

Abteilung Psychiatrie III
Universitätsklinikum Ulm
Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

**Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mit
funktioneller Magnetresonanztomographie
und neuronavigierter transkranieller
Magnetstimulation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Birgit Abler

geb. in Immenstadt im Allgäu

2002

Amtierender Dekan: Prof. Dr. R. Marre

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. M. Spitzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kirsch

Tag der Promotion: 10. Juli 2003

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 7 |
| 1.1 Konzept des Arbeitsgedächtnisses | 7 |
| 1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie | 12 |
| 1.3 Transkranielle Magnetstimulation | 14 |
| 1.4 Fragestellung und Zielsetzung | 15 |
| 2. Material und Methoden | 17 |
| 2.1 Paradigmen | 17 |
| 2.1.1 Auswahl und Zusammenstellung der Testitems | 17 |
| 2.1.2 Paradigma der Kernspin-Untersuchung | 19 |
| 2.1.3 Paradigmen der TMS-Untersuchung | 21 |
| 2.2 Probanden | 22 |
| 2.3 Allgemeiner Versuchsablauf | 23 |
| 2.4 Methoden der fMRT-Untersuchung | 25 |
| 2.4.1 Technische Ausstattung | 25 |
| 2.4.2 Untersuchungsprotokoll | 26 |
| 2.4.3 Auswerteverfahren | 27 |
| 2.4.4 Auswahl der Regionen für TMS | 31 |
| 2.4.5 Überprüfung der fMRT-Aktivität der Stimulationsorte | 32 |
| 2.5 Methoden der TMS-Untersuchung | 34 |
| 2.5.1 Technische Ausstattung | 34 |
| 2.5.2 Stimulationsparameter | 35 |
| 2.5.3 Untersuchungsprotokoll | 36 |
| 2.5.4 Auswertung | 37 |

| | |
|--|-----|
| 3. Ergebnisse | 39 |
| 3.1 Ergebnisse der fMRT-Untersuchung | 39 |
| 3.1.1 Verhaltensdaten | 39 |
| 3.1.2 Funktionelle Bilder | 40 |
| 3.1.3 Stimulationsorte | 52 |
| 3.1.4 Überprüfung der fMRT-Aktivität der Stimulationsorte | 57 |
| 3.2 Ergebnisse der TMS-Untersuchung | 64 |
| 3.2.1 G6-Paradigma: Frontale und Temporo-Parietale Stimulation | 64 |
| 3.2.2 G6-Paradigma: Parietale Stimulation | 69 |
| 3.2.3 G7-Paradigma: Prämotorische und Parietale TMS | 72 |
| 3.2.4 Ergebnisse Fragebögen | 76 |
| 4. Diskussion | 82 |
| 4.1 Diskussion der fMRT-Untersuchung | 82 |
| 4.1.1 Methode der Bildauswertung | 82 |
| 4.1.2 Aktivierungsmuster | 84 |
| 4.1.3 Intervall-Aktivität | 93 |
| 4.1.4 Intersubjekt-Unterschiede | 94 |
| 4.2 Diskussion der TMS-Untersuchung | 96 |
| 4.2.1 Einfluss der TMS auf das Arbeitsgedächtnis | 96 |
| 4.2.2 Art der Interferenz durch die Stimulation | 100 |
| 4.2.3 Kontroll-Bedingung und Sham-Stimulation | 102 |
| 4.2.4 Weitere Störfaktoren | 106 |
| 4.2.5 Schlussfolgerung und Ausblick | 111 |
| 5. Zusammenfassung | 113 |
| 6. Literaturverzeichnis | 115 |
| Danksagung | 127 |

Abkürzungen

| | |
|-------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AFC | anteriorer frontaler Cortex |
| BA | Brodman Areal |
| BOLD | Blood Oxygen Level Dependent |
| cm | Zentimeter |
| DLPFC | dorsolateraler präfrontaler Cortex |
| DMS | Delayed Match to Sample |
| DR | Delayed Response |
| EPI | Echo Planar Imaging |
| ERTS | Experimental Run Time System |
| Exp. | Experiment |
| FC | frontaler Cortex |
| FOV | Focus of View |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| G1 | Gedächtnismenge 1 Item |
| G6 | Gedächtnismenge 6 Items |
| G7 | Gedächtnismenge 7 Items |
| GC | Gyrus Cinguli |
| Ged. | Gedächtnis |
| Gfi | Gyrus frontalis inferior |
| Gfm | Gyrus frontalis medius |
| Gpc | Gyrus postcentralis |
| Gti | Gyrus temporalis inferior |
| Gsm | Gyrus supramarginalis |
| Gtm | Gyrus temporalis medius |
| Gts | Gyrus temporalis superior |
| HQ | Händigkeitsquotient |
| Hz | Hertz |
| Ins | Insula |

| | |
|--------|---|
| LCD | Liquid Crystal Display / Flüssigkristallanzeige |
| li | links |
| Lpi | Lobus parietalis inferior |
| Lps | Lobus parietalis superior |
| MANOVA | Multifactor Analysis of Variance |
| mi | Mittellinie |
| mm | Millimeter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MR | Magnetresonanz |
| ms | Millisekunden |
| MWT-B | Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Version B |
| MW | Mittelwert |
| PC | Personalcomputer |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PFC | präfrontaler Cortex |
| re | rechts |
| Rkt. | Reaktionszeiten |
| sek | Sekunden |
| Sip | Sulcus intraparietalis |
| SPECT | Single Photon Emission Computerized Tomography |
| Spo | Sulcus parieto-okzipitalis |
| SS | Spatial Smoothing / räumliches Glätten |
| Stabw | Standardabweichung |
| Tab. | Tabelle |
| TE | Time of Echo / Echozeit |
| TMS | transkranielle Magnetstimulation |
| TR | Time of Repetition / Repetitionszeit |
| USA | United States of America |
| vgl. | vergleiche |
| VLPFC | ventrolateraler frontaler Cortex |

1. EINLEITUNG

1.1 Konzept des Arbeitsgedächtnisses

Der Begriff 'Arbeitsgedächtnis' bezeichnet psychologisch gesehen die Funktion, die es erlaubt, verhaltensrelevante Information kurzzeitig aktiv verfügbar zu halten [6]. Beispiele sind das Behalten einer nachgeschlagenen Telefonnummer bis kurz nach dem Wählen oder der einzelnen Schritte einer Gebrauchsanweisung bis zu ihrer Ausführung. Dabei gelten als besondere Charakteristika des Arbeitsgedächtnisses seine limitierte Kapazität und zeitliche Begrenzung. Die kurzzeitige Speicherung und Manipulation von Information, die hier stattfindet, ermöglicht höhere geistige Leistungen wie Sprachverständnis, Lernen und das Abwägen von Argumenten.

Die Überlegungen zum Arbeitsgedächtnis sind aus dem früheren Konzept des Kurzzeitgedächtnisses als Gegenpart zum Langzeitgedächtnis hervorgegangen. Dieses Konzept entstand 1959 nach Versuchen von Peterson und Peterson [79]. Sie konnten zeigen, dass unter Umständen auch kleine Mengen von eben aufgenommener Information innerhalb kürzester Zeit wieder vergessen werden, wenn verhindert wird, dass die Information permanent aktiv wiederholt wird. Dieser Befund wurde als Verblässen einer Gedächtnisspur interpretiert. Information im Langzeitgedächtnis dagegen wird kaum durch das Fehlen von ständiger aktiver Wiederholung, sondern eher wegen der Verdrängung durch neu gelernte Information vergessen.

Neben solchen rein psychologischen Experimenten führten auch Läsionsstudien zu Überlegungen bezüglich zweier Gedächtnissysteme im Sinn eines Kurzzeit- und eines Langzeitgedächtnisses. Bekannt geworden ist insbesondere der Fall des Patienten HM [95], der nach bilateraler operativer Entfernung der medialen Teile der Temporallappen wegen einer therapieresistenten Epilepsie eine sehr spezielle Form der Amnesie zeigte: Während er gut imstande war, zum Beispiel eine kurze Folge von Ziffern nach einer kurzen Pause wiederzugeben, war es ihm unmöglich, neue Information, wie den Na-

men seines Gegenübers, aufzunehmen und über einen längeren Zeitraum hinweg im Gedächtnis zu behalten.

Ein weiterer bedeutsamer Beitrag zur Entwicklung des aktuellen Konzepts des Arbeitsgedächtnisses war eine Beobachtung von Conrad [19] hinsichtlich der Unterscheidung zwischen semantischer und phonologischer Kodierung. Conrad zeigte, dass Versuchspersonen, die sich visuell präsentierte Buchstabenserien merken sollten, bei der Abfrage der Buchstaben, wenn sie Fehler machten, vor allem ähnlichlautende Buchstaben wechselten, selten aber ähnlich aussehende. Dies führte zu dem Schluss einer bevorzugt akustischen Kodierung von Inhalten im Kurzzeitgedächtnis.

Die genannten Befunde legten die Annahme von Mehr-Speicher-Modellen, wie dem von Atkinson und Shiffrin [1] nahe. Dieses beinhaltet unter anderem die Modalität eines Kurzzeitspeichers mit begrenzter Kapazität, der sensorische Information verschiedenster Qualität aufnimmt, bearbeitet und an einen Langzeitspeicher weitergibt. Dieses Konzept von einem Kurzzeitspeicher als einheitliches System stand jedoch im Widerspruch zu anderen neuropsychologischen Befunden, wie zum Beispiel der Tatsache, dass es bei Patienten mit einem beeinträchtigten Kurzzeitspeicher nicht zwangsläufig - wie es das Modell vorsieht - zu einer Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses kommt. Einen Beleg dafür stellt der Fall des Patienten KF [97] dar, der bei einer deutlichen Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses weiterhin in der Lage war, neue Information ins Langzeitgedächtnis aufzunehmen. Einen Befund, der ebenfalls gegen einen Kurzzeitspeicher in Form eines unitären Systems spricht, lieferte auch ein Experiment von Baddeley und Hitch [4]. Dabei wurde den Versuchspersonen eine Doppelaufgabe gestellt. Bei dieser waren zum einen Zahlenfolgen zu behalten und zum anderen Verständnisaufgaben zu lösen. Der Theorie folgend, dass eine Zahlenfolge von 8 Ziffern die Kapazität des Kurzspeichers komplett ausfüllen müsste [65], wäre zu erwarten gewesen, dass die Gedächtniskapazität, die für die Verständnisaufgaben zur Verfügung stand, mit zunehmender Zifferanzahl abnehmen müsste. Dies war jedoch nicht der Fall.

Diese Befunde führten Baddeley und Hitch zur Entwicklung eines neuen Modells mit dreifach gegliedertem Bau des Arbeitsgedächtnisses. Das Modell (vgl. Abb. 1) beinhaltet eine Kontrollinstanz, die zentrale Exekutive (central executive), und zwei Unterinstanzen, die phonologische Schleife (phonological loop) und den visuell-räumlichen „Notiz-

block” (visuospatial sketchpad). Dieses Modell [4] ist die derzeit bei wissenschaftlichen Untersuchungen am häufigsten zugrunde gelegte Konzeption des Arbeitsgedächtnisses.

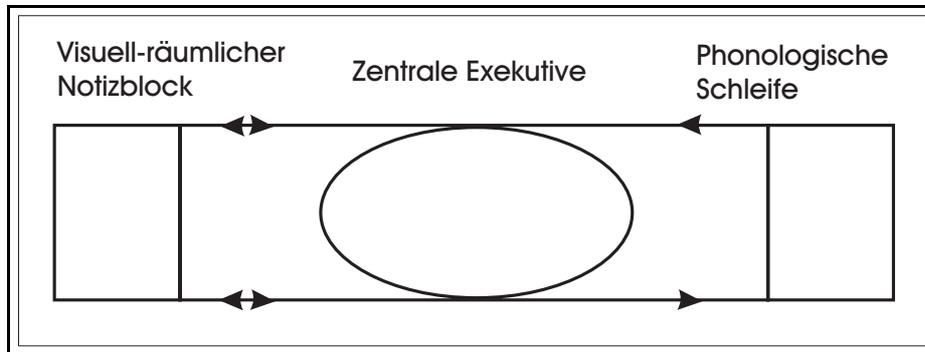


Abb. 1: „Working Memory” nach Baddeley & Hitch, 1974

Zentrale Exekutive Die Zentrale Exekutive stellt gewissermaßen das Kernstück des Modells dar. Es handelt sich dabei um ein Kontrollsystem, das verantwortlich ist für die Auswahl und den Einsatz metakognitiver Strategien und die Kontrolle und Koordination der beim Arbeitsgedächtnis beteiligten Prozesse. Wichtige Merkmale der Zentralen Exekutive sind die begrenzte Kapazität und die verbindende Funktion mit und zwischen den Unterinstanzen. Nach Baddeley [6] stellt das SAS-Modell (Supervisory Attentional System Modell) von Norman und Shallice [69] eine angemessene Annäherung an die Vorstellung einer Zentralen Exekutive dar. Nach Norman und Shallice gibt es kognitive Prozesse, die ohne Kontrollinstanz, gewissermaßen als Routine, ablaufen. Andere Prozesse sind auf Steuerung durch höhere Instanzen angewiesen. Die Autoren unterscheiden dabei zwei Mechanismen: Ein Ordnungsmechanismus dient der Prioritätensetzung wenn zwei Routinemechanismen konkurrieren. Weitergehende Kontrolle bietet ein Überwachungsmechanismus, der dann einsetzt, wenn Routinemechanismen nicht mehr ausreichend sind, wie zum Beispiel bei komplexen Planungs- oder Entscheidungsaufgaben. Diese beiden Mechanismen stellen Funktionen der Zentralen Exekutive dar.

Phonologische Schleife Diese Unterinstanz des Arbeitsgedächtnismodells von Baddeley [6, 7] umfasst zwei verschiedene Komponenten: einen phonologischen Kurzspeicher und einen artikulatorischen Auffrischungsprozess. Der Kurzspeicher ist ein sprachbasierter Speicher, der eine Gedächtnisspur für etwa zwei bis drei Sekunden aufrecht-

erhalten kann. Er ist unmittelbar mit der Sprachwahrnehmung verbunden, das heißt, auditorisch gesprochene Information erlangt direkten Zugang zu diesem Speicher. Die Gedächtnisspur im Speicher wird durch den artikulatorischen Auffrischungsprozess aufrechterhalten. Dies geschieht durch subvokales wiederholtes Benennen zum Beispiel von visuell präsentierten Buchstaben oder anderen Gedächtnisinhalten. Voraussetzung ist, dass die Information phonologisch kodierbar und somit der Subvokalisation zugänglich ist.

Die Komponente der phonologischen Schleife wie das Modell sie vorsieht, trägt Rechnung für verschiedene Phänomene im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis, wie den phonologischen Ähnlichkeitseffekt, den Wort-Längen Effekt und den Effekt der artikulatorischen Suppression. Der Ähnlichkeitseffekt beschreibt die Tatsache, dass Items wie Buchstaben oder Worte, die ähnlich klingen, schwerer korrekt memoriert werden können und häufiger verwechselt werden, als ähnlich aussehende Items. Dies spricht für eine grundlegend phonologische Kodierung der Information [3]. Der Wort-Längen Effekt bezeichnet das Phänomen, dass eine Abfolge kurzer Wörter leichter erinnert werden kann als eine Folge langer Wörter. Dadurch dass die subvokale Wiederholung der langen Wörter länger dauert und in einer gewissen Zeit weniger häufig möglich ist, kann die Gedächtnisspur eher verblassen [5]. Hinzu kommt der Effekt der artikulatorischen Suppression [5]. Dieser Effekt zeigt sich, wenn zum Beispiel durch das ständige Wiederholen nicht zu merkender, sinnloser Worte die subvokale Informationsaufrechterhaltung verhindert wird. Infolgedessen verschlechtert sich die Speicherleistung der relevanten Information. Die Suppression läßt auch den Wort-Längen Effekt verschwinden; Wenn die Wörter nicht mehr subvokal wiederholt werden können, spielt es keine Rolle mehr, wie lange es dauert, sie zu artikulieren.

Visuell-räumlicher Notizblock Auch die zweite Unterinstanz besteht aus einem kurzfristigen Speicher in Verbindung mit Kontrollprozessen, die für die Registrierung und Aufrechterhaltung visuo-räumlicher Information verantwortlich sind. Dabei werden dieser Instanz zwei Komponenten zugeschrieben, eine visuelle, die für Farben und Formen zuständig ist, und eine räumliche, die Ortsinformation speichert.

Obwohl das beschriebene Modell vielen Phänomenen in Bezug auf das verbale Arbeitsgedächtnis Rechnung trägt, weist es in einigen Bereichen Schwächen auf. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Vorgänge können zwar ausreichend dadurch beschrieben werden, aber dennoch soll nicht unerwähnt bleiben, dass das Modell in jüngster Zeit eine Erweiterung erfahren hat (Baddeley 2000, [8]). Zu den bereits beschriebenen Unterinstanzen der phonologischen Schleife und des visuell-räumlichen Notizblocks wurde eine weitere hinzugefügt: der episodische Speicher. Dieser Speicher soll Erklärungen für einige Phänomene liefern, die nicht in das bisherige Modell passen. Dazu gehört zum Beispiel der Abruf eines zusammenhängenden Textes aus dem Arbeitsgedächtnis. Während im Fall unzusammenhängender Wörter entsprechend der Kapazität des phonologischen Speichers nicht mehr als 5 oder 6 ohne weiteres memoriert werden können, gelingt dies im Fall eines sinnvollen Satzes ohne weiteres. Hier kann ohne Schwierigkeit eine viel größere Anzahl von Worten im Arbeitsgedächtnis behalten werden.

Zudem bezieht Baddeley in das erweiterte Modell eine Verbindung der Unterinstanzen mit dem Langzeitgedächtnis ein. So wird die Rolle insbesondere der phonologischen Schleife für das Lernen von Information im Langzeitgedächtnis verdeutlicht. Ein Beispiel hierfür ist das Lernen von Vokabeln einer fremden Sprache, wobei die subvokale Artikulation, wie sie in der phonologischen Schleife abläuft, eine wichtige Rolle spielt.

Das nun im Modell beschriebene Konzept eines Arbeitsgedächtnisses bedarf zum Einsatz in der wissenschaftlichen Forschung einer Operationalisierung. Es muss in Form von Gedächtnisaufgaben „messbar“ gemacht werden. Von den vielen möglichen Arten einer solchen Aufgabenstellung sollen besonders zwei vorgestellt werden, die häufig in Studien mit bildgebenden Verfahren verwendet werden: Aufgaben mit zeitverzögerter Antwort (delayed response, DR) und sogenannte N-Back-Aufgaben. In N-Back-Aufgaben wird eine kontinuierliche Folge einzelner Items präsentiert. Die Versuchsperson hat nun für jedes Item zu entscheiden, ob dieses mit dem letzten (1-Back), vorletzten (2-Back) oder vorvorletzten (3-Back) präsentierten Item übereinstimmt.

Bei DR-Aufgaben wird der Versuchsperson in jedem Durchgang ein Set von einem oder mehreren Items präsentiert (Buchstaben, Zahlen, Formen), die für einige Sekunden im Gedächtnis behalten werden sollen. Danach muss auf einen Zielreiz hin eine Antwort

gegeben werden. Häufig besteht diese Antwort darin, zu entscheiden, ob der Zielreiz mit einem Item aus dem zu merkenden Set übereinstimmt (Delayed Match to Sample, DMS). Dabei kann die Präsentation visuell, aber auch auditorisch oder sensorisch erfolgen. Im Gegensatz zu N-Back Aufgaben, wo stets mehrere Prozesse (Behalten des letzten und Aufnehmen des nächsten Items) parallel ablaufen, ist bei DMS-Aufgaben eher eine sequenzielle Abfolge der beteiligten Prozesse anzunehmen. Eine Form einer DMS-Aufgabe stellt die sogenannte Sternberg-Aufgabe [99], wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wurde, dar. Dabei müssen variable Sets von klassischerweise ein bis sechs Ziffern über eine kurze Zeit hinweg memoriert werden. Von Interesse waren für Sternberg dabei insbesondere die Reaktionszeitänderungen bei der Antwortabgabe mit wachsender Größe der Zahlensets und die daraus ablesbare lineare Beziehung zwischen Reaktionszeiten und Anzahl der Zahlen. Diese Vorgehensweise ermöglichte die Analyse der Funktionsweise auch des fehlerfrei arbeitenden Gehirns im Gegensatz zu Experimenten, die hauptsächlich mit Fehleranalysen arbeiten.

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Während Gedächtnisaufgaben wie der Sternberg-Test bei gesunden Probanden im Hinblick auf die Funktion des Gedächtnisses vor allem die Frage nach dem „Wie?“, im Sinne von richtig/falsch, langsam/schnell, beantworten können, rückt in jüngster Zeit mit Einführung der bildgebenden Verfahren in die kognitive Neurowissenschaft auch bei Gesunden und nicht nur bei Läsionspatienten die Frage nach dem „Wo?“ ins Licht des Interesses.

Neben den mit Radionukliden arbeitenden Methoden der SPECT (single photon emission computerized tomography) und PET (Positronenemissionstomographie) stellt dabei die nichtinvasive Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) das Verfahren mit der mittlerweile größten Bedeutung dar. Hier kann im Gegensatz zu den nuklearmedizinischen Verfahren bei der Lokalisation von Hirnfunktionen auf den Einsatz ionisierender Strahlen verzichtet werden. Das Prinzip der fMRT beruht auf der Tatsache, dass die Aktivierung von Hirnstrukturen mit einer Veränderung des Blutvolumens und der Oxygenierung des Blutes in der betreffenden Region einher-

geht. Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin besitzen unterschiedliche magnetische Eigenschaften: Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch. Unter Aktivitätsbedingungen fordert ein Hirnareal Oxyhämoglobin an, das daher im zuführenden und abführenden Gefäßsystem ansteigt. Da die Durchblutung schneller ansteigt als der Verbrauch von Oxyhämoglobin, sinkt die relative Konzentration von Desoxyhämoglobin in den Venen ab. Dies führt zu einer geringen Verzögerung der Querrelaxation in der Transversalebene insbesondere in dafür empfindlichen fMRT-Sequenzen wie zum Beispiel T2* EPI. Infolgedessen nimmt die Signalintensität in T2-Aufnahmen im Vergleich zum nicht-aktivierten Zustand zu. Dieser sogenannte BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependent Effect) wurde erstmals 1988 von Fox & al. [34] beschrieben. Auf diese Weise können mit der fMRT Hirnfunktionen nichtinvasiv aufgezeichnet werden. Um eine betreffende Hirnfunktion gegenüber dem „Rauschen“ der ununterbrochen ablaufenden übrigen Gehirnprozesse abzugrenzen, ist dabei die häufige Wiederholung einer den zu untersuchenden Prozess aktivierenden Aufgabe während der fMRT-Aufzeichnung notwendig. Die Aufzeichnung kann dann die Lokalisation der Funktion mit hoher räumlicher Auflösung von bis zu 1-3 mm je nach Messsequenz liefern [35]. Die zeitliche Auflösung ist allerdings physiologisch durch die Reagibilität des Gefäßbettes limitiert. Dieses reagiert auf Aktivitätsänderungen mit einer Zeitverzögerung, so dass die ersten nachweisbaren Anzeichen der Reaktion nach etwa 3 sek, ein Plateau nach circa 5 sek erreicht wird. In diesem Bereich wird häufig auch die zeitliche Auflösung der fMRT angegeben.

