (TAP)

Die TAP ist ein computergestütztes Testverfahren, das mit zwölf Subtests verschiedene Teilaspekte der Aufmerksamkeit prüft (Zimmermann und Fimm, 2002). Der Untertest ‚GoNogo‘ misst die Fähigkeit der Reaktionsunterdrückung (Inhibition) von irrelevanten Reizen.

In zufälliger Reihenfolge wurden der Testperson auf einem Bildschirm fünf Stimuli gezeigt. Auf das Erscheinen zweier dieser Reize sollte sie so schnell wie möglich eine Taste drücken (Go-Durchgänge), bei Erscheinen der übrigen drei Stimuli hatte sie die Aufgabe

nicht zu reagieren (Nogo-Durchgänge). Insgesamt wurden 60 Reize dargeboten, von denen 20 kritische Reize waren (Verhältnis 2:1). Da die Schnelligkeit in der Instruktion betont wurde, musste in den Nogo-Durchgängen die Reaktion aktiv unterdrückt werden. Die Versuchspersonen reagierten mit der bevorzugten Hand.

Die Testdurchführung erfolgte mittels standardisierter Instruktion am Bildschirm. Zusätzlich wurde das Instruktionsverständnis mittels Vorversuch sichergestellt. Die Auswertung wurde vom Rechner automatisch durchgeführt. Somit kann die Durchführung und Auswertung als objektiv eingeschätzt werden. Die *Split-Half* und *Odd-even*-Reliabilität liegt laut Manual für die Reaktionszeit bei $r = .998$ bzw. $r = .997$, für die Fehlreaktionen bei $r = .9$ bzw. $r = .86$ und für die Auslassungen bei $r = .95$ bzw. $r = .96$ und ist damit als sehr hoch einzuschätzen (Zimmermann und Fimm, 2002). Die Untertests der TAP stellen eigenständige Einheiten dar und korrelieren nur mäßig miteinander (Konstruktvalidität). Die Fehlreaktionen laden vor allem auf den Faktor ‚fokussierte visuelle Aufmerksamkeit‘ (Faktorielle Validität), wobei kein Faktor, der die Inhibitionsleistung abbilden würde, extrahiert wurde. So weist gerade der Untertest GoNogo eine hohe Spezifität auf (Zimmermann und Fimm, 2002).

Neuropsychologische Testbatterie-Geteilte Aufmerksamkeit (TAP)

Die ‚geteilte Aufmerksamkeit‘ ist ein weiterer Untertest der TAP (Zimmermann und Fimm, 2002). Die Testperson hatte die Aufgabe auf visuelle Stimuli zu achten und mit einem schnellen Tastendruck zu reagieren, wenn vier auf einem Feld erscheinende Kreuze ein kleines Quadrat bildeten. Gleichzeitig sollte die Testperson auf auditive Stimuli achten und ebenfalls mit einem schnellem Tastendruck reagieren, wenn von zwei verschiedenen hohen Tönen - die sich in ihrer Reihenfolge meist abwechselten - derselbe Ton zweimal nacheinander erklang. Es wurden 100 optische Stimuli und die doppelte Anzahl akustischer Reize dargeboten. Im Vorfeld fand ein Übungsdurchgang statt. Die Versuchspersonen reagierten mit der bevorzugten Hand.

Die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität kann als objektiv eingeschätzt werden (s. Kap. 3.1.2 Neuropsychologische Testbatterie – GoNogo-Aufgabe). Die *Split-Half*- und *Odd-even*-Reliabilität liegt für die Reaktionszeit bei $r = .99$ bzw. $r = .99$, für die Fehlreaktionen bei $r = .90$ bzw. $r = .93$ und für die Auslassungen bei $r = .68$ bzw. $r = .79$. Beide sind als sehr hoch einzuschätzen. In einer Studie zur Validität der einzelnen Untertests laden die Fehlreaktionen vor allem auf dem Faktor ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘ (Zimmermann und Fimm, 2002).

Neuropsychologische Testbatterie-Testreihenfolge

Innerhalb der Probanden wurde die Reihenfolge, in der die neuropsychologischen Aufgaben bearbeitet wurden, konstant gehalten. Zwischen den Probanden war die Testreihenfolge ebenfalls gleich, allerdings rückte jeder Test eine Stelle nach vorne. So begann die erste Versuchsperson mit dem RWT, gefolgt von der GoNogo-Aufgabe der TAP, dem VLMT, dem Untertest ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘ der TAP, einer Distraktionsaufgabe und schließlich dem BZF. Die nächste Versuchsperson begann dann mit der GoNogo-Aufgabe und endete mit dem RWT usw. Mit diesem Vorgehen konnte garantiert werden, dass jeder Test mal an erster, zweiter usw. bis letzter Stelle durchgeführt wurde. Der Hintergrund dieser Strategie war, dass davon ausgegangen werden musste, dass der Nacheffekt der TBS zeitlich begrenzt war und somit der zeitliche Abstand der Aufgabe zur Stimulation eine wesentliche Bedeutung hatte. So wiesen Wagner und Kollegen (2006) bei eigenen Ergebnissen auf die Konfundierung der Spezifität der Aufgabe mit der zeitlichen Abfolge des Tests hin und gaben die Empfehlung, bei Anwendung mehrerer neuropsychologischer Tests deren Reihenfolge auszubalancieren. Bei der Festlegung der Reihenfolge wurde darauf geachtet, dass verbale und figurale Tests nicht interferierten. So wurde zwischen den zwei verbalen Aufgaben (RWT und VLMT bzw. VLMT und BZF) ein figuraler Test eingefügt (‚GoNogo‘ bzw. ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘).

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Die PANAS enthält 20 Wörter, von denen zehn einen positiven und zehn einen negativen affektiven Zustand beschreiben (Krohne et al., 1996). Mit Hilfe der PANAS kann ein momentaner sowie ein habitueller emotionaler Zustand gemessen werden. Für die Einschätzung des momentanen emotionalen Zustands wurde der Proband gebeten für jedes Wort eine Einschätzung vorzunehmen (fünffach gestufte Likert-Skala) mit der Fragestellung, wie sich der Proband ‚im Moment‘ fühle.

Nach Addition der Werte für die jeweils zehn positiven und negativen Adjektive erhält man zwei Skalen: den positiven Affekt und den negativen Affekt. Die zweifaktorielle Struktur der Skala konnte in seiner deutschen Übersetzung gesichert werden (Krohne et al., 1996). Die Retest-Reliabilitäten des aktuellen emotionalen Zustands sind gering ($r_{NA} = .19$; $r_{PA} = .19$), was für die Eignung der Skala zur aktuellen Stimmungsmessung (*state*) im Kontrast zur allgemeinen Befindlichkeit (*trait*) spricht (Krohne et al., 2006).

Halbstandardisiertes Interview

Nach dem Experiment wurde ein selbst entwickeltes halb standardisiertes Interview durchgeführt, um mögliche Nebenwirkungen zu erfassen. In diesem wurden häufige Nebenwirkungen nach rTMS einzeln abgefragt sowie Raum für den Probanden gelassen, eigene Nebenwirkungen und Empfindungen zu beschreiben.

EEG

s. Kap. 2.2.2 Methode – EEG

sLORETA

s. Kap. 2.1.2 Methode – sLORETA

TMS-Gerät

Für das Experiment wurde ein Magstim Super Rapid Stimulator (The Magstim Company Ltd., Großbritannien) mit sechs *Booster*-Modulen zusammen mit einer 70 mm-Schmetterlingsspule (Experiment 2a) und einer 70 mm ‚*double-cone*‘-Spule (Experiment 2b) verwendet.

Vorgehen

Rekrutierung und Screening

s. Kap. 2.2.2 Methode – Rekrutierung

Voruntersuchung

Die Voruntersuchung erfolgte, wie in Experiment 1 beschrieben. Abweichend wurde die RMT für Experiment 2a (DLPFC) mittels der MEPs des rechten Musculus abductor pollicis brevis mit der Schmetterlingsspule und für Experiment 2b (mPFC) mittels der MEPs des rechten Musculus tibialis anterior mit der ‚*double-cone*‘-Spule bestimmt.

Design

Zwei aktive TBS-Protokolle (cTBS und iTBS) und eine Plazebobedingung (im TBS mit niedriger Intensität) wurden an einem Tag am linken DLPFC (Experiment 2a) oder mPFC (Experiment 2b) angewendet (s. Abb. 3.1) Die Reihenfolge der Stimulationen wurde randomisiert und ausbalanciert. Es handelte sich folglich um ein Messwiederholungsdesign mit drei Abstufungen (iTBS x cTBS x Plazebo).

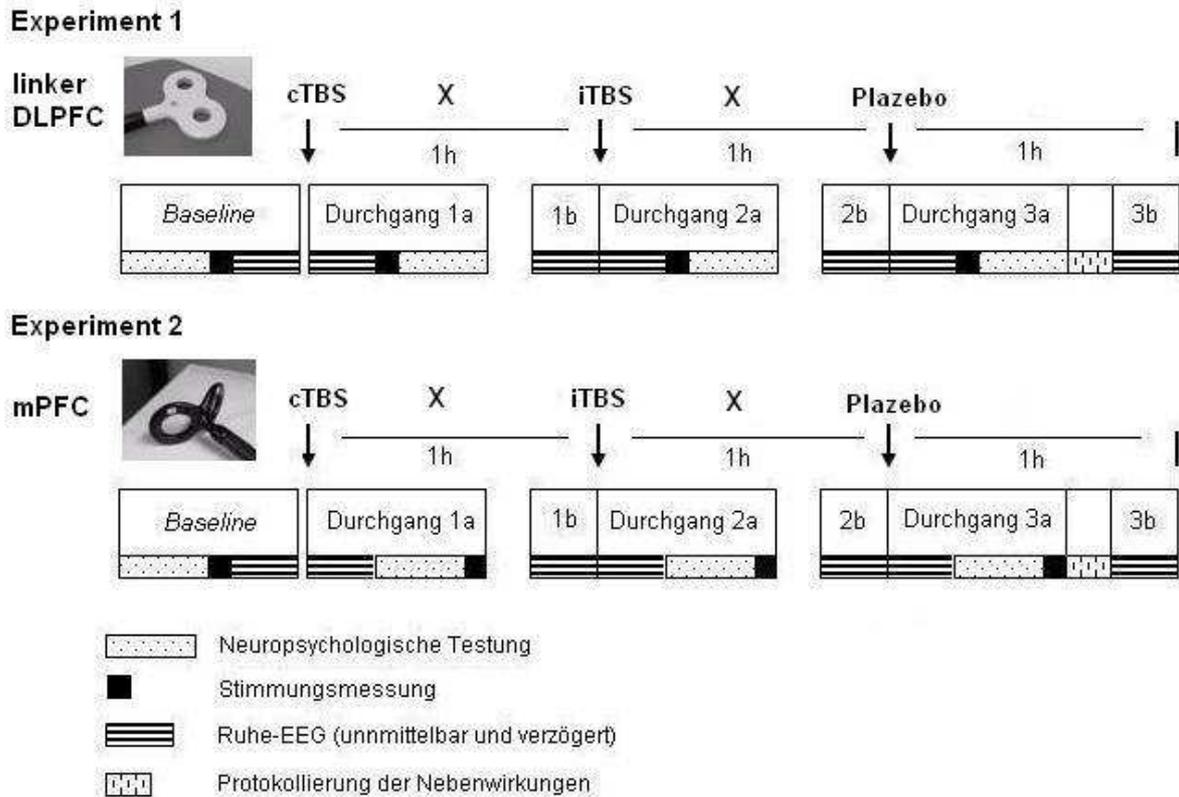


Abb. 3.1: Design von Experiment 2

Durchführung des Experiments

Die Uhrzeit für den Beginn des Experiments war für alle Probanden nahezu gleich, um Leistungsschwankungen abhängig von der Tageszeit zwischen den Probanden zu minimieren. Das Experiment begann im Sommer um 8 Uhr morgens und im Herbst eine halbe Stunde später. Alle Probanden wurden gebeten, gut ausgeschlafen zu erscheinen, vorher zu frühstücken und am Vorabend keinen Alkohol, Schlafmittel oder sonstige Drogen zu sich zu nehmen.

Nach Aufsetzen der EEG-Kappen (30 min) erfolgte die erste neuropsychologische Testung (*Baseline*). Sie wurde durchgeführt, um die Probanden mit den unterschiedlichen Aufgaben vertraut zu machen und jedem Probanden durch vorherige Übung die Möglichkeit zu geben, auf einem relativ hohem Leistungsniveau zu beginnen. Nach der ersten neuropsychologischen Testung wurde die erste Stimmungsmessung (*PANAS-Baseline*) durchgeführt. Direkt vor der ersten Stimulation wurde ein Ruhe-EEG (*Baseline*) aufgezeichnet. Danach erfolgte die erste Stimulation (Plazebo, iTBS, cTBS) mit einer Intensität von 80% RMT. Alle Stimulationsformen bestanden aus 600 Impulsen, die entsprechend den Protokollen von Huang und Mitarbeitern (2005) angewendet wurden. Diese

Protokolle bestanden aus 3 Stimuli à 50 Hz (*Burst*), die fünfmal in der Sekunde mit einem Abstand von 200 ms dargeboten wurden (Theta Rhythmus). Daraus resultierte für die cTBS ein kontinuierlicher *train* von 40 s, für die iTBS eine Sitzung von 190 s mit 20 *trains* à 2 s und einem *Intertrain*-Intervall von 8 s und für die imTBS (Plazebo) eine Sitzung von 110 s mit 8 *trains* à 5 s mit einem *Intertrain*-Intervall von 10 s (s. Kap. 1.2 Theta Burst Stimulation, Abb. 1.3). Die imTBS wurde als Plazebobedingung gewählt, da sie am motorischen Kortex keine Effekte hatte (Huang et al. 2005). Zusätzlich wurde sie mit einer Mu-Metall-Abschirmung (Zwanzger et al., 2007) und einer Geräteleistung von 10% appliziert. Nach jeder Stimulation erfolgte unmittelbar ein Ruhe-EEG (ca. 7.5 min). Das jeweilige Ruhe-EEG wurde von der Versuchsleiterin außerhalb der Versuchskabine überwacht und auf epilepsietypische Potenziale überprüft. Danach folgte die neuropsychologische Testung mit anschließender Stimmungsmessung. Unmittelbar vor der zweiten Stimulation wurde erneut ein Ruhe-EEG aufgezeichnet (verzögertes Ruhe-EEG), um die anhaltende Wirkung möglicher TBS-Effekte direkt nach der Stimulation in einem späteren Zeitfenster zu kontrollieren. Der Abstand zwischen den einzelnen Stimulationen betrug stets eine Stunde, um mögliche *Carry-Over* Effekte der Stimulationen zu vermeiden. Als Basis diente die Studie von Huang und Mitarbeitern (2005), in der die maximale Dauer der beobachteten Effekte am Motorkortex 60 min betragen. Am Ende des Experiments wurde das halbstandardisierte Interview durchgeführt, um mögliche unerwünschte Nebenwirkungen zu erfassen.

Stimulationsorte

Die Bestimmung des Stimulationsortes erfolgte nach dem internationalen 10/20 EEG-System (Jasper, 1958). Für den linken DLPFC wurde die F3-Position (Experiment 2a) und für den mPFC die Fz-Position (Experiment 2b) gewählt.

Auswertung-Klinisches EEG

Das klinische EEG wurde mit Hilfe des Fachpersonals der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung befundet.

Auswertung-Frequenzbandanalyse

Nach Bearbeitung der Daten mit einem digitalen Tiefpassfilter unter Zugrundelegung eines *Cutoff* von 70 Hz (24db/oct) und eines *Notch*-Filters (50 Hz, 24 db/oct) wurde das Ruhe-EEG visuell durchsucht und artefaktfreie Segmente von 2048 ms (512 Datenpunkte) für die weitere Analyse verwendet. Während es sonst üblich ist, alle artefaktfreien Segmente des Ruhe-EEGs zu nutzen, wurden in dieser Studie analog zu einer Veröffentlichung von Griskova und Kollegen (2007) eine feste Anzahl von Segmenten analysiert, da zu erwarten war, dass mögliche TBS-Effekte zeitnah zur Stimulation am höchsten seien und mit der Zeit abnehmen würden. Konkret wurden die ersten 30 artefaktfreien Segmente verwendet, um TBS-Effekte möglichst zeitnah erfassen zu können.

Es wurde eine Frequenzanalyse mit sLORETA durchgeführt (Pascual-Marqui et al., 2002). In einem ersten Schritt wurden hierfür die exportierten EEG-Segmente einer Person in eine ‚*Cross-spectrum*‘-Datei folgender Frequenzen überführt: delta (1.5-6 Hz), theta (6.5-8.0 Hz), alpha 1 (8.5-10.0 Hz), alpha 2 (10.5-12.0 Hz), beta 1 (12.5-18.0 Hz), beta 2 (18.5-21.0 Hz) und beta 3 (21.5-30.0 Hz). Die resultierenden Dateien (eine pro aufgezeichnetes EEG) wurden nachfolgend zur Berechnung in sLORETA-Dateien transformiert. Es wurden zweiseitige T-Tests zum Vergleich der einzelnen aktiven Bedingungen (cTBS und iTBS) mit der Plazebobedingung (imTBS) und der *Baseline* getrennt berechnet. Fand sich in diesen Vergleichen ein signifikanter Effekt für ein Frequenzband, wurde die genaue Lokalisation mittels sLORETA bestimmt. Es wurde eine Region (*region of interest*, ROI) um den Punkt der maximalen Stromdichte definiert (Radius: 15 mm), um Zusammenhangsmaße mit anderen Variablen berechnen zu können.

Auswertung-Neuropsychologische Daten

Die neuropsychologischen Daten wurden mit Hilfe von SPSS (München, Deutschland) ausgewertet. Für metrisch verteilte Variablen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit drei Messwiederholungen (imTBS, iTBS, cTBS) durchgeführt. Für Variablen mit Bodeneffekt (‚*false alarms*‘ und ‚Auslassungen‘) wurde der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt.

Zur Bildung eines Kennwertes für die gesamte Testbatterie wurde von jedem Test eine Variable ausgewählt und z-transformiert. Dafür war es erforderlich, dass die gewählten Variablen metrisch verteilt waren. Unter Berücksichtigung dieser Bedingung wurde die mittlere Reaktionszeit der GoNogo-Aufgabe, die mittlere Reaktionszeit der ‚Geteilten Aufmerksamkeit‘, der erzielte Rohwert der BZF, der erzielte Rohwert des freien Abrufs

dividiert durch die Wiedererkennung des VLMT und der T-Wert der phonologischen Wortflüssigkeit (RWT) ausgewählt. In die Berechnung gingen die Rohwerte der einzelnen Tests mit Ausnahme der phonologischen Wortflüssigkeit ein, da hier die Aufgaben abhängig von der Wahl des Anfangsbuchstabens unterschiedlich schwierig waren. Für die z-Transformation der einzelnen Testwerte in den Experimentalbedingungen (Plazebo, iTBS, cTBS) wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der *Baseline*-Messung für die jeweilige Stichprobe verwendet.

Für die z-Transformation wurden folgende Formeln verwendet:

- $z = x - M(\textit{Baseline}) / sd(\textit{Baseline})$

für Testwerte, bei denen galt, dass ein höherer Wert eine größere Leistung widerspiegelte (z. B. freier Abruf des VLMT etc.) und

- $z = M(\textit{Baseline}) - x / sd(\textit{Baseline})$

für Testwerte, bei denen galt, dass ein kleinerer Wert eine höhere Leistung widerspiegelte (z. B. Reaktionszeiten).

Aus den errechneten z-Werten der einzelnen Tests wurde das arithmetische Mittel für jeden Probanden und jede Bedingung gebildet und dann die Unterschiede zwischen den Bedingungen mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse im Messwiederholungsdesign (imTBS, iTBS, cTBS) berechnet.

Auswertung-Stimmung

Die Stimmung wurde mit Hilfe des PANAS erfasst. Die zwei Faktoren ‚negativer Affekt‘ und ‚positiver Affekt‘ wurden getrennt betrachtet. Die *Stimmungs-Ratings* für die verschiedenen Bedingungen wurden in Prozent ausgedrückt, wobei die *Baseline* 100% entsprach.

Auswertung-Nebenwirkungen

Anhand der Antworten des halbstandardisierten Fragebogen wurden für die Nebenwirkungen acht Kategorien entwickelt: Muskelzucken, Benommenheit, Kopfschmerzen, Gesichtsschmerzen, Schmerzen an Kiefer/Zähnen, Mißempfindungen an Augen/Nase/Lidern, Flimmern vor den Augen und Schwäche. Für die Kategorie ‚Kopfschmerzen‘ wurde eine breite Definition gewählt, die jede Art des Kopfschmerzes wie Spannungs- oder migräneartiger Kopfschmerz einschloss. Die Kategorie ‚Mißempfindungen an Augen/Nase/Lidern‘ enthielt Beschreibungen von „kleinen elektrischen Schocks“

(spontane Beschreibung eines Probanden) an den Augen, der Nase und/oder Augenlidern, die von den Probanden als sehr unangenehm empfunden wurden. Als neunte Kategorie wurde das Fehlen jeglicher Nebenwirkungen erfasst. Die Nebenwirkungen wurden auf Grund ihrer nominalen Natur mit dem Cochran Q-Test ausgewertet.

Statistische Auswertung

Eine signifikanter Effekt wurde bei $p < 0.05$ und ein Trend bei $p < 0.1$ berichtet. Wurde die Sphärizitätsannahme bei Varianzanalysen verletzt, wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert und der entsprechende p-Wert angegeben.

Für alle berichteten Ergebnisse ($p < 0.1$) wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei vorhandenen Decken- oder Bodeneffekt nach Spearman berechnet.

3.3 Ergebnisse

Nebenwirkungen

Während des gesamten Experimentes trat weder ein epileptischer Anfall auf noch konnte eine sich ausbreitende epileptogene Erregung beobachtet werden.

Bei drei Probanden kamen vasovagale Reaktionen vor. Ein männlicher Studienteilnehmer (26 Jahre) berichtete von Kopfschmerzen und Muskelzucken während der Stimulation. Er klagte über starke Übelkeit, Benommenheit, Schwindel und Schwächegefühlen nahe der Ohnmacht, die nach Ende der ersten Stimulation einsetzten und ca. 5 min andauerten. Nachdem von ärztlicher Seite der Proband in eine horizontale Position gebracht wurde, verschwanden die Symptome schnell. Direkt nach der Stimulation war zunächst der Puls kaum tastbar; kurz danach konnten jedoch ein normaler Puls von 68 und ein Blutdruck von 130/90 gemessen werden. Der Proband brach das Experiment nach der ersten Stimulation (cTBS, Experiment 2a: DLPFC) ab. Eine kardiologische Nachuntersuchung zeigte eine Bradykardie ungeklärter Ursache. Der Proband berichtete im Nachhinein, dass ihm manchmal schwindelig werde, wenn er schnell aus dem Sitzen aufstehe.

Bei zwei weiteren Versuchspersonen (männlich, 24 Jahre; weiblich, 23 Jahre) traten ebenfalls vasovagale Reaktionen auf.

Die Probandin berichtete von ähnlichen Symptomen wie der männliche Proband, der das Experiment nach der ersten Stimulation abbrach. Ihr wurde ebenfalls während der ersten Stimulation (iTBS; Experiment 2b: mPFC) übel und schwindelig. Außerdem verspürte sie starkes Schwitzen und Schwäche nach Ende der Stimulation. Nach einer halbstündigen Pause,

in der sie ärztlich überwacht wurde, sich hinlegen konnte und zu trinken bekam, wollte sie auf eigenen Wunsch mit dem Experiment fortfahren. Aus ärztlicher Sicht bestanden keine Bedenken. Ihr Puls und Blutdruck hatten sich in dieser Zeit wieder normalisiert (ca. 21 min nach Einsetzen der Übelkeit: Puls 60, Blutdruck 100/60). Im weiteren Verlauf des Experiments traten bei ihr keine vasovagalen Reaktionen mehr auf. In einer Nachexploration berichtete die Versuchsteilnehmerin, dass sie derartige Reaktionen von Zahnarztbesuchen, Impfungen und Blutabnahmen kenne. Die neuropsychologischen und EEG-Daten dieser Teilnehmerin wurden weiter verwendet.

Die zweite männliche Testperson mit einer vasovagalen Reaktion gab diese erst während des halbstandardisierten Interviews an. Er berichtete von Übelkeit, vermutlich auf Grund einer Schreckreaktion nach der ersten aktiven Stimulation (cTBS, Experiment 2a: DLPFC).

In Tabelle 3.1 sind die berichteten Nebenwirkungen entsprechend der im Methodenteil beschriebenen neun Kategorien dokumentiert und beziehen sich auf alle Probanden, die das Experiment zu Ende führten.

Tab 3:1: Nebenwirkungen (Anzahl der Probanden) getrennt für Experiment 2a (DLPFC, N = 12, df = 2) und Experiment 2b (mPFC, N = 12, df = 2).

Nebenwirkungen	liDLPFC (N)/ mPFC (N)			
	iTBS	cTBS	shamTBS	p-Werte
keine Nebenwirkungen	6/1	5/2	11/9	0.01 ^{**} /0.00 ^{**}
Muskelzucken	4/3	5/3	0/1	0.03/0.37
Benommenheit/Müdigkeit	3/1	2/2	1/2	0.37/0.72
Kopfschmerzen	2/6	2/5	0/0	0.26/0.02 ^{**}
Gesichtsschmerzen	1/3	1/3	0/0	0.37/0.11
Schmerzen an Kiefer/Zähnen	2/0	1/0	0/0	0.22/n.e.
Mißempfindungen an Augen/Nase/Lidern	1/8	2/7	0/0	0.22/0.00 ^{**}
Flimmern vor den Augen	1/3	0/0	0/1	0.37/0.10
Schwäche	0/1	0/0	0/1	n.e./ 0.61

^{**} $p < 0.01$; ^{*} $p < 0.05$; n.e. = not executed (nicht ausgeführt)

Nach Plazebostimulation des linken DLPFC (Experiment 2a) berichteten signifikant mehr Probanden keine Nebenwirkungen bemerkt zu haben, als nach beiden aktiven TBS ($Q = 10.33$; $p = 0.006$). Signifikant häufiger wurde ‚Muskelzucken‘ bei beiden TBS-Formen im Vergleich zu Plazebo geschildert ($Q = 7.00$; $p = 0.03$, s. Tab. 3.1).

Auch nach Stimulation des mPFC wurden bei beiden aktiven Stimulationen häufiger Nebenwirkungen beschrieben als unter Plazebo ($Q = 12.67$; $p = 0.002$). Im Einzelnen wurden ‚Kopfschmerzen‘ ($Q = 12.67$; $p = 0.002$) und ‚Mißempfindungen an Augen/Nase/Lidern‘ ($Q = 14.25$; $p = 0.001$) signifikant häufiger unter aktiver Stimulation angegeben als unter Plazebo (s. Tab. 3.1).

Neuropsychologische Daten

Die deskriptiven Daten sowie die entsprechenden p-Werte sind in Tabelle 3.2 und 3.3 dargestellt. Grau hinterlegt sind die Testvariablen, die in die frontale Batterie eingingen.

Tab. 3.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Testrohwerte für Experiment 2a (DLPFC, N = 12, df = 2).

	M _{Plaz.}	SD _{Plaz.}	M _{cTBS}	SD _{cTBS}	M _{iTBS}	SD _{iTBS}	F / χ^2	p
Wortflüssigkeit ¹	18.2	4.6	18.8	4.8	18.2	5.2	0.34	.72
Arbeitsgedächtnis ²	13.92	2.75	13.17	2.66	12.3	2.38	3.04	.07
Go/Nogo (mittlere Reaktionszeit) ³	463.9	43.5	462.8	35.1	464.1	44.4	0.02	.98
Get. Aufmerksamkeit ⁴ (mittlere Reaktionszeit)	597.92	42.04	604.7	47.19	596.3	45.79	0.25	.78
Gedächtnis (verz. Abruf) ⁵	9.8	3.2	10.2	3.8	9.0	3.3	1.29	.30
Gedächtnis (erster Lerndurchgang) ⁵	8.7	3.0	8.7	2.2	8.3	2.1	0.31	.74
Gedächtnis (zweiter Lerndurchgang) ⁵	11.4	2.5	11.7	2.7	11.3	2.8	0.15	.86
Gedächtnis (Wiedererkennung) ⁵	13.3	1.7	13.0	2.0	13.3	2.0	0.20	.82
Gedächtnis (verz. Abruf/ Wiedererkennung) ⁵	0.73	0.18	0.77	0.23	0.67	0.18	2.13	.14
Get. Aufmerksamkeit (Auslassungen) ⁴	0.67	0.78	0.58	0.67	0.58	0.90	0.52 ⁶	.77
Get. Aufmerksamkeit (,false alarm') ⁴	0.83	1.1	0.33	0.49	0.50	0.52	1.61 ⁶	.45
Get. Aufmerksamkeit ⁴ (Fehler insgesamt)	1.5	1.68	.92	0.79	1.08	1.08	1.15 ⁶	.56
GoNogo (Auslassungen) ³	0	0	0	0	0	0		
GoNogo (,false alarm') ³	0.17	0.39	0.25	0.62	0.33	0.49	1.50 ⁶	.47
GoNogo (Fehler insgesamt) ³	0.17	0.39	0.25	0.62	0.33	0.49	1.50 ⁶	.47
Batterie	0.46	0.53	0.45	0.55	0.21	0.52	3.1	.07

¹ Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), ² Buchstaben-Zahlen Folgen des Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE), ³ GoNogo der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), ⁴ Geteilte Aufmerksamkeit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), ⁵ Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), ⁶ Chi-Quadrat

Im Experiment 2a (DLPFC, s. Tab. 3.2) ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der phonologischen Wortflüssigkeit, der Inhibitionsleistung (,GoNogo'), den Gedächtnisleistungen und der ,Geteilten Aufmerksamkeit' finden. Es konnte ein Trend in

Richtung einer Verschlechterung der Leistungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses ($F [2] = 3.04$, $p = 0.07$) und der kumulierten Leistung in der frontalen Batterie ($F [2] = 3.1$, $p = 0.07$) beobachtet werden. Der Trend im Arbeitsgedächtnis und in der frontalen Testbatterie basierte auf dem Vergleich zwischen Plazebo- und iTBS-Bedingung ($F [1] = 4.55$, $p = 0.06$ bzw. $F [1] = 3.36$, $p = 0.09$).

Tabelle 3.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Testrohwerte für Experiment 2b (mPFC, N = 12, df = 2).

	M _{Plaz.}	SD _{Plaz.}	M _{cTBS}	SD _{cTBS}	M _{iTBS}	SD _{iTBS}	F / χ^2	p
Wortflüssigkeit ¹	17.6	6.0	15.0	4.4	16.1	6.1	1.91	.17
Arbeitsgedächtnis ²	12.6	2.9	13.2	2.7	12.4	2.2	0.58	.57
GoNogo (mittlere Reaktionszeit) ³	492.5	48.2	491.0	57.5	504.7	43.3	1.01	.38
Get. Aufmerksamkeit ⁴ (mittlere Reaktionszeit)	618.7	37.8	605.3	73.7	623.5	61.5	0.80	.46
Gedächtnis (verzögerter Abruf) ⁵	9.6	1.7	10.2	2.0	9.8	2.8	0.31	.74
Gedächtnis (erster Lerndurchgang) ⁵	7.9	2.5	8.3	1.7	7.5	1.6	0.73	.50
Gedächtnis (zweiter Lerndurchgang) ⁵	11.5	2.3	11.2	2.4	11.2	2.4	0.15	.86
Gedächtnis (Wiedererkennung) ⁵	12.9	1.9	13.5	1.2	13.4	1.2	1.00	.38
Gedächtnis (verz. Abruf/ Wiedererkennung) ⁵	0.75	0.14	0.75	0.14	0.73	0.2	0.12	.89
Get. Aufmerksamkeit (Auslassungen) ⁴	0.33	0.65	0.42	0.79	0.75	0.87	2.33 ⁶	.31
Get. Aufmerksamkeit („false alarms“) ⁴	0.50	0.67	0.42	0.67	0.25	0.45	0.93 ⁶	.63
Get. Aufmerksamkeit ⁴ (Fehler insgesamt)	.83	1.19	.83	1.19	1.00	.85	1.09 ⁶	.58
GoNogo (Auslassungen) ³	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	2.00 ⁶	.37
GoNogo („false alarms“) ³	0.17	0.39	0.50	0.67	0.0	0.0	6.33 ⁶	.04
GoNogo (Fehler insgesamt) ³	.17	.39	0.5	.67	.08	.29	3.71 ⁶	.16
Batterie	0.16	0.58	0.14	0.48	-0.3	0.60	1.05	.37

¹ Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), ² Buchstaben-Zahlen Folgen des Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE), ³ GoNogo der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), ⁴ Geteilte Aufmerksamkeit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), ⁵ Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), ⁶ Chi-Quadrat

Im Experiment 2b (mPFC) konnte eine signifikante Zunahme der ‚false alarms‘ in der GoNogo-Aufgabe entdeckt werden ($\chi^2 = 6.33$; $p = 0.04$). Die unterschiedliche Fehleranzahl basierte auf dem Vergleich zwischen iTBS und cTBS dahingehend, dass nach cTBS signifikant mehr Fehler als nach iTBS gemacht wurden ($\chi^2 = 5.00$; $p = 0.03$).

Stimmung

Es konnte kein signifikanter Effekt auf die Stimmung weder in Experiment 2a (DLPFC) noch in Experiment 2b (mPFC) gefunden werden (Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Stimmung in Prozent zur *Baseline*-Messung (*Baseline* = 100%, N = 12, df = 2)

	M _{Plaz.}	SD _{Plaz.}	M _{cTBS}	SD _{cTBS}	M _{iTBS}	SD _{iTBS}	F	p
Positiver Affekt (PA, DLPFC)	94.91	9.94	100.22	11.33	97.51	13.66	.83	.45
Positiver Affekt (PA, mPFC)	94.18	22.07	88.94	13.15	92.69	20.00	.45	.65
Negativer Affekt (NA, DLPFC)	100.27	14.62	103.8	19.08	102.56	19.25	.62	.55
Negativer Affect (NA, mPFC)	99.66	24.63	102.8	17.02	105.24	20.80	.82	.45

Deskriptiv fand sich eine leichte Zunahme des negativen Affekts nach TBS und eine leichte Abnahme des positiven Affekts nach TBS und Plazebo mit Ausnahme der cTBS über dem linken DLPFC im Vergleich zur *Baseline*-Messung in beiden Stichproben.

Klinisches EEG

Im klinischen EEG traten drei abnorme Befundmuster in der *Baseline*-Untersuchung auf. Eine Probandin (23 Jahre, Experiment 2a) wies ab der *Baseline*-Messung bis zum Ende des Experiments eine intermittierende langsame Aktivität (4-6/s) auf, die generalisiert ohne Seitenunterschied auftrat. Diese nahm nach der zweiten Stimulation (cTBS) in Häufigkeit, Länge und Amplitudenhöhe zu. Diese Zunahme zeigte sich nicht unmittelbar nach der TBS, sondern erstmals verzögert nach 73 Sekunden und war auch nach der dritten Stimulation (Plazebo) feststellbar. Das verzögerte Ruhe-EEG nach der letzten Stimulation zeigte wieder ein vergleichbares Bild wie die *Baseline*-Messung. Zur klinischen Abklärung des auffälligen

EEG-Befunds wurde die Versuchsperson mittels MRT nachuntersucht mit dem Ergebnis eines unauffälligen Normalbefunds.

Die EEG zweier männlichen Versuchspersonen (27 Jahre, Experiment 2a; 24 Jahre, Experiment 2b) wiesen ebenfalls sporadisch intermittierende langsame EEG Aktivität (6-7/s) auf, die sich über die verschiedenen TBS-Bedingungen nicht veränderte.

Frequenzbandanalyse

Alle Probanden mit abnormen EEG-Mustern wurden von der Frequenzanalyse ausgeschlossen (N = 3). Die Datensätze eines weiteren Probanden (24 Jahre, Experiment 2a) konnten nicht verwendet werden, da diese, bedingt durch zu viele Artefakte, weniger als 30 Sequenzen enthielten.

Insgesamt wurden folglich 9 Probanden für Experiment 2a (DLPFC) und 11 für Experiment 2b (mPFC) in die Frequenzanalyse eingeschlossen.

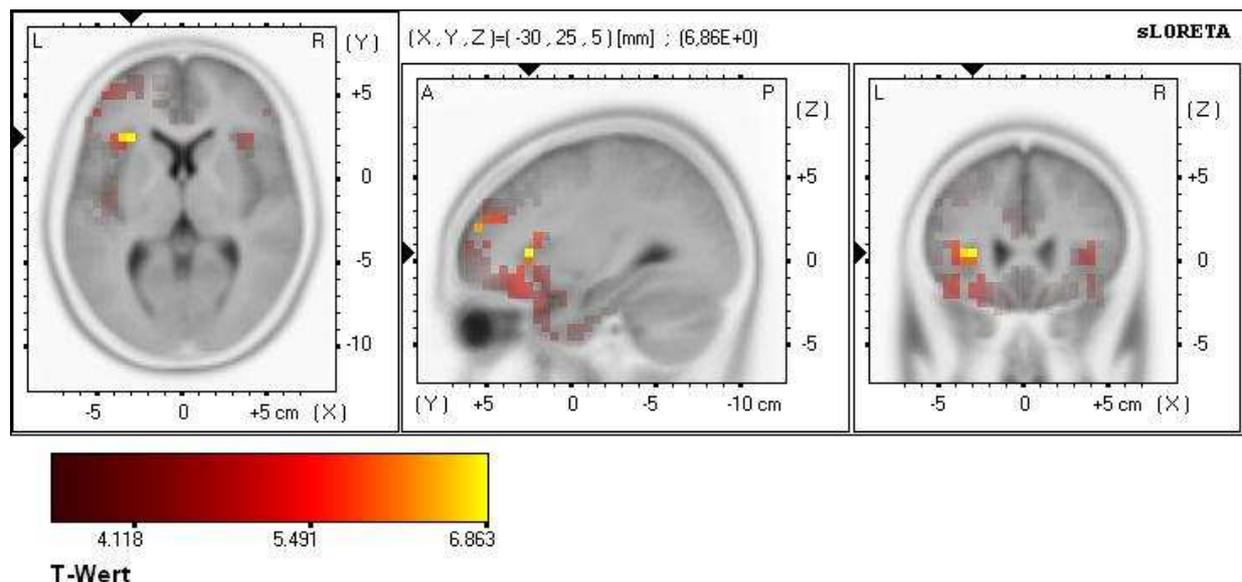


Abb. 3.2: Dargestellt in 3 Hirnschnitten ist die maximale Aktivität im Alpha 2-Band in der linken Inselregion (MNI: -30, 25, 5; BA 45) direkt nach iTBS des linken DLPFC im Vergleich zur *Baseline* ($t = 6.55, p < 0.01$; $t = 5.56, p < 0.05$; $t = 5.01, p < 0.1$).

Im Experiment 2a (DLPFC) konnten in den einzelnen Frequenzbändern keine Unterschiede zwischen den beiden TBS-Stimulationen und der Plazebobedingung gefunden werden. Beim Vergleich des unmittelbar nach Stimulation aufgezeichneten EEG mit der *Baseline*, ergab sich kein Effekt für die cTBS, jedoch ein signifikanter Effekt im Alpha 2-Band (8.5-10 Hz) nach iTBS ($p = 0.004$). Die maximale Aktivität für diesen Effekt ließ sich

in der linken Inselregion, im linken inferioren und medialen frontalen Gyrus finden (BA 32, 45; $p < .01$, Abb. 3.2).

Diese erhöhte Aktivität für das Alpha 2-Band war im verzögerten EEG im linken medialen Gyrus und linken superioren Gyrus feststellbar ($p = 0.008$). Es fand sich eine signifikante Korrelation des Alpha 2-Bands unmittelbar nach iTBS mit der frontalen Testbatterie ($r = .78$, $p = 0.01$), sowie ein Trend für die Korrelation des Alpha 2-Bandes mit dem Arbeitsgedächtnis ($r = .62$, $p = 0.07$).

Eine post-hoc Analyse, die durchgeführt wurde, um mögliche *Carry-over* Effekte anderer Stimulationen auszuschließen, zeigte ebenfalls ein Effekt im Alpha 2-Band ($p = 0.0002$) auf. Hierfür wurden die Datensätze der Probanden, deren erste aktive Stimulation die iTBS gewesen war, gegen die *Baseline* getestet ($N = 4$). Die Ergebnisse der *Baseline* und der Plazebobedingung unterschieden sich in keinem Frequenzband signifikant voneinander.

Im Experiment 2b (mPFC) fand sich ein Trend für das Beta 1-Band (13-18 Hz) beim Vergleich der cTBS mit der Plazebobedingung in Richtung einer vermehrten Aktivität im linken inferioren frontalen Gyrus, im linken superioren temporalen Gyrus und im präzentralen Gyrus (BA 22, 44, 45, 47, $p < .10$, s. Abb. 3.3). Diese vermehrte Aktivität ließ sich in der verzögerten Messung nicht mehr nachweisen. Es konnte keine Korrelation des Beta 1-Bandes mit den ‚*false alarms*‘ der GoNogo-Aufgabe gefunden werden.

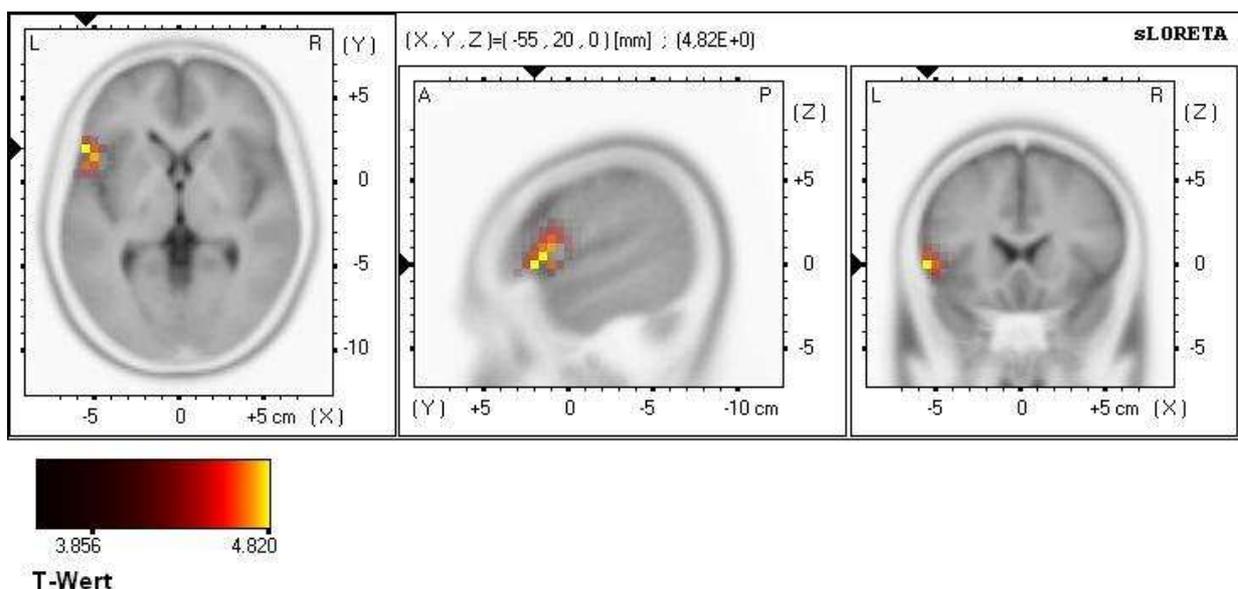


Abb. 3.3: Dargestellt in 3 Hirnschnitten ist die maximale Stromdichte im Beta 1-Band im linken inferioren frontalen Gyrus (MNI: -55, 20, 0; BA 47) direkt nach cTBS des mPFC im Vergleich zu Plazebobedingung ($t = 4.6$, $p < .10$).

Beim Vergleich jeder einzelnen Bedingung mit der *Baseline*, fand sich in keinem der Frequenzbänder ein signifikanter Effekt. Die *Baseline* und die Plazebobedingung unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

3.4 Diskussion

Sicherheit

Da es sich bei der TBS um eine neue Stimulationsform handelt (Mochizuki et al., 2005; Nyffeler et al., 2006), ist es fraglich, ob Sicherheitsdaten der herkömmlichen rTMS (Wassermann, 1998; Machii et al., 2006) auf die neue Stimulationform der TBS übertragen werden können. So verglichen Nyffeler und Koautoren (2006) eine 1 Hz-rTMS und eine *Burst*-Stimulation (200 *Bursts* à 3 Impulsen, 30 Hz, wiederholt alle 100 ms) über dem frontalen Augenfeld und fanden eine Verlängerung der Sakkadenlatenzen, die bei insgesamt 600 Impulsen bis zu 30 min anhielt. In dieser Studie wurden keine Nebenwirkungen der *Burst*-Stimulation berichtet.

Beide neuen Stimulationsformen (iTBS und cTBS) erwiesen sich in dieser Studie als sicher bezüglich der Auslösung von epileptischen Anfällen und epilepsietypischer Potenzialen im EEG. Ein anhaltender Einfluss auf kognitive Leistungen konnte ebenfalls nicht beobachtet werden, ebenso keine Auswirkung auf die Stimmung.

Unter TBS traten jedoch signifikant häufiger Nebenwirkungen als unter Plazebo auf. Die klinische Bedenklichkeit der Nebenwirkungen kann allerdings zum Großteil als unbedeutend eingeschätzt werden (Muskelzucken, Flimmern vor den Augen, Unbehagen an Augen/Nase/Lidern). Die Nebenwirkung, die am beachtlichsten erschien, war das Auftreten von vasovagalen Reaktionen in drei von 25 Fällen, wie es für die herkömmliche rTMS-Behandlung und in Studien zur TBS bisher nicht beschrieben worden ist. Auf Grund von anamnestischen Angaben zweier Probanden („Schwindel“ beim schnellen Aufstehen, „Ohnmachtsgefühle“ bei Blutentnahme/Impfung) liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei den vasovagalen Reaktionen um einen peripheren Effekt auf Grund des aversiven Charakters der Stimulation handelte. Ein zentral vermittelter Effekt kann allerdings nicht gänzlich ausgeschlossen werden: So fanden Jenkins und Kollegen (2002) einen erniedrigten Blutdruck nach 1 Hz rTMS über dem linken, nicht aber über dem rechten DLPFC, was gegen die Befunde von Yoshida und Koautoren (2001) spricht, die einen Einfluss einer niederfrequenten rTMS auf den Sympathikus annehmen.