Die beschriebene Technik der fMRT wurde bereits in einer Vielzahl von Studien zur Untersuchung verschiedenster kognitiver Funktionen, unter anderem des Arbeitsgedächtnisses, angewandt. Ein aktuelles Beispiel dafür bietet die Studie von Henson & al. [48]. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Grundprozesse des verbalen Arbeitsgedächtnisses allgemein sowie die Komponenten der Instanz der phonologischen Schleife. Unter Verwendung verschiedener Varianten einer DR-Aufgabe lokalisierten sie die Komponente des phonologischen Speichers im linken parietalen Kortex, die des subvokalen Auffrischungsprozesses im linken prämotorischen Kortex. Der Kontrollkomponente der zentralen Exekutive dagegen wird häufig der präfrontale Kortex zugeordnet. Zur genaueren

Einbindung dieses Hirnareals wie auch der näheren Charakterisierung der ablaufenden Prozesse besteht eine Vielzahl von Theorien. Einige davon sind zum Beispiel von Fuster dargestellt [40].

1.3 Transkranielle Magnetstimulation

Neben der Messung durch Verhaltensaufgaben und der Lokalisation durch bildgebende Verfahren bietet die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) einen weiteren Ansatzpunkt zur Untersuchung kognitiver Funktionen: die Möglichkeit der nicht-invasiven, reversiblen Beeinflussung. Diese beruht darauf, dass mit Hilfe eines Magnetfeldes außerhalb des Kopfes ein Stromfluss in den Nervenbahnen des Kortex induziert werden kann. Gemäß dem Faraday'schen Prinzip erzeugt ein Stromfluss durch einen Leiter ein magnetisches Feld. Zeitlicher und räumlicher Aufbau des Magnetfeldes sind der zeitlichen Änderung der Stromstärke proportional. Umgekehrt erzeugt ein sich änderndes Magnetfeld in einem Leiter, also auch in Nerven, einen Stromfluss. Zum Erzeugen des Magnetfeldes wird heute meist eine Doppelspule in Form einer liegenden Acht verwendet, mit der Ströme parallel zur Spulenfläche induziert werden können. Die Spulenform gewährleistet eine räumliche Auflösung von wenigen Quadratzentimetern [17]. Die zeitliche Auflösung liegt deutlich über der von bildgebenden Verfahren im Millisekundenbereich.

Hinsichtlich der Wirkung der TMS ist zunächst die Unterscheidung zwischen der Stimulation mit Einzelimpulsen und der repetitiven Anwendung zu treffen. Ein Einzelimpuls, abgegeben über dem motorischen Kortex, induziert einen Stromfluss vor allem in Neuronen, deren Axone und Dendriten parallel zur Hirnoberfläche verlaufen. Dabei handelt es sich je nach Ausrichtung und Faltung der Hirnoberfläche um Pyramidenzellen oder Interneurone [88]. Dadurch wird eine motorische Antwort des über die Pyramidenbahn mit den durch die TMS gereizten Nerven verbundenen Muskels hervorgerufen. Diese motorische Antwort kann bei Stimulationsfrequenzen um etwa 1 Hz reduzierte Amplituden zeigen [16]. Höhere Frequenzen dagegen führen zunächst zu einer Zunahme der motorischen Antwortamplituden und Abnahme der Antwortlatenzen als Ausdruck eines erhöhten Erregungsniveaus des motorischen Kortex. Hohe Frequenzen interferieren

mit dem physiologischen intrakortikalen Erregungsablauf [74]. Besonders hier liegt der Schwerpunkt bei Experimenten, bei denen durch TMS kognitive Funktionen beeinflusst werden sollen.

Auch das Arbeitsgedächtnisses ist bereits mit dieser Methode untersucht worden. Eine der ersten Studien auf diesem Gebiet wurde von Grafman & al. [46] durchgeführt. Dabei wurde den Probanden eine Sequenz von unzusammenhängenden Wörtern präsentiert, die memoriert und später wiedergegeben werden mussten. Die Stimulation erfolgte zu vorher genau definierten Zeitpunkten während des Intervalls über dem präfrontalen, parietalen und temporalen Kortex. Es wurde eine Verschlechterung des Abrufs der Wortlisten bei bilateral präfrontaler und linksseitig bei temporaler Stimulation festgestellt. Dies wurde von den Autoren als mögliche Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses interpretiert.

Aktuell konnten Mull und Seyal [67] in ihrer 2001 erschienen Untersuchung eine Störung des Arbeitsgedächtnisprozesses bei links dorsolateral-präfrontaler Stimulation zeigen. Konkret wiesen in dieser Studie die Versuchspersonen bei Durchführung einer 3-Back-Aufgabe während der Stimulation erhöhte Fehlerraten im Vergleich zu den Durchgängen ohne Stimulation auf. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass das stimulierte Kortexareal eine für den Arbeitsgedächtnisprozess notwendige Funktion übernommen hatte, die durch die TMS gestört wurde.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollte nun mit Hilfe einer Kombination der vorgestellten Methoden der fMRT und TMS das Arbeitsgedächtnis bei individuellen Einzelprobanden untersucht werden. Die fMRT ermöglichte dabei die räumlich hochaufgelöste Darstellung von Aktivierungen des Gehirns bei der Ausführung einer Gedächtnisaufgabe, gesondert für jede Versuchsperson. Die fMRT diente so gewissermaßen als Screening für Gehirnaktivität während der Aufgabe. Aus den so gefundenen Aktivierungen konnten dann Kortexareale zur Stimulation ausgewählt werden. Orientierung boten dabei bestehende Modelle und Ergebnisse früherer Studien.

Die Verbindung zwischen den beiden Techniken erfolgte durch die Neuronavigation,

einem aus der Neurochirurgie stammenden Verfahren, das es erlaubt, die Magnetspule über einem beliebig definierten Kortexareal, und so auch genau über dem nach fMRT bei einer bestimmten Aufgabe aktiven Gebiet zu positionieren. Sowohl die Kombination der Methoden als auch die individuelle Identifizierung von aufgabenrelevanten Arealen und deren Stimulation stellen einen neuen Ansatz zur Erforschung kognitiver Funktionen dar. Konkret wurden in der vorliegenden Studie im bildgebenden Teil zunächst beteiligte Kortexareale identifiziert und dann eine mögliche Interferenz der TMS mit einer DMS-Aufgabe in der Intervall-Phase untersucht, wobei über nach fMRT in dieser Phase aktiven Regionen stimuliert wurde. Es wurde eine Störung der Aufgabenbearbeitung durch die repetitive TMS erwartet, die sich in Form von langsameren Reaktionszeiten bei der Antwortabgabe und höheren Fehlerraten ausdrücken sollte.

Ein weiteres Ziel der Studie stellte die Untersuchung der Stimulationsnebenwirkungen in Form des durch die Entladung der Spule verursachten Schmerzreizes und des Geräuschs dar. Dazu wurde die subjektive Einschätzung der Versuchsteilnehmer mit Hilfe von Fragebögen erhoben.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Paradigmen

Die Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses mittels TMS und fMRT wurden mit Hilfe von drei Versionen desselben Paradigmas realisiert. Die Probanden bearbeiteten modifizierte Ausgaben des Sternberg-Experiments [99], einer kontinuierlich ablaufenden Reaktionszeitaufgabe, die den Einsatz des Arbeitsgedächtnisses erfordert. Bei einer Sternbergaufgabe wird der Versuchsperson eine Liste von Items dargeboten, die als positives Set oder Gedächtnismenge von dem Probanden zu speichern sind. Die maximale Gedächtnismenge sollte dabei kleiner sein als die Merkfähigkeitsspanne gesunder Probanden von 7 ± 2 Items [65], um sicherzustellen, dass alle Items memoriert werden können. Nach einem Merkindervall von mehreren Sekunden besteht die Aufgabe der Versuchsperson darin, rasch und fehlerfrei zu entscheiden, ob ein anschließend dargebotener Zielreiz zur Gedächtnismenge gehört (positive Antwort) oder nicht (negative Antwort). Die wesentliche abhängige Variable im klassischen Sternberg-Experiment ist die Reaktionszeit, also die Zeit zwischen der Präsentation des Zielreizes und der Antwortabgabe, die per Knopf- oder Hebeldruck erfolgt. Auch falsche Antworten werden protokolliert. Nach diesem Prinzip wurden in leicht abgewandelter Form die Paradigmen im vorliegenden Experiment erstellt. Der konkrete Ablauf der in den Paradigmen verwendeten Aufgaben ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt und wird im Folgenden näher erläutert.

2.1.1 Auswahl und Zusammenstellung der Testitems

Da im Experiment das verbale Arbeitsgedächtnis gefordert werden sollte, wurden als Testreize und somit als Items der Gedächtnismenge Buchstaben verwendet. Um die Bildung von Silben oder Worten zu verhindern, wurden nur Konsonanten gezeigt. Es

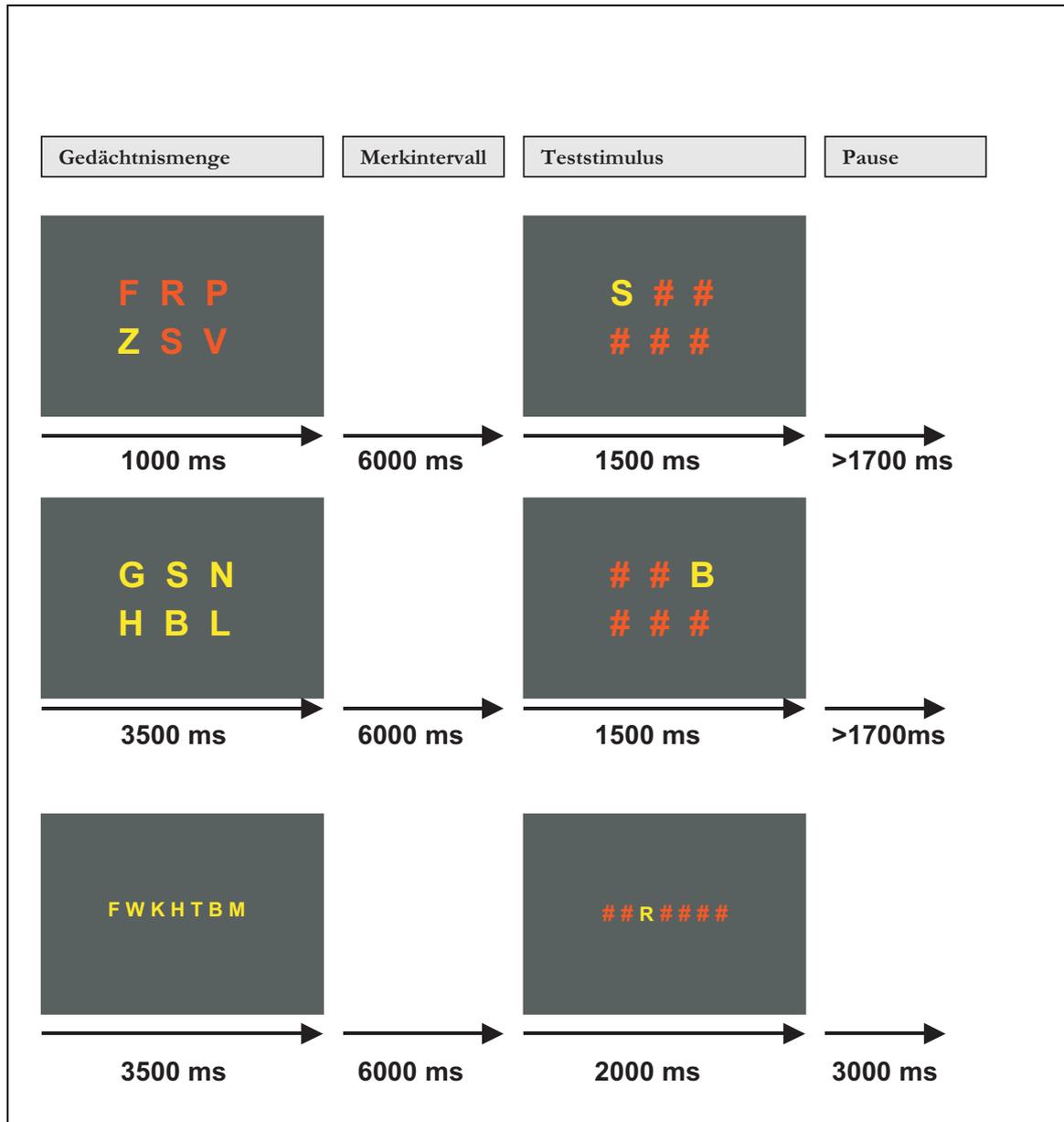


Abb. 2: Oben: Aufgabe mit Gedächtnismenge 1 (G1-Aufgabe), negativer Zielreiz; Mitte: Aufgabe mit Gedächtnismenge 6 (G6-Aufgabe), positiver Zielreiz; Unten: Aufgabe mit Gedächtnismenge 7 (G7-Aufgabe), negativer Zielreiz

wurden die 21 Konsonanten des deutschen Alphabets gewählt. Buchstabenlisten für die zu präsentierenden Gedächtnismengen wurden mit Hilfe eines in Windows-Excel programmierten Macros nach den folgenden Kriterien in pseudorandomisierter Form zusammengestellt:

- Ein Buchstabe erscheint nur jeweils einmal in einer Liste von sechs Buchstaben.
- Alle Buchstaben erscheinen gleich häufig.
- Ein Buchstabe erscheint innerhalb eines Blocks höchstens zweimal an derselben Position.
- Jeder Buchstabe wird gleich häufig als Zielreiz gewählt.
- Der Zielreiz erscheint gleich häufig an allen sechs möglichen Positionen.
- Die Anzahl der positiven und negativen Zielreize ist gleich.
- Die Abfolge der positiven und negativen Zielreize wird zufällig gewählt, wobei derselbe Zielreiz nicht mehr als dreimal hintereinander vorkommen darf.
- Aufgaben mit hoher und niedriger Gedächtnismenge erscheinen in zufälliger Reihenfolge

2.1.2 Paradigma der Kernspin-Untersuchung

Für die Kernspin-Untersuchung wurde die Möglichkeit der Variation der Gedächtnismenge genutzt, und eine Aufgabe mit größerem Merkaufwand (hohe Gedächtnismenge) und eine Aufgabe mit geringem Merkaufwand (niedrige Gedächtnismenge) als Kontrollbedingung gestellt. Den Versuchspersonen wurde mit Hilfe einer Videobrille jeweils eine Liste mit sechs Buchstaben präsentiert. Die Buchstaben waren in der Bildmitte vor schwarzem Hintergrund in zwei Reihen zu je drei Zeichen angeordnet. Die Probanden wurden instruiert, sich die jeweils gelben Buchstaben einzuprägen. So wurde in der Aufgabe mit hoher Gedächtnismenge den Probanden eine Liste von sechs Konsonanten in gelber Farbe präsentiert (G6-Aufgabe), während in der Aufgabe mit niedriger

Gedächtnismenge nur ein Buchstabe in gelb, die anderen in rot gezeigt wurden (G1-Aufgabe). Die Einprägezeit wurde dabei in Abhängigkeit von der Gedächtnismenge variiert und für jeden zu speichernden Buchstaben 500 ms zusätzlich zu einer Basiszeit von 500 ms addiert. Somit wurde die Aufgabe mit hoher Gedächtnismenge für 3500 ms, die mit niedriger für 1000 ms gezeigt. Darauf folgte ein Behaltensintervall von 6000 ms. Während dieser Zeit wurde ein Fixierungspunkt am Bildschirm gezeigt. Danach wurde den Probanden als Zielreiz ein Konsonant und fünf „#“-Zeichen in der selben Anordnung wie die Buchstaben zuvor präsentiert. Die Aufgabe der Testpersonen bestand nun darin, rasch und fehlerfrei zu entscheiden, ob der präsentierte Buchstabe in dem memorierten Set von sechs Buchstaben enthalten war (positiver Zielreiz) oder nicht (negativer Zielreiz). Die Antwort musste innerhalb von 1500 ms in Form eines Tastendrucks abgegeben werden, wobei die jeweils rechte Taste eines Schaltkästchens für „Buchstabe im Set enthalten“, die linke für „Buchstabe nicht im Set enthalten“ stand. Alle Probanden wurden angewiesen, den Tastendruck jeweils mit Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand auszuführen. Es wurden sowohl Fehler als auch Reaktionszeiten, definiert als die Zeit zwischen der Präsentation des Testreizes und der Antwortabgabe, aufgezeichnet. Reaktionszeiten über 1500 ms wurden nicht mehr aufgezeichnet und die Antwort gesondert als Fehler gewertet. Nach der Präsentation des Testreizes wurde bis zum Beginn der nächsten Aufgabe ein Fixationskreuz gezeigt.

Ziel war es, die beiden Aufgaben mit hoher und niedriger Gedächtnismenge hinsichtlich visueller Stimuli, Augenbewegungen und motorischer Antwort möglichst gleich zu halten. Sie wurden so gestaltet, dass zu erwarten war, dass sie sich nur im Hinblick auf die Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis unterschieden. So sollte ein Vergleich der beiden Aufgaben bei der Auswertung der fMRT-Daten Rückschlüsse auf für das Arbeitsgedächtnis spezifische Gehirnregionen erlauben.

Das ganze Paradigma umfasste zwei Blöcke mit je 42 Aufgaben, jeweils 21 mal mit einer Gedächtnismenge von sechs Items und 21 mal mit einer Gedächtnismenge von einem Item, so dass insgesamt 42 Aufgaben beider Arten von jedem Probanden während der fMRT-Untersuchung bearbeitet wurden. Dabei wurden die G6- und die G1-Aufgabe innerhalb eines Blocks in zufälliger Reihenfolge gezeigt, jedoch nicht mehr als drei Aufgaben eines Typs hintereinander. Insgesamt waren 42 positive und 42 negative Antworten

abzugeben, jeweils 21 mal in Aufgaben mit sechs und ebenso häufig in Aufgaben mit einem Item.

Tab. 1: Übersicht der Aufgaben in den Experimenten:

| | MRT-Experiment | TMS-Experiment 1 | TMS-Experiment 2 |
|-------------------|----------------|------------------|------------------|
| Gedächtnismenge 6 | 21 Aufgaben | 21 Aufgaben | - |
| Gedächtnismenge 1 | 21 Aufgaben | - | - |
| Gedächtnismenge 7 | - | - | 21 Aufgaben |
| pro Block | 42 Aufgaben | 21 Aufgaben | 21 Aufgaben |

Übersicht der Aufgaben wie sie im MRT- und TMS-Experiment verwendet wurden

2.1.3 Paradigmen der TMS-Untersuchung

Für die TMS-Untersuchung wurden zwei verschiedene Aufgabentypen verwendet. Die zunächst gewählte Aufgabenstellung orientierte sich am MRT-Experiment. Ein Experiment-Block umfasste 21 G6-Aufgaben (vgl. Abbildung 2 Mitte), die wie im MRT-Experiment abliefen. Die G1-Aufgaben entfielen im Gegensatz zum bildgebenden Teil, da im Vergleich zur schwierigeren Aufgabe nur geringe Effekte durch die TMS erwartet wurden und das Paradigma möglichst kurz gehalten werden sollte. Die Buchstaben wurden an einem 15"-Bildschirm präsentiert und hatten eine Größe von etwa 2,1 cm. Bei einer Zeilenlänge von 9,5 bis 10 cm, einem Zeilenabstand von 1,8 cm und einer Entfernung der Versuchsperson vom Bildschirm von durchschnittlich 100 bis 120 cm ergab sich ein Sehwinkel von etwa $3,5^\circ \times 5^\circ$. Im Folgenden wird von dieser Aufgabenstellung im Rahmen der TMS-Untersuchungen immer als G6-Paradigma die Rede sein.

Die zweite Aufgabenstellung der TMS-Untersuchung ging aus Überlegungen hervor, die nach einer ersten Versuchsreihe mit dem G6-Paradigma zur Optimierung der Aufgabe angestellt wurden. Demzufolge sollte das neue Experiment vor allem einen höheren Schwierigkeitsgrad aufweisen, um die Probanden maximal zu fordern. Die Schwierigkeit sollte insbesondere durch Erhöhen der Gedächtnismenge gesteigert werden.

Um die optimale Anzahl von Items herauszufinden, wurden in einem Vorexperiment Listen mit 7 und 8 Buchstaben, die nach den selben Kriterien wie die bisherigen Buchstaben sets zusammengestellt wurden, mit jeweils fünf Versuchspersonen getestet. Aufgrund

der Ergebnisse dieses Vorversuchs wurde eine Entscheidung für eine Aufgabenstellung mit 7 Buchstaben als Gedächtnismenge (im Folgenden G7-Paradigma) getroffen. In dem neuen Paradigma sollte nicht nur die Gedächtnismenge erhöht, sondern es zudem erschwert werden, die Buchstaben ihrer Form und Anordnung nach als Muster zu memorieren. Die Probanden sollten die Gedächtnisinhalte rein semantisch kodieren. Deshalb wurde die Größe der Buchstaben am Bildschirm verkleinert und die Items in einer Reihe in der Mitte des Bildschirms angeordnet (vgl. Abbildung 2 unten). Bei einer Buchstabengröße von nunmehr nur einem Zentimeter und einer Zeilenlänge von 9 cm ergab sich nun ein Sehwinkel von ungefähr $1^\circ \times 5^\circ$. Außerdem wurde die Präsentationszeit der Gedächtnismenge auf 2500 ms verkürzt und die Zeit für die Präsentation des Testreizes und somit auch für die Rückmeldung auf 2000 ms verlängert, da im G6-Paradigma ein verhältnismäßig großer Anteil an Antworten als Fehler aufgezeichnet wurde, weil die Probanden nicht in der vorgesehenen Zeit eine Rückmeldung abgaben.

Auch beim G7 Experiment umfasste ein Block des Experiments 21 Aufgaben. Sowohl vom G6- als auch vom G7-Paradigma wurden jeweils mehrere verschiedene Versionen generiert, die sich durch die Zusammenstellung der per Computer-Programm ausgewählten Buchstabenlisten unterschieden. Je nach Version waren pro Block 10 oder 11 positive bzw. negative Antworten abzugeben.

2.2 Probanden

In die Studie gingen Daten von 9 gesunden Versuchspersonen ein. Eine weitere Versuchsperson nahm an einem Probedurchlauf für das bildgebende Experiment teil, dessen Ergebnisse jedoch aufgrund von Artefakten nicht auswertbar waren. Die fMRT-Daten einer weiteren Versuchsperson enthielten ebenfalls leichte Artefakte, weswegen die Daten zwar ausgewertet werden konnten, der Proband aber nur probatorisch an einem Teil der TMS-Experimente teilnahm. Somit wurden insgesamt 4 Frauen und 5 Männer im Alter von 23 bis 33 Jahren (Durchschnittsalter: 25,8 Jahre) in die Studie einbezogen. 8 der Versuchspersonen (4 Frauen und 4 Männer, 23 bis 33 Jahre, Durchschnittsalter: 25,8 Jahre) erhielten sowohl die fMRT- als auch TMS-Untersuchungen, eine Versuchsperson nur die Kernspin-Untersuchung, da das ermittelte Aktivierungsmuster sich nicht

für die vorgesehene Stimulation eignete.

Alle Versuchspersonen waren Rechtshänder, was mit Hilfe des Edinburgh- Händigkeitsfragebogens [71] dokumentiert wurde. Der Händigkeitsquotient (HQ), den dieser Test liefert, kann Werte zwischen -100 und +100 annehmen. Dies beschreibt die Spanne zwischen extremer Links- und extremer Rechtshändigkeit. Der Durchschnittswert der einbezogenen Gruppe betrug 78,42 für alle, bzw. 79,89 (Spanne: 50,00 bis 90,90) für die Gruppe, die auch die TMS-Untersuchung erhielt. Die Versuchspersonen waren Universitätsstudenten oder hatten einen Hochschulabschluss erworben.