Ein Grund, warum in dieser Studie vermehrt vasovagale Reaktionen als in früheren TBS-Studien beobachtet wurden, könnte die höhere individuelle Motorschwelle in beiden Experimenten sein. Während Huang und Mitarbeiter die beschriebenen TBS Protokolle mit 80 % der AMT anwendeten, wurde in diesen Experimenten 80% der RMT verwendet.

Wirkungsweise der TBS

Auf Grund von Studien am Motorkortex (Huang et al 2005, Martin et al., 2006) wäre anzunehmen, dass beide verwendeten TBS-Protokolle unterschiedliche Effekte auf kognitive Leistungen haben würden. Im Experiment 2a (DLPFC) konnte entgegen der angenommenen fazilitatorischen Wirkung der iTBS eine Verschlechterung der Leistungen im Arbeitsgedächtnis und in der frontalen Batterie festgestellt werden. Die Rohwerte des Arbeitsgedächtnisses und der frontalen Batterie korrelierten positiv mit dem Alpha 2-Band des EEG. Diese Beobachtung stimmt mit Befunden einer höheren Alpha-Aktivität bei zunehmenden Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis überein (Herrmann et al., 2004b). Im Gegensatz dazu kann die Auswirkung der cTBS auf die ‚false alarms‘ der GoNogo-Aufgabe mit der vorher beschriebenen inhibitorischen Wirkung erklärt werden.

Die Effekte der TBS-Protokolle auf kognitive Leistungen können unterschiedliche Erklärungen haben: Erstens wurde die neuropsychologische Testbatterie so ausgesucht und durchgeführt, dass sie eher für Leistungseinbußen als Leistungsverbesserungen sensitiv war (s. Kap. 3.2 Methode – Neuropsychologische Testbatterie-Auswahl). So ließ sich keine Leistungsverbesserung nach Stimulation des linken DLPFC finden. Im Gegenteil, die Leistungen verschlechterten sich nach beiden aktiven Stimulationen, wobei nur die Leistungsminderung nach iTBS einen Trend aufwies. Auch wurde die Anzahl der ‚false alarms‘ in der GoNogo-Aufgabe nach cTBS über dem mPFC im Vergleich zu iTBS signifikant erhöht.

Die zweite mögliche Erklärung bezieht sich auf das Konzept der ‚virtuellen Läsion‘ (Pascual-Leone et al., 1999). Zur Induktion wird hierbei in der Regel ein inhibitorisches rTMS-Protokoll über dem Zielareal appliziert, um dessen Erregbarkeit anhaltend (*offline*) zu unterdrücken. Dieser Konditionierungsansatz ist allerdings umstritten, da eine Hemmung kortikaler Erregbarkeit theoretisch auch zu einer Funktionsverbesserung führen könnte (z. B. durch Reorganisation auf Netzwerkebene).

Eine dritte Begründung für die differenzielle Wirkungsweise verschiedener TBS-Protokolle könnte auf der unterschiedlichen Wirkungsweise der TBS über verschiedenen Hirnaralen beruhen. So konnten Martin und Koautoren (2006) die inhibitorische Wirkung der

cTBS auf das relevante motorische Areal des ersten Musculus interosseus dorsalis belegen, nicht aber die Wirkung auf die motorischen Repräsentationen weiter proximal gelegener Muskeln wie dem Musculus biceps brachii, für die sich eine hohe interindividuelle Variabilität der MEPs fand. Von einem ähnlichen Ergebnis konnten Muellbacher und Kollegen (2000) berichten, die ebenfalls inhibitorische Effekte einer 1 Hz-rTMS für distale Muskeln nachweisen konnten, allerdings ebenfalls nicht für den Musculus biceps brachii.

Für die Hypothese, dass TBS länger anhaltende Nacheffekte als herkömmliche rTMS-Formen bewirkt, spricht der Befund im Alpha 2-Band nach iTBS über dem linken DLPFC. Hier konnten auch im verzögerten Zeitfenster (ca. 50 min nach Stimulation) hochsignifikante Veränderungen im Alpha 2-Band gefunden werden, die sich auch nach Ausschluss von möglichen *Carry-over* Effekten nachweisen ließen.

Methodische Beschränkungen

Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie wird durch die Länge des Intervalls zwischen den einzelnen TBS-Anwendungen und durch die Probandenanzahl beschränkt (s. Kap. 5 – Abschließende Diskussion). So war es durch potenzielle *Carry-over* Effekte v. a. nach Stimulation des linken DLPFC eventuell nicht möglich, weitere TBS-Effekte im Vergleich mit der Plazebobedingung nachzuweisen. Zusätzlich waren die für die Frequenzanalyse verwendeten EEG-Daten durch den Ausschluss einzelner Datensätze (s. Kap. 3.3 Ergebnisse – Frequenzbandanalyse) in ihrer Reihenfolge nicht ausbalanciert, so dass mögliche Reihenfolge- und Zeiteffekte einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Insgesamt kann die TBS als relativ sicher eingestuft werden. Es konnten weder epileptische Anfälle, epilepsietypische Potenziale im EEG, Stimmungsveränderungen noch länger anhaltende Auswirkungen der TBS auf der Verhaltensebene entdeckt werden. Die gravierendste Nebenwirkung war das Auftreten von vasovagalen Reaktionen, deren Möglichkeit in weiteren Studien beachtet werden sollte.

Die Richtung der TBS-Effekte auf kognitive Leistungen, entsprach nicht derjenigen, die auf Grund von Studien am motorischen Kortex zu erwarten war. Es wurden Unterschiede im Alpha 2-Band nach iTBS des linken DLPFC und im Beta 1-Band nach cTBS des mPFC, die analog zu den neuropsychologischen Veränderungen auftraten. Die Veränderung im Alpha 2-Band blieb auch nach 50 min nachweisbar und kovarierte direkt nach iTBS mit den

Leistungen der frontalen Batterie und des Arbeitsgedächtnisses. Nachfolgende Studien sollten diesen Effekt verifizieren, sowie das Auftreten vasovagaler Reaktionen näher untersuchen.

4 Experiment 3 -

Einfluss einer neuronavigierten cTBS und 1 Hz-rTMS auf die N2 und P3 in einer Volitionsbedingung

Nachdem im Experiment 1 der Einfluss einer 1 Hz-rTMS auf die N2 einer GoNogo-Aufgabe nach Stimulation des linken DLPFC gefunden wurde und sich eine präfrontale cTBS im Experiment 2 als sicher bezüglich der Auslösung eines epileptischen Anfalls oder epilepsietypischer Aktivität darstellte, wird in dieser Studie die cTBS im Vergleich zu einer 1 Hz-rTMS zur Modulation von EKPs eingeführt.

Als Methodenoptimierung gegenüber dem Design von Experiment 2 wurden die einzelnen Stimulationsbedingungen an verschiedenen Tagen durchgeführt, um die Möglichkeit eines *Carry-over* Effektes weitestgehend zu reduzieren. Zusätzlich wurde eine *Baseline*-Messung pro Stimulationsbedingung eingeführt, um die zufälligen intraindividuellen Schwankungen der EKPs zu berücksichtigen (s. Kap. 2.2.4 Ergebnisse für die Kontrollbedingungen). Mit dem Ziel die N2 verbunden mit einer größeren angenommenen Effektstärke als in Experiment 1 gezielt zu beeinflussen, wurde die rTMS neuronavigiert appliziert. Mit diesem Vorgehen wurde die Fehlervarianz, die auf eine ungenaue Spulenpositionierung zurück zu führen ist, bestmöglich vermieden.

Mit dieser Studie sollte der Einfluss der 1 Hz-rTMS auf die N2-Amplitude von Experiment 1 repliziert werden. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob eine 1 Hz-rTMS und eine cTBS eine vergleichbare inhibitorische Wirkung haben, die im Fall der cTBS länger anhaltend sein sollte (Huang et al 2005, s. Kap. 1.2 Theta Burst Stimulation).

4.1 Hypothesen

Hypothese I

Die N2-Amplitude wird durch 1 Hz-rTMS und cTBS im Gegensatz zur Kontrollbedingung kleiner. Die P3-Amplitude bleibt unbeeinflusst.

Hypothese Ib

Die Reaktionszeiten werden durch beide aktive Stimulationen im Vergleich zur Kontrollbedingung beeinflusst.

Hypothese Ic

Beide Stimmulationsformen zeigen in einer ROI-Analyse auf Grund ihrer angenommenen inhibitorischen Eigenschaft geringere Stromdichten als in der Kontrollbedingung.

Hypothese Ia – Ic (Zusatz)

Der Verkleinerung der N2-Amplitude ist für die cTBS stärker als für die 1 Hz rTMS.

Begründung

Die Grundannahme ist, dass die 1 Hz-rTMS und die cTBS die N2-Amplitude inhibieren und somit im Betrag verkleinern. Analog zur ersten Studie wird im Gegensatz zum N2-Potenzial, dessen Generator im ACC vermutet wird (Bekker et al., 2005), ein Stimulationseffekt auf das P3-Potenzial nicht angenommen, da dieses Potenzial eine Vielzahl von Generatoren aufweist (Mulert et al., 2004) und damit die Vermutung nahe liegt, dass die Modulation eines Generators sich nicht nachhaltig auf die P3 auswirkt. Zusätzlich wird in diesem Experiment der N2-Generator (und nicht einer der P3-Generatoren) gezielt mittels Neuronavigation beeinflusst, weshalb ein Einfluss auf die P3-Amplitude noch unwahrscheinlicher wird. Da auf Grund der geringeren Anzahl von EEG-Segmenten durch die zugrunde liegende Aufgabe diese nicht in mehrere Abschnitte aufgeteilt werden konnte, war es nicht möglich die Dauer der cTBS-Wirkung direkt zu untersuchen. Sollte die cTBS eine längere Wirkdauer haben, ist zu erwarten, dass diese sich durch eine stärkere Abnahme in der N2-Amplitude zeigt. Diese Annahme beruht auf der Entstehung eines EKP aus der Mittelung mehrerer Segmente: Zeigt sich die inhibitorische Wirkung der 1 Hz-rTMS nur in einem kurzen Zeitfenster, so dürfte durch die Mittelung weniger durch rTMS beeinflusster Segmente der Gesamteffekt auf das EKP kleiner sein als bei einer inhibitorischen Wirkung in einem längeren Zeitfenster, wie sie für die cTBS angenommen wird. Zusätzlich sollte sich die inhibitorische Wirkungsweise beider Stimulationen in Form von reduzierten Stromdichten im Vergleich zu Plazebo zeigen.

Eine Beeinflussung der Latenzen wird analog zu Experiment 1 im Vorfeld nicht angenommen. Die Richtung des Einflusses der 1 Hz-rTMS auf Reaktionszeiten ist wie im Experiment 1 nicht eindeutig (s. Kap. 2.2.1 Hypothesen – Begründung).

4.2 Methode

Versuchspersonen

An der Studie nahmen neun gesunde Probanden (7 Männer, 2 Frauen) im Alter von 22 bis 27 Jahren ($M = 24.89$, $SD = 1.45$) teil. Alle Versuchspersonen waren Rechtshänder. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und war von der lokalen Ethikkommission (LMU, München) genehmigt worden. Die Versuchspersonen bekamen für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Einschlusskriterien

Gesunde rechtshändige Männer und Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren.

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien waren identisch mit denen des ersten rTMS Experiments (s. Kap. 2.2.2 Methode – Versuchspersonen-Ausschlusskriterien). Zusätzlich konnten Probanden mit klaustrophobischer Angst auf Grund der fMRT-Voruntersuchung nicht teilnehmen.

Material

GoNogo-Volitions-Aufgabe

Die verwendete GoNogo-Volitionsaufgabe wurde von Fr. Dr. S. Karch entwickelt und von der Abteilung für Klinische Neurophysiologie (Leitung: PD Dr. O. Pogarell) und Funktionelle Bildgebung (Leitung: Dr. C. Mulert), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München, für das rTMS-Experiment zur Verfügung gestellt.

Die Aufgabe bestand aus drei Tönen (800 Hz, 1000 Hz, 1300 Hz / 95 db / Dauer: 50 ms), die jeweils paarweise mit einem ISI von 1000 ms dargeboten wurden. Zwischen den Tonpaaren betrug der zeitliche Abstand der Darbietung 3 s. Der erste Warnton (1000 Hz) kündigte eine vom zweiten Ton abhängige Bedingung an: In einer Bedingung hatte der Proband die Aufgabe eine Taste zu betätigen (Go: 1000 Hz-1300 Hz, 200x), in einer anderen die Taste nicht zu drücken (NoGo: 1000 Hz-80 Hz, 100 x) und in einer dritten sich spontan zu entscheiden (Volition: 1000 Hz-1000 Hz, 100x). Zwei Kontrollbedingungen, (Kontrolle 1: 800 Hz-1000 Hz, 100 x / Kontrolle 2: 800 Hz-1300 Hz, 105 x) dienten der Auswertung des

fMRT. Beide Bedingungen begannen mit einem tiefen Ton und gaben der Versuchsperson die Information, dass sie unabhängig vom zweiten Ton, nicht reagieren musste. Die Aufgabe dauerte insgesamt 30 min.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Zur Bestimmung der Stimulationsorte für die Durchführung der Neuronavigation wurde im Vorfeld des TMS-Experimentes eine fMRT-Messung bei jedem Probanden durchgeführt. Die entsprechenden Aufnahmen wurden von der Abteilung für Klinische Physiologie und Funktionelle Bildgebung zur Verfügung gestellt.

Die Aufnahme der anatomischen und funktionellen MRT-Daten erfolgte am Siemens Avanto MR Scanner (1.5 Tesla). Für die Anatomie wurde eine 3D T1-gewichtete Sequenz verwendet. Für die funktionelle Messung wurden insgesamt 605 Bilder axialer Orientierung parallel zur Schicht entlang der anterioren und posterioren Kommissur (AC-PC-Schicht) erfasst. Nach jeder Stimuluspräsentation wurden jeweils 12 T2*-gewichtete Bilder mit einer ‚gradient echo planar imaging‘-Sequenz ($time\ relaxation = 3\ s / time\ echo = 53\ ms$ / Matrix: $128 \times 128 / field\ of\ view: 180 \times 180 / 12$ Schichten à 8 mm, Schichtabstand: 0.4 mm, überlappende Schichtaufnahme) aufgenommen.

Zunächst erfolgte die anatomische Aufnahme mit einer Dauer von ungefähr 10 min. Nach jedem Stimulus wurde zeitverzögert nach 700 ms das MRT getriggert. Während der Messung wurden die Probanden gebeten, ihre Augen geschlossen zu halten. Simultan zum fMRT wurde ein 64-Kanal-EEG abgeleitet. Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit der Brain Voyager Software 2000. Die ersten fünf Bilder der funktionellen Messung wurden aufgrund von Inhomogenitäten des Magnetfeldes am Messbeginn verworfen. Ein Hochpassfilter diente der Korrektur des niederfrequenten Signaldrifts, welcher dem ‚Echo Planar Imaging‘ innewohnt. Weiterhin erfolgten die ‚slice scan time‘ - Korrektur und eine 3D-Bewegungskorrektur. Für die räumliche Glättung wurde ein Gauss-Filter ($full\ width\ at\ half\ maximum = 8.0\ mm$) verwendet. Die signifikante fMRT-Aktivität wurde mittels Cross-Korrelationen der MR-Bildpixel-Intensität mit einer erwarteten hämodynamischen Antwortfunktion errechnet.

TMS-Gerät

Für die TMS wurde der Medtronic MagPro X100 Stimulator (Dantec Medtronic, Skovlunde, Dänemark) und die passiv gekühlte 8-förmige Spule (MCF-B65) derselben Firma verwendet.

Neuronavigation

Bei dem Experiment wurde das Zebris/BrainVoyager TMS Neuronavigationssystem eingesetzt (Eisenegger et al., 2008; Knoch et al., 2006; Sack et al., 2006), welches die MRT gestützte *online*-Positionierung der TMS-Spule über anatomisch oder funktionell definierten Arealen des Gehirns ermöglicht. Die Lokalisation von Kopf und Spule erfolgt bei diesem System ultraschallbasiert.

Als Voruntersuchung zur Bestimmung der Präzision des Systems erfolgte mit einem Probanden eine fMRT-Aufnahme zum *Fingertapping*. Die gemessene Aktivierung im primären motorischen Kortex wurde anschließend neuronavigiert mit der TMS angesteuert. Die Auslösung von Fingerbewegung mit einem überschwelligen TMS-Puls wurde als Parameter zur Messung der Genauigkeit verwendet. Eine optimale Navigation ließ sich anhand des nicht in ein Normgehirn transformierten Datensatzes erzielen, so dass im Experiment die nicht transformierte Aufnahme verwendet wurde.

EEG

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte mit einem konventionellen 32-Kanal-Elektroenzephalograph der Firma Neuroscan (Model 5083 Syn-Amps) analog zum ersten Experiment (s. Kap. 2.2.2 Methode – EEG). Ebenfalls wurden TMS-kompatible Elektrodenhauben (Easy Caps, EasyCap GmbH, Deutschland) mit Ag/AgCl Ringelektroden verwendet, die einzeln entfernt werden konnten. Der Haut/Elektrodenwiderstand wurde mit Hilfe von chloridfreiem Elektrolyt (Abralylt 2000, FMS) unter 5k Ω gehalten.

sLORETA

s. Kap. 2.1.2 Methode – sLORETA

Vorgehen

Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte per Aushang, über eine interne Probandendatei früherer Studien sowie durch direktes Ansprechen.

Screening

Das Screening fand analog zum ersten rTMS-Experiment (s. Kap. 2.2.2 Methode – Screening) statt.

Voruntersuchung

Als Bezugswert für die Stimulationsintensität wurde die individuelle RMT für das Beinareal (rechter Musculus tibialis anterior) nach *single-pulse* TMS über dem linken Motorkortex bestimmt. Die Aufzeichnung der MEP erfolgte mit einem *Amplaid* EMG (Micromed Medizinelektronik, Deutschland) und einem *Keypoint* EMG (Dantec Medtronic, Dänemark). Zur Bestimmung der MT wurde dieselbe Spule verwendet, die auch später im Experiment genutzt wurde (passiv gekühlte 8-förmige Spule; Medtronic MCF-B65). Die individuelle Motorschwelle war die niedrigste Stimulationsintensität, bei der mit fünf von zehn Stimuli ein MEP der Größenordnung $\geq 50 \mu\text{V}$ (*peak-to-peak*) ausgelöst werden konnte. Für zwei Probanden wurde aufgrund einer nicht bestimmbaren RMT die MT bei leichter Vorinnervierung ermittelt.

Design

Zwei inhibitorisch wirkende rTMS-Frequenzen, eine herkömmliche 1 Hz-rTMS und eine cTBS (Chen et al., 1997, Huang et al., 2005), sowie eine Plazebostimulation wurden an drei unterschiedlichen Tagen neuronavigiert angewendet (Abb. 4.1). Die Reihenfolge der Stimulationen war randomisiert und ausbalanciert. Es handelte sich folglich um ein Messwiederholungsdesign mit drei Abstufungen.

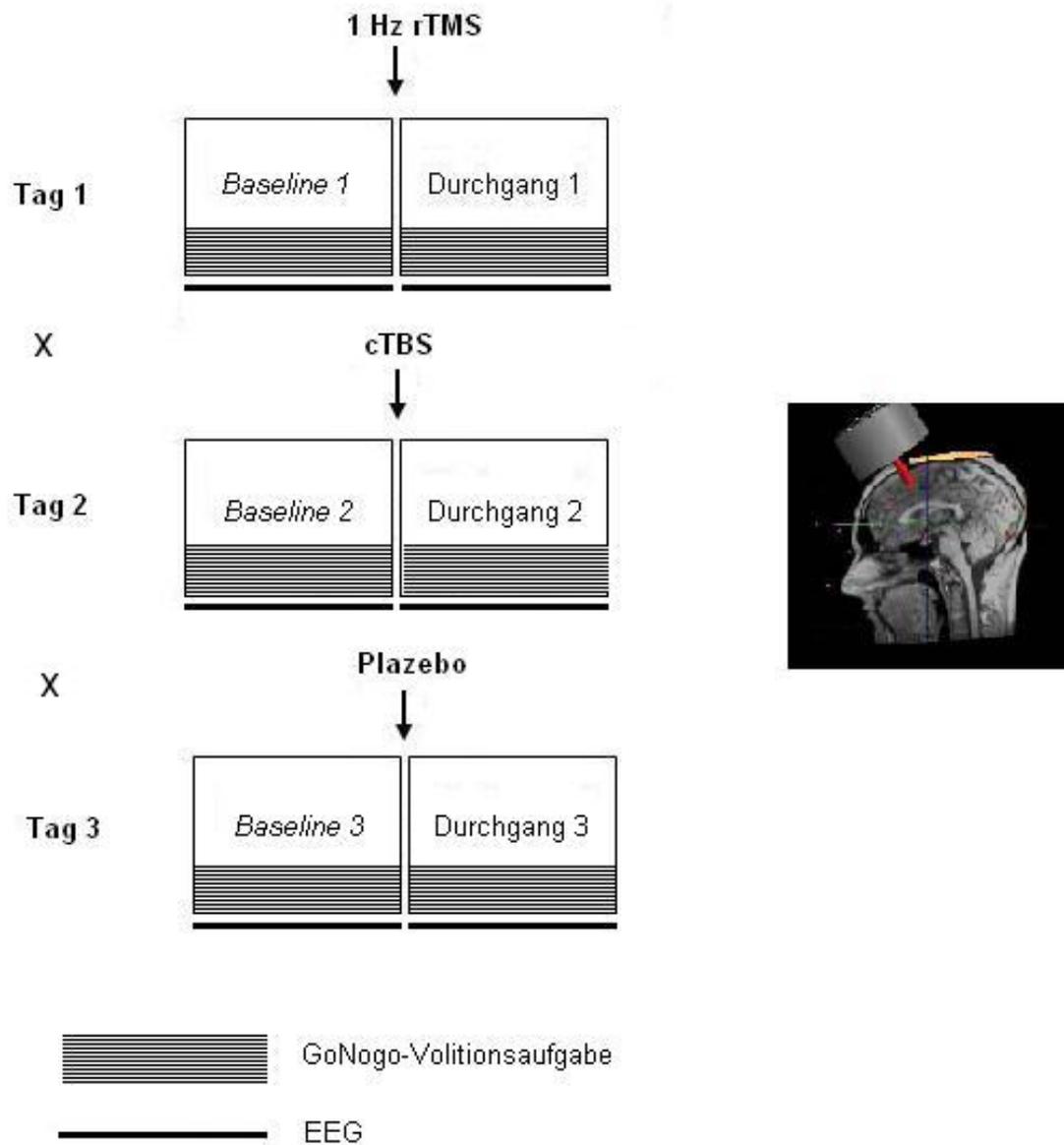


Abb. 4.1: Design von Experiment 3

Stimulationsprotokolle

Die 1 Hz-rTMS wurde mit einer Intensität von 120% RMT (15 min, 900 Stimuli) appliziert. Die Dauer der Stimulation wurde im Vergleich zum ersten Experiment verlängert, um einen größeren Effekt zu erreichen.

Das cTBS-Protokoll wurde wie bei Huang und Mitarbeitern (2005) über 40 s (600 Impulse) durchgeführt. Die Intensität betrug 80% RMT (s. Kap. 1.2 Theta Burst Stimulation, Abb. 1.3).