Die Probanden wurden zudem mittels des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests MWT-B (Lehrl, Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B: Straube, Erlangen) getestet. Dabei wird die Testperson instruiert, aus einer Zeile mit einem sinnvollen und vier sinnlosen Wörtern das sinnvolle Wort herauszufinden. So sollte eine Orientierung über das allgemeine Intelligenzniveau gewonnen werden. Probanden erreichten in dem an einer repräsentativen Stichprobe von 1952 Erwachsenen in der BRD geeichten Test Prozenträge zwischen 55,0 und 94,3. Im Durchschnitt ergab sich ein Prozenzrang von 83,2, was einer hohen bis sehr hohen Intelligenz entspricht.

Keine der Versuchspersonen litt zur Zeit der Untersuchung oder in der Vorgeschichte unter psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen. Die Probanden wurden insbesondere nach Operationen oder Verletzungen am Kopf, nach Metallteilen im Körper, Herzschrittmacher oder Epilepsie befragt. Aufgrund der Risiken der Untersuchungen hätte das Vorliegen eines dieser Kriterien den Ausschluss aus der Studie bedingt. Alle Studienteilnehmer wurden mit Hilfe von standardisierten Aufklärungsbögen über Ablauf und Ziel der Studie sowie über die Risiken der MRT- und TMS-Untersuchung informiert und erklärten sich schriftlich einverstanden mit dem Vorhaben. Eine Darstellung des Forschungsprojektes wurde der Ethikkommission der Universität Ulm vorgelegt und von dieser gebilligt.

2.3 Allgemeiner Versuchsablauf

Der Ablauf der Studie erfolgte in mehreren Schritten (vgl. Abbildung 3). Zunächst wurden von jedem der Probanden funktionelle MRT-Bilder erstellt, während sie das

bereits vorgestellte Paradigma bearbeiteten. Im Anschluss daran folgte, verteilt auf zwei Untersuchungstage, der erste Teil der TMS-Untersuchungen. Zwischen dem ersten Tag mit den MR-Aufnahmen und den beiden folgenden Untersuchungstagen lag in der Regel ein Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen, in dem die individuelle Auswertung der fMRT-Daten stattfand. Die ersten beiden TMS-Untersuchungen, bei denen das G6-Paradigma verwendet wurde, fanden für jeden einzelnen Probanden jeweils im Abstand von höchstens einer Woche statt.

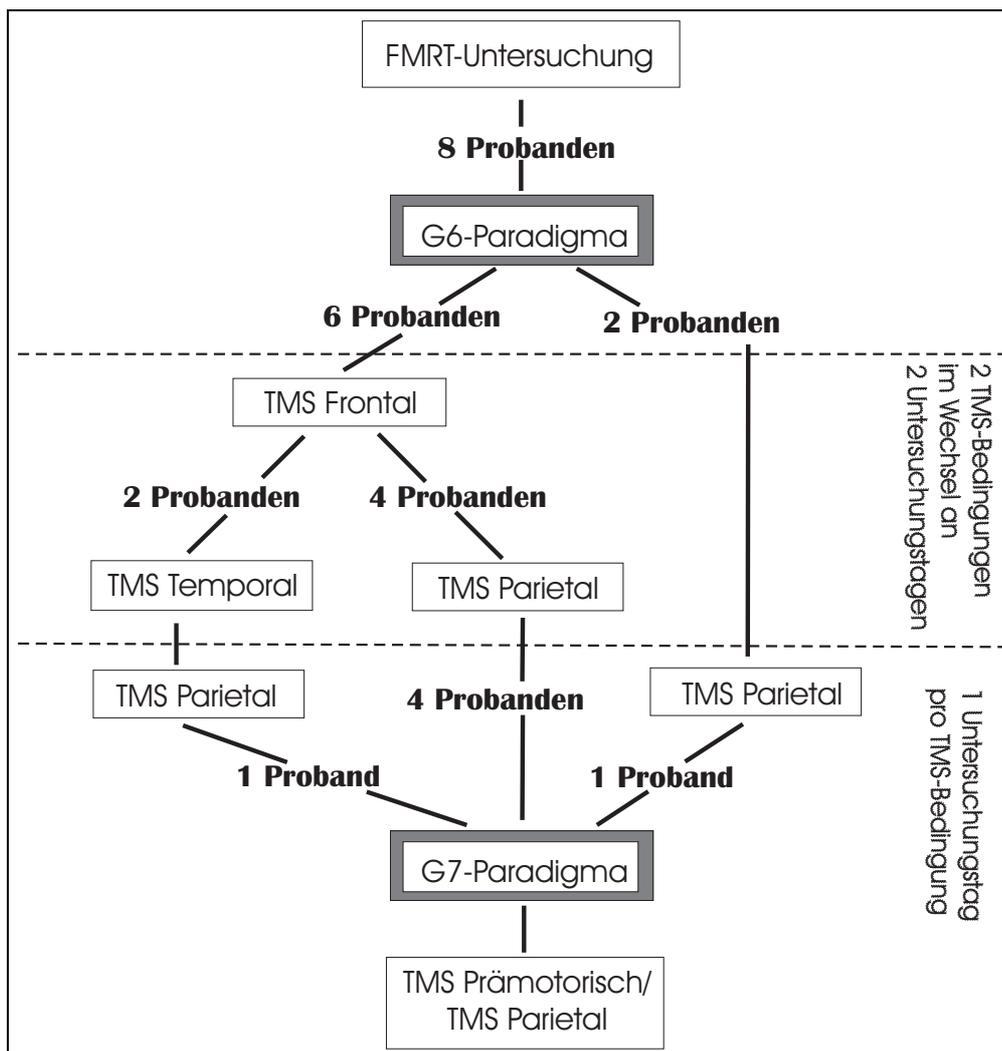


Abb. 3: Ablauf der Experimente (MRT und TMS) und jeweils beteiligte Probanden

Nach Auswertung einer ersten Versuchsreihe mit insgesamt sechs Probanden wurde entschieden, einen Teil des bis dahin durchgeführten TMS-Experiments, die Stimulation parietal, mit allen Versuchspersonen zu vervollständigen. Daher wurde bei zwei Versuchspersonen, bei denen zunächst temporal stimuliert wurde, die aber auch parietale

Aktivität zeigten, ein Teil der Messungen an einem Messtag wiederholt. Zwei Versuchspersonen nahmen am ersten Experiment mit dem G6-Paradigma nur an einem Messtag für die parietale Stimulation teil, darunter der Teilnehmer, der wegen Artefakten in den fMRT-Daten nur probatorisch stimuliert wurde. Im Anschluss beteiligten sich sechs der Probanden an einem zweiten, überarbeiteten Experiment, das mit dem G7-Paradigma durchgeführt wurde. Zwei Probanden waren nicht bereit, an allen Versuchsbedingungen teilzunehmen.

Um eine Automatisierung der für das Test-Paradigma nötigen Aufgaben zu erreichen, wurde den Probanden vor der fMRT-Untersuchung ein Übungsparadigma vorgelegt, das nach denselben Instruktionen wie das Test-Paradigma zu bearbeiten war. Die Übung stimmte hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Stimuli mit dem in der Kernspin-Untersuchung verwendeten Paradigma überein, so dass alle Versuchspersonen am ersten Untersuchungstag etwa 25 Minuten lang übten. Auch vor jeder TMS-Untersuchung wurde eine Übungsphase von etwa 5 Minuten Dauer absolviert.

2.4 Methoden der fMRT-Untersuchung

2.4.1 Technische Ausstattung

Die Untersuchungen wurden an einem 1,5-Tesla-Ganzkörper-MR-System (Siemens Vision, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde eine zirkular polarisierte Kopfspule des gleichen Herstellers zum Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale verwendet. Die Fixierung des Kopfes zur Reduktion von Bewegungsartefakten erfolgte durch seitlich liegende Polster und mit einem Vakuumkissen. Zur Übertragung des Paradigmas wurde eine Videobrille (kleine LCD-Bildschirme) der Firma Resonance Technology (Kalifornien, USA) verwendet. Das auf einem Computer außerhalb des Untersuchungsraums generierte Paradigma wurde über einen Videoausgang auf die LCD-Bildschirme übertragen. Das Paradigma wurde auf einem PC mittels des Skript-Programmes „Experimental Run Time System“ (ERTS; Beringer Software 1989, Frankfurt am Main) generiert. Zur Aufzeichnung der Antworten der Versuchspersonen wurde ein Schaltkästchen mit zwei Tasten verwendet, das mit dem Computer verbunden war.

Schematisch wird die Durchführung einer fMRT-Aufnahme in Abbildung 4 dargestellt.

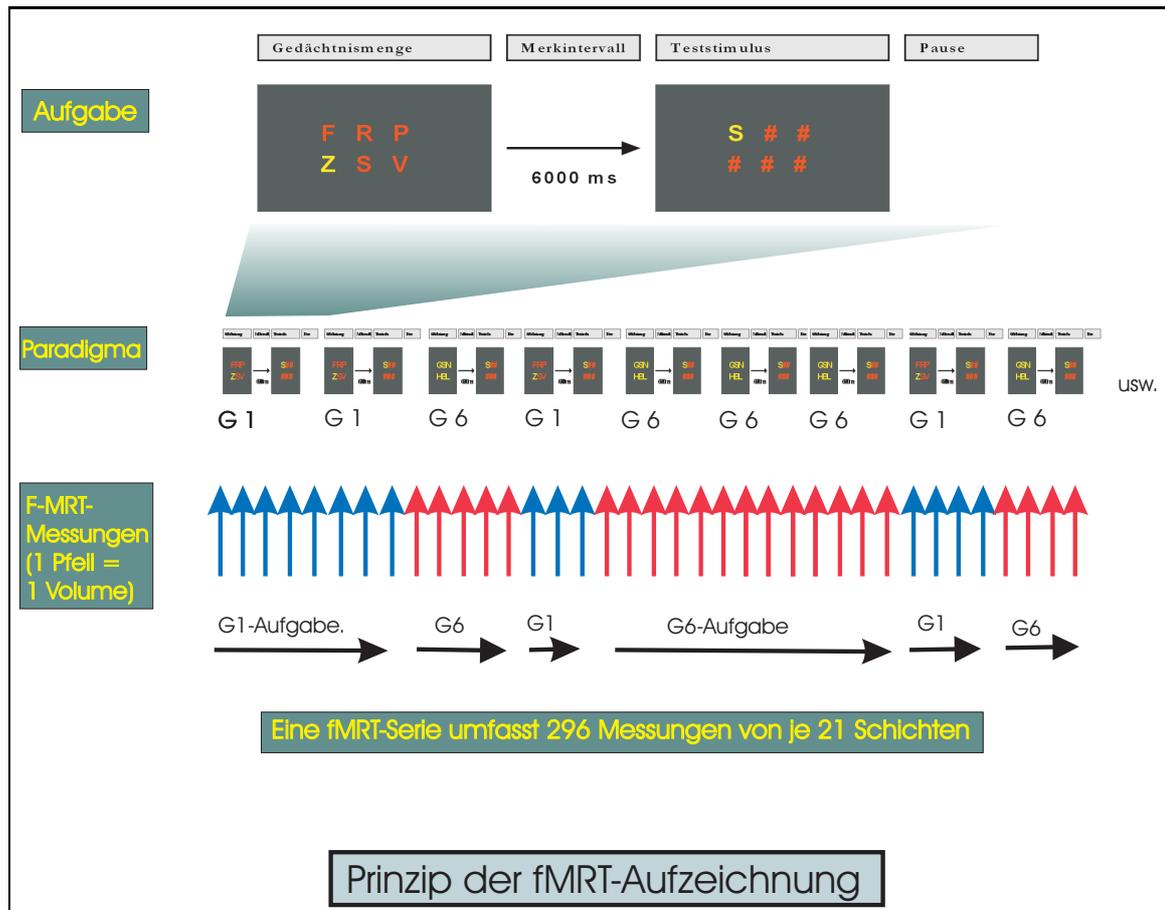


Abb. 4: Prinzip der fMRT-Untersuchung

2.4.2 Untersuchungsprotokoll

Zunächst wurde von jedem Probanden eine hochauflösende strukturelle T1-gewichtete MRT-Aufnahme (Voxelgröße 1x1x1 mm) in 170 Schichten angefertigt. Dann wurde ein Lokalizier (scout.wc: TR 15ms, TE 6 ms) durchgeführt. Im Anschluss daran folgte die Gewinnung der funktionellen Daten. Dazu wurde die Sequenz ep_{se} 290, eine echoplanare T2*Sequenz mit einer Repetitionszeit (TR) von 2011 ms und einer Aquisitionszeit von 1820 ms (TE 50 ms, Flip 90° Matrix 64x64 mit 83% Matrixreduktion, FOV 173*230) verwendet. Eine Messung umfasste dabei jeweils 21 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm und einer Schichtlücke von 2,4 mm.

Die Schichten wurden parallel zu einer gedachten Verbindung zwischen der anterioren und der posterioren Kommissur (AC-PC) ausgerichtet. Auf diese Weise konnte das gesamte Großhirn erfasst werden. Insgesamt wurden von jedem Probanden zweimal

312 Messungen mit jeweils 21 Schichten aufgenommen. Davon wurden die ersten 8 vor Beginn des Paradigmas zum Erreichen eines Äquilibrium gewonnen, 296 während die Probanden das Paradigma bearbeiteten und 8 nach Ende des Paradigmas. Somit betrug die Messzeit für jeden der zwei Blöcke des Experiments 11 Minuten und 12 Sekunden für die 312 mal 21 Schichten.

Die Verhaltensaufgaben wurden mit Hilfe des Skript-Programmes ERTS programmiert. Mit diesem Programm ist es möglich, auf einige Millisekunden genau die präsentierten Aufgaben mit dem Beginn einer Messung des MRT-Geräts abzustimmen, und ein exaktes zeitliches Versetzen von Aufgabe und MR-Aufnahme, das sogenannte Jittern, zu erreichen. Dies ist eine Voraussetzung, um bei der ereigniskorrelierten MR-Auswertung auch bei nur kurzen Intervallen zwischen den Stimuli ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten [22]. Besonders die durch das Jittern erreichte höhere zeitliche Abtastrate der erwarteten hämodynamischen Antwort spielt dabei eine Rolle. Für das Jittern wurde der zeitliche Ablauf der Gedächtnis-Aufgaben mit Hilfe von Triggern an die MR-Aufnahmen gekoppelt. Dies erfolgte derart, dass jeweils zwei Aufgaben eines Blocks genau mit dem Beginn einer Messung starteten, also dann, wenn eine Aufnahme der ersten Schicht gemacht wurde, zwei Aufgaben etwas verzögert bei Aufzeichnung der zweiten Schicht, zwei bei Aufnahme der dritten und so weiter. Auf diese Weise wurde erreicht, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt der Aufgabe, zum Beispiel 1000 ms nach Start, nicht nur Aufnahmen von immer derselben Schicht, sondern genau zwei Aufnahmen aller 21 möglichen Schichten gemacht wurden.

2.4.3 Auswerteverfahren

Die Veränderung des MR-Signals im Zusammenhang mit einem spezifischen Stimulus beträgt in Gegenwart vieler Störfaktoren nur etwa 1-5 % im Vergleich zur sonstigen Signalintensität. Daraus wird deutlich, dass die Identifizierung funktionell relevanter Kortexareale eine Reihe statistischer Maßnahmen zur Aufbereitung der Daten erfordert [93]. Einige dieser Maßnahmen, wie Bewegungskorrektur und die Anwendung von räumlichen und zeitlichen Filtern, dienen dazu, die Effekte im Zusammenhang mit den durch das Paradigma gegebenen Stimuli zu verstärken und den Einfluss von Signalfluk-

tuationen und anderen Artefakten zu verringern. Andere, wie die lineare Korrelation, ermöglichen das Herausarbeiten von Signalveränderungen im Zusammenhang mit der gestellten Aufgabe.

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte im vorliegenden Fall mit Hilfe der BrainVoyager-Software (BrainInnovation, Rainer Göbel) auf einem Windows NT-basierten PC. Im Rahmen der Vorverarbeitung der Daten wurde zunächst eine Korrektur für die Aufnahmezeit der Schichten (slice scan time correction) vorgenommen. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass nicht alle 21 Schichten einer funktionellen Aufnahme des Gehirns zur gleichen Zeit, sondern nacheinander aufgezeichnet werden.

Ein weit schwieriger zu lösendes Problem bei der Auswertung stellen trotz Haltemaßnahmen kaum vermeidbare Kopfbewegungen der Probanden dar. Kleine Kopfbewegungen (< 1 mm) können Effekte hervorrufen, die Signalveränderungen maskieren oder vortäuschen, was zu Fehldeutungen bei der Bewertung der Ergebnisse führen kann. Dies verleiht der Bewegungskorrektur einen hohen Stellenwert [38, 11]. Die von der BrainVoyager-Software angewandte Bewegungskorrektur beruht auf einem Vergleich der Intensitäten der Voxel einer Referenz-Aufnahme mit denen der folgenden Aufnahmen. Durch wiederholte Berechnungen werden die Translations- und Rotationsparameter ermittelt, bei deren Anwendung sich die geringsten Quadratdifferenzen der Intensitäten ergeben. Die nachfolgenden Aufnahmen werden dementsprechend an der Referenz-Aufnahme ausgerichtet.

Als weitere Vorverarbeitungsmaßnahme wurde eine Filterung der Signal-Frequenzen in zeitlicher Hinsicht vorgenommen. Es wurde ein sogenannter High-Pass-Filter verwendet, der Signalschwankungen niedriger Frequenz, wie sie durch Atmung oder Herzschlag entstehen können, entfernt. Der Filter wurde auf einen Wert von 3 eingestellt, was bedeutet, dass Frequenzkomponenten herausgefiltert wurden, die weniger als 3 Schwingungsperioden innerhalb einer Messreihe (bestehend aus allen Messungen eines Blocks) aufwiesen.

Für die Auswertung der Daten der individuellen Einzelpersonen wurde besonderer Wert auf eine hohe räumliche Auflösung gelegt, so dass hier auf ein räumliches Glätten (spatial smoothing) verzichtet wurde (vgl. dazu auch [53]). Für die Gesamtauswertung wurden die Daten in einen standardisierten dreidimensionalen Raum (Talairach-Raum)

gebracht und zudem mit einem Gauss'schen Integrkern von 6 bzw. 9 mm räumlich geglättet. Dies war notwendig, um anatomische Unterschiede zwischen den Versuchspersonen zu verringern und so die Anwendung statistischer Berechnungen über mehrere Versuchspersonen zu ermöglichen.

Zur Analyse der mit dem Paradigma assoziierten Signalveränderungen oder Aktivierungen wurde die von der Software verwendete Modifikation des generellen linearen Modells (Regressionsanalyse) nach Worsley und Friston [107] herangezogen. Dabei wird für jedes aufgenommene Voxel (kleinste Einheit der MR-Aufnahme) der Korrelationskoeffizient (r) zwischen dem tatsächlichen Zeitverlauf der Intensität und einer gemäß dem Paradigma erwarteten hämodynamischen Funktion berechnet. Es wird also eine Art Vergleich zwischen tatsächlichem und erwartetem Signalverlauf angestellt. Durch das Festlegen von Schwellenwerten für r werden signifikant aktive Voxel von nicht-aktiven getrennt. Dabei wurde die Schwelle in der vorliegenden Studie jeweils so gewählt, dass den angezeigten Voxeln durch die Regressionsanalyse mindestens ein p -Wert von 0,0001 in der Gruppen- und Einzelanalyse zugeordnet werden konnte. Für die Auswahl der Stimulationsorte wurde ein maximaler p -Wert von $p \leq 0,05$ vorausgesetzt.

Um die Anzahl falsch positiver Voxel zu reduzieren, wurden nur solche in die Auswertung einbezogen, die in Clustern oder Gruppen von mindestens 50 auftraten. Dies basiert auf der Annahme, dass eine Aktivierung des Kortex einen gewissen Raum umfasst und erwartungsgemäß eine Gruppe von Voxeln und nicht nur einzelne beinhaltet. Ein rein zufälliges Auftreten von überschwelligen Voxeln in größeren Gruppen ist unwahrscheinlich [32]. Zur Visualisierung wurden die gewonnenen funktionellen Daten mit anatomischen Aufnahmen des Kortex koregistriert. Schematisch ist das Prinzip der fMRT-Auswertung in Abbildung 5 dargestellt.

Die Analyse der Daten erfolgte ereigniskorreliert (event-related). Dies bedeutet, dass mit Hilfe eines exakten zeitlichen Protokolls die aufgenommenen Daten den jeweiligen Abschnitten des Paradigmas zugeordnet wurden. Dies machte es möglich, gesondert die Aktivierung des Gehirns für die verschiedenen Phasen des Paradigmas (Präsentation der Gedächtnismenge, Behaltensintervall, Zielreiz) zu analysieren, aber auch die Aktivität, die die beiden Aufgaben mit unterschiedlicher Gedächtnismenge unterscheidet, darzustellen.

Zur Auswertung der Daten mit Hilfe des generellen linearen Modells wurden sechs Regressoren eingeführt, jeweils einer für die drei Phasen (Präsentation der Gedächtnismenge, Merkintervall und Zielreiz) der beiden Aufgabentypen (G6 und G1). Damit konnte für jede Phase, aber auch für Kombinationen der Phasen ein idealisierter, hypothetischer Verlauf der hämodynamischen Antwortfunktion erstellt und mit dem wahren Signalverlauf verglichen werden. Ausgewertet wurden zwei Kontraste in Form von Kombinationen der Regressoren. Zum einen wurde im Kontrast „Haupteffekt“ die Aktivität ermittelt, die in der schwierigeren Aufgabe über alle Phasen hinweg ein höheres Signal zeigte als in der leichteren Aufgabe, also der Effekt in Abhängigkeit von der Größe der Gedächtnismenge allgemein. Der Kontrast „Intervall“ bezeichnete dann die Inter-

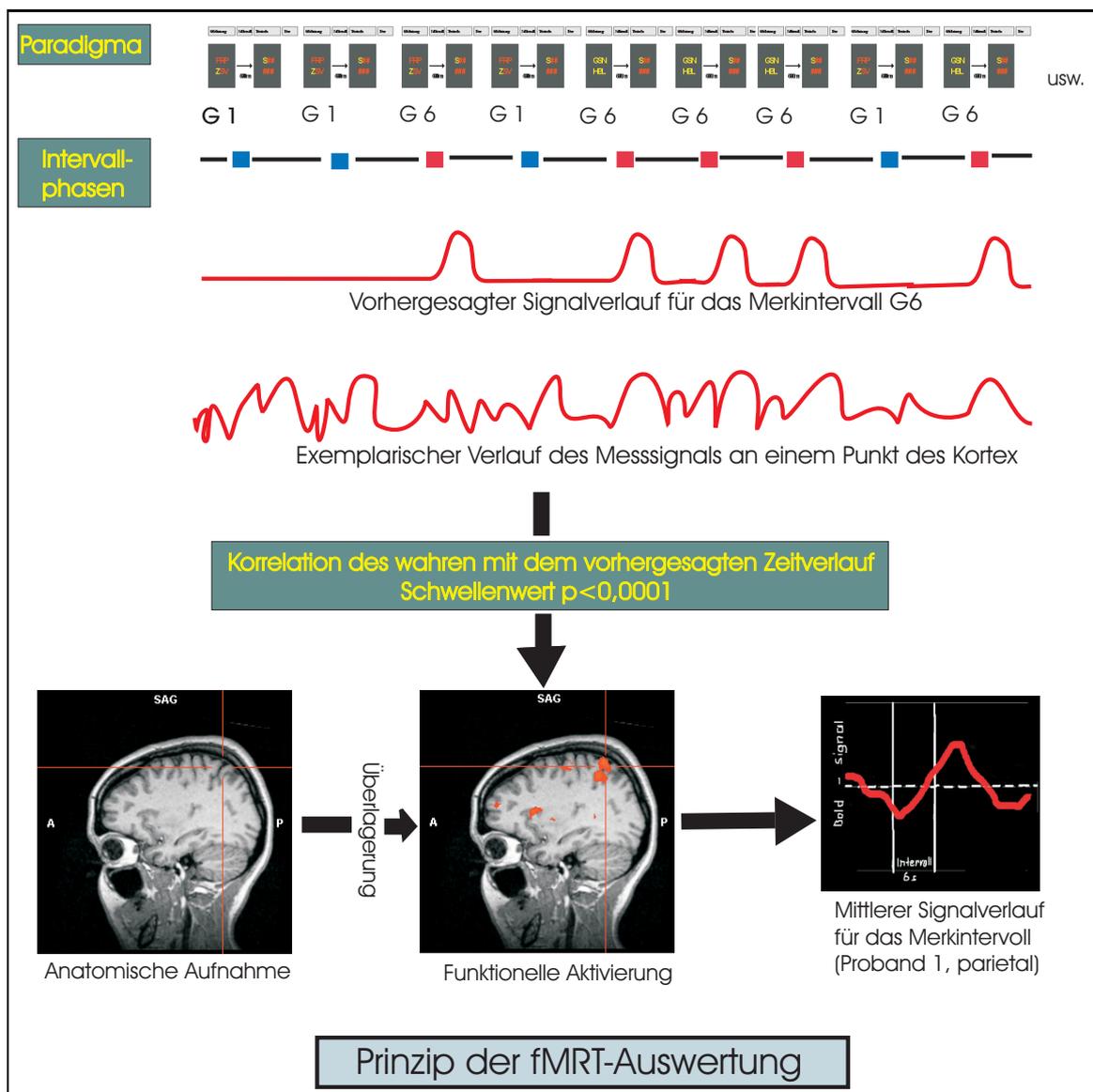


Abb. 5: Prinzip der fMRT-Auswertung

aktion der Intervallphasen und sollte die Gehirnregionen aufzeigen, die im Intervall der G6-Aufgabe mehr Aktivität als im Intervall der G1-Aufgabe zeigten.