Für die Plazebobedingung wurde die - in von Huang und Mitarbeitern (2005) als unwirksam beschriebene - imTBS mit einer Dauer von 110 s (600 Impulse) verwendet

(s. Kap. 1.2 Theta Burst Stimulation, Abb. 1.3). Stimuliert wurde mit einer Intensität von maximal 70% RMT. Zusätzlich wurde die Plazebostimulation mit einer um 45° abgewinkelten Spule 5 cm lateral unterhalb von F3 plaziert (Herwig et al., 2007; s. Abb. 4.2). Mit Hilfe des Neuronavigationssystems konnte sicher gestellt werden, dass keine Kortexstimulation stattfand.

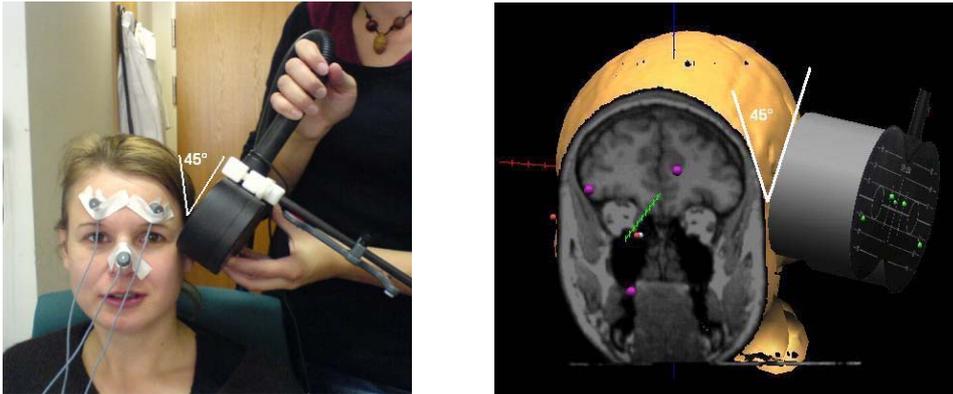


Abb. 4.2: Nachstellung der Spulenposition des Neuronavigationsexperiments. Dargestellt ist die Plazebobedingung in der Außenansicht und im *Screenshot* der Brain Voyager Software.

Bei einem Probanden betrug die aktive MT nach leichter Vorspannung 88%. Stimuliert wurde in der 1 Hz-Bedingung mit 95% Stimulatorleistung, was einer RMT von ca. 108% entsprach, da die Stimulation bei 100% Stimulatorleistung von der Versuchsperson als zu unangenehm empfunden wurde. Für eine weitere Versuchsperson musste die Stimulationsintensität während der 1 Hz-Stimulation des Volitionsortes 3 min nach Beginn auf 100% RMT (76% Stimulatorleistung) reduziert werden, da die Stimulation ebenfalls als zu unangenehm erlebt wurde.

Stimulationsorte

Als Stimulationsort wurde das Areal bestimmt, welches im fMRT eine Aktivierung in der Volitionsbedingung zeigte, in der sich die Versuchspersonen für eine Reaktion

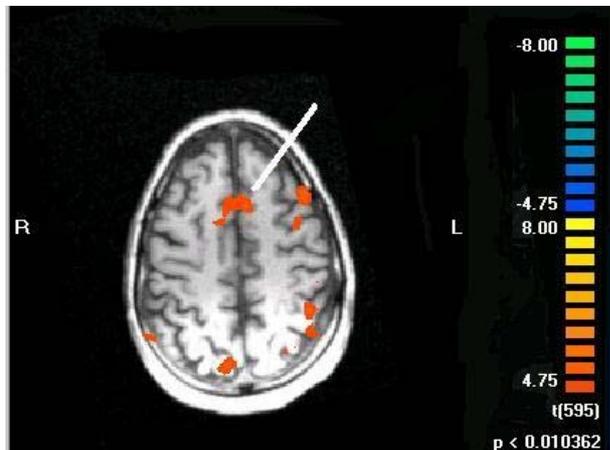


Abb. 4.3: Beispielhafte Aktivierung des Kontrasts ‚Volition mit Reaktion‘ zu ‚Go‘.

Tab. 4.1: Individuelle MNI-Stimulationskoordinaten, BA und Gyri der einzelnen Probanden.

Vp	MNI-Koordinaten/Lokalisation			Brodmann-Areal (BA) / Gyrus
	x	y	z	
3	-2	33	57	BA 8/ superiorer frontaler Gyrus
39	-7	28	50	BA 8/ superiorer frontaler Gyrus
46	0	15	54	BA 8/ superiorer frontaler Gyrus
47	6	8	54	BA 6/ superiorer frontaler Gyrus
52	-8	28	58	BA 6/ superiorer frontaler Gyrus
100	-2	25	61	BA 6/ superiorer frontaler Gyrus
102	-8	31	41	BA 6/ medialer frontaler Gyrus
103	1	20	51	BA 8/ medialer frontaler Gyrus
104	9	40	11	BA 32/ ACC

unmittelbar anschließender Aufgabenwiederholung und simultaner EEG-Ableitung.

entschieden hatten. Dazu wurde mittels ‚Brain Voyager‘-Software (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) der Kontrast zwischen der Bedingung ‚Volition mit Reaktion‘ und der ‚Go‘-Bedingung berechnet (Abb. 4.3).

Dieses Vorgehen bereinigte die Aufnahmen um die motorischen Aktivierungen, die durch die motorische Antwort bedingt war. Die MNI-Koordinaten der individuellen Stimulationsorte für die einzelnen Versuchspersonen gibt die Tabelle 4.1 wieder.

Die Spule wurde für die aktiven Stimulationen tangential zum Kopf mit dem Mittelpunkt über der durch die fMRT-Aufnahme individuell ermittelten Aktivierung positioniert (Griff nach hinten).

Durchführung des Experiments

Am Anfang eines Versuchstages wurde zunächst eine EEG-Baseline-Messung durchgeführt, während der die Probanden die GoNogo-Volitions-Aufgabe durchführten. Danach erfolgte die neuro-navigierte Stimulation des mit Hilfe der fMRT-Aufnahme bestimmten Stimulationsortes oder die Plazebostimulation mit

Die Probanden wurden während der EEG-Messung gebeten die Augen geschlossen zu halten, um Blinkartefakte zu minimieren. Sie wurden instruiert schnell und korrekt auf die Töne zu reagieren.

Statistische Auswertung

Die Auswertung des EEGs erfolgte mit dem Programm ‚Vision Analyzer‘ (Brain Products GmbH, Deutschland). In einem ersten Schritt wurde eine neue Durchschnittsreferenz, bestehend aus allen Kanälen ohne EOG berechnet. Anschließend wurden die Daten mit einem digitalen Tiefpassfilter (*Cutoff* 30 Hz; 24db/oct) und einem *Notch*-Filter (50 Hz) weiter bearbeitet. Es wurden Segmente mit einer Länge von 800 ms (100 ms vor dem zweiten Ton) für die Volitionsbedingung gebildet. Nach einer Augenartefaktkorrektur nach Gratton und Coles (1983) erfolgte eine automatische Artefaktkorrektur mit einem Amplitudenkriterium von +/- 100 μ V. Nach Baselinekorrektur (100ms prästimulus) wurden die verbleibenden Segmente für die Berechnung der ERPs gemittelt. In die Analyse gelangten nur ERPs, die aus minimal 30 Segmenten bestanden.

Für die Volitionsbedingung wurden die relevanten *Peaks* semiautomatisch für die Elektroden Fz und Cz für folgende Zeitfenster bestimmt: P2 – positivster *Peak* zwischen 134-190 ms, N2 – negativster *Peak* zwischen 182-262 ms und P3 – positivster *Peak* zwischen 250-440 ms. Konnte in einem Datensatz kein absolutes lokales Maximum bzw. Minimum gefunden werden, wurde der entsprechende höchste bzw. niedrigste Punkt im entsprechenden Zeitfenster bestimmt.

Neben den absoluten Amplituden und Latenzen wurden die *peak-to-peak* Amplituden berechnet, um eventuelle Kurvenverschiebungen zu berücksichtigen. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen für die Faktoren ‚Stimulation‘ (Plazebo, 1 Hz, cTBS) und ‚Elektroden‘ (Cz, Fz) durchgeführt. Abhängige Variable war der Differenzwert von prä- und post-Messung (‚post minus prä‘).

Für jede Versuchsperson wurde die durchschnittliche Reaktionszeit in der Volitionsaufgabe für jede ‚Bedingung‘ (Plazebo, 1 Hz, cTBS) als Differenzwert (‚post minus prä‘) bestimmt. Die Reaktionszeiten wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit drei Messwiederholungen (Plazebo., 1 Hz, cTBS) berechnet.

In diesem Experiment wurde die Aufgabe übernommen und nicht, im Kontrast zum Experiment 1, selbst entwickelt. Daher wurden hier die *Grand Averages* der Differenzkurven

(,post minus prä‘) dargestellt und mit Hilfe von *Scalp Maps* deskriptiv beschrieben, um die Eignung der in der statistischen Analyse verwendeten Elektroden zu rechtfertigen.

Schließlich wurde die voxelbasierte Aktivität mit Hilfe von ROI und sLORETA analysiert. Es wurden zwei unterschiedliche ROI gewählt. Die erste Region (ROI 1) entsprach dem individuellen Stimulationsort des Probanden (Radius: 10 mm), d. h. es handelte sich entsprechend der 9 Probanden um insgesamt neun Regionen für welche die mittlere Stromdichte getrennt für die einzelnen Experimentalbedingungen berechnet und innerhalb der Gruppe gemittelt wurde (s. Tab. 4.1). Als zweite ROI (ROI 2) wurde eine Region mit dem Radius von 10 mm um den Punkt gewählt (MNI: 4, 24, 48; entnommen aus Mathalon et al., 2003), den Carter und Kollegen (1998) als relevanten Ort für ‚*conflict monitoring*‘ beschrieben (Abb. 4.4). Es wurde ein T-Test für abhängige Stichproben für die Stromdichten zwischen Plazebo- und cTBS bzw. 1 Hz-rTMS für jedes Zeitfenster (Länge. 40 ms) nach dem Ereignis (Ton) getrennt berechnet.

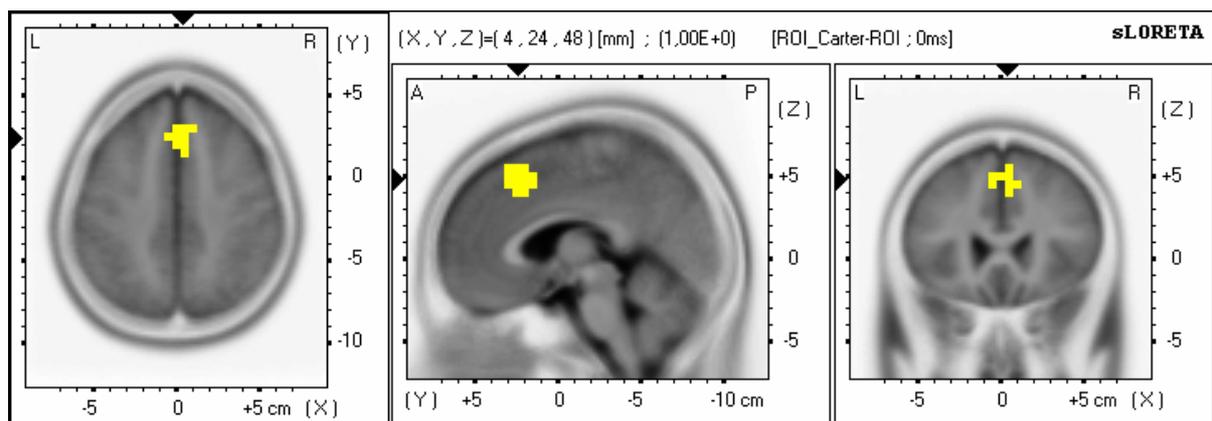


Abb. 4.4: Gewählter ROI (Radius: 10 mm) nach Carter et al. (1998)

Für berichtete Ergebnisse ($p < 0.1$) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen den entsprechenden EEG-Parametern und den Reaktionszeiten bestimmt.

Ein signifikanter Effekt wurde bei $p < 0.05$ und ein Trend bei $p < 0.1$ berichtet. Wurde die Sphärizitätsannahme bei Varianzanalysen verletzt, wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert und der entsprechende p-Wert angegeben.

4.3 Ergebnisse

N2-Amplitude

Die N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude zeigte einen Trend für den Interaktionseffekt zwischen ‚Stimulation‘ und ‚Elektroden‘ ($F [1,11] = 4.07$, $p = 0.07$). Dieser wies für den Kontrast der cTBS ($F [1] = 4.84$, $p = 0.06$) und den Kontrast der 1 Hz-rTMS ($F [1] = 3.72$, $p = 0.09$) gegen Plazebo ebenfalls einen Trend in Richtung einer Vergrößerung der Amplitudendifferenz (im Betrag) für die Fz-Elektrode und einer Verkleinerung (im Betrag) für die Cz-Elektrode der beiden aktiven Bedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung auf (s. Abb. 4.5).

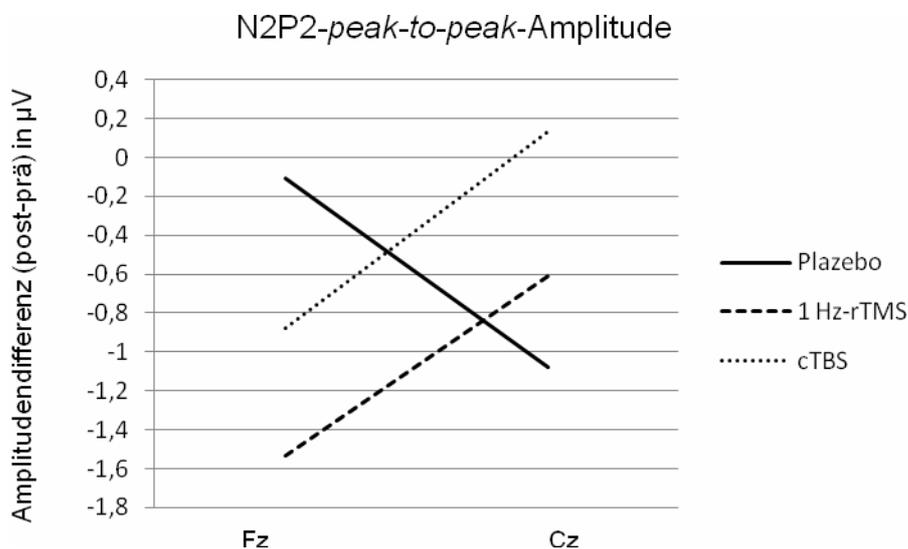


Abb. 4.5: Interaktionseffekt der N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude (μV) beider aktiven Stimulationsbedingungen im Vergleich zu Plazebo für die Fz- und Cz-Elektrode (post minus prä).

Es konnten weder Effekte für die N2P3-*peak-to-peak*-Amplitude noch für die absolute N2-Amplitude festgestellt werden.

N2-Latenz

Es fanden sich weder Haupteffekte noch ein Interaktionseffekt für die N2-Latenz.

P3-Amplitude

Es ergab sich weder ein Haupteffekt noch ein Interaktionseffekt für die P3-Amplitude.

P3-Latenz

Die beiden Haupteffekte wurden nicht signifikant. Der Interaktionseffekt zwischen ‚Stimulation‘ und ‚Elektroden‘ wurde signifikant ($F [2] = 5.77$, $p = 0.01$) in Richtung einer

Verkürzung der Latenzdifferenz für die Fz-Elektrode in der cTBS-Bedingung ($F [1] = 7.83$, $p = 0.02$) im Kontrast zu Plazebo, während sich für die Cz-Elektrode kein Unterschied zeigte (Abb. 4.6).

Verhaltensdaten

Die Reaktionszeiten sind in Tabelle 4.2 aufgeführt. In einer einfaktoriellen Varianzanalyse wurde der Faktor ‚Stimulation‘ für die Reaktionszeiten (‚post minus prä‘) nicht signifikant ($p > .75$).

Tab. 4.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten (ms)

	Plazebo (N = 9)	1 Hz-rTMS (N = 9)	cTBS (N = 9)
prä	634.80 ± 200.02	674.94 ± 179.11	666.27 ± 199.89
post	603.20 ± 179.95	674.25 ± 164.99	650.02 ± 204.33

Die P3-Latenz (‚post minus prä‘) zeigte eine signifikante Korrelation mit den Reaktionszeiten (‚post minus prä‘) in der Plazebo- (‚post minus prä‘: $r = .72$; $p = 0.03$) und der cTBS-Bedingung (‚post minus prä‘: $r = 0.82$; $p < 0.01$) unter der Cz-Elektrode, die sich nach 1 Hz-rTMS nicht finden ließ (‚post minus prä‘: $r = 0.16$; $p = 0.68$).

Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Reaktionszeiten (‚post minus prä‘) und der P2N2 *peak-to-peak*-Amplitude (‚post minus prä‘: $r = 0.71$; $p = 0.03$) über Cz für die 1 Hz-rTMS beobachtet werden in Richtung einer Verlängerung der Reaktionszeiten (‚post minus prä‘) bei einer Vergrößerung der P2N2-Amplitude (s. Abb. 4.6). Für die Fz-Elektrode konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

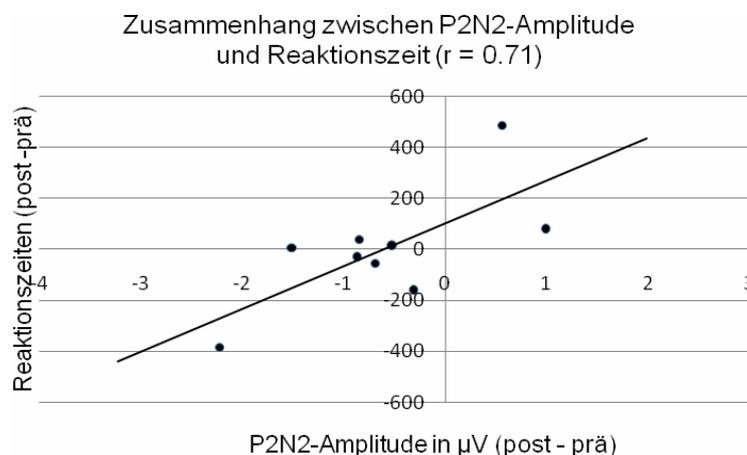


Abb. 4.6: Streudiagramm für die P2N2-Amplitude (µV) und Reaktionszeiten (ms) für die 1 Hz rTMS mit Trendlinie ($r = 0.71$, $N = 9$)

Darstellung der Rohdaten

Die *Grand Averages* der Volitionsbedingung sind in Abbildung 4.7 und die deskriptiven Daten in den Tabellen 4.3, 4.4 und 4.5 dargestellt.

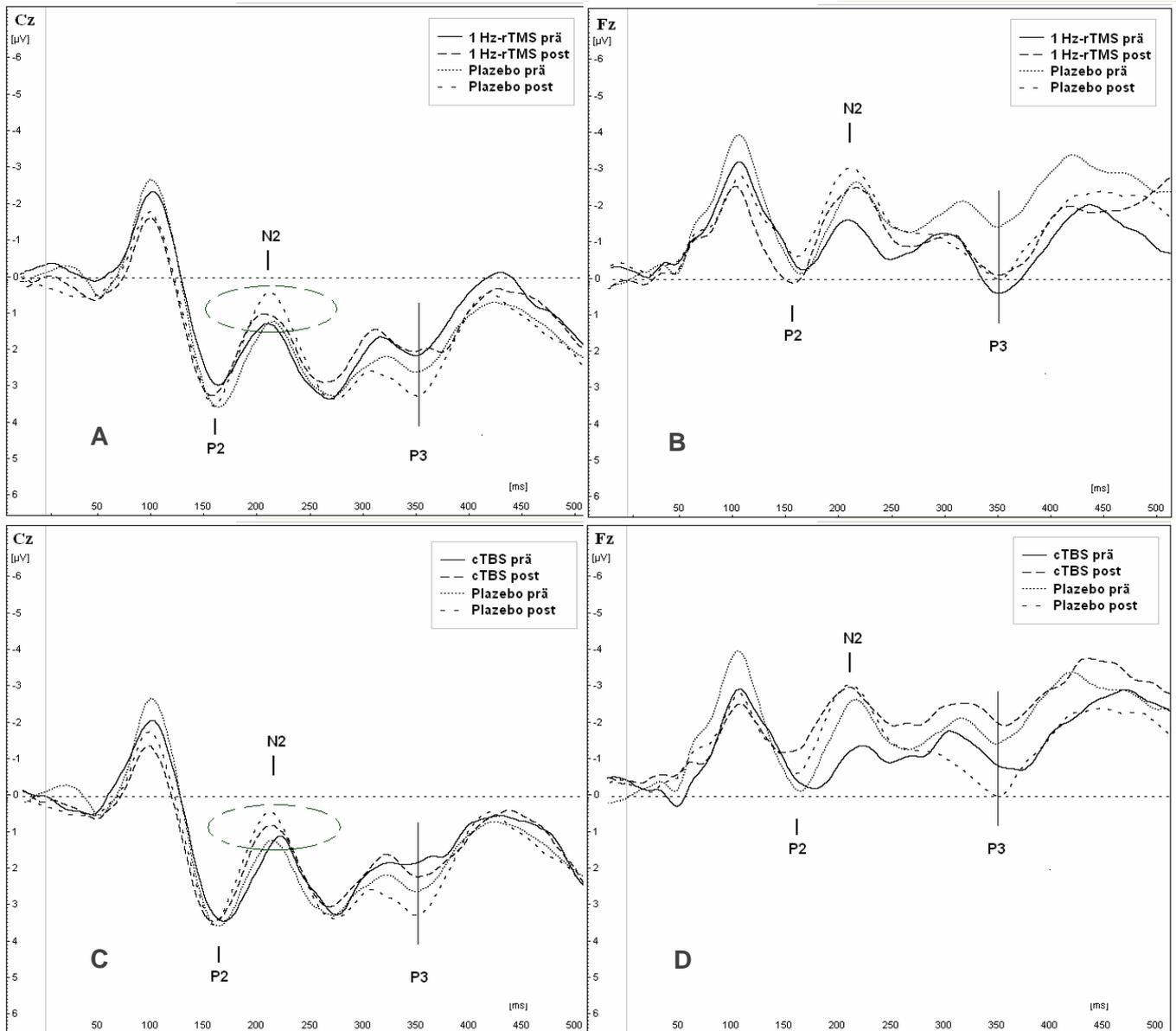


Abb. 4.7: *Grand Averages* der Volitionsbedingung für die Elektroden Cz (A, C) und Fz (B, D). Dargestellt ist die 1 Hz- (A, B) und cTBS-Bedingung (C, D) im Vergleich zu Plazebo. Eingezeichnet ist der N2-Amplitudenunterschied. Die senkrechte Linie gibt die P3-Latenz an. In der cTBS-Bedingung tritt im Vergleich zu Plazebo ein abweichender prä-Wert bei Fz auf (D).

In den Abbildungen wie in den Tabellen ist deskriptiv nach Plazebostimulation eine Vergrößerung der N2-Amplitude und der N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude im Vergleich zur *Baseline* der Plazebobedingung zu erkennen, die nach aktiver Stimulation geringer oder nicht zu finden ist. Dieser Unterschied zeigte sich unter der Cz-Elektrode (s. Abb. 4.7 und Tab. 4.3, Tab. 4.4, grau unterlegt).

Tab. 4.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der *peak-to-peak*-Amplituden (μV).

	Plazebo (N = 9)		1 Hz-rTMS (N = 9)		cTBS (N = 9)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
P2N2 Amplitude (prä)	3.09 \pm 1.98	4.02 \pm 2.52	2.20 \pm 1.98	2.26 \pm 2.07	3.38 \pm 2.80	3.00 \pm 2.48
P2N2-Amplitude (post)	4.17 \pm 1.37	4.13 \pm 2.73	2.81 \pm 1.66	3.87 \pm 2.75	3.25 \pm 1.45	3.87 \pm 2.75
P2N2-Amplitude (post – prä)	1.10 \pm 1.45	0.11 \pm 1.74	0.61 \pm 0.97	1.53 \pm 2.23	-0.13 \pm 2.17	0.88 \pm 2.88
P3N2-Amplitude(prä)	3.23 \pm 2.67	2.67 \pm 2.07	2.69 \pm 2.24	3.18 \pm 2.16	3.30 \pm 3.05	3.03 \pm 2.88
P3N2-Amplitude (post)	4.71 \pm 1.71	4.53 \pm 2.66	3.25 \pm 1.86	3.91 \pm 2.11	3.49 \pm 2.17	3.69 \pm 2.27
P3N2- Amplitude (post – prä)	1.48 \pm 2.89	1.86 \pm 2.24	0.56 \pm 2.12	0.73 \pm 1.80	0.19 \pm 2.59	0.66 \pm 2.97

Tab. 4.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der absoluten Amplituden (μV)

	Plazebo (N = 9)		1 Hz-rTMS (N = 9)		cTBS (N = 9)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
P2 Amplitude (prä)	3.74 \pm 1.97	0.75 \pm 2.55	3.30 \pm 1.49	0.05 \pm 1.33	3.92 \pm 2.34	0.52 \pm 2.38
P2-Amplitude (post)	3.92 \pm 2.39	0.14 \pm 2.03	3.49 \pm 1.89	0.61 \pm 1.78	3.74 \pm 1.16	-0.27 \pm 2.68
P2-Amplitude (post – prä)	0.18 \pm 1.51	-0.61 \pm 2.93	.19 \pm 0.77	0.56 \pm 1.18	0.17 \pm 1.90	-0.79 \pm 3.61
N2-Amplitude (prä)	0.65 \pm 2.67	-3.28 \pm 3.08	1.10 \pm 2.32	-2.21 \pm 1.90	0.54 \pm 2.11	-2.47 \pm 2.54
N2-Amplitude (post)	-0.25 \pm 3.10	-4.00 \pm 2.35	0.68 \pm 2.14	-3.18 \pm 2.43	0.49 \pm 1.37	-4.14 \pm 2.80
N2-Amplitude (post – prä)	-0.90 \pm 2.11	-0.72 \pm 2.63	-0.42 \pm 1.08	-0.97 \pm 1.49	-0.04 \pm 1.22	-1.67 \pm 2.78
P3-Amplitude (prä)	3.88 \pm 2.68	-0.61 \pm 2.15	3.79 \pm 2.57	0.98 \pm 2.25	3.84 \pm 2.21	0.56 \pm 2.93
P3-Amplitude (post)	4.45 \pm 3.62	0.54 \pm 2.71	3.93 \pm 2.48	0.74 \pm 2.40	3.98 \pm 2.38	-0.45 \pm 2.66
P3-Amplitude (post – prä)	0.58 \pm 3.00	1.14 \pm 2.06	0.14 \pm 2.32	-0.24 \pm 1.41	0.14 \pm 2.17	-1.01 \pm 3.37

Außerdem ließ sich deskriptiv eine Latenzverkürzung des P3-Potenzials unter der Fz-Elektrode bei cTBS im Vergleich zur Plazebobedingung finden. Diese Beobachtung unter der Fz-Elektrode ist durch einen abweichenden *Baseline*-Wert bedingt (s. Abb. 4.7 und Tab. 4.5, grau unterlegt).

Tab. 4.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen (ms)

	Plazebo (N = 9)		1 Hz-rTMS (N = 9)		cTBS (N = 9)	
	Cz	Fz	Cz	Fz	Cz	Fz
N2 Latenz (prä)	218.89 ± 25.44	213.11 ± 21.15	211.33 ± 21.91	208.22 ± 23.67	224.22 ± 20.41	218.44 ± 24.69
N2-Latenz (post)	218.00 ± 20.59	213.11 ± 16.34	210.44 ± 12.07	208.67 ± 22.54	216.67 ± 18.22	212.67 ± 23.15
N2-Latenz (post – prä)	-0.89 ± 35.93	0.00 ± 18.44	-0.89 ± 22.16	0.44 ± 12.24	-7.56 ± 16.06	-5.78 ± 24.26
P3-Latenz (prä)	313.56 ± 51.40	308.22 ± 42.85	306.44 ± 41.64	331.33 ± 56.39	310.00 ± 54.41	345.11 ± 62.57
P3-Latenz (post)	303.78 ± 38.06	353.56 ± 49.61	302.89 ± 42.65	346.44 ± 54.50	304.67 ± 50.28	320.22 ± 62.30
P3-Latenz (post – prä)	-9.78 ± 47.54	45.33 ± 58.10	-3.56 ± 24.77	15.11 ± 52.15	-5.33 ± 50.20	-24.89 ± 49.39

Scalp Maps

In den Abbildungen 4.8 und 4. werden die *Grand Averages* („post minus prä“) der Kontrollbedingung (durchgezogene Linie) im Vergleich zu den Experimentalbedingungen (gestrichelte Linie) für die Elektroden Fz und Cz dargestellt. Neben den *Grand Averages* werden die dazu gehörigen *Scalp Maps* in einem Zeitfenster von 100-420 ms abgebildet.

Deskriptiv fällt eine stärkere negative Stromquellendichte im Zeitfenster von 220-260 ms und 340-380 ms in der 1 Hz-Bedingung auf. Dieser Befund lässt sich ebenfalls im *Grand Average* über der Fz-Elektrode sehen. Des Weiteren lässt sich eine stärkere negative Stromquellendichte im Zeitfenster 180-220ms, 340-380ms und 380-420ms nach cTBS im Vergleich zur Plazebobedingung beschreiben, die ebenfalls im *Grand Average* über der Fz-Elektrode nachvollziehbar ist.

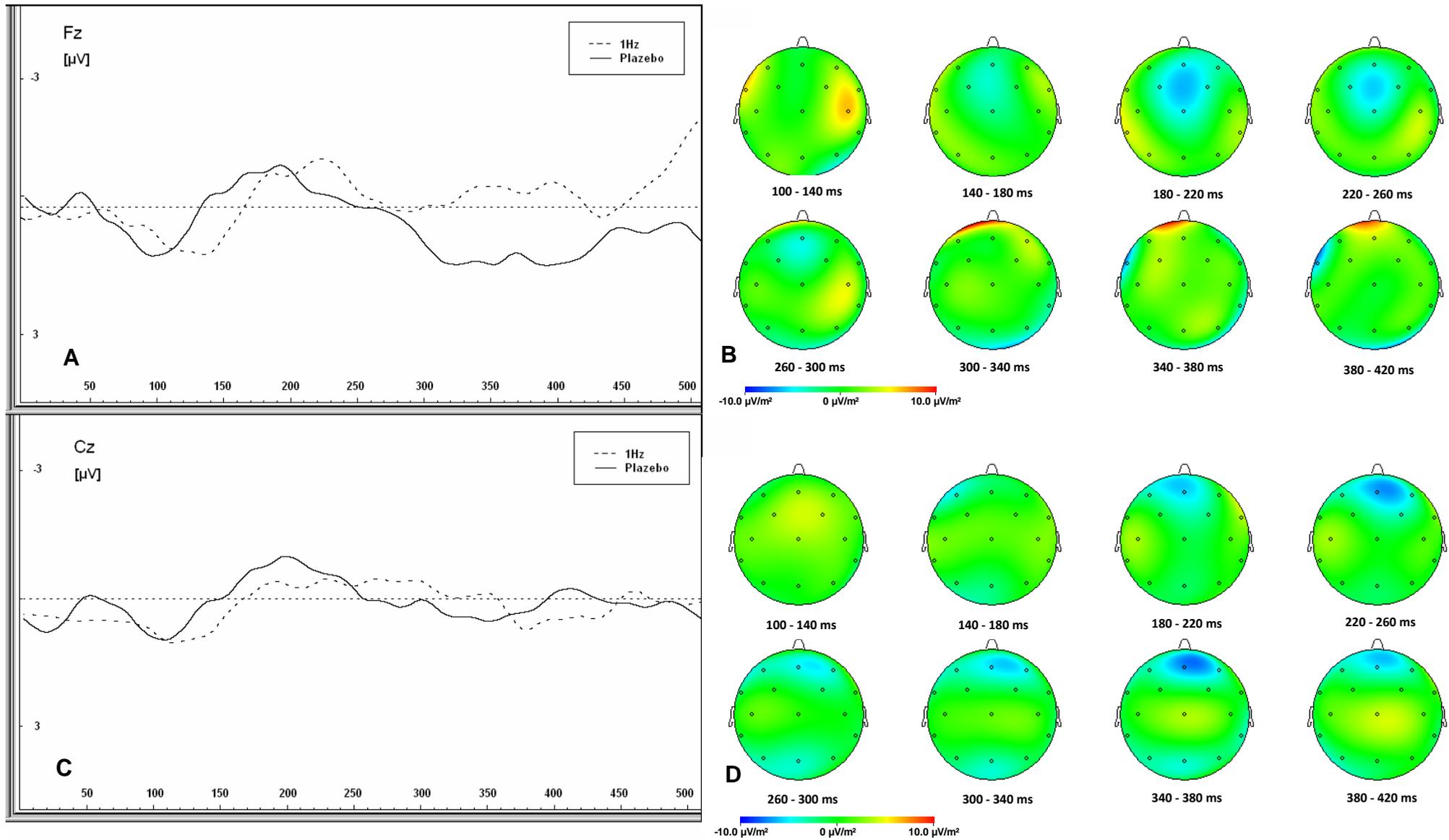


Abb. 4.8: Grand Averages der 1 Hz-Bedingung gegen Plazebo (post – prä) für die Fz- und Cz-Elektrode (A, C). Scalp Maps der 1 Hz- (D) und der Plazebobedingung (B).

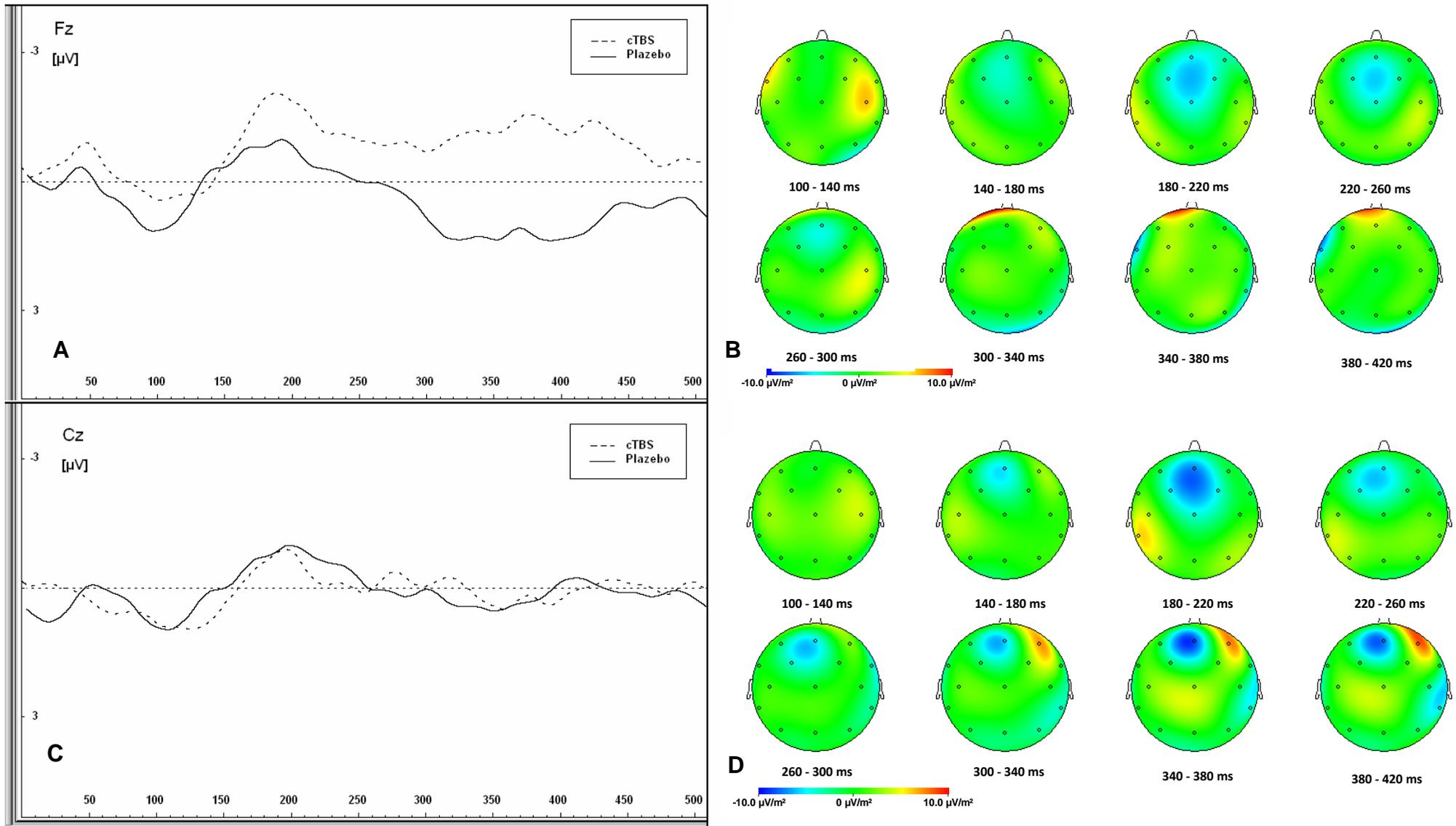


Abb. 4.9: Grand Averages der cTBS-Bedingung gegen Plazebo (post – prä) für die Fz- und Cz-Elektrode (A, C). Scalp Maps der cTBS- (D) und der Plazebo-Bedingung (B).

Regions of Interest (ROI)

In den Tabellen 4.6 und 4.7 sowie in der Abbildung 4.10 werden die mittleren Stromdichten der einzelnen Experimentalbedingungen für die ROIs des individuellen Stimulationsortes und der Region gezeigt, die Carter und Mitarbeiter (1998) als relevante Region für ‚*conflict monitoring*‘ publizierte.

Tab. 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen (nA/mm²) der mittleren Stromdichten (post minus prä) der ROI 1 (individuelle Stimulationsorte) getrennt für die einzelnen Experimentalbedingungen.

	101-140ms	141-180ms	181-220ms	221-260ms	261-300ms	301-340ms	341-380ms	381-420ms
Plazebo	5.35 ± 10.33	1.01 ± 1.32	1.16 ± 1.24	5.10 ± 9.57	2.75 ± 3.92	1.65 ± 1.07	0.99 ± 0.68	0.54 ± 0.34
1 Hz rTMS	0.57 ± 0.73	0.60 ± 0.53	0.71 ± .60	0.76 ± 0.55	0.93 ± 0.84	1.04 ± 0.80	1.55 ± 1.98	1.67 ± 2.53
cTBS	1.05 ± 2.14	3.93 ± 10.63	2.82 ± 6.04	1.01 ± 1.10	3.74 ± 8.08	9.29 ± 22.96	10.38 ± 27.04	7.44 ± 19.30

Tab. 4.7: Mittelwerte und Standardabweichungen (nA/mm²) der mittleren Stromdichten (post minus prä) der ROI 2 (Carter et al., 1998) getrennt für die einzelnen Experimentalbedingungen.

	101-140ms	141-180ms	181-220ms	221-260ms	261-300ms	301-340ms	341-380ms	381-420ms
Plazebo	8.33 ± 15.22	1.50 ± 1.76	1.90 ± 1.87	7.65 ± 13.26	3.72 ± 4.78	3.49 ± 4.34	1.56 ± 1.85	0.74 ± 0.68
1 Hz rTMS	0.62 ± 0.94	0.55 ± 0.43	0.67 ± 0.57	0.76 ± 0.51	0.80 ± 0.80	0.91 ± 0.58	1.60 ± 1.81	1.34 ± 1.69
cTBS	2.53 ± 6.20	10.83 ± 31.37	6.48 ± 16.52	1.73 ± 2.97	8.24 ± 21.76	21.81 ± 60.28	26.91 ± 75.31	20.06 ± 55.39

In den Tabellen 4.6 und 4.7 und der Abbildung 4.10 lässt sich deskriptiv für beide ROI zumeist eine Reduktion der mittleren Stromdichte nach 1 Hz-rTMS im Vergleich zu Plazebo beobachten. Die cTBS verhielt sich gegenüber der Plazebobedingung reziprok: waren die Stromdichten bei Plazebo relativ hoch, zeigten sie sich bei cTBS relativ niedrig und umgekehrt. Zusätzlich können relativ große Standardabweichungen in der Plazebo- und cTBS- Bedingung beobachtet werden (Tab. 4.6 und 4.7).

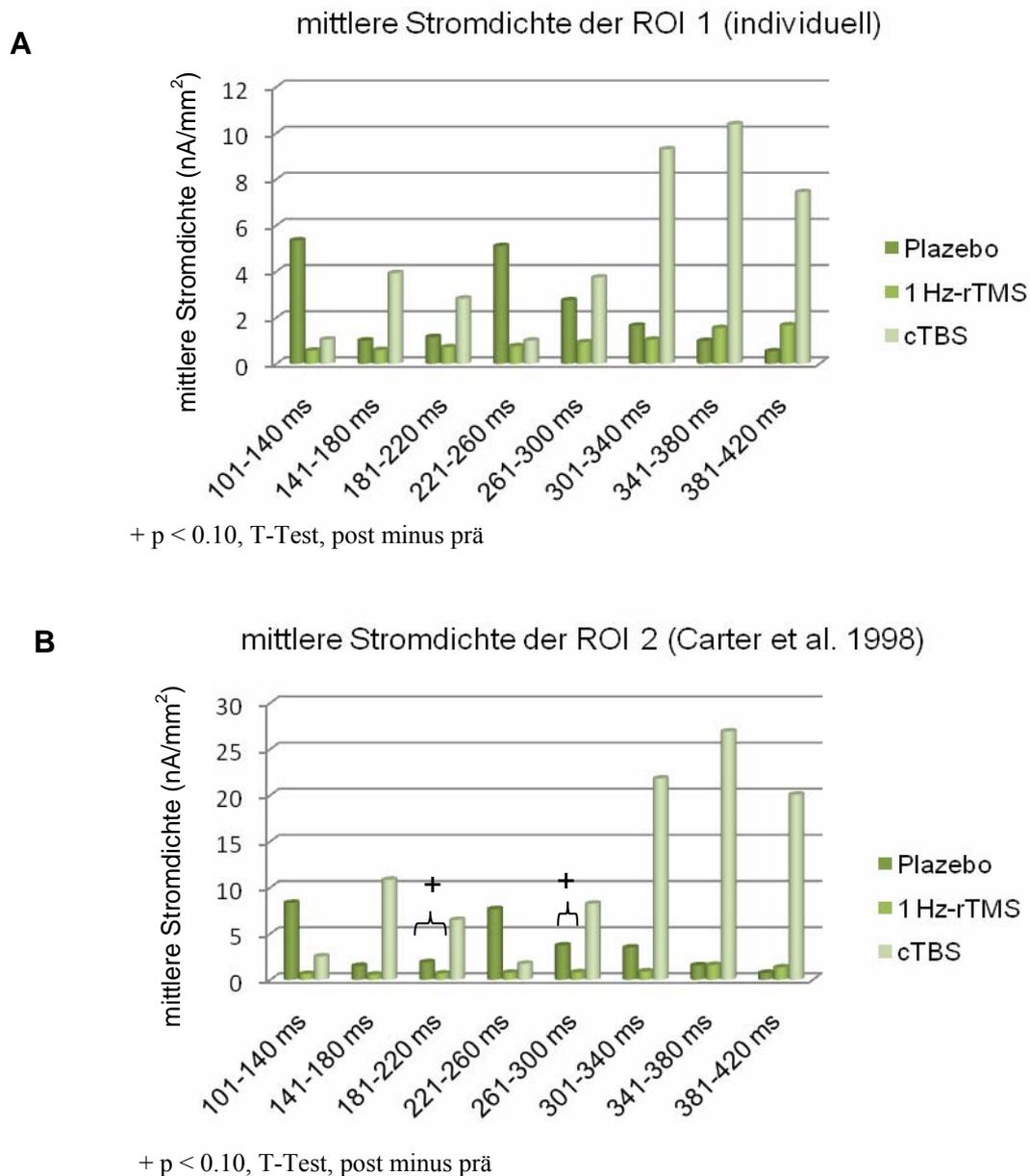


Abb. 4.10: Säulendiagramme für die mittleren Stromdichten (nA/mm^2) der ROI 1 (A, individueller Stimulationsort) und der ROI 2 (B, Carter et al. 1998).

Bei genauer Betrachtung ließen sich relativ hohe Stromdichten in der Plazebobedingung im Zeitfenster 101-140 ms und zwischen 221-300ms beschreiben. Die Stromdichten der 1 Hz-Bedingung waren im Vergleich zur Plazebobedingung durchgehend niedriger mit Ausnahme der letzten zwei Zeitfenster. Im Gegensatz dazu variierten die cTBS-Stromdichten abhängig von der Plazebobedingung. Lagen vergleichsweise hohe Plazebowerte vor, so war die Stromdichte nach cTBS relativ niedrig und umgekehrt. Lediglich das Zeitfenster 261-300ms stellte eine Ausnahme dar.

Unterschiede in den mittleren Stromdichten fanden sich als statistischer Trend für die ROI 2 (Carter et al., 1998) im Zeitfenster zwischen 181-220 ms ($T [8] = -2.06$, $p = 0.07$) und 261-300 ms ($F [8] = -1.89$, $p = 0.096$) beim Vergleich der 1 Hz- mit der Plazebo-Bedingung. Es konnten keine Unterschiede für die cTBS- im Vergleich zur Plazebobedingung noch für den individuellen Stimulationsort (ROI 1) gefunden werden.

Zusätzlich wurden die Korrelationen zwischen der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude und den zeitlich relevanten Stromdichten berechnet. In der Plazebobedingung zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude unter der Cz-Elektrode und der mittleren Stromdichte nach Carter und Kollegen (1998) im Zeitfenster 141-180 ms ($r = 0.75$, $p = 0.02$) und 181-220 ms ($r = 0.87$, $p < 0.01$).

Bei der Betrachtung der mittleren Stromdichten für die Zeitfenster, die einen Trend im Vergleich zu Plazebo aufwiesen (s. Abb. 4.10), fand sich für das Zeitfenster 181-220 ms eine hochsignifikante Korrelation ($r = 0.84$, $p < 0.01$) zwischen der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude bei Fz und der mittleren Stromdichte nach Carter und Kollegen (1998) nach 1 Hz-Stimulation, die für das Zeitfenster 261-300 ms und für die cTBS nicht beobachtet werden konnte.