Da angenommen wurde, dass sich G1- und G6-Aufgabe nur durch die höhere Gedächtnisleistung bei der schwierigeren Aufgabe unterscheiden, wurde erwartet, auf diese Weise gedächtnisrelevante Kortexareale herauszuarbeiten.

2.4.4 Auswahl der Regionen für TMS

Mit Hilfe der fMRT wurden bei den Probanden während der Gedächtnisaufgabe aktive Kortexareale identifiziert. Besonderes Augenmerk wurde auf Areale gerichtet, die mit dem verwendeten Auswerteverfahren als für die Intervallphase relevant ermittelt wurden. Dabei wurden, wie im Ergebnisteil der Arbeit genau dargestellt, aktive Areale unter anderem im lateralen frontalen und temporoparietalen Kortex gefunden. Jeweils ein aktives Areal in jeder dieser beiden Gehirnregionen wurde im ersten TMS-Experiment bei den Probanden zur Stimulation ausgewählt. Bei dieser ersten Auswahl spielte das Ausmaß der Aktivierung die entscheidende Rolle. So wurde besonders viel Wert auf Signifikanzwert und Clustergröße gelegt, weniger auf möglichst einheitliche anatomische Lokalisation der gewählten Orte. Aufgrund der Ergebnisse einer ersten Auswertung wurden auch für die Lokalisation engere Kriterien festgelegt, weswegen zwei zunächst temporal stimulierte Versuchspersonen (2 und 5) zusätzlich noch einmal über einer parietal gelegenen kleineren Aktivität stimuliert wurden. Für das Folge-Experiment mit dem G7-Paradigma wurde jeweils ein Areal im prämotorischen Kortex und eines parietal zur Stimulation herangezogen.

Bei der Auswahl der Stimulationsregionen musste darauf geachtet werden, dass die Aktivierungen nicht zu tief im Kortex lokalisiert waren, da die Magnetstimulation nur über eine Eindringtiefe von wenigen Zentimetern verfügt. Zudem kamen der orbitofrontale und inferior frontale Kortex als Zielregionen nicht in Frage, da eine Stimulation über diesen Arealen unangenehme und schmerzhaft Zuckungen der orofazialen Muskulatur hervorruft und so die aufmerksame Ausführung eines Paradigmas unmöglich machen kann.

Grundsätzlich wurde für die stimulierten Aktivierungen ein Signifikanz-Niveau von $p \leq 0,0001$ wie in der fMRT-Auswertung gefordert. Waren jedoch bei einem Probanden innerhalb einer der genannten Regionen keine stimulierbaren Aktivierungen zu finden, so wurden auch geringere Niveaus, in einem Fall bis zu einem p-Wert von 0,05 akzeptiert.

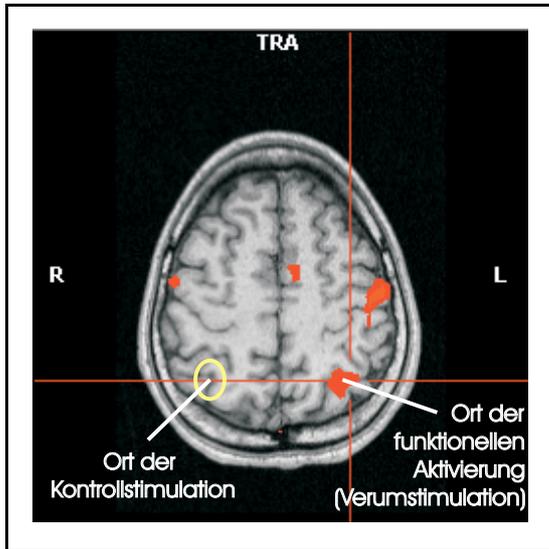


Abb. 6: Orte der Verum- und Kontrollstimulation parietal (Beispiel)

Um äußere Einflüsse, die Effekte vortäuschen könnten, auszuschließen, war neben den Lokalisationen für die Verum-Stimulation die Wahl einer geeigneten Kontrollbedingung unabdingbar. Die Stimulation erzeugt ein lautes, knackendes Geräusch und in Abhängigkeit von Intensität und Lokalisation ein Zucken der Gesichtsmuskeln bzw. einen oberflächlichen Schmerzreiz im Areal unter der Spule, wodurch die Leistung der Probanden beeinflusst werden kann. Eine geeignete Kontrolle sollte diese Störfaktoren in möglichst ähnlicher Weise beinhalten wie die Verumstimulation. Aus diesem Grund wurde als Kontrollbedingung zu den ausgewählten Arealen die Stimulation des jeweils spiegelbildlich auf der Gegenseite liegenden, nicht aktiven Kortexareals festgelegt (vgl. Abbildung 6). Dadurch war zu erwarten, dass Verum- und Kontrollstimulation vergleichbare Störeffekte hervorrufen würden.

2.4.5 Überprüfung der fMRT-Aktivität der Stimulationsorte

Ein Problem bei der ereigniskorrelierten Auswertung von fMRT-Aufnahmen stellt das Fortdauern von Aktivität aus vorangegangenen Untersuchungsphasen dar. Das heißt, eine in einer bestimmten Phase ermittelte Aktivität stammt möglicherweise nicht aus dem untersuchten Aufgabenabschnitt, sondern stellt nur Restaktivität aus der vorherigen Phase dar. Um zu überprüfen, ob die ermittelte funktionelle Aktivität an den Stimulationsorten der Hypothese gemäß der Intervallphase zuzuordnen war, wurden zwei

Um äußere Einflüsse, die Effekte vortäuschen könnten, auszuschließen, war neben den Lokalisationen für die Verum-Stimulation die Wahl einer geeigneten Kontrollbedingung unabdingbar. Die Stimulation erzeugt ein lautes, knackendes Geräusch und in Abhängigkeit von Intensität und Lokalisation ein Zucken der Gesichtsmuskeln bzw. einen oberflächlichen Schmerzreiz im Areal unter der Spule, wodurch die Leistung der Probanden beeinflusst werden kann. Eine geeignete Kontrolle sollte diese Störfaktoren in möglichst ähnlicher Weise beinhalten wie die Verumstimulation. Aus diesem Grund wurde als Kontrollbedingung zu den ausgewählten Arealen die Stimulation des jeweils spiegelbildlich auf der Gegenseite liegenden, nicht aktiven Kortexareals festgelegt (vgl. Abbildung 6). Dadurch war zu erwarten, dass Verum- und Kontrollstimulation vergleichbare Störeffekte hervorrufen würden.

Verfahren angewandt: Zum einen wurde der Signalverlauf der gefundenen Aktivierungen analysiert, zum anderen wurde eine weitere Auswertung der fMRT-Einzeldatensätze mit dem Kontrast „geteiltes Intervall“ angefertigt, bei der die zweite Hälfte des Intervalls gegen die erste Hälfte kontrastiert wurde.

Die Analyse der Signalverläufe wird durch eine Funktion der verwendeten Software ermöglicht, die rechnerisch den mittleren Signalverlauf während bestimmter Phasen des Paradigmas innerhalb einer Aktivierung ermittelt und graphisch darstellt. Daraus können Schlüsse über den zeitlichen Verlauf und somit auch die Relevanz einer Aktivierung für die einzelnen Aufgabenphasen gezogen werden.

Für den Kontrast „geteiltes Intervall“ wurden für den Regressor „Intervall“ zwei neue Regressoren definiert, jeweils für eine Hälfte des Intervalls. Auf diese Weise war ein Kontrast möglich, bei dem beide Hälften des Intervalls miteinander verglichen werden konnten. Für den Kontrast „geteiltes Intervall“ wurden nun die Regressoren so eingestellt, dass genau dann Aktivität angezeigt wurde, wenn das Signal in der zweiten Intervallhälfte stärker als in der ersten war. Für eine solche Aktivität kann die Aussage gemacht werden, dass sie sehr wahrscheinlich nicht als (im Verlauf des Intervall notwendigerweise abnehmendes) Fortdauern von Aktivität aus einer vorangegangenen Phase gewertet werden kann und somit auf echte Aktivität in der untersuchten Phase geschlossen werden kann.

Als weitere Maßnahme zur Überprüfung der Aktivität der Stimulationsorte wurde gemessen, ob die gewählten Stimulationsorte mit dem durch die Spule aufgebauten Magnetfeld erreichbar waren, oder ob sie sich bereits außerhalb des Bereichs befanden, in dem das Magnetfeld wirksam werden konnte. Dazu wurde der Abstand zwischen dem Maximum des Stimulationsortes und den End-Koordinaten der zur Navigation verwendeten virtuellen Geraden durch die Spulenmitte berechnet. Diese Gerade wurde zur Navigation virtuell soweit verlängert, dass ihre Spitze auf einen Punkt im Kortex zeigt, wie in Abbildung 7 dargestellt. Bei einer Verlängerung von 1-2 cm zeigten die Koordinaten der Spitze so in der Regel einen Punkt unter der Spulenfläche an, bis zu dem das Magnetfeld gut durchdringen konnte. Um eine Kontrolle der Stimulation durchführen zu können, wurden die jeweiligen Koordinaten der Geradenspitze in Verbindung mit der eingestellten Eindringtiefe aufgezeichnet und mit den Koordina-

ten der Maxima der stimulierten Aktivierung verglichen. Lagen die Koordinaten des Maximums im Vergleich zur Geradenspitze näher zur Kortexoberfläche, so war damit zu rechnen, dass die Aktivierung sicher erreicht wurde. Lag das Maximum aber tiefer, wurde ein Erreichen unwahrscheinlicher. Um für solche Fälle eine Abschätzung zu ermöglichen, wurden die Abstände zwischen den Koordinaten von Maximum und Spulenspitze berechnet. Ein solcher Abstand d zweier Punkte $P1$ und $P2$ im Raum mit den Koordinaten $P1(X1/Y1/Z1)$ und $P2(X2/Y2/Z2)$ errechnet sich über die Formel:

$$d = \sqrt{(X1 - X2)^2 + (Y1 - Y2)^2 + (Z1 - Z2)^2}.$$

2.5 Methoden der TMS-Untersuchung

2.5.1 Technische Ausstattung

Navigationssystem Um sicherzustellen, dass bei der Magnetstimulation das jeweils im MRT als aktiv gefundene Areal genau erreicht wurde, war eine exakte Positionierung der Spule unabdingbar. Dazu wurde das Neuronavigationssystem „Surgical Tool Navigator“ (STN, Fa. Zeiss, Oberkochen) verwendet. Durch dieses System kann der Ort der Magnetstimulation im Verhältnis zur Gehirnoberfläche simultan zum Stimulationsvorgang auf einem Computerbildschirm dargestellt werden. Um dies zu ermöglichen, werden die drei räumlichen Systeme der Kopfoberfläche des Probanden, der Spule und des Gehirns in Bezug zueinander gebracht.

Die Koordinaten der Kopfoberfläche stehen durch die MRT-Aufnahme bereits in einem Bezugssystem mit den Kortexkoordinaten. Durch eine geeignete Software (STP 4, Zeiss-Leibinger) werden die Bilddaten in allen drei Schnittebenen sowie auch die Kopfoberfläche graphisch dreidimensional dargestellt. Die Koregistrierung der Spule und des Kopfes des Probanden erfolgt über ein 3D-Detektionssystem (Flashpoint), welches in Echtzeit die jeweilige Position von mehreren Infrarot-Leuchtdioden (LED) im Raum registriert. Drei dieser LED werden am Kopf des Probanden und drei an der Spule angebracht. So kann mit Hilfe von drei linear angeordneten Kameras des Systems gleichzeitig die Position von Kopf und Spule in allen sechs Freiheitsgraden ermittelt werden. Auf diese Weise ist es möglich, die Position der Spule im Verhältnis zum Kortex zu ermitteln, indem die Kopfkoordinaten im Flashpoint-System mit denen der MRT-Aufnahme

in Verbindung gebracht werden.

Dies geschieht mit Hilfe von anatomischen Landmarken, wie zum Beispiel Nasion oder Tragus des Ohres, die zunächst auf der dreidimensional dargestellten Kopfoberfläche des MRT-Bildes markiert werden. Die Koordinaten dieser Orientierungspunkte am realen Kopf werden dann mit einem LED-besetzten Referenzierungsstift vom 3D-Kamerasystem erfasst und in ein gemeinsames Koordinatensystem mit denen des MRT-Bildes gebracht. So kann die Position der Spule mit einer Genauigkeit im Millimeterbereich und abhängig von der Rechenleistung des Computers

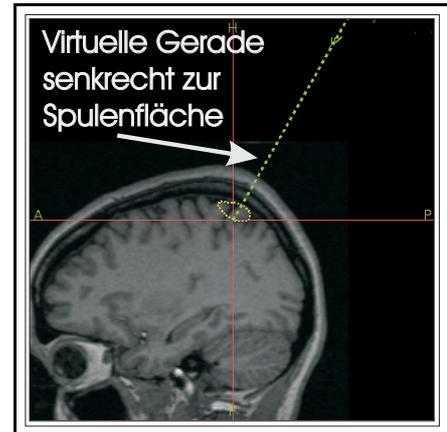


Abb. 7: Navigation der Spule, dargestellt durch eine grüne Linie, zum Stimulationsort

mit einer zeitlichen Auflösung von einigen 100 ms dargestellt werden. Am Bildschirm mit der MRT-Aufnahme wird die Spule in Form einer Geraden senkrecht durch ihren Mittelpunkt und damit der Ort des Maximums des elektrischen Felds repräsentiert. Die Gerade kann virtuell bis zu einem beliebigen Punkt im Kortex verlängert werden (vgl. Abbildung 7). Anhand dieser Linie erfolgt die Navigation zum vorgesehenen Kortexareal [29, 50].

Magnetstimulation Für die transkranielle Magnetstimulation wurde der 2,5-Tesla-Stimulator Mag Pro der Fa. Dantec (Medtronic, Düsseldorf) mit der dazu gehörenden „Schmetterlingsspule“ (MCB-70) in Form einer liegenden Acht verwendet. Diese Spule gewährleistet eine fokale auf eine Fläche von wenigen Quadratzentimetern begrenzte Stimulation [17, 87] mit einer Eindringtiefe von 1,5 bis 2 cm [28, 90] bei einer Impulsdauer von ca. 200 ms. Die Auslösung der Stimuli zu definierten Zeitpunkten im Ablauf des Paradigmas wurde mit Hilfe des Skript-Programmes ERTS realisiert.

2.5.2 Stimulationsparameter

In beiden Teilen des TMS-Experiments wurden die Magnetimpulse in Form von Reizserien (trains) von 45 Impulsen bei einer Frequenz von 15 Hz abgegeben. Somit ergab sich für eine Einzelstimulation eine Dauer von 3 sek. Die Stimulationsintensität wurde

bei 110% der Motorschwelle des jeweiligen Probanden gewählt.

Die Motorschwelle ist als die geringste Intensität definiert [106], bei der ein einzelner Magnetimpuls, abgegeben über dem zuständigen Areal des motorischer Kortex, eine motorische Antwort eines Hand- oder Finger Muskels zur Folge hat. Zur Bestimmung der Motorschwelle wurde mit einem Keypoint Portable (Medtronic) ein Oberflächen-EMG über dem M. abductor pollicis brevis abgeleitet. Die Motorschwelle wurde bei der Intensität festgelegt, bei der drei von sechs Impulsen in Folge eine Motorantwort mit einer Amplitude von mindestens 50 Mikrovolt hervorriefen [86]. 110% der individuellen Motorschwelle entsprach dabei für die verschiedenen Probanden 34-47% der Maximalleistung des Geräts.

Bei zwei Probanden wurde an jeweils einem der Untersuchungstage zur Stimulation eine Intensität von nur 100% (41% und 43% der Geräteleistung) der Motorschwelle eingestellt, da die volle Intensität als zu schmerzhaft empfunden wurde. Die Stimulationsparameter befanden sich stets im Rahmen der vorgegebenen Sicherheitskriterien [72, 16, 56, 106]. An jedem der beiden Untersuchungstage wurde die Motorschwelle neu bestimmt. Die Spule wurde tangential zum Scheitel über den mittels Navigation anvisierten ausgewählten Kortexarealen angelegt.

2.5.3 Untersuchungsprotokoll

Für den ersten Teil der TMS-Untersuchungen wurden zunächst anhand der funktionellen Bilder bei jedem Probanden zwei gemäß fMRT aktive Kortexareale und zwei Areale als Kontrolle zur Stimulation ausgewählt. Jedes dieser vier Gebiete wurde an jedem der beiden Untersuchungstage einmal stimuliert, so dass von jedem der Areale zwei Datensets von verschiedenen Tagen vorlagen. Die Abfolge der Areale erfolgte in pseudorandomisierter Form, um Reihenfolge-Effekte auszuschließen. Die Stimulation erfolgte, während die Probanden jeweils einen Block des G6-Paradigmas bearbeiteten. Ein Block des Paradigmas enthielt 21 Aufgaben und dauerte etwa 5 min. Somit wurden insgesamt für jede Stimulationsregion 42 Reaktionszeiten und Antworten aufgezeichnet. Die Stimulation erfolgte in der zweiten Hälfte des 6 Sekunden dauernden Merkindervalls, also pro Block für 21 mal 3 Sekunden mit einer Intensität von 110% der Motorschwelle.

Bei vier an jeweils zwei Tagen untersuchten Regionen bearbeiteten die Probanden insgesamt acht Blöcke des Paradigmas. Für jeden dieser acht Blöcke wurden die Buchstaben nach den bereits beschriebenen Kriterien neu ausgewählt, um Lerneffekte zu vermeiden. Bei zwei der Probanden, bei denen zunächst eine temporale Aktivierung zur Stimulation gewählt worden war, wurde nach Auswertung der ersten Versuchsreihe entschieden, die Stimulationen zu wiederholen und wie bei den übrigen vier Versuchspersonen eine superior parietale Aktivierung zu stimulieren. Bei diesen Versuchspersonen erfolgte die erneute Messung an nur einem Versuchstag, an dem parietal die aktive Region und die Kontrollregion zweimal stimuliert wurden.

Für die Versuchsreihe mit dem G7-Paradigma wurde für jedes der vier ausgewählten Areale nur eine Messung durchgeführt. Somit wurden für jede Region nur 21 Reaktionszeiten und Antworten aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten an einem Versuchstag in wiederum pseudorandomisierter Abfolge. Die Messzeit für einen Block betrug etwa 4,7 Minuten. Analog zum Vorexperiment fand die Stimulation in der zweiten Hälfte des Merkindervalls statt.

Nach jedem Stimulationsdurchgang wurde den Probanden ein Fragebogen vorgelegt, in dem sie gebeten wurden anzugeben, ob sie das Gefühl hatten, ihre Gedächtnisleistung habe sich durch die Stimulation verschlechtert oder nicht, und ob eine Gewöhnung an die Stimulation eingetreten sei. Zudem sollte auf einer Skala von 1 (gar nicht) bis 10 (sehr stark) der Grad der Beeinträchtigung durch den Schmerzreiz, den die Stimulation verursachte und auf einer weiteren, gleichartigen Skala die Störung durch das Geräusch der Spule eingeschätzt werden.

2.5.4 Auswertung

Von den bei den TMS-Untersuchungen aufgezeichneten Verhaltensdaten gingen als kritische Größe in die Auswertung die Reaktionszeiten und Fehlerraten ein. Als Fehler wurde definiert, wenn ein Proband innerhalb der vorgeschriebenen Mindestreaktionszeit eine inkorrekte Antwort gab (echter Fehler) oder wenn die Antwortabgabe zu spät („zu spät“-Fehler) erfolgte.

In die Auswertung aufgenommen wurden nur die Reaktionszeiten, die bei der Abgabe

korrekter Antworten aufgezeichnet worden waren. Da die Aufzeichnung der Reaktionszeiten auf 1500 bzw. 2000 ms nach Präsentation des Zielreizes beschränkt war, wurde auf eine Ausreißerkorrektur verzichtet. Als Maß für die durchschnittliche Reaktionszeit einer Versuchsperson während eines Blocks des Paradigmas wurde der Median der Einzelreaktionszeiten gewählt, da die Zeiten nicht normalverteilt vorlagen.

Zunächst wurde auf die beobachteten medianen Reaktionszeiten und Fehlerraten das Verfahren der Varianzanalyse angewandt. Ein Intervalldatenniveau der Werte wurde durchgängig angenommen und die Normalverteilung der medianen Reaktionszeiten der Einzelprobanden geprüft und bestätigt. Als Haupteinflussfaktoren wurden die Stimulation (links/rechts), der Stimulationsort (frontal/parietal) sowie der Antwortmodus (positiv/negativ) definiert. Sowohl ihr Einfluss auf die Reaktionszeiten als auch ihre Interaktion wurde mit Hilfe multivariater F-Tests geprüft. Als weiterer Hauptfaktor wurde bei der Auswertung der Fehler die Fehlerart (echt/spät) eingeführt. In der MANOVA signifikante Effekte wurden mit Hilfe von t-Tests für abhängige Stichproben geprüft. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik-Programmes Statistica 5.5 (Statsoft) sowie Microsoft EXCEL.

Die Auswertung der Ergebnisse der Fragebögen erfolgte ebenfalls mit Microsoft EXCEL und den damit verfügbaren Funktionen sowie mit Statistica. Für statistische Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Fragen bei den einzelnen Stimulationsbedingungen wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Korrelationen mit den Fehlerraten wurden nach Spearman berechnet. Zur Korrelation wurden nur echte Fehler herangezogen, da langsame Probanden zwar mehr Fehler im Sinn von zu später Antwortabgabe machten als schnelle Versuchsteilnehmer, aber nicht unbedingt grundsätzlich fehlerhaft antworteten. Daher hätte eine Korrelation mit allen Fehlern zu einer Vermischung von Effekten durch fehlerhaftes und langsames Arbeiten geführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der fMRT-Untersuchung

3.1.1 Verhaltensdaten

Alle 9 Versuchspersonen konnten die gestellten Gedächtnisaufgaben im Kernspin mit einem hohen Grad an Genauigkeit beantworten: Im Durchschnitt wurden 93,4% (Standardabweichung: 3,8%) der Antworten korrekt abgegeben, das heißt sowohl richtig als auch innerhalb der vorgeschriebenen Zeit. Die Fehlerraten schwankten zwischen 1,2 und 11,9%. Dabei konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Schwierigkeit der gestellten Aufgabe und der Leistung der Probanden festgestellt werden. Von den schwierigeren Aufgaben (G6) wurden durchschnittlich 10,3% nicht korrekt gelöst, während es bei der einfacheren Aufgabe (G1) mit nur einem zu behaltenden Buchstaben nur 2,9% waren. Ein t-Test für abhängige Stichproben bestätigte einen signifikanten Unterschied ($t(8)=3,09$; $p=0,015$). Dies galt auch für die medianen Reaktionszeiten der Einzelpersonen, die für die schwierigeren Aufgaben signifikant ($t(8)=7,68$; $p=0,00006$) langsamer als für die einfacheren Aufgaben waren. Im Durchschnitt wurde bei den 9 Versuchspersonen eine mittlere Reaktionszeit von 907 ms für die G6-Aufgabe und von 693 ms für die G1-Aufgabe bei Standardabweichungen von 156 ms (G6-Aufgabe) und 112 ms (G1-Aufgabe) aufgezeichnet. Damit stieg die Reaktionszeit bei einer Steigerung der Gedächtnismenge um 5 Buchstaben im Mittel um 214 ms oder pro zusätzlichem Buchstaben um etwa 43 ms. Dies kommt dem von Sternberg [99] ermittelten Wert einer Reaktionszeitsteigerung von 38 ms pro zusätzlichem Buchstaben recht nahe.

Es wurde zudem bei der G6-Aufgabe ein Zusammenhang (Spearman $r=0,81$; $p<0,05$) zwischen den Fehlerraten und Reaktionszeiten festgestellt. Das heißt, Probanden mit langsameren Reaktionszeiten hatten auch höhere Fehlerraten. Dieser Zusammenhang war, möglicherweise aufgrund der hier sehr geringen Fehlerraten, für die G1-Aufgabe nicht feststellbar (Spearman $r=-0,11$; $p>0,05$).

Zusammenfassend zeigt Tabelle 2 die Verhaltensdaten aus dem MR-Experiment.

Tab. 2: **Verhaltensdaten MRT**

| | MW Rkt. | Stabw. Rkt. | Fehler in % | Stabw. Fehler |
|----------|---------|-------------|-------------|---------------|
| Gesamt | 797 | 137 | 6,6 | 3,8 |
| G6 Aufg. | 907 | 156 | 10,3 | 7,1 |
| G1 Aufg. | 693 | 112 | 2,9 | 2,0 |

Verhaltensdaten MRT: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (Stabw.) von Reaktionszeiten (Rkt.) und Fehlern

3.1.2 Funktionelle Bilder

Gesamtauswertung In der vorliegenden Studie wurde das Hauptaugenmerk auf die Einzelauswertungen der individuellen fMRT-Daten der Probanden gerichtet. Dennoch soll zunächst ein orientierender Überblick in Form der Gesamtauswertung gegeben werden. Von Versuchsperson 8 wurde nur eine Einzelauswertung angefertigt und die Daten wurden nicht in die Gesamtauswertung einbezogen, da bei spezifischer Prüfung der fMRT-Aufnahmen Artefakte festgestellt wurden, obwohl die Einzelauswertung plausible und mit den übrigen Versuchspersonen vergleichbare Ergebnisse lieferte.

Die in den Tabellen 4 bis 8 dargestellten Aktivierungen erreichten, soweit nicht anders erwähnt, einen p-Wert von $\leq 0,0001$ bei einer Cluster-Größe von mindestens 50 Voxeln. Bei den aufgeführten Aktivierungen erlaubt eine höhere Anzahl von Voxeln beim Vergleich zweier Cluster in der Regel den Rückschluss auf einen höheren Signifikanzwert der betreffenden Aktivierung. Um eine möglichst differenzierte Lokalisierung der gefundenen Aktivierungen zu ermöglichen, werden in den Tabellen und im Text in der Regel sowohl die anatomische Bezeichnung der Hirnregion als auch das Brodman Areal (BA) nach Talairach und Tournoux [102] angegeben, in der sich eine bestimmte Aktivierung befand.

Bei der Auswertung kamen die drei Kontraste 'Haupteffekt', 'Intervall' und 'geteiltes Intervall' zur Anwendung. Im 'Haupteffekt' wurde die Aktivität dargestellt, die über die gesamte Aufgabe hinweg in der G6-Aufgabe stärker als in der G1-Aufgabe vorhanden war, in der 'Intervall'-Auswertung die Aktivität, die in der Intervallphase der G6-Aufgabe mehr als im G1-Intervall zu finden war. Auf diese Weise konnten die an

der Merkleistung beteiligten Hirnareale ermittelt und speziell die für die Intervallphase relevanten Aktivierungen bestimmt werden. Der Kontrast 'geteiltes Intervall' zeigte Aktivität, die in der zweiten Hälfte des Merkindervalls stärker zur Ausprägung kam als in der ersten. Dieser Kontrast diente in erster Linie der Kontrolle der Stimulationsorte der Einzelauswertungen, wurde aber auch bei der Gesamtauswertung angewandt und lieferte einen Beitrag zum Gesamtbild der am untersuchten Prozess beteiligten Gehirnregionen.

Die in die Gesamtauswertung einfließenden Einzeldatensätze der Probanden wurden bei der Vorverarbeitung in zwei Stufen räumlich geglättet. So entstanden zwei Versionen, einmal mit einem Glätten von nur 6 mm (spatial smoothing 9 mm =SS6) und einmal mit 9 mm (SS9). Für die Einzelauswertungen wurden ausschließlich ungeglättete Datensätze verwendet.

Eine Legende für die nachfolgenden Tabellen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: **Abkürzungen**

| | | | |
|-----|---------------------------|-----|----------------------------|
| Gfm | Gyrus frontalis medius | Lps | Lobus parietalis superior |
| Gfi | Gyrus frontalis inferior | Lpi | Lobus parietalis inferior |
| GC | Gyrus Cinguli | Sip | Sulcus intraparietalis |
| Gpc | Gyrus postcentralis | Spo | Sulcus parieto-okzipitalis |
| Gtm | Gyrus temporalis medius | Gti | Gyrus temporalis inferior |
| Gts | Gyrus temporalis superior | Gsm | Gyrus supramarginalis |
| Ins | Insula | | |

Abkürzungen der anatomischen Regionen, die in den folgenden Tabellen zur MRT-Auswertung verwendet werden

Bei Anwendung des Kontrastes für den Haupteffekt in der SS9-Gesamtauswertung kam deutlich ein stark nach links lateralisiertes Netzwerk von Kortexarealen zur Darstellung (vgl. Tabelle 4). Dazu gehörten zunächst vor allem prämotorisch gelegene Gebiete (BA 6), mit auf den Gyrus präcentralis (BA 4) übergreifender Aktivität und Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis inferior (BA 6/44), entsprechend dem Broca'schen Sprachareal. Ebenfalls deutlich und lateralisiert stellten sich Aktivierungen im Gyrus temporalis superior sowie insbesondere auch im Lobus parietalis superior dar.

Auch im präfrontalen Kortex (BA 9, 10, 46) kam durch den angewandten Kontrast in der SS9-Gesamtauswertung Aktivität zur Darstellung, hier rechtsbetont, und nicht, wie

bei den bisher beschriebenen Kortexarealen, nach links lateralisiert. In etwa beidseits gleicher Gewichtung stellten sich Aktivierungen im Bereich des basalen Gyrus frontalis inferior, angrenzend an und übergreifend auf die Insula, dar.

An Aktivierungen im Bereich der Mittellinie wurden Cluster im Gyrus Cinguli erfasst.

Tab. 4: Gesamtauswertung SS9

| | SS9 Intervall | | | Haupteffekt | | | get. Intervall | | |
|---------------|---------------|-------------|-------|-------------|------------|-------|----------------|------------|-------|
| | Seite | Talairach | Voxel | Seite | Talairach | Voxel | Seite | Talairach | Voxel |
| Gfm BA 9/10 | li | -36/44/17 | 2658 | li | -36/48/30 | 94 | | | |
| | re | 33/53/15 | 2598 | re | 35/53/18 | 1380 | | | |
| | | | | re | 34/48/33 | 1314 | | | |
| Gfm BA 9/46 | li | -41/20/31 | 1256 | | | | | | |
| | re | 35/34/37 | 2863 | | | | | | |
| Gfi BA 45/Ins | li | -25/22/11 | 1348 | li | -33/12/8 | 9505 | li | -31/17/11 | 3447 |
| | re | 30/18/12 | 2359 | re | 40/16/7 | 5221 | re | 28/15/11 | 3704 |
| BA 6/44 | li | -48/4/8 | 5172 | li | -44/10/6 | 3977 | | | |
| BA 4/6 | li | -46/0/31 | 14043 | li | -47/0/27 | 8106 | li | -44/4/29 | 5784 |
| | li | -41/-6/52 | 7826 | li | -48/-8/47 | 4568 | li | -40/-21/52 | 13529 |
| | | | | re | 44/3/31 | 1487 | re | 47/3/36 | 5542 |
| BA 4 | | | | | | | re | 43/-8/54 | 2300 |
| GC BA 32 | mi | 0/8/49 | 3742 | mi | 3/23/32 | 814 | mi | 0/1/45 | 4693 |
| | | | | mi | 0/4/48 | 4842 | | | |
| Gts BA 22 | li | -49/-47/12 | 2909 | li | -53/40/19 | 1863 | | | |
| Gti/m BA 37 | li | -42/-57/-10 | 13124 | | | | | | |
| Sip | li | -37/-53/55 | 1826 | li | -24/-64/50 | 4053 | | | |
| Spo/Lps/BA 7 | li | -7/-71/50 | 2931 | re | 26/-65/39 | 565 | li | -21/-68/47 | 10292 |
| | re | 26/-75/51 | 991 | | | | li | -21/-79/20 | 11397 |
| | | | | | | | re | 24/-75/23 | 18791 |
| Okzipital | mi | 3/-74/-7 | 33771 | | | | | | |

Effekte der Gruppenauswertung mit 9 mm räumlichem Glätten (SS9) bei $p \leq 0,0001$ und Clustergröße > 50 Voxel; Regionen mit Brodman-Arealen und Talairach-Koordinaten der Maxima (x/y/z) sowie der Anzahl der aktiven Voxel; re=rechts/li=links

Der für die Magnetstimulation in der Intervallphase relevante Kontrast, bei dem nur die beiden Merkintervalle der Aufgaben verglichen wurden, zeigte in etwas anderer Gewichtung einen großen Teil der Areale des SS9-Haupteffektes wieder. Jedoch war nun keine Rechtslateralisierung der präfrontalen Aktivität mehr feststellbar; es zeigte sich sowohl links als auch rechts Aktivität. Zu den bereits im Haupteffekt festgestellten

Arealen hinzu kamen Aktivierungen im Bereich des Sulcus intraparietalis linksseitig sowie des Gyrus temporalis inferior links und, als Ausdruck der visuellen Stimuli, im okzipitalen Kortex.

Bei Anwendung des Kontrastes 'geteiltes Intervall' kam bilaterale Aktivität im Bereich des prämotorischen/motorischen Kortex und vor allem im Sulcus parieto-okzipitalis zur Darstellung. Neben diesen Arealen war auch der Lobus parietalis superior linksseitig vor allem in der zweiten Hälfte des Merkindervalls aktiviert.

Tab. 5: Gesamtauswertung SS6

| | SS6 Intervall | | | Haupteffekt | | |
|---------------|---------------|------------|-------|-------------|------------|-------|
| | Seite | Talairach | Voxel | Seite | Talairach | Voxel |
| Gfm BA 9/10 | li | -36/44/18 | 1674 | | | |
| Gfm BA 9/46 | li | -41/20/31 | 1175 | | | |
| | re | 34/38/35 | 517 | | | |
| Gfi BA 45/Ins | re | 32/16/11 | 1789 | li | -37/9/6 | 836 |
| BA 4/6 | li | -46/2/29 | 6465 | | | |
| | li | -35/-8/57 | 2815 | | | |
| GC BA 32 | mi | 1/10/48 | 3015 | | | |
| Gpo | li | -51/-10/24 | 1016 | | | |
| Gts BA 22 | li | -52/-44/18 | 1827 | li | -54/-43/25 | 129 |
| Gti/m BA 37 | li | -42/-51/-2 | 4259 | | | |
| Sip | li | -37/-54/56 | 1471 | | | |
| | li | -28/-55/35 | 602 | | | |
| | li | -48/-38/48 | 90 | | | |

Effekte der Gruppenauswertung mit 6 mm räumlichem Glätten (SS6) bei $p \leq 0,0001$ und Clustergröße > 50 Voxel; Regionen mit Brodman-Arealen und Talairach-Koordinaten der Maxima (x/y/z) sowie der Anzahl der aktiven Voxel; re=rechts/li=links

Für den Kontrast des SS6-Haupteffektes fanden sich nur im basalen Gyrus frontalis inferior und im Gyrus temporalis superior aktive Areale. In den übrigen, in der SS9-Auswertung aktiven Kortexarealen, wurde die vorgegebene Signifikanzschwelle nicht erreicht. Dagegen wurde die Aktivität des Merkindervalls, die sich in der SS9-Auswertung zeigte, in der SS6-Auswertung, in der weniger räumlich geglättet wurde, in weiten Teilen bestätigt (vgl. Tabelle 5).

Beim Vergleich der Intervalleffekte mit mehr und weniger räumlichem Glätten ist jedoch zu bemerken, dass die präfrontale Aktivität bei der SS6-Auswertung fast ausschließlich auf die linke Seite beschränkt war, und die Aktivierung im Sulcus intraparietalis links verhältnismäßig stärker zum Ausdruck kam. Dagegen fehlte die Aktivität im posterioren Lobus parietalis superior, die sich im SS9-Haupteffekt gezeigt hatte.

Diese Ergebnisse zeigen eine Beteiligung präfrontaler, prämotorischer und parietaler Areale, vor allem linksseitig, am Verarbeitungsprozess der Gedächtnisaufgabe in der Intervallphase.

Einzelauswertung Wie in Tabelle 6 dargestellt, erbrachte die Auswertung der Einzelprobanden Aktivierungen in vergleichbaren Kortexarealen, wie bereits mit Hilfe der Gesamtauswertung ermittelt. Aus der Tabelle ist ersichtlich, bei wie vielen Probanden auf welcher Seite an welcher Lokalisation Aktivierungen gefunden wurden. Dabei muss beachtet werden, dass die Gewichtung und Anzahl der Aktivierungen und Kortexareale unter den Probanden sehr verschieden waren. War bei einem Probanden beidseitig Aktivität vorhanden, wurde ein Seitenvergleich angestellt. Um diesen in der Tabelle 6 möglichst objektiv zu gestalten, wurden neben den Clustergrößen auch die Signifikanzwerte der Aktivierungen herangezogen. Als deutlich geringer ausgeprägt (mit „<“ gekennzeichnet) im Vergleich zur Gegenseite wurden Aktivierungen bezeichnet, deren Signifikanzwert mindestens 100-fach niedriger war als der Vergleichswert. Ansonsten wurden die Aktivierungen als gleich (=) bezeichnet. In der Regel hatte die signifikantere Aktivierung auch eine um mindestens 50% größere Voxelanzahl. Auffällige Ausnahmen bildeten im Haupteffekt die Aktivierung im Sulcus intraparietalis von Proband 5 und die des Gyrus frontalis inferior bei Proband 6, wo die jeweils weniger signifikante Aktivierung die höheren Voxelanzahlen aufwies.

In den Haupteffekten der Einzelauswertungen (vgl. Tabelle 7) zeigten acht der neun Probanden ein insgesamt linksbetontes Aktivierungsmuster; Proband 3 wies jedoch vor allem rechtsseitig Aktivität auf. Bei einer weiteren Versuchsperson (6) war das Aktivierungsmuster nur frontal eher rechtsbetont, bei Proband 8 frontal beidseitig angelegt. Auch die Aktivierungen im basalen Gyrus frontalis inferior sowie im posterioren Lobus parietalis superior ließen, alle Probanden zusammenfassend, keine Seitenbevorzugung erkennen, was auch bereits im Haupteffekt der Gesamtauswertungen festzustellen war.

Tab. 6: Zusammenfassung Einzelauswertungen

| Region | Haupteffekt | Intervall |
|-------------------|----------------|----------------|
| Gfm BA 9/10 | 1 re>li | 1 li |
| | 1 re=li | 2 re, 1re>li |
| Gfm BA 9/46 | 2 li, 1 li>>re | 2 li, 2 li>re |
| | 2 re, 1 li=re | 1 re>>li |
| Gfi BA 45 inf+Ins | 1 li, 2 li=re | 1 li, 1 li=re |
| | 2 re, 1 re>li | 1 re; 2 re>li |
| BA 6/4 | 6 li, 1 li>>re | 4 li, 3 li>>re |
| | 2 re>li | 1 re>li |
| Broca BA 6/44 | 5 li | 4 li |
| | | 1 re>li |
| GC BA 32 | 6 mi | 4 mi |
| Motorkortex/Hand | 1 li | 1 li |
| Gts BA 22 | 5 li | 4 li |
| | | 1 re>li |
| Gti/m BA 37 | 1 li | 6 li |
| | 1 re | |
| Lpi BA 40 | 4 li | 4 li |
| Spo/Lps BA 7 | 2 li | 2 li, 2 li=re |
| | 3 re; 1 re=li | 1 re>li |
| Sip BA 7 | 2 li, 1 li>re | 3 li, 1 li>re |
| | 1 re=li | |
| Okzipital | 2 mi | 5 mi |

Zusammenfassung der Effekte der Auswertung der 9 Einzelpersonen im Merkindintervall und Haupteffekt; anatomische Regionen mit Brodman-Arealen; Angabe der Häufigkeit unter den Probanden und der Seite der Aktivierungen: re=rechts/li=links/mi=Mittellinie; >:=p-Wert mindestens 100-fach geringer; >>:=p-Wert mindestens um 1000-fach geringer und mindestens 5 mal mehr aktive Voxel

Da die Magnetstimulation im zweiten Teil des Experiments während des Merkindintervalls stattfinden sollte, wurde das Hauptaugenmerk bei der Einzelauswertung auf die Intervallphase gerichtet. Die ermittelten Aktivierungen werden daher im Einzelnen nur für die Intervallphase, deren Auswertung in Tabelle 8 dargestellt ist, näher beschrieben. Es wird aber auf auffällige Unterschiede zwischen Aktivierung im Merkindintervall und Haupteffekt verwiesen.

Im Intervalleffekt zeigte sich bei acht der neun Probanden eine deutliche Lateralisierung nach links; nur Versuchsperson 9 wies ein fast ausgeglichenes bilaterales Aktivierungsmuster auf. Nicht lateralisiert waren auch die Aktivierungen im basalen Gyrus frontalis inferior. Drei der Probanden wiesen zudem frontal fast ausgeglichene beidseits (4 und 7) bzw. rechtsbetont (1) Aktivität auf. Diese drei Probanden zeigten, im Gegensatz zu den übrigen, alle auch beidseits Aktivität im Lobus parietalis superior.

Die im Intervall bei den verschiedenen Versuchspersonen am konsistentesten aktive Kortexregion war der laterale prämotorische Kortex links (BA 6), bei mehreren Versuchspersonen übergreifend auf den motorischen Kortex (BA 4). Hier wiesen acht der neun Probanden Aktivität auf. Bei fünf dieser acht Versuchspersonen war zusätzlich eine weiter inferiore Aktivierung im Bereich BA 9/46 zu finden, die mit dem Broca'schen Sprachareal in Verbindung zu bringen ist. Bei diesen Aktivierungen zeigte sich in Intervall und Haupteffekt eine recht große Übereinstimmung hinsichtlich Lokalisation und Gewichtung.

Entsprechend dem bereits im Rahmen der Gesamtauswertung beschriebenen frontoparietalen Aktivierungsmuster zeigte sich bei sieben Versuchspersonen Aktivität im parietalen und bei sechs Probanden im frontalen Kortex. Um den interindividuell anatomisch meist nicht genau übereinstimmenden Aktivierungsregionen gerecht zu werden, wurden die frontalen Aktivierungen auch hier, wie bereits in der Gesamtauswertung in eher rostral (BA 9/10) und eher kaudal (BA 9/46) gelegene Gebiete eingeteilt. Demnach war bei 5 Probanden die Aktivität eher in Area 9/46 lokalisiert, bei drei Probanden zusätzlich und bei einem Probanden ausschließlich weiter rostral in Bereich von BA 9/10. Die parietalen Aktivierungen fanden sich im Einzelnen bei fünf Personen im posterioren Lobus parietalis superior, hier teilweise bilateral, bei vier Probanden im Sulcus intraparietalis links und bei ebenso vielen im Lobus parietalis inferior links. Damit wird die Variabilität der gefundenen parietalen Aktivierungen deutlich.

Festzustellen war zudem, dass ausschließlich bei einer Versuchsperson (7) eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den frontalen Aktivierungen in Haupteffekt und Intervallauswertung gegeben war. Ähnlich verhielt es sich bei den Aktivierungen im parietalen Kortex. Eine vergleichbare Beobachtung konnte auch für die Aktivierungen im Bereich des linken Gyrus temporalis inferior gemacht werden, die sich im Haupteffekt

bei nur einer Versuchsperson, im Intervall dagegen in sehr einheitlicher Weise bei sechs der Probanden zeigte. Recht gut mit dem Haupteffekt übereinstimmend fanden sich an weiteren Aktivierungen im Intervall Areale im Gyrus temporalis superior linksseitig (Proband 9 beidseitig) und im basalen Gyrus frontalis inferior, angrenzend an die Insula und meist beidseitig bei jeweils fünf Versuchspersonen. Zudem war der Gyrus Cinguli, sowie in Form von Restaktivität aus der Präsentationsphase, der okzipitale Kortex bei vier bzw. fünf Probanden aktiv. Bei einem Probanden kam das für die Handbewegung verantwortliche motorische Areal zur Darstellung.

Zusammenfassend wurde in den Einzelauswertungen, in guter Übereinstimmung mit der Gesamtauswertung, eine Beteiligung präfrontaler, parietaler und prämotorischer Kortexregionen am Prozess der Bearbeitung der Gedächtnisaufgaben ermittelt. Dabei waren die Areale im prämotorischen Kortex, das Broca'schen Sprachareal und der Gyrus temporalis superior (Wernicke) in Haupt- und Intervalleffekt gleichermaßen aktiv, während die ermittelten präfrontalen und parietalen Areale meist nicht in beiden Effekten in vergleichbarer Weise zu finden waren. Insgesamt zeigten sich, mit Ausnahme von Proband 3, im Intervall eher mehr aktive Voxel als im Haupteffekt.