4.4 Diskussion

P2N2-*peak-to peak*-Amplitude

Die Ergebnisse zeigten einen Trend in Richtung einer Verkleinerung der P2N2-Amplitude („post minus prä“) nach 1 Hz-rTMS, sowie cTBS für die Cz-Elektrode. Diese Verkleinerung wurde durch eine ausbleibende Vergrößerung der Amplitude nach aktiver Stimulation verursacht. Während sich die Amplitude nach Plazebostimulation im Vergleich zur *Baseline* vergrößerte, war dies bei beiden aktiven Stimulationsbedingungen nicht der Fall: Hier ist die N2P2-Amplitude nach Stimulation vergleichbar mit den Ausgangswerten, was für den inhibitorischen Charakter der Stimulation spricht (s. Abb. 4.7 und Tab. 4.3). Zusätzlich konnte eine positive Korrelation zwischen Reaktionszeiten und P2N2-Amplitude unter Cz für die 1 Hz-rTMS in Richtung größerer Amplituden bei längeren Reaktionszeiten gefunden werden (s. Abb. 4.6).

Für die Fz-Elektrode fand sich genau das umgekehrte Muster: während es in der Kontrollbedingung keine Veränderung gab, stieg die P2N2-Amplitude nach aktiver Stimulation unter der Fz-Elektrode an. Ausschlaggebend waren für diese Beobachtung höchstwahrscheinlich die unterschiedlichen Ausgangswerte der einzelnen

Experimentalbedingungen, da die Amplituden nach Stimulation nahezu gleich waren (s. Tab. 4.3).

In der Plazebobedingung korrelieren die mittleren Stromdichten mit der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude hochsignifikant im Zeitfenster 141-220 ms für die ROI 2 (Carter et al. 1998), was für die Eignung der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude als Operationalisierung von ‚*conflict monitoring*‘ spricht.

P3-Latenz

Ein Unterschied bezüglich der P3-Latenz zwischen den Experimentalbedingungen konnte unter der Fz-Elektrode gefunden werden, nicht aber unter Cz. Während sich in der Kontrollbedingung die P3-Latenz im Laufe der Zeit verlängerte (Differenzwert ist positiv), verkürzte sich diese nach cTBS (Differenzwert ist negativ). Dieser Befund ist nicht durch unterschiedliche Latenzen nach Stimulation, sondern durch variierende Ausgangswerte zu erklären (s. Tab. 4.5 und Abb. 4.7). Interessanterweise ließ sich eine signifikante Korrelation der P3-Latenz, gemessen unter der Cz-Elektrode, mit den Reaktionszeiten für die cTBS und die Plazebobedingung in Richtung einer Verlängerung der Reaktionszeiten bei verlängerter P3-Latenz zeigen, welche sich für die 1 Hz-rTMS nicht finden ließ. Der Zusammenhang der P3 mit Reaktionszeiten und deren Beeinflussung (Größe und Sensitivität) von unterschiedlichen Aufgabenanforderungen wurde schon in den 80er Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben (Duncan-Johnson und Kopell, 1981; McCarthy und Donchin, 1981). Weshalb sich dieser Zusammenhang in der 1 Hz-Bedingung verliert, nicht aber in der cTBS-Bedingung bleibt unklar.

Reaktionszeiten

Es konnte kein Effekt auf die Reaktionszeiten gefunden werden. Dies spricht dafür, dass die neurophysiologischen Veränderungen auf der Verhaltensebene kompensiert werden konnten. Alternativ ist auch ein nicht ausreichend ausgeprägter rTMS-Effekt vorstellbar.

Wirkungsweise der neuronavigierten cTBS und 1 Hz-rTMS in der Volitionsbedingung

Bei der Betrachtung der gewählten ROIs offenbarten sich beide Stimulationsformen als qualitativ unterschiedlich. Während eine 1 Hz-rTMS deskriptiv und im Zeitfenster zwischen 181-220 ms und 261-300 ms als statistischer Trend nachweisbar zu einer Reduktion der mittleren Stromdichten führte, war dies für die cTBS nicht der Fall. Diese präsentierte ein besonderes Muster der Veränderung: Während die mittlere Stromdichte der 1 Hz-rTMS in

allen Zeitfenstern außer dem letzten konstant niedriger als nach Plazebo waren, zeigte die mittlere Stromdichte nach cTBS einen Anstieg, wenn die mittlere Stromdichte nach Plazebo niedrig war und umgekehrt.

Im Vergleich zu einer 1 Hz-rTMS zeigt eine cTBS möglicherweise grundsätzlich andere Effekte, die stärker von der Ausgangsaktivierung abhängig sein könnte. Dafür sprechen die Befunde von Huang und Mitarbeitern (2007), die nachwiesen, dass eine willentliche Kontraktion des Fingers eine Minute nach cTBS die angenommene inhibitorische in eine fazilitatorische Wirkung umkehrte. In diesem Experiment scheint es, dass die cTBS eine Hemmung bewirkt (Verminderung der Stromdichte nach cTBS), wenn das entsprechende Kortexareal durch die Aufgabenbearbeitung aktiviert ist (hohe Stromdichte bei Plazebo) und umgekehrt.

Nach 1 Hz-Stimulation zeigte sich wie in der Plazebobedingung eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der mittleren Stromdichte (ROI 2, Carter et al., 1998) im Zeitfenster von 181-220 ms und der N2P2-*peak-to-peak* Amplitude. Die Gesamtbetrachtung der Befunde (Trend in Richtung einer Verkleinerung der P2N2, deskriptive Reduktion der mittleren Stromdichten, statistischer Trend in Richtung einer Abnahme der mittleren Stromdichten bei gleichzeitig hochsignifikanter positiver Korrelation zwischen mittlerer Stromdichte und P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude im für die N2 relevanten Zeitfenster) sprechen für den inhibitorischen Charakter der präfrontalen 1 Hz-rTMS.

Im Gegensatz dazu, ist die Wirkweise der cTBS unklar. Fehlende positive Korrelationen zwischen der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude und mittleren Stromdichten, der deskriptiv umgekehrt proportionale zeitliche Verlauf der Stromdichten im Vergleich zu Plazebo sowie die hohen Standardabweichungen der Stromdichten sprechen für eine differenzielle Wirkweise der cTBS.

Eignung der P2N2-Amplitude zur Einschätzung der Wirkweise der TBS

Da die ROI nach Carter und Mitarbeitern (1998) als relevanter Ort für ‚*conflict monitoring*‘ anzusehen ist, sprechen die hochsignifikanten Korrelationen mit der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude in der Plazebobedingung dafür, dass die Volitionsbedingung in der gestellten GoNogo-Volitionsaufgabe geeignet ist, ‚*conflict monitoring*‘ abzubilden. Ein weiteres Argument dafür ist auch die Tatsache, dass sich eine hohe und signifikante Korrelation zwischen P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude und Reaktionszeiten beobachten ließ (s Kap. 5.2.1 ‚*conflict monitoring*‘ vs. Inhibition).

Auf der anderen Seite zeigte sich für beide Stimulationsbedingungen (1 Hz und cTBS) eine Reduktion der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude unter Cz. Andererseits wurde durch die nähere Betrachtung der mittleren Stromdichten deutlich, dass lediglich für die 1 Hz-rTMS eine inhibitorische Wirkweise angenommen werden kann, so dass bei cTBS die kleinere P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude auf eine Phasenverschiebung in Folge einer Netzwerkstörung zurück geführt werden könnte.

Methodische Einschränkungen der Studie

Die Ergebnisse der Studie sind durch die geringe Stichprobengröße und durch die Komplexität der Aufgabe limitiert (s. Kap. 5.1.1 und Kap. 5.1.5). Durch die multiplen Vergleiche und das Vorliegen von statistischen Trends, statt Signifikanzen, ist diese Studie in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Das Amplitudenkriterium von +/- 100 μ V in der Artefaktkorrektur dieser Studie war relativ hoch, so dass vermutet werden kann, dass mögliche signifikante Effekte durch eine vergleichsweise wenig strenge Artefaktkorrektur verschleiert worden sind.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte eine Reduktion der P2N2-*peak-to-peak*-Amplituden nach aktiver Stimulation bei Cz gefunden werden (Trend), die für die 1 Hz-Stimulation hochsignifikant mit den mittleren Stromdichten einer ROI für ‚*conflict monitoring*‘ (Carter et al., 1998) im zeitrelevanten Fenster für die N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude (181-220 ms) korreliert war. Im Gegensatz dazu konnte für die cTBS kein derartiger Zusammenhang gefunden werden. Es konnte eine Reduktion der mittleren Stromdichte nach 1 Hz-rTMS im Vergleich zu Plazebo beschrieben werden. Die cTBS verhielt sich gegenüber der Plazebobedingung reziprok: waren die Stromdichten bei Plazebo relativ hoch, zeigten sie sich bei cTBS relativ niedrig und umgekehrt.

Zusätzlich konnte in dieser Studie durch die positiven Korrelationen zwischen der P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude und den mittleren Stromdichten der ROI für ‚*conflict monitoring*‘ in den für die P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude (141-220 ms) relevanten Zeitfenstern in der Plazebobedingung die Eignung der N2 zur Messung von ‚*conflict monitoring*‘ gestützt werden.

In dieser Studie konnten trotz der methodischen Einschränkungen erstmals Hinweise dafür gefunden werden, dass cTBS und 1 Hz-rTMS unterschiedliche Wirkungsweisen am präfrontalen Kortex haben.

5 Abschließende Diskussion

Die abschließende Diskussion erörtert zusammenfassend die Ergebnisse der Experimente 1-3 und ist unterteilt in eine Methoden- und Ergebnisdiskussion sowie einen Ausblick.

In der Methodendiskussion wird ein Überblick über die in den Einzelstudien durchgeführten Methoden gegeben, deren Optimierung beschrieben und daraus resultierende Empfehlungen für weitere Studien erläutert.

In der Ergebnisdiskussion wird der Fragestellung nachgegangen, ob die N2 oder die P3 in den verwendeten GoNogo-Aufgaben ein geeigneter Parameter für ‚*conflict monitoring*‘ bzw. für das Inhibitionskonzept ist. Ein weiteres Kapitel behandelt die Fragestellung, ob die im Experiment 1 und 3 verwendeten EKP geeignet sind, die Wirkungsweise der rTMS auf den PFC zu beschreiben. Zudem werden die Nebenwirkungen der TBS zusammengefasst und es wird erörtert, inwiefern die TBS am präfrontalen Kortex sicher und inwiefern sie qualitativ oder quantitativ unterschiedlich zur rTMS ist.

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Anzahl der Probanden und Messwiederholungsdesign

Die Anzahl der Probanden (Experiment 1: N = 18, Experiment 2a: N = 12, Experiment 2b: N = 12, Experiment 3: N = 9) war in den einzelnen Experimenten relativ klein, um bei einer guten Teststärke ($\beta = 0.8$) ein signifikantes Ergebnis zu erhalten.

Optimale Stichprobenumfänge werden mit aufsteigenden Freiheitsgraden, mit steigender Effektgröße und bei abhängigen im Gegensatz zu unabhängigen Stichproben kleiner (Bortz und Döring, 2003). Da die rTMS wie auch die TBS eher belastend als nutzbringend für gesunde Probanden gewesen ist, wurden in den Experimenten aus ethischen Gesichtspunkten kleine Stichproben gebildet. Mit kleinen Stichproben als Ausgangspunkt wurde ein Messwiederholungsdesign (abhängige Stichproben) und, falls methodisch möglich, in der statistischen Auswertung eine Varianzanalyse (größere Anzahl an Freiheitsgraden) mit Messwiederholungen gewählt, um ein möglichst verlässliches Ergebnis zu erhalten.

Im Vergleich zu anderen rTMS-Studien lag die Anzahl der Versuchspersonen im üblichen Bereich. Beispielsweise bewegten sich die Anzahl der Probanden bei Studien zur Auswirkung der rTMS auf Emotionen zwischen N = 5 und N = 27 (M = 12.37, SD = 5.98).

Trotz allem bleibt ein Kritikpunkt an den durchgeführten Experimenten, dass sie eventuell nicht sensitiv für kleine Effektstärken waren, was besonders für die Beschreibung von Nebenwirkungen relevant ist (s. Experiment 2). Hier bedarf es noch weiterer Untersuchungen mit größeren Stichproben.

5.1.2 Eignung der Plazebobedingung und Verwendung von *Baseline*-Messungen

Die Frage nach einer geeigneten Kontrollbedingung ist in rTMS-Experimenten hoch relevant, da manche Plazebo-Formen auch den Kortex stimulieren könnten. Möglichkeiten diesen Einfluss zu reduzieren oder auszuschließen liegen in der Abwinklung der Spule (Experiment 1 und 3), in der Stimulation eines für die Aufgabenbearbeitung nicht-relevanten Kortexareals (Experiment 1 und 3) oder in der Anwendung der rTMS mit einer geringen Intensität und Abschirmung (Experiment 2). Mit dem Ziel die Eignung der Plazebobedingung zu überprüfen wurde in der ersten und zweiten Studie einmalig ein Ausgangswert (*Baseline*) für jede Experimentalbedingung erhoben. Dies hatte den Vorteil, alle Experimentalbedingungen an einem Tag, also zeitökonomisch, durchzuführen. Der Vergleich der Plazebo- mit der *Baseline*-Bedingung in Experiment 1 und 2 konnte die Eignung der Plazebobedingung belegen (z. B. spricht das Fehlen signifikanter Effekte zwischen beiden Kontrollbedingungen in den Frequenzbändern der EEGs gegen einen Zeiteffekt oder einen *Carry-Over* Effekt). Im Experiment 2 wurde die *Baseline* zusätzlich als Ausgangswert für den Stimmungsmesswert und für die Bildung des Gesamtwertes der frontalen Testbatterie herangezogen.

Im Experiment 3 wurde für jede Experimentalbedingung ein Ausgangswert (separate *Baselines*) erhoben, der dann durch Differenzbildung (Experimentalbedingung minus *Baseline*) in die Berechnung einging. Diese Vorgehensweise hatte den zusätzlichen Vorteil, dass die intraindividuelle Varianz der EKP kontrolliert werden konnte. Zusätzlich konnten die Ausgangswerte herangezogen werden, um die Ergebnisse zu interpretieren. Durch diese Vorgehensweise zeigte sich beispielhaft, dass die Latenzverkürzung der P3 nach cTBS durch einen abweichenden Ausgangswert zu erklären ist und somit kein Effekt der Stimulation war. Mit der neuronavigierten Anwendung der Plazebostimulation konnte sichergestellt werden, dass diese den Kortex nicht stimulierte.

5.1.3 Genauigkeit der Stimulation

Die anatomische Fokussierung der Stimulation wurde durch die Positionierung der TMS-Spule mittels Neuronavigation gegenüber der Positionierung anhand des 10/20-System verbessert. Mit diesem Methodenwechsel wurde nicht nur die Genauigkeit der Spulenpositionierung optimiert, sondern die Stimulation konnte zusätzlich individuell an die Aktivierung im fMRT angepasst werden (Experiment 3). Diese Strategie wurde gewählt, um durch eine größere Standardisierung und Präzision der Stimulation im Experiment 3 Varianzen zu reduzieren mit dem Ziel die Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen in den EKPs deutlicher darstellen zu können. Insgesamt konnten allerdings durch die Individualisierung und höhere Genauigkeit der Stimulation keine größeren Effekte auf die EKPs gefunden werden, im Gegenteil zeigte sich in Experiment 3 lediglich ein Trend auf die P2N2-Amplitude, während im Experiment 1 signifikante Effekte gefunden werden konnten. Ein Grund könnte in der kleineren Stichprobengröße im Experiment 3 liegen (s. Kap. 5.1.1). Ein anderer Grund könnte in der Verwendung eines anderen Aufgabentyps gelegen haben (s. Kap. 5.1.5).

5.1.4 Abstand zwischen den einzelnen Stimulationen

Im Experiment 2 wurde deutlich, dass die Effekte im Alpha 2-Band nach iTBS des linken DLPFC auch in der verzögerten Messung (ca. 50-60 min) nach Stimulation anhielten, was in weiteren Studien zur TBS einen größeren Zeitabstand nötig machte. Trotzdem war die Tatsache, dass keine Unterschiede zwischen Plazebo- und *Baseline*-Messung in den Frequenzbandanalysen gefunden werden konnten, ein Beleg dafür, dass ein Interstimulationsintervall von einer Stunde in Experiment 2 vertretbar war. Mit dem Ziel auch kleinere *Carry-Over*-Effekte auszuschließen wurde die Stimulation im Experiment 3 an verschiedenen Tagen durchgeführt. Allerdings könnte auch die Erhebung mehrerer *Baseline*-Werten an verschiedenen Tagen die intraindividuellen *Baseline*-Schwankungen durch den relativ größeren Zeitabstand bedingt haben.

5.1.5 Verwendete Aufgaben

Die verwendete GoNogo-Volitions-Aufgabe (Experiment 3) war in ihrer Gesamtheit im Vergleich zur GoNogo-Aufgabe (Experiment 1) komplexer. Dies wurde z. B. durch zwei *Peaks* der P3 im *Grand Average* deutlich (s. Abb. 4.7). Die Tatsache, dass zwei lokale Maxima der P3 beobachtet werden konnte, kann dadurch erklärt werden, dass sich die

Versuchsperson in der Volitionsbedingung entscheiden konnte, ob sie eine Taste drücken wollte oder nicht. Da die P3 mit der motorischen Antwort konfundiert ist (Smith et al., 2007), wäre es methodisch besser gewesen, die Antworten mit Reaktion und ohne Reaktion zu betrachten. Dies war leider bedingt durch die geringe Anzahl der Segmente nicht möglich.

Trotz allem sprechen die positiven Korrelationen zwischen P2N2 und mittleren Stromdichten der ROI nach Carter und Mitarbeitern (1998) in der Plazebobedingung dafür, dass die Volitionsbedingung geeignet ist, das Konzept ‚*conflict monitoring*‘ abzubilden.

5.1.6 Anzahl der Elektroden

In den statistischen Analysen wurde die Anzahl der ausgewerteten Elektroden (Experiment 1 und 3) eingeschränkt. Dies geschah in Experiment 1 hypothesengeleitet nach eigenen ausführlichen Voruntersuchungen (s. Kap. 2.1 Aufgabenentwicklung). Im Experiment 3 wurde die Einschränkung auf frontale und zentrale Elektroden durch die deskriptive Analyse von *Scalp Maps* gerechtfertigt. Andererseits würde die Komplexität der GoNogo-Volitionsaufgabe (s. Kap. 4.2 Methode – GoNogo-Volitions-Aufgabe) dafür sprechen, neben Cz und Fz noch weitere frontale und zentrale Elektroden (z. B. Fc1, Fc2, C3 und C4) in die statistische Analyse einzubeziehen.

5.1.7 EKP

Bei der Auswertung der EKP musste nach Artefaktkorrektur eine Mindestanzahl von EEG-Segmenten vorhanden sein, um ein EKP zu erhalten. Die Verwendung von EKP zur Einschätzung des zeitlichen Verlaufs eines rTMS-Effektes ist folglich methodisch eingeschränkt. Auf Grund ungenügender EEG-Segmente wurde im Experiment 3 auf die Teilung der Aufgabe in Zeitabschnitte verzichtet, so dass es nicht möglich war, den zeitlichen Verlauf von EKP-Amplituden und -Latenzen näher zu untersuchen. Stattdessen wurden mittels sLORETA die mittleren Stromdichten im zeitlichen Verlauf betrachtet. Die Frage, ob EKP geeignet sind, die Wirkungsweise der rTMS zu beurteilen, wird detailliert in nachfolgender Ergebnisdiskussion erörtert (Kap. 5.2.5).

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 ‚*Conflict monitoring*‘ vs. Inhibition

In der Literatur werden die kognitiven Korrelate der EKP von GoNogo-Aufgaben kontrovers diskutiert (s. Kap. 1.3.4 EKP-Komponenten einer GoNogo-Aufgabe). Während

einige Autoren diese als Korrelat von Inhibitionsvorgängen verstehen (z. B. Smid et al., 2000), nehmen andere diese als Korrelat für ‚*conflict monitoring*‘ an (z. B. Donkers und van Boxtel, 2004).

Neben dem Vorgehen beide Ansätze voneinander abzugrenzen besteht die Möglichkeit diese zu integrieren. So besteht beispielsweise bei der Inhibition die Aufgabe darin, eine automatisierte Antwort zu unterdrücken und kann im Sinne des ‚*conflict monitoring*‘-Ansatzes als ‚Konflikt‘ zwischen automatisierter Antwort und Anweisung, diese zu unterdrücken, gesehen werden. Beim ‚*conflict monitoring*‘-Ansatz kann der ‚Konflikt‘ auch zwischen Aufgabeninitiierung und Ruhe bestehen, wie es z. B. möglicherweise in der GoNogo-Volitionsaufgabe der Fall war und was die wachsende N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude in der Plazebobedingung im Kontrast zur *Baseline* erklären könnte. Auch in dieser Aufgabe müssen aus Sicht des ‚Inhibitions‘-Ansatzes störende Einflüsse (ablenkende Gedanken, irrelevante äußere Stimuli) ‚inhibiert‘ werden.

Die ‚*conflict monitoring*‘-Interpretation ist damit weiter gefasst, schließt Ergebnisse anderer Aufgaben ein (z. B. *Flanker Tasks*) und erklärt auch, weshalb sich bei größerer Anstrengung (vermehrte Inhibition irrelevanter Stimuli) EKP vergrößern. So konnte im Experiment eine Korrelation zwischen N2-Amplitude und Reaktionszeit gefunden werden, in Richtung einer steigenden N2-Amplitude bei kürzeren Reaktionszeiten (also schnellerer Bearbeitung der Aufgabe). Im Experiment 3 konnte genau der umgekehrte Zusammenhang beobachtet werden: Bei steigenden Reaktionszeiten wurde die P2N2-Amplitude größer. Dies könnte in der unterschiedlichen Natur der beiden Aufgaben liegen: während in der einfachen GoNogo-Aufgabe der ‚Konflikt‘ durch eine schnellere Bearbeitung vergrößert wurde, könnte in der Volitionsbedingung im Experiment 3 eine längere Reaktionszeit auf einen größeren ‚Konflikt‘ (oder stärkere Inhibition irrelevanter Einflüsse) hinweisen.

In der weiteren Diskussion werde ich den Begriff ‚*conflict monitoring*‘ verwenden, da dieser Ansatz im Grunde eine Erweiterung des Inhibitionskonzepts auf andere Aufgabentypen darstellt.

5.2.2 N2 vs. P3 als Korrelat für ‚*conflict monitoring*‘

In der Einleitung (s. Kap. 1.3.4 EKP-Komponenten einer GoNogo-Aufgabe) wurde die Frage aufgeworfen, ob das N2- oder das P3-Potenzial ein Korrelat für ‚*conflict monitoring*‘ sei. Ein stichhaltiges Argument, dass die N2- und nicht die P3-Amplitude als Korrelat für

,*conflict monitoring*' zu sehen ist, liegt in der Tatsache begründet, dass die P3 erst zeitlich nach der Reaktion beobachtbar ist (Falkenstein et al., 1999).

Die inhibitorische 1 Hz-rTMS am linken DLPFC bewirkte eine Verkleinerung der N2-Amplitude unter der Cz-Elektrode. Diese Veränderung wurde lediglich im ersten nicht aber im zweiten Zeitfenster beobachtet, was für einen rTMS-vermittelten Effekt spricht, da die sog. Nacheffekte der rTMS in der Regel auf wenige Minuten begrenzt sind (Chen et al., 1997; Einsenegger et al., 2008).