Tab. 7: Haupteffekt Einzelauswertungen

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---------------------------|--|-------------------------|---|--|---|--|---|---|---|
| Gfm BA 9/10 | - | - | - | - | - | li -36/47/30 482 re 34/45/33 921 re 28/57/17 986 | li -32/48/26 816 re 34/56/21 2230 | - | - |
| Gfm BA 9/46 | li -42/17/28 145 | - | re 52/16/35 144 | - | li -48/29/12 100 | re 43/25/33 691 | li -44/40/8 2803 re 15/23/57 145 | li -41/14/36 1291 re 29/42/44 208 | - |
| Gfi BA 45 basal+Ins | li -28/20/3 147 li -45/15/2 201 | - | li -35/13/18 425 re 52/15/11 101 | - | re 40/8/10 143 | li -49/6/1 588 re 44/12/2 1042 | re 39/17/1 1756 | li -29/18/8 3386 re 36/14/12 2824 | - |
| BA 6/4 | li -49/-3/26 521 li -48/-9/45 184 | li -55/-11/30 271 | re 42/-2/35 418 li -51/0/52 104 | li -46/-1/31 209 li -53/-8/44 762 | li -39/5/28 1795 li -42/0/43 1752 li -15/4/67 170 re 43/-1/53 87 | li -50/-1/20 294 li -46/-3/49 120 | li -51/0/29 3328 li -50/-4/41 2064 | li -49/-8/50 1438 li -23/-7/51 187 | re 52/-11/32 1949 li -42/-16/43 1358 |
| Broca BA 44/6 | - | - | - | li -57/2/7 144 | li -46/4/20 1043 | li -50/0/8 682 | li -46/8/2 3262 | - | li -55/-4/22 1668 |
| GC BA 32 | mi 2/28/27 417 mi 2/1/52 479 | - | - | mi 2/3/53 889 | mi 2/4/56 72 | mi 0/-2/52 90 | mi 0/9/44 595 | mi -2/5/48 1289 | - |
| Motorareal Hand | - | - | - | li -31/-26/50 166 | - | - | - | - | - |

Fortsetzung Tab. 7: Haupteffekt Einzelauswertungen

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------------|------|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|-------------------------|
| Gts BA 22 | - | - | li -60/-40/23 168 | - | li -53/-43/19 2427 | li -56/-40/21 692 | - | li -45/-37/11 828 | li -45/-37/13 284 |
| Gti/m BA 37 | - | - | - | - | - | li -49/-60/6 494 | re 55/-50/-5 131 | - | - |
| Lpi BA 40 | - | li -57/-24/19 220 | - | - | li -41/-37/43 418 | li -55/-29/25 187 | li -58/-21/20 103 li -53/-11/12 296 | - | - |
| Spo/Lps BA 7 | - | re 17/-62/35 291 | re 27/-71/49 416 | re 18/-80/34 120 | li -16/-71/46 1546 | - | li -22/-65/50 177 re 36/-65/43 151 | li -20/-66/40 917 | - |
| Sip BA 7 | - | - | li -34/-64/53 71 re 37/-59/51 302 | li -26/-61/46 778 | li -23/-46/41 582 li -28/-55/51 208 re 36/-41/53 220 re 20/-56/50 948 | - | li -42/-45/54 99 | - | - |
| Okzipital | - | - | - | - | re 17/-81/-1 98 mi -6/-87/-13 118 | li -23/-85/8 218 | - | - | - |
| Summe Voxel | 2094 | 782 | 2149 | 3068 | 11727 | 7487 | 17956 | 12368 | 5259 |

Effekte der Auswertung der Einzelpersonen 1 bis 9 im Haupteffekt ohne räumliches Glätten bei $p \leq 0,0001$ und Clustergröße > 50 Voxel; jeweils untereinander angegeben sind: Seite der Aktivierung (re=rechts/li=links/mi=Mittellinie) in der jeweiligen anatomischen Region mit Brodman-Areal, Talairach-Koordinaten der Maxima (x/y/z) und Anzahl der aktiven Voxel

Tab. 8: Intervalleffekt Einzelauswertungen

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---------------------------|--|------------------------|-----------------------|---|---|---|---|---|---|
| Gfm BA 9/10 | - | - | li -36/48/10 61 | re 29/52/5 860 | re 38/51/21 226 | - | li -39/48/12 7130 re 34/50/21 9009 | - | - |
| Gfm BA 9/46 | li -35/27/40 63 re 31/37/36 924 | - | - | li -38/38/19 611 re 36/35/38 225 | li -40/22/32 473 | - | li -46/15/30 2407 li -45/33/9 7530 re 38/25/44 4876 | li -36/17/37 132 | - |
| Gfi BA 45 basal+Ins | li -49/17/8 90 | - | - | - | re 34/17/14 119 | li -40/8/8 179 re 32/15/9 278 | li -26/19/0 318 re 41/16/3 1452 | li -31/20/13 159 re 35/13/3 746 | - |
| BA 6/4 | li -52/-2/25 154 li -24/-8/51 246 | li -55/-8/25 753 | - | li -53/8/28 876 li -54/-7/42 621 | li -41/3/36 1347 li -36/-6/58 1141 re 55/-2/27 273 re 40/-4/61 117 | li -44/4/32 1000 li -46/-7/48 2338 | li -47/0/35 5626 re 38/0/58 393 | re 52/-3/46 200 li -50/-7/52 1351 li -48/6/31 800 | li -55/0/34 1148 re 57/-11/26 3043 |
| Broca BA 44/6 | - | - | - | li -56/2/9 968 | li -49/0/14 1250 | li -52/1/5 306 | li -50/6/6 6048 | - | li -55/-3/17 2664 re 57/-2/14 3207 |
| GC BA 32 | mi 2/13/44 2051 mi 1/2/55 1696 | - | - | mi -6/11/44 310 mi 1/4/50 289 | mi 3/10/50 224 | - | mi 3/11/44 267 | - | - |
| Motorareal Hand | - | - | - | - | - | - | - | - | li -46/-15/46 1453 |

Fortsetzung Tab. 8: Intervalleffekt Einzelauswertungen

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------------|---|-------------------------|-------------------------|--|---|--|--|--------------------------|--|
| Gts BA 22 | - | - | li -52/-36/20 142 | - | li -57/-42/21 1303 | li -54/-44/22 1544 | li -57/-35/0 281 li -55/36/-11 281 li -50/-41/24 685 | - | li -49/-39/16 1156 li -58/-20/14 1014 re 57/5/-4 1732 re 59/-27/19 2955 |
| Gti/m BA 37 | li -44/-64/-11 234 | - | - | li -48/-60/0 135 | li -45/-55/-11 2493 | - | li -44/-58/-10 1975 | li -48/-57/19 1870 | li -43/-63/-22 665 |
| Lpi BA 40 | - | li -57/-22/24 276 | - | - | - | li -51/-16/14 122 li -54/-26/30 522 | li -59/-21/21 560 li -51/-35/42 744 | li -27/-60/42 1005 | - |
| Spo/Lps BA 7 | li -12/-62/43 400 re 14/-67/59 490 | li -9/-81/37 64 | - | li -29/-72/50 80 re 16/-72/49 393 | li -4/-70/46 248 li -27/-71/36 173 | - | li -9/-69/56 1672 re 33/-66/43 1261 | - | - |
| Sip | li -30/-53/58 140 | - | - | - | li -29/-57/59 331 | li -36/-55/43 96 li -20/-63/37 57 | li -34/-54/54 2538 re 24/-70/47 1659 | - | - |
| Okzipital | mi -8/-77/7 700 re 19/-69/1 584 | - | - | - | - | mi 5/-83/-6 1726 | mi 0/-80/0 2873 | mi -3/-86/-5 7540 | mi -3/-88/23 2391 mi 0/-81/-11 5551 |
| Summe Voxel | 7526 | 1093 | 203 | 5368 | 9718 | 8168 | 59585 | 13803 | 26979 |

Effekte der Auswertung der Einzelpersonen 1 bis 9 im Merkindervall ohne räumliches Glätten bei $p \leq 0,0001$ und Clustergröße > 50 Voxel; jeweils untereinander angegeben sind: Seite der Aktivierung (re=rechts/li=links/mi=Mittellinie) in der jeweiligen anatomischen Region mit Brodman-Areal, Talairach-Koordinaten der Maxima (x/y/z) und Anzahl der aktiven Voxel

3.1.3 Stimulationsorte

An die Ergebnisse der fMRT-Auswertung anknüpfend wurden bei den Probanden Stimulationsorte für die TMS ausgewählt. Dabei wurde das Hauptaugenmerk für die Stimulation während des G6-Paradigmas zunächst auf den präfrontalen und temporo-parietalen Kortex gerichtet. Zwei zunächst temporal stimulierte Versuchspersonen (2 und 5) wurden nach Auswertung eines ersten Versuchsdurchlaufs zusätzlich noch einmal über einer parietal gelegenen Aktivität stimuliert. Die Stimulation im Folgeexperiment während des G7-Paradigmas erfolgte parietal bei sechs Probanden an den bereits gewählten Orten. Zusätzlich wurden prämotorische Stimulationsorte festgelegt.

Bei der Auswahl wurde Wert auf möglichst große Signifikanz gelegt, was, wie aus der folgenden Tabelle 9 zu entnehmen ist, in der Regel gut eingehalten wurde. Lediglich bei Proband 3, der außerordentlich wenig signifikante Aktivität ($p \leq 0,0001$) in der Intervallauswertung zeigte (203 Voxel; Median aller Probanden: 9718 Voxel) wurden Aktivitäten zur Stimulation herangezogen, die nur einen Wert von $p \leq 0,05$ erreichten.

Um für die TMS eine bessere optische Vorstellung der Ausdehnung der Aktivität zu erhalten, wurde grundsätzlich bei jedem Probanden als Orientierung für die Stimulation und Navigation eine Auswertung mit einem Schwellenwert von $p \leq 0,05$ angefertigt. Diese Auswertung ist in den nachfolgenden Abbildungen 8 bis 10 dargestellt.

Tab. 9: Stimulationsorte

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------------------|---|--|--|---|---|---|---|--|
| TMS Frontal G 6- Paradigma | re BA 9 47/18/43 0,005 | li BA 4/6 -55/-9/25 0,0001 | li BA 9/46 -31/47/40 0,05 | li BA 9/6 -50/6/29 0,0001 | li BA 9 -40/22/32 0,0001 | - | li BA 9 -45/20/30 0,0001 | - |
| TMS Temporal G 6- Paradigma | - | li Gsm -43/-45/21 0,005 | - | - | li Gts/Gsm -57/-42/21 0,0001 | - | - | - |
| TMS Parietal G 6- Paradigma | li Sip BA 7 -30/-53/58 0,0001 | li Sip BA 7 -50/-48/46 0,005 | li Lpi BA 40 -55/-49/32 0,05 | li Gpo/Lpi BA 40 -48/-31/53 0,001 | li Sip BA 7 -27/-52/46 0,0001 | li Sip BA 7 -36/-55/43 0,0001 | li Sip BA 7 -30/-54/54 0,0001 | li Lpi BA 40 -35/-52/42 0,0005 |
| TMS Parietal G 7- Paradigma | li Sip BA 7 -30/-53/58 0,0001 | li Sip BA 7 -50/-48/46 0,005 | li Lpi BA 40 -55/-49/32 0,05 | li Gpo/Lpi BA 40 -48/-31/53 0,001 | - | li Sip BA 7 -36/-55/43 0,0001 | li Sip BA 7 -30/-54/54 0,0001 | - |
| TMS Prämotor. G 7- Paradigma | li BA 6/44 -47/0/25 0,0003 | li BA 6/4 -55/-9/25 0,0001 | li BA 9 -42/10/41 0,05 | li BA 6/44 -55/9/28 0,0001 | - | li BA 6 -57/-2/24 0,0001 | li BA 6 -47/-1/40 0,0001 | - |

Stimulationsorte bei den verschiedenen TMS-Bedingungen: Jeweils untereinander angegeben sind Seite (li=links, re=rechts), nähere Spezifikation des Ortes (anatomischer Ort und/oder Brodman Areal), Talairach-Koordinaten des Maximums der Aktivierung, maximal erreichter p-Wert, falls größer als $p=0,0001$

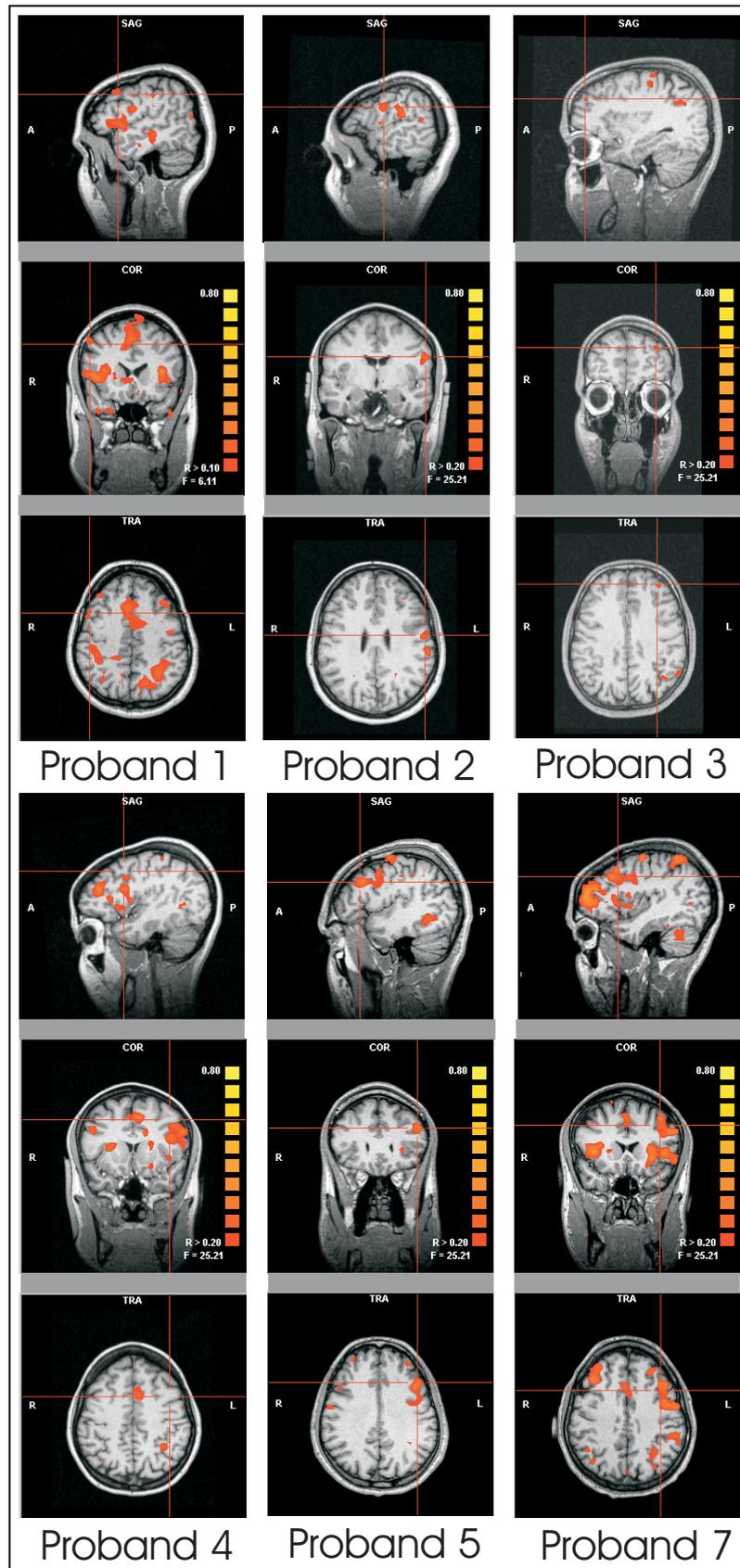


Abb. 8: Frontale Stimulationsorte, gekennzeichnet durch das Fadenkreuz

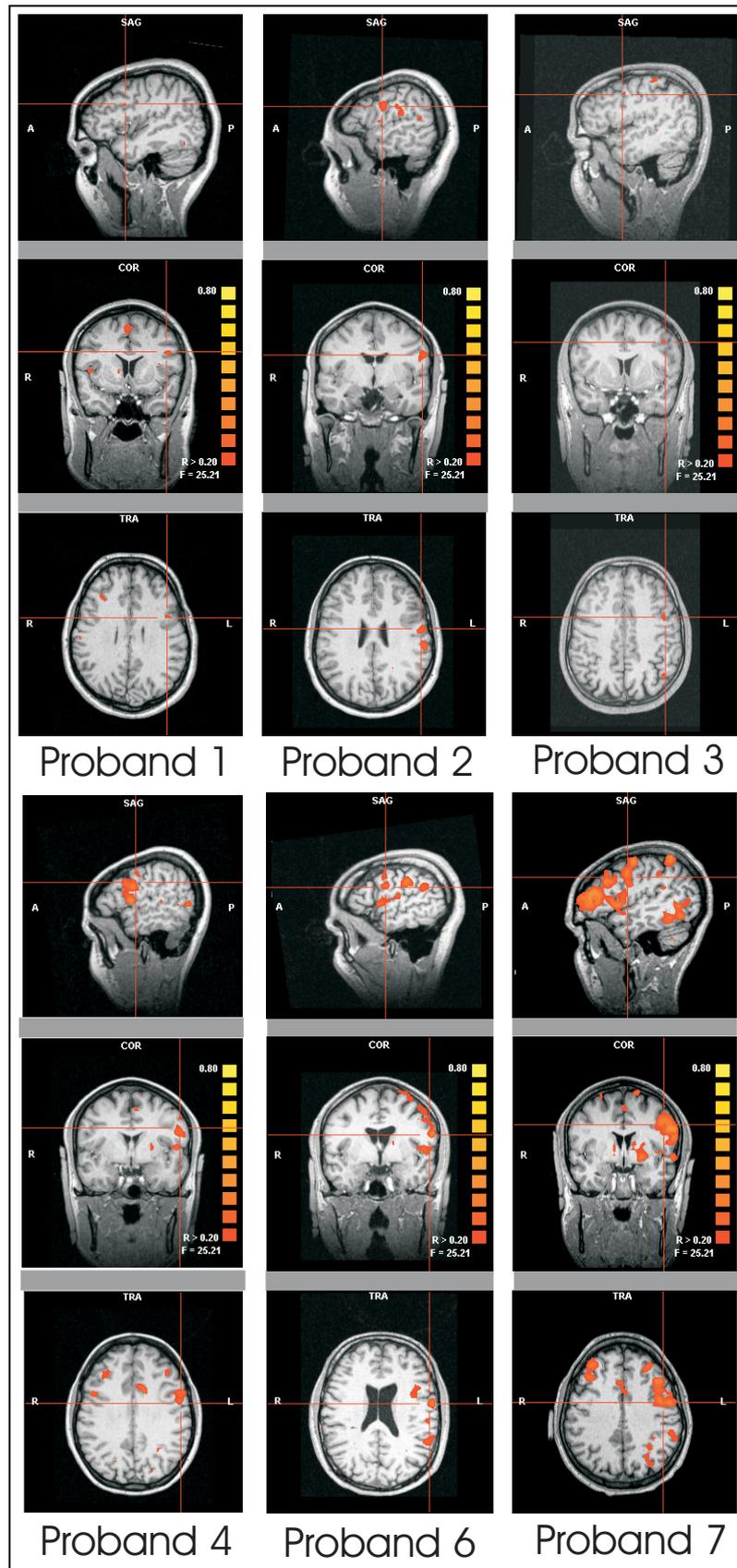


Abb. 9: Prämotorische Stimulationsorte, gekennzeichnet durch das Fadenkreuz

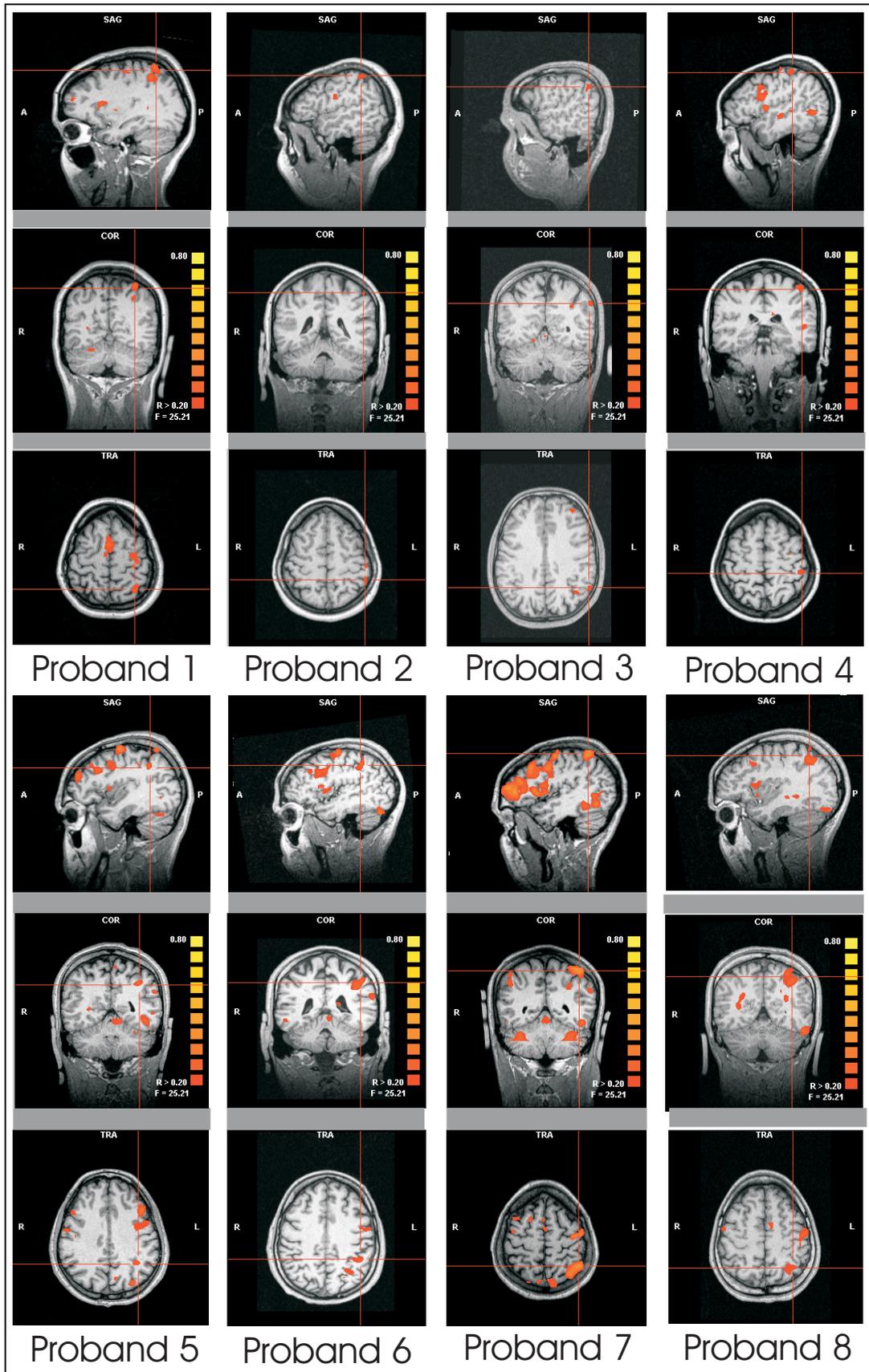


Abb. 10: Parietale Stimulationsorte, gekennzeichnet durch das Fadenkreuz

3.1.4 Überprüfung der fMRT-Aktivität der Stimulationsorte

Um herauszuarbeiten, ob die Aktivität an den Stimulationsorten mit einer gewissen Sicherheit auch zum Stimulationszeitpunkt in der zweiten Intervallhälfte relevant war, wurde zum einen der Zeitverlauf der gefundenen Aktivierungen analysiert, zum anderen eine weitere Auswertung der fMRT-Einzeldatensätze mit dem Kontrast 'geteiltes Intervall' angefertigt.

Tab. 10: Stimulationsorte: geteiltes Intervall

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|--|---|---|---|---|
| TMS Frontal G 6-Paradigma | re BA 9 46/12/36 0,005 | li BA 4/6 x x | li BA 9/46 -31/47/40 0,05 | li BA 9/6 -50/3/30 0,05 | li BA 9 -39/21/31 0,05 | - | li BA 9 x x | - |
| TMS Temporal G 6-Paradigma | - | li Gsm x x | - | - | li Gts/Gsm -51/-43/26 0,05 | - | - | - |
| TMS Parietal G 6/G 7-Paradigma | li Sip BA 7 x x | li Sip BA 7 x x | li Lpi BA 40 -55/-49/32 0,05 | li Gpo/Lpi BA 40 -39/-21/55 0,02 | li Sip BA 7 -25/-52/46 0,02 | li Sip BA 7 -43/-36/40 0,01 | li Sip BA 7 -30/-51/58 0,05 | li Lpi BA 40 -30/-48/49 0,005 |
| TMS Prämotor. G 7-Paradigma | li BA 6/44 -44/5/27 0,05 | li BA 6/4 x x | li BA 9 -42/10/41 0,01 | li BA 6/44 -52/1/29 0,005 | - | li BA 6 -55/0/25 0,01 | li BA 6 -46/-1/32 0,001 | - |

Stimulationsorte bei Anwendung des Kontrastes geteiltes Intervall; Angegeben sind Aktivierungen, deren Maxima in den Koordinaten (x/y/z) jeweils höchstens 10 mm von den ursprünglichen Koordinaten des Stimulationsortes abgewichen sind und dieselbe anatomische Lokalisation wie dieser aufwiesen. X kennzeichnet einen Stimulationsort, der mit dem angewandten Kontrast bei einem Wert von $p \leq 0,05$ nicht zur Darstellung gebracht werden konnte. Jeweils untereinander angegeben sind Seite (li=links, re=rechts), nähere Spezifikation des Ortes (anatomischer Ort und/oder Brodman Areal), Talairach-Koordinaten, maximal erreichter p - Wert

Der Kontrast geteiltes Intervall zeigte bei der Mehrzahl der Stimulationsorte Aktivität auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$, wie in Tabelle 10 dargestellt. Für diesen Teil

der Stimulationsorte konnte somit Aktivität in der relevanten Phase des Experiments noch einmal mit großer Sicherheit nachgewiesen werden.

Weitere Hinweise auf das Vorhandensein von Aktivität in der Stimulationsphase konnte die Analyse der mittleren Signalverläufe an den Stimulationsorten geben, wie in Abbildung 11 bis 13 dargestellt. Die Abbildungen zeigen die mittlere Veränderung des gemessenen BOLD-Signals in Prozent an den Stimulationsorten. Für jeden Stimulationsort sind jeweils zwei Kurven, eine für jeden fMRT-Messdurchgang, dargestellt. Die Kurven zeigen die mittleren Signalverläufe in der Zeit von 6 sek vor bis 18 sek nach dem Merkindervall. Aufgrund der Verzögerung der hämodynamischen Antwort auf ein Ereignis war ein BOLD-Signal, das auf Aktivität im Merkindervall zurückzuführen war, mit einer Verzögerung von 5 bis 6 Sekunden zu erwarten, also im Anschluss an die gekennzeichnete Intervallphase. Daraus wird deutlich, dass bei einigen Probanden, zum Beispiel Versuchsperson 1 und 5, die einen deutlichen Signalanstieg am parietalen (rot) Stimulationsort erst nach dem Intervall aufwiesen, die Aktivität mit einiger Sicherheit der Intervall- oder Antwortphase und weniger der Stimulusphase zuzuordnen war. Dagegen deuten die Signalverläufe der frontalen Aktivierungen der Probanden 2 und 4 darauf hin, dass die Aktivierung ganz oder teilweise auf die dem Intervall vorangegangene Stimulusphase zurückzuführen ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die parietalen Stimulationsorte in der Regel Zeitverläufe (rot) zeigten, die mit der Annahme vereinbar waren, dass die Aktivität überwiegend aus der Intervallphase stammt. Nicht ganz eindeutig zeigte sich nur Proband 4. Die frontalen Stimulationsorte zeigten eine größere Heterogenität. Hier muss auch davon ausgegangen werden, dass die Aktivierungen bei einigen Probanden (Proband 2, 3, 4, 7) schon für die Präsentationsphase relevant waren.

Dies gilt in noch größerem Maße für die prämotorischen Stimulationsorte, wo der Beginn des Signalanstiegs bei fünf der sechs Versuchspersonen (1, 2, 4, 6, 7) so liegt, dass bei einer angenommenen Verzögerung der hämodynamischen Antwort von 5 bis 6 Sekunden eine Relevanz der Aktivierungen schon während der Stimulusphase wahrscheinlich wird. Zwar kann eine Aktivierung der prämotorischen Areale während der Intervallphase

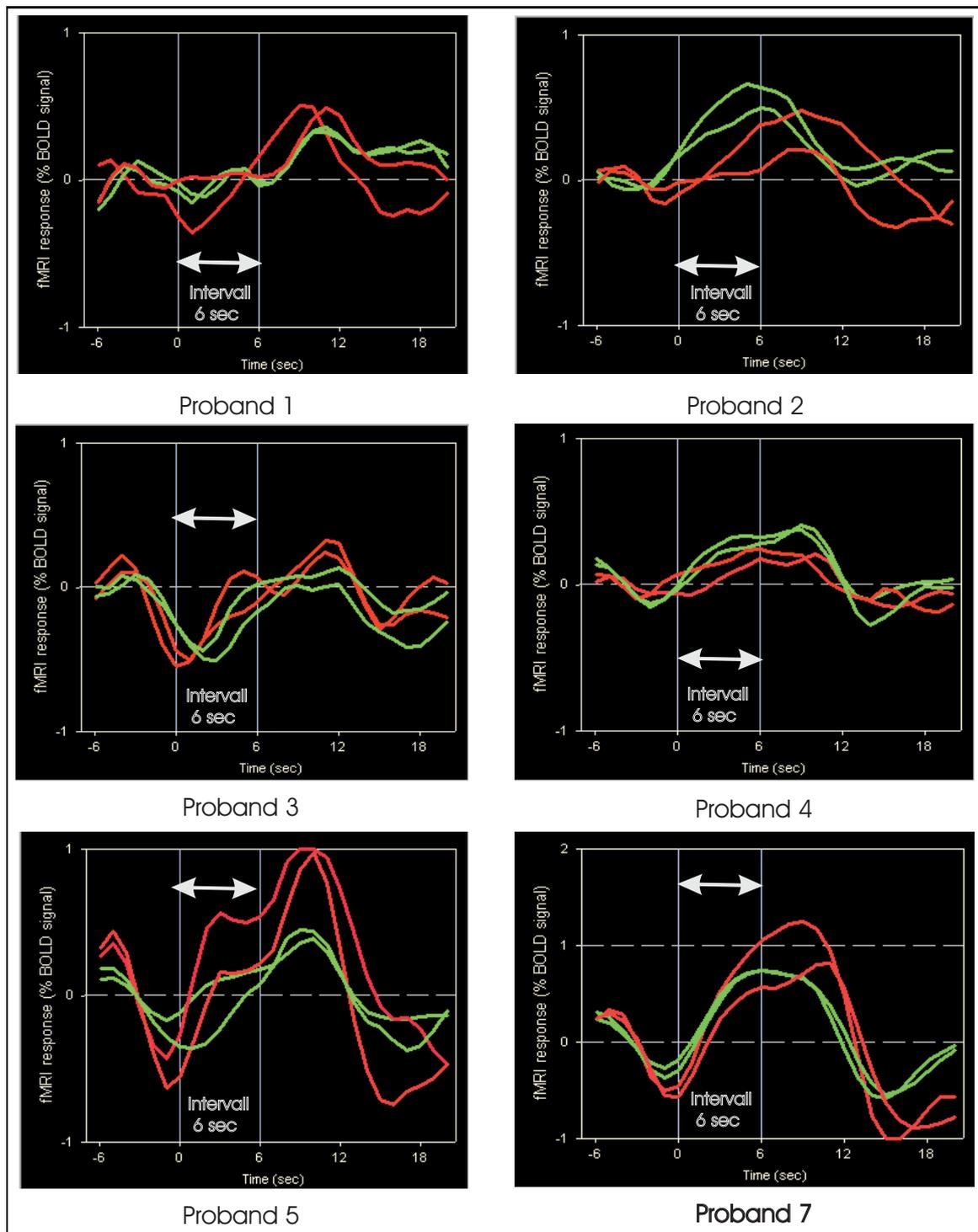


Abb. 11: fMRT-Signalverläufe an den Stimulationsorten; Rot dargestellt sind jeweils die Verläufe der parietalen Aktivierungen aus den zwei fMRT-Blöcken, grün die Signalverläufe der frontalen Aktivierungen; Y-Achse: fMRT-Antwort in Prozent des BOLD-Signals: -1% bis +1%; Proband 7: -1% bis +2%; X-Achse: „0“ entspricht dem Beginn der Intervallphase

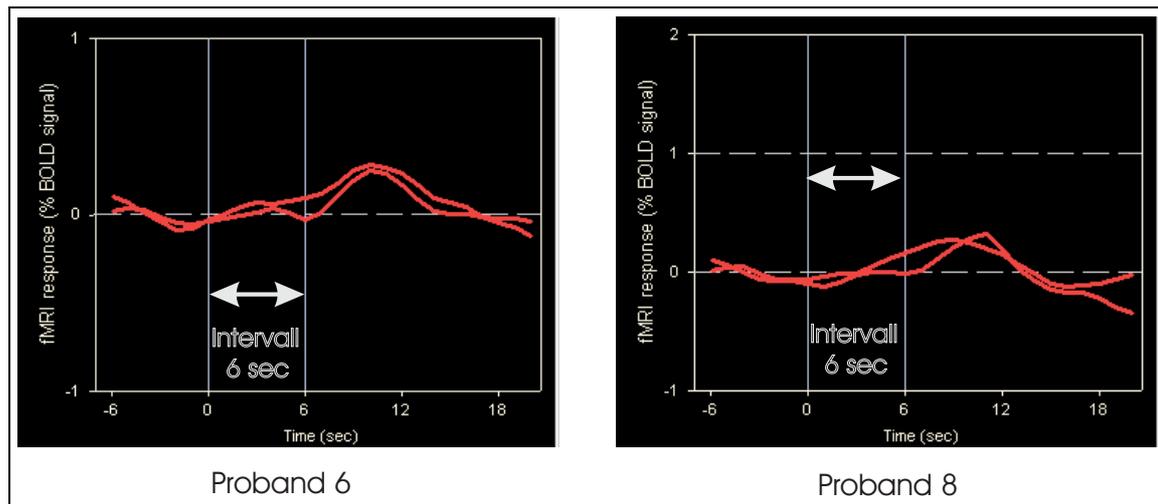


Abb. 12: fMRT-Signalverläufe an den Stimulationsorten; Dargestellt sind jeweils die Verläufe der parietalen Aktivierungen in den beiden fMRT-Blöcken der beiden nicht frontal stimulierten Probanden; Y-Achse: fMRT-Antwort in Prozent des BOLD-Signals: -1% bis +1%; Proband 8: -1% bis +2%; X-Achse: „0“ entspricht dem Beginn der Intervallphase

durchaus ebenfalls angenommen werden, jedoch deuten die Signalverläufe darauf hin, dass die prämotorischen Areale nicht intervallspezifisch aktiv waren. Bei Proband 3, der scheinbar einen abweichenden Signalverlauf zeigt, lag der Stimulationsort nicht streng prämotorisch, sondern war dem Brodman Areal 9 zuzuordnen, was gut dazu passt, dass der Signalverlauf eher den übrigen frontalen Stimulationsorten ähnelt.

Als weitere Maßnahme zur Überprüfung der stimulierten Aktivitäten wurde nachträglich gemessen, ob die gewählten Stimulationsorte mit dem durch die Spule aufgebauten Magnetfeld erreichbar waren. Dazu wurden die Abstände zwischen dem Aktivierungsmaximum und der Spitze der zur Navigation verwendeten virtuellen Geraden durch die Spulenmitte verwendet. Die in Tabelle 11 angegebenen Abstände bezeichnen den Abstand der Koordinaten von Aktivierungsmaximum und Geradenspitze. Die Spitze der Geraden lag bei den verschiedenen Probanden bei 12 bis 24 mm (Zoom) unter der Spulenfläche und somit stets in Reichweite des Magnetfeldes. Bei Aktivitätsmaxima, die näher an der Oberfläche oder auch seitlich versetzt zu dem Koordinaten der Geradenspitze lagen, war auch bei Abweichungen im Bereich von 10 bis 15 mm damit zu rechnen, dass sie durch das Magnetfeld erreicht wurden. In einigen Fällen aber zeigte der Verbindungsvektor zwischen Geradenspitze und Aktivierungsmaximum weg von der

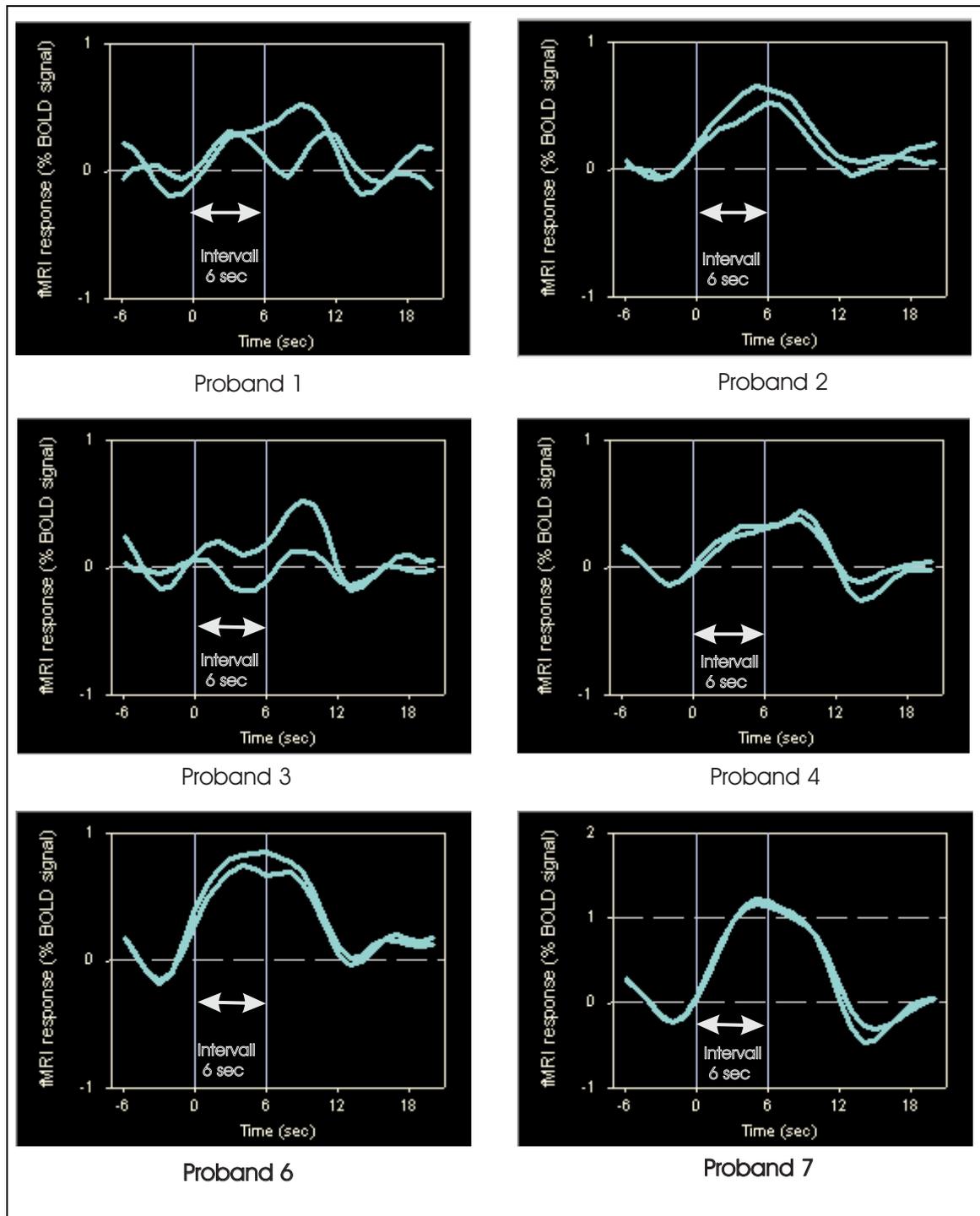


Abb. 13: fMRT-Signalverläufe an den Stimulationsorten; Dargestellt sind jeweils die Verläufe der prämotorischen Aktivierungen aus den zwei fMRT-Blöcken; Y-Achse: fMRT-Antwort in Prozent des BOLD-Signals: -1% bis +1%; Proband 7: -1% bis +2%; X-Achse: „0“ entspricht dem Beginn der Intervallphase

Spule. Dies bedeutet, dass der Abstand der Punkte dadurch zustande kam, dass das Maximum der Aktivität tiefer im Kortex als die Spitze der virtuellen Geraden lag, was ein Erreichen mit dem Magnetfeld unwahrscheinlich machte. Da die Spule von seitlich oben gehalten wurde, gilt dies für Verbindungsvektoren, die nach medial und kaudal zeigten. Diese Abstände sind in der Tabelle mit ‚*‘ gekennzeichnet. In Verbindung mit der Eindringtiefe (Zoom), die ebenfalls angegeben ist, kann in diesen Fällen abgeschätzt werden, wie weit die Aktivierung vom Spulenmittelpunkt entfernt lag.

Der Tabelle 11 ist zu entnehmen, dass bei Proband 1 in der prämotorischen Stimulationsbedingung und bei den Probanden 6 und 8 in der parietalen Stimulation das Zentrum der Aktivierung über 30 mm vom Spulenmittelpunkt entfernt lag. Hier ist es sehr unwahrscheinlich, dass das Aktivitätsmaximum mit dem Magnetfeld erreicht wurde. Zu den sonstigen Abweichungen ist zu bemerken, dass bei Proband 6 in der prämotorischen Stimulation die Spule deutlich kranial vom Maximum gehalten wurde, ebenso wie bei Proband 4 in der frontalen Stimulation. Grund dafür war, wie auch bei Proband 3, wo die Spule dorsal des Aktivitätsmaximums aufgesetzt wurde, die Schmerzhaftigkeit der Stimulation. Dabei muss jedoch bemerkt werden, dass in allen drei der letztgenannten Fälle am Ort der Geradenspitze in der fMRT-Auswertung Aktivität vorhanden war und die Aktivierungen oberflächlich lagen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass aktive Kortexareale mit dem Magnetfeld erreicht wurden. Vergleichbar dazu dürften die Abweichungen bei den übrigen Probanden ein Erreichen des Stimulationsortes bzw. des Aktivitätsmaximums eher unwesentlich beeinflusst haben. Bei den Probanden, bei denen das Maximum der Aktivierung zwischen Geradenspitze und Schädeloberfläche bzw. Spule lag, erreichte das Magnetfeld optimal sein Ziel, so dass eine Abstandsangabe nicht sinnvoll erscheint und diese Stimulationsbedingungen mit „o“ gekennzeichnet wurden.

Tab. 11: Stimulationsorte: Abstände vom Aktivierungsmaximum

| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| G6-Frontal 1. Durchgang | 47/18/43 | -55/-9/25 | -31/47/40 | -50/6/29 | -40/22/32 | - | -45/20/300 | - | |
| | 47 /15 /44 | -48/-5 /26 | -45/26 /42 | -31/11 /59 | -40/18/32 | | -43/14 /36 | | |
| | 3 | 0 | 25 | 36 | 0 | | 9 | | |
| | Zoom 21 | Zoom 23 | Zoom 12 | Zoom 18 | Zoom 21 | | Zoom 24 | | |
| | 2. Durchgang | 45 /15 /46 | -58/-9 /12 | -37/26 /44 | -36 /10 /59 | -38/15 /29 | | -39/18 /39 | |
| | | 5 | 13 | 22 | 33 | 0 | | 11 | |
| Zoom 21 | | Zoom 23 | Zoom 12 | Zoom 18 | Zoom 18 | | Zoom 21 | | |
| G6-Parietal 1. Durchgang | -30/-53/58 | -50/-48/46 | -55/-49/32 | -48/-31/53 | -27/-52/46 | -36/-55/43 | -30/-54/54 | -35/-52/42 | |
| | -39/-52/51 | -44/-45/40 | -55/-47/33 | -39/-45/58 | -35/-47/48 | -45/-47/46 | -39/-61/40 | -38/-52/52 | |
| | 11 | 0 | 0 | 17 | 10 | 12* | 18 | 10* | |
| | Zoom 21 | Zoom 18 | Zoom 12 | Zoom 18 | Zoom 21 | Zoom 21 | Zoom 21 | Zoom 24 | |
| | 2. Durchgang | -29/-56/50 | -38/-42/43 | -54/-51/27 | -42/-39/58 | -40/-45/46 | -42/-46/46 | -44/-65/43 | -38/-52/51 |
| | | 0 | 0 | 0 | 11 | 15 | 11* | 21 | 9* |
| Zoom 21 | | Zoom 18 | Zoom 12 | Zoom 18 | Zoom 21 | Zoom 21 | Zoom 21 | Zoom 24 | |
| G6-Temporal 1. Durchgang | - | -43/-45/21 | - | - | -57/-42/21 | - | - | - | |
| | | -52/-47/25 | | | -55/-38/24 | | | | |
| | | 10* | | | 5 | | | | |
| | | Zoom 23 | | | Zoom 18 | | | | |
| | 2. Durchgang | | -46/-49/23 | | | -57/-38/19 | | | |
| | | | 5* | | | 0 | | | |
| | | Zoom 23 | | | Zoom 18 | | | | |
| Proband | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| G7- Prämotorisch | -47/0/25 | -55/-9/25 | -42/10/41 | -55/8/28 | - | -57/-2/24 | -47/-1/40 | - | |
| | -48/8/ 31 | -57/-9/22 | -43/4/ 36 | -47/11/39 | | -42/-7/47 | -52/-8/36 | | |
| | 10* | 4 | 0 | 14 | | 28 | 9 | | |
| | Zoom 24 | Zoom 18 | Zoom 21 | Zoom 18 | | Zoom 21 | Zoom 24 | | |
| G7-Parietal | -30/-53/58 | -50/-48/46 | -55/-49/32 | -48/-31/53 | - | -36/-55/43 | -30/-54/54 | - | |
| | -36/-57/54 | -38/-42/46 | -50/-48/30 | -36/-46/61 | | -48/-43/46 | -38/-51/43 | | |
| | 8 | 0 | 0 | 21 | | 17* | 14 | | |
| | Zoom 24 | Zoom 18 | Zoom 21 | Zoom 18 | | Zoom 21 | Zoom 24 | | |

Für die Probanden 1 bis 8 sind jeweils für die einzelnen Stimulationsbedingungen und -durchgänge dargestellt (von oben nach unten): fettgedruckt: Koordinaten (x/y/z) des Aktivierungsmaximums nach fMRT, darunter Koordinaten der virtuellen Geradenspitze (repräsentativ für einen erreichbaren Stimulationsort) Abstand Geradenspitze-Aktivitätsmaximum in Millimeter, Zoom in Millimeter. Mit „*“ sind die Abstände gekennzeichnet, die ein Erreichen des Aktivitätsmaximums durch die Stimulation unwahrscheinlich machen. Abstände sind mit „0“ angegeben, wenn das Aktivitätsmaximum zwischen Geradenspitze und Spulenfläche lag.