Als echter rTMS-Effekt ist auch die Veränderung der P3-Amplitude einzuschätzen. Auch hier zeigte sich ein Effekt in Richtung einer Vergrößerung der Amplitude im ersten, nicht aber im zweiten Zeitfenster des Experiments 1 nach Stimulation des mPFC.

Die signifikanten Korrelationen zwischen Reaktionszeiten und N2-Amplitude im Experiment 1 und zwischen Reaktionszeiten und P2N2-Amplitude im Experiment 3, stützen die These, dass die N2 eher als die P3-Amplitude mit ,*conflict monitoring*' verknüpft ist.

Der rTMS-Effekt nach 1 Hz-Stimulation in Experiment 1 zeigte sich auf die N2-Amplitude bei Cz, was ebenfalls ein Beleg für die N2-Amplitude als Korrelat für ,*conflict monitoring*'-Prozesse ist, da sich bei Cz der größte Amplitudenunterschied zwischen Go- und Nogo-Bedingung beobachten ließ (s. Kap. 2.1.4 Aufgabenentwicklung – Diskussion). Analog fand sich im Experiment 3 eine Verkleinerung der N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude unter der Cz-Elektrode (s. Abb. 4.3; Kap. 4.3 Ergebnisse – N2-Amplitude). Zusätzlich unterstreichen die positiven Korrelationen zwischen P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude und den mittleren Stromdichten der ROI nach Carter und Kollegen (1998) in der Plazebobedingung, dass die P2N2-Amplitude geeignet ist, ,*conflict monitoring*' abzubilden (Experiment 3).

Lediglich die Vergrößerung der P3 nach Stimulation des mPFC im Experiment 1 könnte dafür sprechen, dass auch die P3 ein Korrelat für ,*conflict monitoring*' ist. Dagegen sind jedoch die oben genannten Argumente anzuführen sowie die Tatsache, dass sich die mit Hilfe von sLORETA gefundenen signifikanten Stromdichteunterschiede zwischen 1 Hz-Stimulation des mPFC und Plazebobedingung im parietalen Kortex befanden, was für die Initiierung von Aufmerksamkeitsprozessen spricht (Kap. 2.2.3 Ergebnisse für die Stimulationsorte, s. Abb. 2.13). Eine andere Erklärung für die P3-Zunahme könnte die Veränderung der motorischen Antwort durch die 1 Hz-rTMS sein. So konnte in der Plazebobedingung eine negative Korrelation der P3-Amplitude mit den Reaktionszeiten beobachtet werden (s. Kap. 2.2.3 Ergebnisse für die Stimulationsorte – Verhaltensdaten). Die Begründung einer veränderten motorischen Aktivität ist allerdings nicht wahrscheinlich, da

sich erstens keine signifikanten Veränderungen in den Reaktionszeiten zeigten und sich zweitens die beobachtbare Aktivierung im parietalen Kortex befand, was eher nicht mit einer veränderten motorischen Antwort zu erklären ist.

5.2.3 Sicherheit der TBS

Die Ergebnisse des Experiments 2 sprechen dafür, dass die TBS bei gesunden Probanden relativ sicher bezüglich der Auslösung epileptischer Anfälle ist. Zwar zeigten sich in beiden Experimenten nach den aktiven Stimulationen (cTBS, iTBS) signifikant mehr Nebenwirkungen als unter Plazebostimulation, allerdings ist die Art der meisten Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Muskelzuckungen etc.) als klinisch nicht relevant einzustufen.

Die bemerkenswerteste Nebenwirkung war das Auftreten von vasovagalen Reaktionen, die in dieser Doktorarbeit erstmalig beschrieben wurden. In Folgestudien sollte die Möglichkeit einer vasovagalen Reaktion beachtet werden sowie deren Ursache weiter erforscht werden.

In neuropsychologischen Untersuchungen wurden teilweise Leistungsver schlechterungen nach einzelnen TBS-Formen gefunden, die sich auch in den neurophysiologischen Veränderungen widerspiegeln. Da die Plazebostimulation in pseudorandomisierter Reihenfolge appliziert wurde, müssten sich starke neurophysiologische *Carry-Over*-Effekte auch im Vergleich zwischen Plazebobedingung und *Baseline* finden können. Da sich zwischen *Baseline* und Plazebobedingung kein signifikanter neurophysiologischer Unterschied zeigte, ist es naheliegend, dass cTBS und iTBS keine nachhaltigen neurophysiologischen *Carry-Over*-Effekte und damit auch keine neurokognitiven Veränderungen bewirkten.

5.2.4 TBS: Quantitativ oder qualitativ unterschiedlich?

Die Veränderungen im Beta 1-Band nach cTBS über dem mPFC konnten in der zeitverzögerten Messung nicht mehr gefunden werden. Die iTBS über dem linken DLPFC zeigte eine bis zu einer Stunde anhaltende Zunahme der Stromdichte im Alpha 2-Band, die auch nachweisbar war, wenn es sich bei der iTBS um die erste aktive Stimulation im Messwiederholungsdesign handelte. Zudem wies die Stromdichte im Alpha 2-Band einen Zusammenhang mit den im Experiment 2 beschriebenen Leistungen im Arbeitsgedächtnis und der frontalen Batterie nach iTBS auf, während dies für die Stromdichte im Beta 1-Band und den ‚false alarms‘ in der GoNogo-Aufgabe der TAP nicht der Fall war. Während für die

cTBS durchaus auch ein Summationseffekt oder Zufallsbefund diskutiert werden kann, sprechen die Ergebnisse nach iTBS des linken DLPFC stark gegen diese Alternativerklärungen. Damit wird eine bis zu eine Stunde anhaltende Wirkung der iTBS bei Stimulation des linken DLPFC nahe gelegt.

Die Wirkungsweise der TBS-Formen entsprach teilweise nicht der angenommenen Art der Wirkung auf Grund von Studien am Motorkortex (Huang et al., 2005). So sprachen die Leistungsminderungen im Arbeitsgedächtnis und in der frontalen Batterie gegen eine fazilitatorische Wirkung der iTBS. Auf der anderen Seite entsprach eine erhöhte Fehlerzahl in der GoNogo-Aufgabe über dem mPFC der angenommenen inhibierenden Wirkung der cTBS.

Auf den ersten Blick verhielt sich die cTBS bezüglich ihrer Wirkung auf die P2N2-*peak-to-peak*-Amplitude im dritten Experiment hypothesenkonform nach neuronavigierter Stimulation. Ähnlich wie die 1 Hz-rTMS bewirkte sie eine Verkleinerung (Trend) der Amplitudendifferenz („post minus prä“) des N2-Potenzials unter der Cz im Gegensatz zur Fz-Elektrode (s. Kap. 4.3. Ergebnisse – N2-Amplitude).

In den ROI-Analysen hingegen zeigten sich abweichende Befunde. Während bei der 1 Hz-Stimulation der inhibitorische Effekt durch einen Abfall der mittleren Stromdichte deskriptiv bestätigt werden konnte, verhielt sich die mittlere Stromdichte nach cTBS gegenläufig zur mittleren Stromdichte nach Plazebostimulation. Das könnte dafür sprechen, dass die Wirkung der cTBS vom jeweiligen Aktivierungszustand im neuronalen Netzwerk abhängt, was Huang und Kollegen (2008) am motorischen Kortex beobachteten konnten.

Diese Wirkweise könnte durch das Prinzip der homöostatischen Metaplastizität und der Bienenstock-Cooper-Munro-Theorie erklärt werden (Bienenstock et al., 1982): Diese Theorie nimmt an, dass die Induktionsschwelle von LTP nicht konstant ist, sondern sich in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität verändert. Sie besagt, dass im Fall einer hohen Aktivität die Wahrscheinlichkeit von LTD höher ist und umgekehrt.

Die homöostatische Metaplastizität wurde mittels tCDS und rTMS am menschlichen Kortex bestätigt (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). Gentner und Mitarbeiter (2008) konnten speziell für die cTBS abhängig von der Länge der Stimulation und dem Aktivierungszustand vor cTBS eine schnelle Umkehr der Wirkungsweise am motorischen Kortex finden, so dass die Autoren annehmen, dass die cTBS enger mit der neuronalen Aktivität verknüpft zu sein scheint als bisher angenommen wurde.

Die berichteten Unterschiede der Stromdichten wurden nicht erwartet und sind somit explorative Ergebnisse, die weiter untersucht und belegt werden sollten. Neueste

Forschungsarbeiten zur TBS bestätigen jedoch, dass es sich bei der TBS um eine qualitativ neue Stimulationsart handelt (Gentner et al., 2008, Huang et al., 2008, Mochizuki et al., 2005; Nyffeler et al., 2006).

5.2.5 Sind EKP geeignet, die Wirkweise der rTMS am PFC valide zu beschreiben?

Bei der Verwendung von EKP als abhängige Variable mit dem Ziel die Wirkungsweise einzelner TMS-Protokolle zu beschreiben, ergaben sich methodische und inhaltliche Einschränkungen. Die methodischen Einschränkungen wurden bereits in der Methodendiskussion erörtert (s. Kap. 5.1.7), so dass hier inhaltliche Aspekte fokussiert werden.

Die rTMS erzeugt nicht nur lokale, sondern auch vom Stimulationsort weiter entfernte Effekte (s. Kap. 1.1.3 Wirkungsweise und Begrifflichkeiten – lokale vs. transsynaptische Effekte). In der vorliegenden Arbeit konnte die niederfrequente Stimulation des linken DLPFC eine Amplitudenverkleinerung der N2 unter der Cz-Elektrode bewirken. Da der Generator des N2-Potenzials im ACC vermutet wird (Bekker et al., 2005), ist dieser Effekt durch Verknüpfungen des linken DLPFC mit dem ACC und den daraus resultierenden transsynaptischen Effekten zu erklären. Dies stimmt damit überein, dass die rTMS auf die neuronale Aktivität in entfernt funktionell verbundenen Hirngebieten zum Teil größere neuromodulatorische Effekte als im direkt stimulierten Areal zeigt (Lang et al., 2007). Hierzu passt auch, dass im Experiment 3 keine Effekte der Stimulation in der ROI um den individuellen Stimulationsort im Gegensatz zur ROI nach Carter und Koautoren (1998) zu beobachten waren. Die berichteten Befunde unterstreichen weiterhin die systemphysiologischen Auswirkungen einer fokal applizierten rTMS.

Die Amplitudengröße der EKP wird nicht nur durch die evozierte ereigniskorrelierte Aktivität bestimmt, sondern auch durch die sogenannte ‚Phase‘ (s. Kap. 1.3.2 Elektroenzephalogramm – Phasensynchronisation). So könnten die gefundenen Amplitudenveränderungen im Experiment 1 und 3 nicht nur durch die Wirkungsrichtung der rTMS, sondern auch alternativ durch eine Phasenverschiebung bedingt sein. Für diese Erklärung spricht die Annahme, dass die rTMS nicht spezifisch einen Neuronenverband beeinflusst, sondern das gesamte neuronale Netzwerk. Empirisch wird diese Annahme durch die Tatsache belegt, dass sich bei vergleichbarer Auswirkung der 1 Hz-rTMS und cTBS auf die N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude in Experiment 3 unterschiedliche Verläufe in den

Stromdichten zeigten (s. Kap. 4.4 Diskussion – Wirkungsweise der neuronavigierten cTBS und 1 Hz-rTMS in der Volitionsbedingung).

Zusammenfassend ist die Interpretation einer rTMS-bedingten Amplitudenveränderung nicht eindeutig auf ihre angenommene Wirkungsweise zurück zu führen, da Alternativerklärungen wie z. B. eine Phasenverschiebung nicht ausgeschlossen werden können. Als methodische Ergänzung bieten sich daher Analysen der Stromdichten an, wie sie im Experiment 3 durchgeführt wurden. So sind signifikante Zusammenhänge zwischen den Stromdichten in Regionen, die im fMRT mittels spezifischer Aufgaben identifiziert wurden (z. B. die Region für ‚*conflict monitoring*‘ von Carter et al., 1998) und EKP (z. B. N2-Amplitude) ein guter Indikator für die Eignung bestimmter EKP-Komponenten, um die Art der Wirkungsweise einer rTMS einzuschätzen. So spricht z. B. eine Verkleinerung der N2-Amplitude mit einer gleichzeitigen Verringerung der Stromdichten in einer für ‚*conflict monitoring*‘ relevanten Region und signifikanten Korrelationen zwischen beiden Variablen nach Stimulation für eine einheitliche inhibitorische Wirkweise der rTMS. Hingegen legt die Verkleinerung der N2-Amplitude mit gleichzeitigen sich differenziell verändernden Stromdichten (große Varianzen) und fehlender Korrelation nach Stimulation eine diffuse Netzwerkstörung oder eine differenzielle noch nicht näher beschriebene Wirkungsweise der rTMS (z. B. in Abhängigkeit von der Wachheit des Probanden) nahe.

5.3 Ausblick

Insgesamt sind die hier beschriebenen Ansätze, um die Wirkungsweise der rTMS am präfrontalen Kortex mittels EKP zu untersuchen, methodisch und inhaltlich begrenzt. Die Zusammenschau von Verhaltens- und EEG-Daten, die Verwendung mehrerer Analysemethoden, sowie die genaue Beschreibung der Potenziale im Kontext früherer Befunde, scheinen erst eine weitgehende neurophysiologische Interpretation der EKP zu erlauben. ROI-Analysen mittlerer Stromdichten, wie sie mittels sLORETA durchgeführt wurden sowie ihr Zusammenhang mit EKP, sind eine wichtige Ergänzung, um die lokale Wirkungsweise spezifischer rTMS-Protokolle zu beurteilen.

Die Wirkung der TBS ist wahrscheinlich nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ unterschiedlich. Die angenommene Abhängigkeit der cTBS von der neuronalen Grundaktivität könnte weitere Implikationen für die klinische Anwendung der TBS bei psychiatrischen Störungen haben. So könnte die Wirkung spezifischer TBS-Protokolle durch eine pathologisch veränderte Grundaktivität oder durch eine Störung der homöostatischen

Metaplastizität bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen (z. B. Quartarone et al., 2005 bei fokalen Dystonien) im Gegensatz zu gesunden Probanden verändert sein, was in Folgestudien mit Hilfe von EKPs und Stromdichteanalysen sowie deren Zusammenhänge weiter untersucht werden könnte.

Die vorliegende Doktorarbeit liefert in ersten Pilotstudien einen Beitrag zur neurophysiologischen Einschätzung der herkömmlichen rTMS und TBS am präfrontalen Kortex in einem Forschungsbereich, in dem bisher wenige Publikationen existieren. Trotz der methodischen und inhaltlichen Komplexität sind EEG und EKP vielversprechende Methoden, um die Auswirkungen fokaler Hirnstimulationen zu beurteilen, da sie eine direkte Messung von neurophysiologischen Veränderungen ermöglichen.

6 Zusammenfassung

Die präfrontale repetitive transkranielle Magnestimulation (rTMS) wird seit den 90er Jahren angewendet, um einerseits die Bedeutung des präfrontalen Kortex für verschiedene kognitive und affektive Prozesse zu erforschen und andererseits die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen zu untersuchen und therapeutisch zu modulieren. Von neuen Stimulationsprotokollen, wie der Theta Burst Stimulation (TBS), die analog zum Tiermodell zur Induktion von Langzeitpotenzierung beim Menschen entwickelt wurde, werden stärkere und länger anhaltende therapeutische Effekte erhofft. Im Gegensatz zur Stimulation des Motorkortex wurde die präfrontale rTMS bislang kaum neurophysiologisch untersucht.

In dieser Arbeit werden daher zwei Experimente beschrieben, in denen eine niederfrequente 1 Hz-rTMS und TBS bezüglich ihrer Effekte auf ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) in GoNogo-Aufgaben charakterisiert wurden. Sie verfolgten die Fragestellungen, ob EKP analog zu motorisch evozierten Potenzialen (MEP) geeignet sind die Wirkungsweise einer präfrontalen rTMS einzuschätzen und ob sich die TBS qualitativ oder quantitativ von herkömmlichen rTMS-Protokollen unterscheidet (Experiment 1 und 3). In einem Vorexperiment zu Experiment 3 (Experiment 2) wurde erstmals die Sicherheit verschiedener präfrontaler TBS-Formen mittels EEG und kognitiver Tests untersucht.

In Experiment 1 wurden 18 gesunde Probanden mit einer als inhibitorisch geltenden 1 Hz rTMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), dem medialen präfrontalen Kortex (mPFC) und einer Kontrollregion stimuliert. Bei der nachfolgenden Bearbeitung einer GoNogo-Aufgabe, zeigte sich eine Vergrößerung der P3-Amplitude nach Stimulation des mPFC bei zeitgleich größerer parietaler Aktivität. Hypothesenkonform konnte eine Reduktion der N2-Amplitude bei Stimulation des linken DLPFC gefunden werden. Während der rTMS-Effekt auf die P3-Amplitude am besten durch die Initiierung von Aufmerksamkeitsprozessen erklärt werden kann, spricht der Einfluss der 1 Hz-rTMS über dem linken DLPFC für einen inhibitorischen Effekt auf kortikaler Ebene (Experiment 1).

Im Hinblick auf die vorbeschriebenen nachhaltigeren Effekte von TBS-Protokollen am Motorkortex wurde in Experiment 2 die TBS am präfrontalen Kortex bei 24 gesunden Probanden plazebo-kontrolliert bezüglich ihrer Sicherheit untersucht, um diese als innovative Stimulationsform für weitere Experimente einsetzbar zu machen. Die Ergebnisse dieses Experimentes zeigten, dass eine präfrontale, als inhibitorisch geltende TBS (continuous TBS - cTBS) und eine als exzitatorisch geltende TBS (intermittent TBS - iTBS) keine epilepsietypischen Potenziale im EEG oder epileptische Anfälle triggerten. Es kamen jedoch bei drei von 25 Probanden vagale Reaktionen vor, deren Auftreten beachtet und deren Ursache in weiteren Studien erforscht werden sollte. In den neuropsychologischen Untersuchungen wurde eine verminderte Leistung im Arbeitsgedächtnis und in einer frontalen

Testbatterie (Trend) nach iTBS des linken DLPFC und in der Anzahl der ‚false alarms‘ einer GoNogo-Aufgabe nach cTBS des mPFC festgestellt. Diese Veränderungen spiegelten sich auch in neurophysiologischen Parametern wider. Eine Analyse der EEG-Daten mittels *standardized low resolution brain electromagnetic tomography* (sLORETA) ergab eine Zunahme der Aktivität im Alpha 2-Band links präfrontal nach iTBS des linken DLPFC, die bis zu einer Stunde nachweisbar blieb und einen Zusammenhang mit den Leistungen im Arbeitsgedächtnis und der frontalen Testbatterie zeigte.

In Experiment 3 wurden dann 1 Hz rTMS, cTBS und eine Plazebostimulation bei 9 gesunden Probanden miteinander verglichen. Alle Stimulationen erfolgten neuronavigiert bezogen auf eine Aktivierung im individuellen funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Bild, die während der Entscheidungskomponente (Volition) einer modifizierten GoNogo-Aufgabe gefunden wurde. Hierbei konnte die in Experiment 1 beobachtete inhibitorische Wirkung der 1 Hz rTMS auf eine relevante EKP-Komponente (N2P2-*peak-to-peak*-Amplitude) analog repliziert werden (Trend). Bei einer zeitlichen Betrachtung der Stromdichten mittels sLORETA ließ sich deskriptiv eine Verminderung nach 1 Hz rTMS beobachten, während sich der Verlauf der Stromdichten in der cTBS-Bedingung abhängig vom Aktivierungszustand des Kortex zu ändern schien. In einer für ‚conflict monitoring‘ relevanten region of interest (ROI) konnte in dem für die N2P2-Amplitude relevanten Zeitfenster eine Verminderung (Trend) der Stromdichte in der 1 Hz-Bedingung gefunden werden, die mit der N2P2-Amplitude korrelierte. Desweiteren waren in Experiment 1 und 3 keine Effekte auf Verhaltensdaten und EKP-Latenzen nachweisbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass die gemeinsame Betrachtung von Verhaltensdaten, EKP- und Stromdichteanalysen eine neurophysiologische Interpretation der rTMS erlaubt. Die alleinige Verwendung von EKP zur Beurteilung der Wirkungsweise einer präfrontalen rTMS hingegen ist methodisch und inhaltlich begrenzt. Am präfrontalen Kortex zeigten cTBS und iTBS andere Effekte als für den Motorkortex vorbeschrieben. Insgesamt betrachtet sprechen die Ergebnisse dafür, dass sich die TBS nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ von einer 1 Hz rTMS unterscheidet.

Nach diesen Pilotexperimenten stellt die Untersuchung rTMS-vermittelter Effekte auf präfrontal generierte EKP einen vielversprechenden Untersuchungsansatz dar, um die Bedeutung präfrontaler Regionen als Generatoren spezifischer EKP-Komponenten zu erforschen, die Wirkung verschiedener rTMS Protokolle neurophysiologisch zu untersuchen und diese Protokolle für experimentelle oder therapeutische Anwendungen weiter zu entwickeln. So könnte die Wirkung spezifischer TBS-Protokolle durch eine pathologisch veränderte Grundaktivität bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen im Gegensatz zu gesunden Probanden verändert sein. Dies könnte in einem nächsten Schritt mit dem oben beschriebenen Untersuchungsansatz näher erforscht werden.

7 Literaturverzeichnis

- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, Capdevila A, Vallejo J (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158: 1143-1145.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000). *Regensburger Wortflüssigkeitstest*. Göttingen: Hogrefe.
- Aster von M, Neubauer A, Horn R (2006). *WIE Wechsler Intelligenztest für Erwachsene*. Göttingen: Hogrefe.
- Atkinson RC, Shiffrin RM (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In: *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Spence KW, Spence JT, Hrsg.), S. 89-195. New York: Academic Press.
- Baddeley AD, Hitch GJ (1974). Working memory. In: *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory* (Bower GA, Hrsg.), S. 47-89. New York: Academic Press.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-1107.
- Bartholow R (1874). Experimental investigations into functions of the human brain. *Am J Med Sci* 67: 305-313.
- Bäumler, G (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop (FWIT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Baxter LRJ, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46: 243-250.
- Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN (2005). Source analysis of the N2 in a cued go/nogo task. *Brain Res Cogn Brain Res* 22: 221-231.
- Berger H (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87: 527-570.
- Bermppohl F, Fregni F, Boggio PS, Thut G, Northoff G, Otachi PT, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A (2005). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation impairs performance in affective go/no-go task. *Neuroreport* 16: 615-619.
- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 2: 32-48.
- Blumenfeld RS, Ranganath C (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist* 13: 280-291.
- Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a go/nogo task. *Clin Neurophysiol* 112: 2224-2232.
- Bortz J und Döring N (2003). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108: 624-652.
- Bruin KJ, Wijers AA, van Staveren AS (2001). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clin Neurophysiol* 112: 1660-1671.

- Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE (1995). Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 74: 2163-2173.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280: 747-749.
- 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: 1398-1403.
- Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavo M, Rapisarda V, Bella R, Pennisi G (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 383: 54-57.
- Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 161: 515-524.
- Cooper NR, Fitzgerald PB, Croft RJ, Upton DJ, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2008). Effects of rTMS on an auditory oddball task: a pilot study of cortical plasticity and the EEG. *Clin EEG Neurosci* 39: 139-143.
- Costafreda SG, Fu CH, Lee L, Everitt B, Brammer MJ, David AS (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Hum Brain Mapp* 27: 799-810.
- Curio G, Mackert BM, Burghoff M, Koetitz R, Abraham-Fuchs K, Harer W (1994). Localization of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 483-487.
- D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn* 41: 66-86.
- Donkers FC, van Boxtel GJ (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn* 56: 165-176.
- Duncan-Johnson CC, Kopell BS (1981). The Stroop effect: brain potentials localize the source of interference. *Science* 214: 938-940.
- Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, Knoch D (2008). Time-course of "off-line" prefrontal rTMS effects a PET study. *Neuroimage* 42: 379-384.
- Eimer M (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a go/nogo task. *Biol Psychol* 35: 123-138.
- Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, Buchkremer G (2000). Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 99: 161-172.
- Evers S, Böckermann I, Nyhuis PW (2001). The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport* 12: 2915-2918.
- Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J (1999). ERP components in go/nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol* 101: 267-291.
- Falkenstein M, Koshlykova NA, Kiroj VN, Hoormann J, Hohnsbein J (1995). Late ERP components in visual and auditory go/nogo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96: 36-43.
- Fallgatter AJ, Bartsch AJ, Herrmann MJ (2002). Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *J Neural Transm* 109: 977-988.

- Fallgatter AJ, Strik WK (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *Int J Psychophysiol* 32: 233-238.
- Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E (1998). Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depression Anxiety* 7: 65-68.
- Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, De Castella A, Kulkarni J (2006). The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J Biol Psychiatry* 7: 119-122.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1002-1008.
- Fletcher PC, Henson RN (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849-881.
- Folstein JR, Van PC (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45:152-170.
- Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC (2006). Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol* 117: 1808-1813.
- Fu CH, McIntosh AR, Kim J, Chau W, Bullmore ET, Williams SC, Honey GD, McGuire PK (2006). Modulation of effective connectivity by cognitive demand in phonological verbal fluency. *Neuroimage* 30: 266-271.
- Fu CH, Morgan K, Suckling J, Williams SC, Andrew C, Vythelingum GN, McGuire PK (2002). A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage* 17: 871-879.
- Gainotti G (1972). Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* 8: 41-55.
- Gazzaniga M, Ivry RB, Mangun GR (2000). *Cognitive Neuroscience: the biology of the mind*. New York: W. W. Norton & Company.
- Geller V, Grisaru N, Abarbanel J, Lemberg T, Belmaker RH (1997). Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 21: 105-110.
- Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, Zeller D, Classen J (2008). Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb Cortex* 18: 2046-2053.
- George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48: 962-970.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 154: 1752-1756.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM (1995). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6: 1-6.
- Gerloff C (2005). Ereignis-korrelierte Potentiale (EKP). In: *Evozierte Potentiale* (Stöhr M, Dichgans J, Buettner U, Hess C, Altenmüller E, Hrsg.), S. 499-538. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Gleissner U, Helmstaedter C, Kurthen M, Elger CE (1997). Evidence of very fast memory consolidation: an intracarotid amytal study. *Neuroreport*. 8: 2893-2896.

- Graf T, Engeler J, Achermann P, Mosimann UP, Noss R, Fisch HU, Schlaepfer TE. (2001). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Res* 107: 1-9.
- Gratton G, Coles MGH, Donchin E, (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 468-484.
- Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry* 154: 867-869.
- Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z (1998). Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 44: 52-55.
- Griskova I, Ruksenas O, Dapsys K, Herpertz S, Höppner J (2007). The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neurosci Lett* 419: 162-167.
- Grossheinrich N, Fast K, Padberg F (2007). Emotionen. In: *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation* (Siebner H, Ziemann U, Hrsg.), S. 487-496 Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 156-164.
- Hansenne M, Laloyaux O, Mardaga S, Anseau M (2004). Impact of low frequency transcranial magnetic stimulation on event-related brain potentials. *Biol Psychol* 67: 331-341.
- Haerting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K., Kessler J. (2000). *Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung*. Bern: Huber.
- Haut MW, Kuwabara H, Leach S, Arias RG (2000). Neural activation during performance of number-letter sequencing. *Appl Neuropsychol* 7: 237-242.
- Hayward G, Mehta MA, Harmer C, Spinks TJ, Grasby PM, Goodwin GM (2007). Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H2(15)O PET study. *Eur J Neurosci* 25: 2224-2233.
- Helmstädter C, Lendt M, Lux S (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: BeltzTest GmbH.
- Herrmann LL, Ebmeier KP (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 67: 1870-1876.
- Herrmann CS, Munk MH, Engel AK (2004a). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* 8: 347-355.
- Herrmann CS, Senkowski D, Rottger S (2004b). Phase-locking and amplitude modulations of EEG alpha: Two measures reflect different cognitive processes in a working memory task. *Exp Psychol* 51: 311-318.
- Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, Padberg F, Naderi-Heiden A, Abler B, Eichhammer P, Grossheinrich N, Hay B, Kammer T, Langguth B, Laske C, Plewnia C, Richter MM, Schulz M, Unterecker S, Zinke A, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C (2007). Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 191: 441-448.
- Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 16: 95-99.
- Hoeflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Human Psychopharmacology* 8: 361-365.

- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS (2000). Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355: 1073-1075.
- Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, Carroll K, Krystal JH (2005). Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 58: 97-104.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60: 49-56.
- Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H (2004). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 30: 429-434.
- Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 118: 1028-1032.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45: 201-206.
- Huang YZ, Rothwell JC (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115: 1069-1075.
- Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS (2008). Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex* 18: 563-570.
- Hufnagel A, Claus D, Brunhoelzl C, Sudhop T (1993). Short-term memory: no evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. *J Neurol* 240: 373-376.
- Jasper H (1958). The ten–twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 367-380.
- Jenkins J, Shajahan PM, Lappin JM, Ebmeier KP (2002). Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry* 2: 1.
- Jing H, Takigawa M, Hamada K, Okamura H, Kawaika Y, Yonezawa T, Fukuzako H (2001b). Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on P(300) event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 112: 304-313.
- Jing H, Takigawa M, Okamura H, Doi W, Fukuzako H (2001a). Comparisons of event-related potentials after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol* 248: 184-192.
- Jodo E, Kayama Y (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a go/no-go task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82: 477-482.
- Johnson JA, Zatorre RJ (2006). Neural substrates for dividing and focusing attention between simultaneous auditory and visual events. *Neuroimage* 31: 1673-1681.
- Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Petersen SE (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 20: 927-936.
- Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 46: 1603-1613.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben Shachar D, Feinsod M (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 56: 315-320.

- Knoch D, Pascual-Leone A, Meyer K, Treyer V, Fehr E (2006). Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 314: 829-832.
- Kopp B, Rist F, Mattler U (1996). N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology* 33: 282-294.
- Krohne HW, Egloff B, Kohlmann C.W, Tausch A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS) / Investigations with a German version of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica* 42:139-156.
- Lang N, Siebner HR (2007). Repetitive transkranielle Magnetstimulation. Konditionierende Effekte der rTMS auf Systemebene. In: *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation* (Siebner H, Ziemann U, Hrsg.), S. 503-504. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004). Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56: 634-639.
- Lepage M, Ghaffar O, Nyberg L, Tulving E (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci* 97: 506-511.
- Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S (1999). Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 156: 946-948.
- Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 33: 33-40.
- Lurito JT, Kareken DA, Lowe MJ, Chen SH, Mathews VP (2000). Comparison of rhyming and word generation with fMRI. *Hum Brain Mapp* 10: 99-106.
- Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 117: 455-471.
- Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 118: 2314-2315.
- Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Olivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 95-100.
- Martin PG, Gandevia SC, Taylor JL (2006). Theta burst stimulation does not reliably depress all regions of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 117: 2684-2690.
- Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, Pliskin N, Martin E, Carson V, Janicak PG (2003). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 114: 1125-1132.
- Mathalon DH, Whitfield SL, Ford JM (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biol Psychol* 64: 119-141.
- McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW, Post RM (1998). Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55: 276-279.
- McCarthy G, Donchin E (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 211: 77-80.

- McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DG, Johnstone EC, Ebmeier KP (2004). Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127: 9-17.
- Merton PA, Morton HB (2008). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227.
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 17-21.
- Mochizuki H, Franca M, Huang YZ, Rothwell JC (2005). The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 167: 414-421.
- Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 58: 1288-1290.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol*. 11:1002-1007.
- Mulert C, Pogarell O, Juckel G, Rujescu D, Giegling I, Rupp D, Mavrogiorgou P, Bussfeld P, Gallinat J, Möller HJ, Hegerl U (2004). The neural basis of the P300 potential. Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 190-198.
- Müri RM, Hess CW, Meienberg O (1991). Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Exp Brain Res* 86: 219-223.
- Nieuwenhuis S, Yeung N, Cohen JD (2004). Stimulus modality, perceptual overlap, and the go/no-go N2. *Psychophysiology* 41: 157-160.
- Nieuwenhuis S, Yeung N, van den WW, Ridderinkhof KR (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 17-26.
- Nyffeler T, Wurtz P, Luscher HR, Hess CW, Senn W, Pflugshaupt T, von Wartburg R, Luthi M, Muri RM (2006). Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neurosci Lett* 409: 57-60.
- Ochsner KN, Gross JJ (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9: 242-249.
- O'Connor M, Brennkemeyer C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall M, Vasile R, Leone AP (2003). Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol* 16: 118-127.
- Okamura H, Jing H, Takigawa M (2001). EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 18: 318-325.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 62: 1208-1216.
- Padberg F, Grossheinrich N, Schlaepfer T (2007). Depressive Erkrankungen. In: *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation.* (Siebner H, Ziemann U, Hrsg.), S. 609-619. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moller HJ (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 27: 638-645.
- Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP (1999). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 354: 1229-1238.

- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117: 847-858.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18: 49-65.
- Pascual-Marqui RD. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24 Suppl D: 5-12.
- Paulus W (2005). Toward establishing a therapeutic window for rTMS by theta burst stimulation. *Neuron* 45: 181-183.
- Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 14: 1405-1411.
- Penfield W, Boldrey E (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60: 389-443.
- Petrides M (1994). Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol* 4: 207-211.
- Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E (1993a). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci* 90: 873-877.
- Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC (1993b). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci* 90: 878-882.
- Pfefferbaum A, Ford JM, Weller BJ, Kopell BS (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60: 423-434.
- Pliszka SR, Liotti M, Bailey BY, Perez R, III, Glahn D, Semrud-Clikeman M (2007). Electrophysiological effects of stimulant treatment on inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 356-366.
- Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Mulert C, Grossheinrich N, Rupprecht R, Moller HJ, Hegerl U, Padberg F (2007). Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res* 156: 251-255.
- Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, Mulert C, Rupprecht R, Moller HJ, Hegerl U, Padberg F (2006). Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 40: 307-314.
- Polich J (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118: 2128-2148.
- Postle BR, Berger JS, D'Esposito M (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci* 96: 12959-12964.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, D'Amato T, Saoud M (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57: 188-191.
- Prasko J, Paskova B, Zalesky R, Novak T, Kopecek M, Bares M, Horacek J (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 27: 327-332.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005). Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 128: 1943-1950.

- Ragert P, Franzkowiak S, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Dinse HR (2008). Improvement of tactile perception and enhancement of cortical excitability through intermittent theta burst rTMS over human primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 184: 1-11.
- Rami L, Gironell A, Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier M, Estevez-Gonzalez A (2003). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia* 41: 1877-1883.
- Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I (2005). Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci* 229-230: 157-161.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR (1984). Mood disorder in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* 107: 81-93.
- Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U (2000). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11: 4013-4015.
- Rollnik JD, Schröder C, Rodríguez-Fornells A, Kurzbuch AR, Däuper J, Möller J, Münte TF. (2004). Functional lesions and human action monitoring: combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol* 115: 145-153.
- Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP, Wamer A, Rosse RB, Balish M (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 270-276.
- Roth HL, Nadeau SE, Triggs WJ (2004). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rate of memory acquisition. *Neurology* 63: 1530-1531.
- Rugg MD, Fletcher PC, Allan K, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1998). Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall. *Neuroimage* 8: 262-273.
- Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1997). Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study. *Neuroreport* 8: 1283-1287.
- Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, Stamatiadis L, Vicaut E, Lipski H, Januel D (2006). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psychiatr Res* 40: 147-152.
- Sack AT, Kohler A, Linden DE, Goebel R, Muckli L (2006). The temporal characteristics of motion processing in hMT/V5+: combining fMRI and neuronavigated TMS. *Neuroimage* 29: 1326-1335.
- Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur RC, Hungerbuhler JP, Geschwind N (1982). Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: neurologic evidence. *Arch Neurol* 39: 210-218.
- Sandrini M, Cappa SF, Rossi S, Rossini PM, Miniussi C (2003). The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *J Cogn Neurosci* 15: 855-861.
- Schonfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, Buchler N, Wunderlich A, Spitzer M, Herwig U (2004). Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 15: 1669-1673.
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24: 3379-3385.
- Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P (1998). Imaging brain activity induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9: 943-948.

- Simons JS, Spiers HJ (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci* 4: 637-648.
- Skrdlantova L, Horacek J, Dockery C, Lukavsky J, Kopecek M, Preiss M, Novak T, Hoschl C (2005). The influence of low-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiol Res* 54: 123-128.
- Smid HG, Fiedler R, Heinze HJ (2000). An electrophysiological study of the insertion of overt response choice. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26: 1053-1071.
- Smith JL, Johnstone SJ, Barry RJ (2008). Movement-related potentials in the go/nogo task: the P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clin Neurophysiol* 119: 704-714.
- Sparing R, Buelte D, Meister IG, Paus T, Fink GR (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum Brain Mapp* 29: 82-96.
- Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci* 89: 1837-1841.
- Strauss E, Moscovitch M (1981). Perception of facial expressions. *Brain Lang* 13: 308-332.
- Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC (2007). Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 118: 333-342.
- Taylor SF, Martis B, Fitzgerald KD, Welsh RC, Abelson JL, Liberzon I, Himle JA, Gehring WJ (2006). Medial frontal cortex activity and loss-related responses to errors. *J Neurosci* 26: 4063-4070.
- Thickbroom GW, Sammut R, Mastaglia FL (1998). Magnetic stimulation mapping of motor cortex: factors contributing to map area. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 79-84.
- Toyoda H, Zhao MG, Zhuo M (2006). NMDA receptor-dependent long-term depression in the anterior cingulate cortex. *Rev Neurosci* 17: 403-413.
- Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau SE, Heilman KM, Goodman WK (1999). Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 45: 1440-1446.
- Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11: 138-146.
- Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Williams WA (1992). Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 335-364.
- van Veen V, Carter CS (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* 14: 593-602.
- Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, Clerinx P, D'haenen H (2007). The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes. *Brain Res* 1137: 111-116.
- Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H (2006a). The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res* 169: 279-282.
- Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H (2006b). The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on intentional set switching. *Exp Brain Res* 172: 561-565.

- Vohn R, Fimm B, Weber J, Schnitker R, Thron A, Spijkers W, Willmes K, Sturm W (2007). Management of attentional resources in within-modal and cross-modal divided attention tasks: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 28: 1267-1275.
- Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998). Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 9: 3711-3717.
- Wagner M, Rihs TA, Mosimann UP, Fisch HU, Schlaepfer TE (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex affects divided attention immediately after cessation of stimulation. *J Psychiatr Res* 40: 315-321.
- 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1-16.
- Yetkin FZ, Hammeke TA, Swanson SJ, Morris GL, Mueller WM, McAuliffe TL, Haughton VM (1995). A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *AJNR Am J Neuroradiol* 16: 1087-1092.
- Yoshida T, Yoshino A, Kobayashi Y, Inoue M, Kamakura K, Nomura S (2001). Effects of slow repetitive transcranial magnetic stimulation on heart rate variability according to power spectrum analysis. *J Neurol Sci* 184: 77-80.
- Ziemann U, Corwell B, Cohen LG (1998). Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci* 18: 1115-1123.
- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997). Decreased motor inhibition in tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154: 1277-1284.
- Zimmermann P, Fimm B (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.7. Herzogenrath: Psytest.
- Zwanzger P, Eser D, Volkel N, Baghai TC, Moller HJ, Rupprecht R, Padberg F (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on panic attacks induced by cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4). *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 285-289.

8 Abkürzungsverzeichnis¹

ACC	anteriorer zingulärer Kortex
AMT	aktivierte Motorschwelle
aPFC	anteriorer präfrontaler Kortex
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BA	Brodman-Areal
BZF	Buchstaben-Zahlen-Folgen
cTBS	<i>continous</i> Theta Burst Stimulation
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	ereigniskorreliertes Potenzial
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyograph
EOG	Elektrookulogramm
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
ERN	<i>error-related negativity</i>
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
imTBS	<i>intermediate</i> Theta Burst Stimulation
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
ISI	Interstimulus-Intervall
iTBS	<i>intermittend</i> Theta Burst Stimulation
ITI	<i>Inter-Train</i> -Intervall
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MEP	motorisch evoziertes Potential
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomografie

¹ Es wurde stets die international gebräuchliche Abkürzung verwendet. Diese muss nicht immer mit der Abkürzung der deutschen Übersetzung übereinstimmen. Wenn die deutsche Übersetzung auch im Deutschen keinen Gebrauch findet, wurde nur der englische Begriff angegeben.

MT	Motorschwelle
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	präfrontaler Kortex
ppTMS	<i>paired-pulse</i> TMS
PT	Phosphenschwelle
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
RMT	Ruhemotorschwelle
ROI	<i>Region of Interest</i>
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
sLORETA	<i>standardized low resolution brain electromagnetic tomography</i>
SMA	supplementär-motorischen Areal
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TBS	Theta Burst Stimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TF	Time frame
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
WMS-R	Wechsler-Gedächtnis-Test – revidierte Fassung

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Professor Dr. Hans-Jürgen Möller für die Möglichkeit die Promotion und die damit verbundenen Untersuchungen an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchzuführen. Besonders danken möchte ich meinen Betreuer PD Dr. Frank Padberg, der mich auch in schwierigen Zeiten unterstützte, ohne dabei meine Entfaltungsmöglichkeiten einzuschränken. Seine kreativen Ideen, seine kontinuierliche Supervision und seine übergreifenden Fachkenntnisse haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Allen meinen Kollegen bin ich für ihre Hilfsbereitschaft und für das angenehme Arbeitsklima sehr dankbar. Hervorheben möchte ich meine Mitarbeiterinnen Dipl.-Psych. Anne Rau und Dipl.-Neurowiss. Maren Reinl, die durch ihr Engagement und anregenden Diskussionen einen wertvollen Anteil an dieser Arbeit hatten. Auch danken möchte ich den Mitarbeitern der EEG-Abteilung PD Dr. Christoph Mulert, PD Dr. Oliver Pogarell, Dr. Susanne Karch und Dr. Gregor Leicht, die mich durch ihre neurophysiologischen Fachkenntnisse und Hilfsbereitschaft in der Einarbeitung in dieses komplexe Fachgebiet unterstützten, sowie den technischen Assistentinnen, die mir immer bei technischen Schwierigkeiten spontan zur Hilfe eilten. Weiterhin gehört der psychologischen Abteilung besonders Dr. Kristina Fast, Dipl.-Psych. Anna Beraldi und Professor Dr. Rolf Engel mein großer Dank, die mir durch ihr Fachwissen und ihre soziale Unterstützung halfen. Professor Dr. Rolf Engel möchte ich insbesondere für seine spontanen Antworten auf meine statistischen Fragen danken. Mein Dank gebührt auch Frau Rosemarie Pitschke sowie Frau Evelyn Maier für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Ebenfalls ganz herzlich danken möchte ich allen Probanden, die so mutig waren, an den Experimenten teilzunehmen. Weiterhin möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mir trotz weniger Freizeit treu geblieben sind.

Schließlich gebührt meinem Ehemann Dr. Gerald Pitschke ein besonders großer Dank, mit dem ich zu jeder Uhrzeit Fragestellungen meiner Promotion diskutieren durfte und der mich die ganze Zeit über motivierte und umsorgte. Ohne ihn wäre die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen.

Eigene Veröffentlichungen

Originalarbeiten

Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S, Dieler A, Leicht G, Mulert C, Sterr A, Frank Padberg (2009). Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood and resting EEG. *Biol Psychiatry* 65: 778-784.

Brakemeier EL, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, Grossheinrich N, Várkuti B, Rupprecht R, Bajbouj M, Padberg F (2008). Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug-free patients. *J Affect Disord* 108: 59-70.

Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, Padberg F, Naderi-Heiden A, Abler B, Eichhammer P, Grossheinrich N, Hay B, Kammer T, Langguth B, Laske C, Plewnia C, Richter MM, Schulz M, Unterecker S, Zinke A, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C (2007). Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 191: 441-448.

Pogarell O, Koch W, Pöpperl G, Tatsch K, Jakob F, Mulert C, Grossheinrich N, Rupprecht R, Möller HJ, Hegerl U, Padberg F (2007). Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res* 156: 251-255.

Übersichtsarbeiten

Rau A, Grossheinrich N, Palm U, Pogarell O, Padberg F (2007). Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression. *Clin EEG Neurosci* 38: 105-115.

Padberg F, Grossheinrich N, Schönfeldt-Lecuona C, Pogarell O (2006). Neues zur Vagusnervstimulation und Tiefenhirnstimulation bei Depressionen. *Nervenheilkunde* 8: 635-640.

Padberg F, Grossheinrich N, Zwanzger P, Schönfeldt-Lecuona C (2005). Neue Hirnstimulationsverfahren bei Depressionen. *Aktueller Entwicklungsstand. Nervenheilkunde* 24: 369-378.

Buchbeiträge

Grossheinrich N, Fast K, Padberg F (2007). Emotionen. In: *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation* (Siebner H, Ziemann U, Hrsg.), S. 487-496 Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Padberg F, Grossheinrich N, Schlaepfer T (2007). Depressive Erkrankungen. In: *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. (Siebner H, Ziemann U, Hrsg.), S. 609-619. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Padberg F, Grossheinrich N, Moeller H-J, Fregni F (2007). Efficacy and safety of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in affective disorders. In: *Transcranial brain stimulation for treatment in mental disorders* (Marcolin MA, Padberg F, Hrsg.) 23: S. 53-83. Basel: Karger.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Nicola Maria Lucia Großheinrich
geb. 4. September 1974 in Mainz
verheiratet

Schul- und Berufsausbildung

1981 – 1994 Grundschule und Rhein-Sieg-Gymnasium
1996 – 1998 Ausbildung zur Floristin mit IHK-Abschluss

Studium

1995 – 1996 Architektur, TU Berlin
1998 – 2003 Psychologie, Universität Bielefeld
2003 Diplomarbeit am Max-Planck-Institut f. neurologische Forschung:
Die Validität des Inventars zur Gedächtnisdiagnostik (IGD) – eine empirische Studie im
Rahmen der Testentwicklung

Promotion

2004 – 2008 Klinik f. Psychiatrie und Psychotherapie, Forschungsgruppe Transkranielle Hirnstimulation
und Neuroplastizität, LMU München

Wissenschaftliche Tätigkeiten

2001 Studentische Hilfskraft, Fachbereich Physiologische Psychologie, Universität Bielefeld
2002 – 2003 Studentische Hilfskraft, Fakultät f. Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld
2003 Studentische Hilfskraft, Max-Planck-Institut f. neurologische Forschung in Köln
2004 - 2007 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Klinik f. Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München
2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik, LMU München