3.2 Ergebnisse der TMS-Untersuchung

Die Darstellung der Ergebnisse der TMS-Untersuchung erfolgt in drei Abschnitten, den verschiedenen experimentellen Bedingungen zugeordnet: ursprüngliches G6-Paradigma frontal und temporo-parietal, G6-Paradigma rein parietal und G7-Paradigma. Da aufgrund der geringen Fallzahl die Aussagekraft der jeweils durchgeführten MANOVA eingeschränkt ist, werden die Daten zusätzlich auch in absoluten Zahlen und grafisch dargestellt.

3.2.1 G6-Paradigma: Frontale und Temporo-Parietale Stimulation

In diesen Abschnitt, in dem die Ergebnisse der ersten Untersuchungsreihe beschreiben werden, gehen die Daten der Probanden 1, 2, 3, 4, 5, und 7 ein.

Fehlerraten Bei der Auswertung des Experiments wurden die in Tabelle 12 dargestellten Fehlerraten beobachtet. Insgesamt wurden 14,4% der während der Stimulation (ohne Sham) gestellten Aufgaben nicht korrekt, das heißt falsch oder nicht in der vorgeschriebenen Zeit von 1,5 s beantwortet. Dabei schwankten die Fehlerraten der einzelnen Probanden zwischen 22,0 und 7,7%.

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, wurden während der Verum-Stimulation nicht signifikant mehr Fehler als während der Kontroll-Bedingung gemacht. Dagegen wurden in der Sham-Bedingung deutlich weniger Fehler gemacht, als in den übrigen Stimulationsbedingungen, ein Effekt, der sich auch in den nachfolgend beschriebenen Signifikanzprüfungen bestätigte. Weiterhin fällt auf, dass insgesamt mehr Fehler bei Aufgaben gemacht wurden, die eine positive Antwort erforderten, als bei negativen Antworten. Auch wurden mehr echte Fehler gemacht als solche, die sich durch zu spätes Antworten ergaben.

Zur näheren Analyse der Daten wurde eine MANOVA mit Messwiederholungen auf den Faktoren 'Stimulation', 'Stimulationsort', 'Antwortmodus' und 'Fehlerart' nach Ausschluss des Faktors 'Stimulationsdurchgang' ($F(1,5)=0,45$; $p=0,54$) durchgeführt. Dabei

Tab. 12: Fehlerraten G6 (1) in Prozent

| Stimulationsart | Kontrolle | Verum | Sham |
|-----------------|-----------|-------|------|
| Frontal | 16,3 | 16,5 | |
| Parietal | 12,0 | 12,8 | |
| Gesamt | 14,1 | 14,6 | 5,6 |

| Antwortmodus | Positiv | Negativ |
|--------------|---------|---------|
| Frontal | 10,9 | 5,5 |
| Parietal | 7,1 | 5,3 |
| Gesamt | 9,0 | 5,4 |
| Sham | 4,0 | 1,6 |

| Fehlerart | echt | zu spät |
|-----------|------|---------|
| Frontal | 8,8 | 7,5 |
| Parietal | 7,3 | 5,1 |
| Gesamt | 8,1 | 6,3 |
| Sham | 4,0 | 1,6 |

Mittlere Fehlerraten der Probanden für die Stimulationsbedingungen Frontal, (Temporo-)Parietal und Sham, getrennt nach Stimulationsart, Antwortmodus und Fehlerart im ersten TMS-Experiment mit dem G6-Paradigma

zeigten sich keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren, sondern nur annähernd für die Interaktion 'Antwortmodus' und 'Fehlerart' ($F(1,5)=5,5$; $p=0,07$) sowie für die Interaktion 'Stimulation', 'Stimulationsort' und 'Antwortmodus' ($F(1,5)=6,7$ $p=0,05$). Eine dahingehende genauere Untersuchung der Daten mit Hilfe von t-Tests für abhängige Stichproben (zweiseitig) ergab lediglich einen signifikanten Unterschied ($t(5)=2,94$; $p=0,03$) zwischen der Fehleranzahl bei positiven und bei negativen Antworten in der frontalen Verum-Stimulation. Das heißt, bei der Verum-Stimulation frontal wurden signifikant mehr Fehler in den Aufgaben gemacht, die eine positive Antwort erforderten als in denen mit erforderlicher negativer Antwort. Dieser Effekt zeigte sich weder in der frontalen Kontroll-Stimulation ($t(5)=1,62$; $p=0,17$) noch in der Sham-Stimulation ($t(5)=0,89$; $p=0,4$).

Eine weitere MANOVA mit Messwiederholungen wurde mit dreifacher Stufung des Faktors 'Stimulation' in Kontrolle, Verum und Sham, getrennt für die frontale und parietale Stimulation und daher ohne den Faktor 'Stimulationsort' durchgeführt. Hier ergab sich

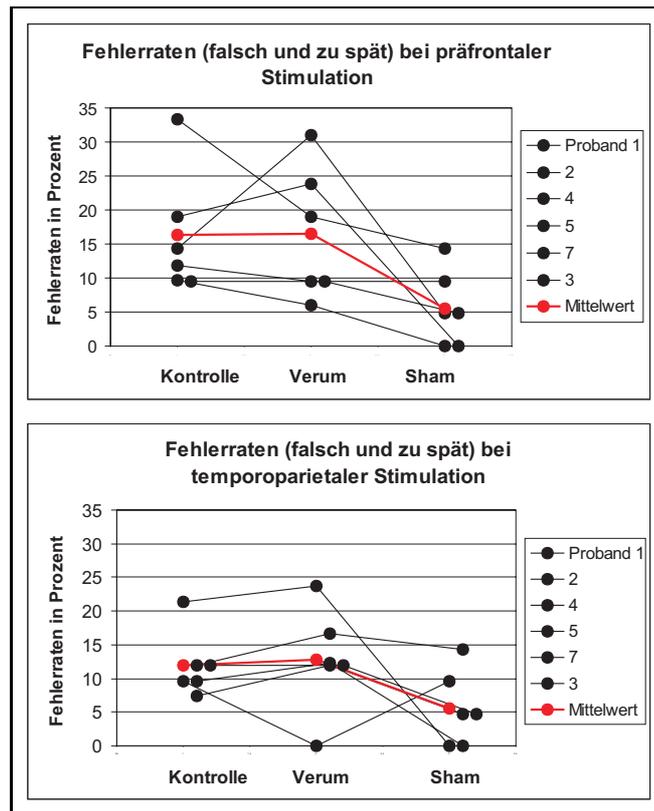


Abb. 14: Fehlerraten der Einzelprobanden bei Stimulation während des G6-Paradigmas im ersten TMS-Experiment bei frontaler und temporoparietaler Stimulation

ein signifikanter Effekt für den Faktor 'Stimulation' ($F(2,10)=5,06$; $p=0,03$). Dieser Effekt wurde wiederum durch t-Tests (einseitig) geprüft und es ergaben sich für die frontale Stimulation signifikant höhere Fehlerraten gegenüber der Sham-Stimulation. Dies galt sowohl für die Verum- ($t(5)=2,4$; $p=0,03$) als auch für die Kontroll-Stimulation ($t(5)=3,7$; $p=0,007$). Dieser Effekt zeigte sich tendenziell auch in der parietalen Stimulationsbedingung, wo sich im Vergleich der Sham-Stimulation mit der Verum-Bedingung ($t(5)=1,61$; $p=0,08$) und auch mit der Kontroll-Stimulation ($t(5)=1,82$; $p=0,06$) ebenfalls Unterschiede zeigten. Die Fehlerraten dieser Untersuchung mit dem G6-Paradigma sind in Abbildung 14 graphisch dargestellt.

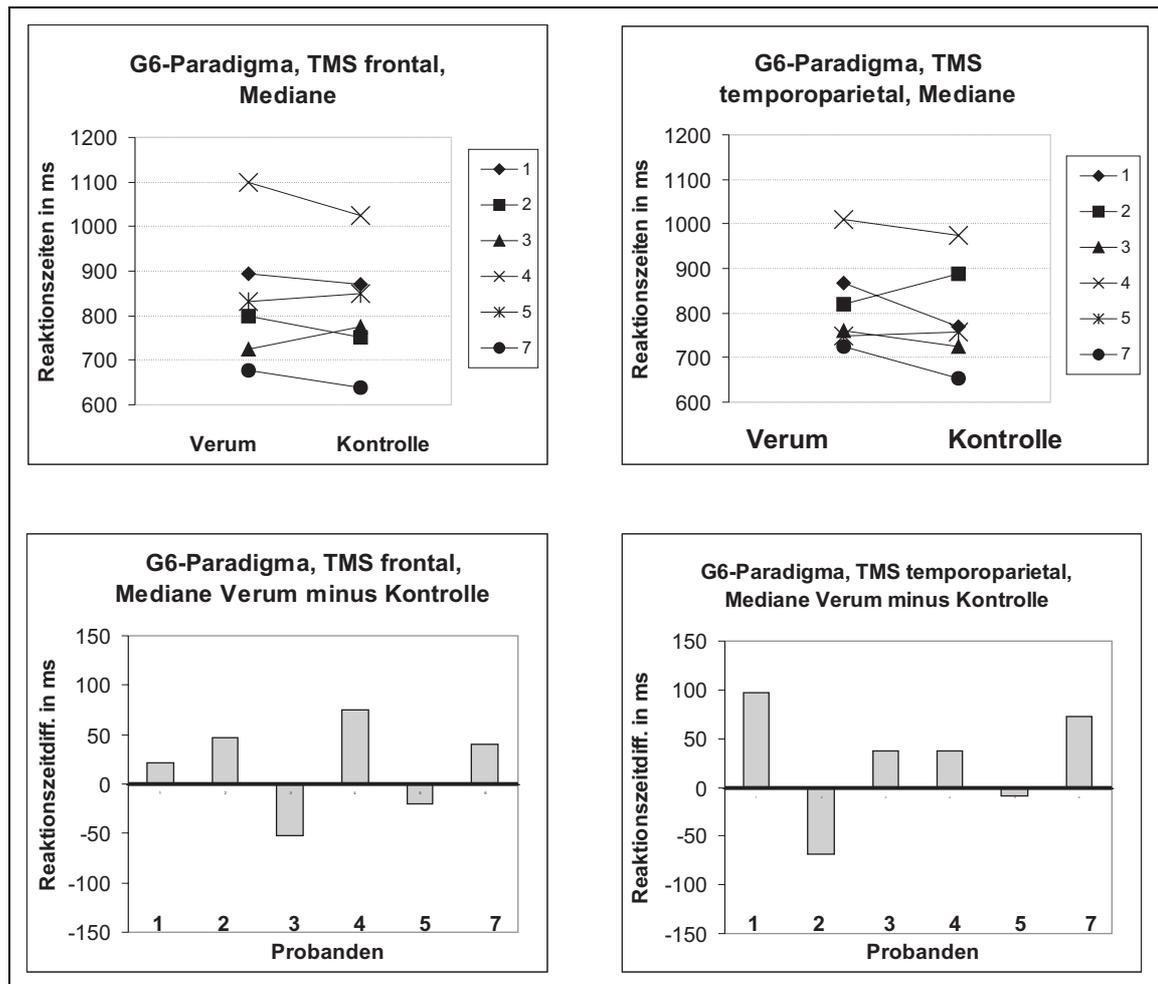


Abb. 15: Mediane Reaktionszeiten und Reaktionszeitdifferenzen (-diff.) der Probanden 1, 2, 3, 4, 5 und 7 in Millisekunden (ms) im ersten TMS-Experiment bei frontaler und temporoparietaler Stimulation

Reaktionszeiten Die medianen Reaktionszeiten, gemittelt für beide Stimulationsdurchgänge sind für die frontale und temporo-parietale Stimulationsbedingung in Abbildung 15 oben dargestellt. Die Abbildung 15 unten zeigt jeweils die Unterschiede zwischen den Kontroll- und Verum- Bedingungen für die einzelnen Probanden. Daraus wird ersichtlich, dass jeweils vier Probanden in der Verum-Bedingung langsamere Reaktionszeiten zeigten als in der Kontroll-Bedingung. Dementsprechend waren auch die Mittelwerte der sechs Verum-Stimulationen frontal (838 ms) und parietal (822 ms) etwas höher als die entsprechenden Werte der Kontroll-Stimulationen (819 ms frontal und 795 ms parietal). Dieser Unterschied erreichte im t-Test für abhängige Stichproben jedoch weder parietal ($t(5)=1,2$; $p=0,30$) noch frontal ($t(5)=0,98$; $p=0,37$) Signifikanz.

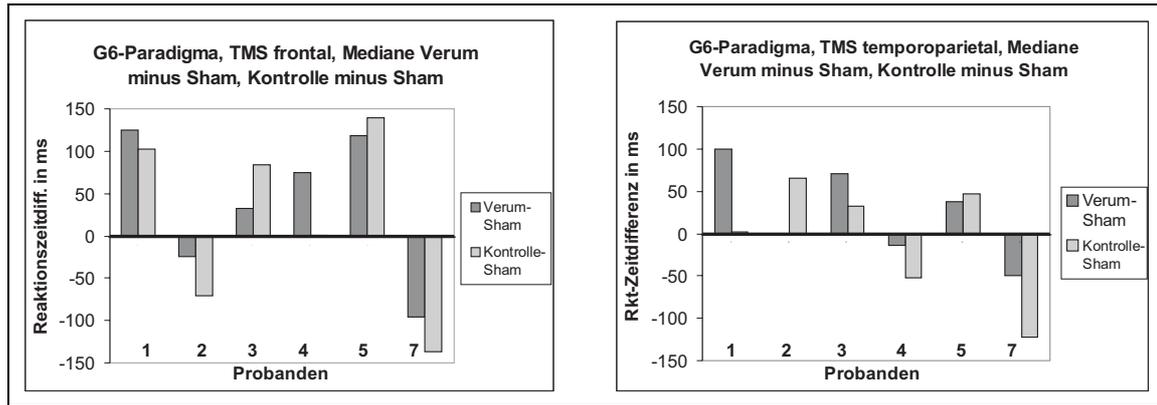


Abb. 16: Frontale und temporoparietale Stimulation, Vergleich der Stimulationsbedingungen Verum und Sham bzw. Kontrolle und Sham; Reaktionszeitdifferenzen (-diff.) in Millisekunden (ms)

Sowohl die Mediane als auch die Standardabweichungen der Reaktionszeiten der Probanden wurden varianzanalytisch mit einer MANOVA mit Messwiederholungen untersucht. Zunächst wurde ein Einfluss des Faktors 'Tag' der Stimulation sowohl für die Mediane ($F(1,5)=0,09$; $p=0,8$) als auch für die Standardabweichungen ($F(1,5)=0,34$; $p=0,6$) ausgeschlossen. Die MANOVA für die Standardabweichungen zeigte keine signifikanten Effekte in den Hauptfaktoren 'Stimulation', 'Stimulationsort' und 'Antwortmodus' und ihren Interaktionen. Ebenso verhielt es sich mit den Medianen.

Ein Vergleich der Kontroll- und Verum-Stimulationen mit der Sham-Stimulation zeigte, dass die Probanden im Mittel in der Sham-Bedingung (799 ms) etwas schneller waren als bei frontaler (828 ms) oder parietaler (809 ms) Stimulation. Die Abbildung 16 zeigt die Unterschiede zwischen Verum- und Sham- und Kontroll und Sham-Stimulation für die sechs Probanden bei frontaler und temporoparietaler Stimulation. Daraus ist erkennbar, dass unabhängig von Kontrolle oder Verum sowohl frontal als auch parietal die Sham-Bedingung häufiger schnellere Reaktionszeiten zeigte. Eine MANOVA mit Messwiederholungen für die Mediane ergab jedoch keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren 'Stimulation' (3) und 'Antwortmodus' sowie deren Interaktion. Dasselbe galt auch für die Standardabweichungen.

3.2.2 G6-Paradigma: Parietale Stimulation

In die Auswertung gingen unter anderem die Ergebnisse der parietalen Stimulation der Probanden 1, 3, 4 und 7 ein, die bereits im vorhergegangenen Abschnitt besprochen wurden. Hinzu kommen Wiederholungsmessungen bei den Probanden 2 und 5, die im ersten Experiment temporal stimuliert wurden, sowie Neumessungen bei den Probanden 6 und 8. Aufgrund von Artefakten in den fMRT-Untersuchungen wurde Proband 8 nur probatorisch stimuliert und nahm nur an der parietalen Stimulation teil.

Fehlerraten Bei der Auswertung des Experiments wurden die in Tabelle 13 dargestellten Fehlerraten beobachtet. Insgesamt wurden 12,9% der während der Stimulation (ohne Sham) gestellten Aufgaben nicht korrekt beantwortet. Dabei schwankten die Fehlerraten der einzelnen Probanden zwischen 23,2 und 5,9%.

Tab. 13: **Fehlerraten G6 (2) in Prozent**

| Stimulationsart | Kontrolle | Verum | Sham |
|-----------------|-----------|-------|------|
| Parietal | 14,4 | 11,4 | 11,3 |

| Antwortmodus | Positiv | Negativ |
|--------------|---------|---------|
| Parietal | 7,2 | 5,6 |
| Sham | 5,9 | 5,4 |

| Fehlerart | echt | zu spät |
|-----------|------|---------|
| Parietal | 7,4 | 5,5 |
| Sham | 5,3 | 6,0 |

Mittlere Fehlerraten für die Stimulationsbedingungen Parietal (vervollständigt) und Sham, getrennt nach Stimulationsart, Antwortmodus und Fehlerart

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, wurden nun im Gegensatz zum Vorexperiment während der Verum-Stimulation weniger Fehler als während der Kontroll-Bedingung gemacht. Auch wurden in der Sham-Bedingung durchschnittlich ähnlich viele Fehler wie in der Verum-Bedingung verzeichnet. Wiederum dagegen wurden insgesamt mehr Fehler bei Aufgaben gemacht, die eine positive Antwort erforderten, als bei negativen Antworten.

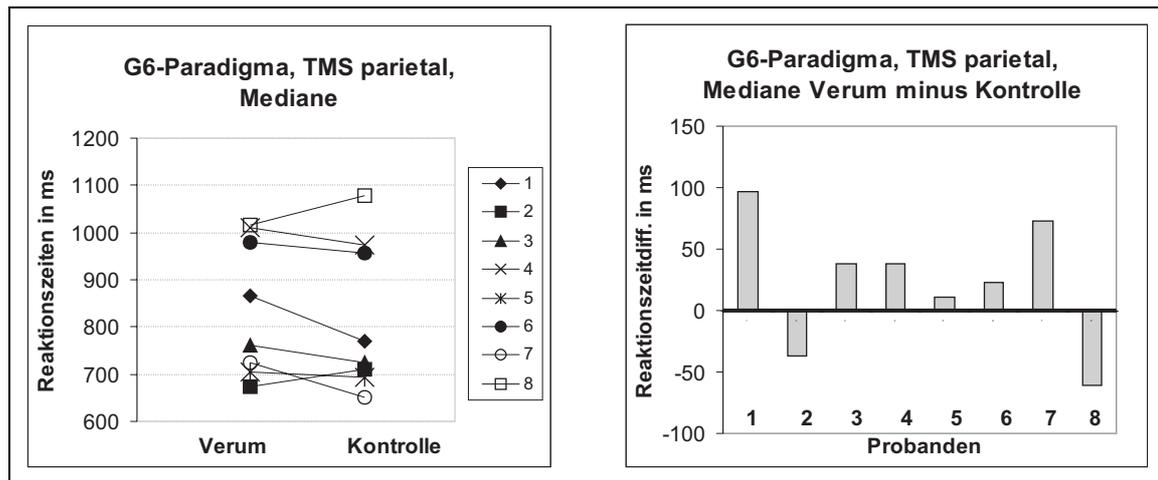


Abb. 17: Mediane Reaktionszeiten und Reaktionszeitdifferenzen (-diff.) der Probanden 1 bis 8 in Millisekunden (ms) bei streng parietaler Stimulation (G6-Paradigma)

Auch wurden mehr echte Fehler gemacht als solche, die sich durch zu spätes Antworten ergaben, wobei sich der Unterschied verkleinerte.

Zur näheren Analyse der Daten wurde eine MANOVA mit Messwiederholungen auf den Faktoren 'Stimulation' (3: Kontrolle, Verum und Sham), 'Antwortmodus' und 'Fehlerart' nach Ausschluss des Faktors 'Stimulationsdurchgang' ($F(1,7)=0,37$; $p=0,56$) durchgeführt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren, sondern nur für die Interaktion 'Antwortmodus' und 'Fehlerart' ($F(1,7)=6,3$; $p=0,04$). Eine dahingehende genauere Untersuchung der Daten mit Hilfe von T-Tests für abhängige Stichproben ergab keine interpretierbaren Ergebnisse.

Reaktionszeiten Die medianen Reaktionszeiten, gemittelt für beide Stimulationsdurchgänge sind für die parietale Stimulation in Abbildung 17 links dargestellt. Die Abbildung 17 rechts zeigt jeweils die Unterschiede zwischen den Kontroll- und Verum-Bedingungen für die einzelnen Probanden. Daraus wird ersichtlich, dass 6 der 8 Probanden in der Verum-Bedingung langsamere Reaktionszeiten zeigten als in der Kontroll-Bedingung. Dementsprechend war auch der Mittelwert der Verum-Stimulationen (842 ms) etwas höher als der entsprechende Wert der Kontroll-Stimulation (819 ms). Dieser Unterschied erreichte im t-Test für abhängige Stichproben jedoch keine Signifikanz ($t(5)=1,2$; $p=0,26$).

Sowohl die Mediane als auch die Standardabweichungen der Reaktionszeiten der Probanden wurden auch varianzanalytisch mit einer MANOVA mit Messwiederholungen untersucht. Zunächst wurde ein Einfluss des Faktors 'Tag' sowohl für die Mediane ($F(1,5)=0,94$; $p=0,36$) als auch für die Standardabweichungen ($F(1,5)=0,48$; $p=0,5$) ausgeschlossen. Die MANOVA für die Standardabweichungen zeigte keine signifikanten Effekte in den Hauptfaktoren 'Stimulation', 'Stimulationsort' und 'Antwortmodus' und ihren Interaktionen. Ebenso verhielt es sich mit der MANOVA für die Mediane.

Ein Vergleich der Kontroll- und Verum-Stimulationen mit der Sham-Stimulation zeigte, dass die Probanden im Mittel in der Sham-Bedingung (856 ms) etwas langsamer waren als bei parietaler (831 ms) Stimulation. Abbildung 18 zeigt die Unterschiede zwischen Verum- und

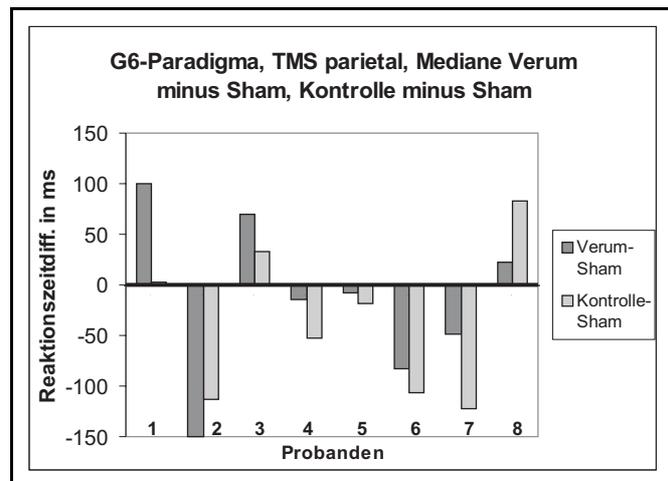


Abb. 18: Parietale Stimulation, Vergleich Verum-Sham und Kontrolle-Sham; Reaktionszeitdifferenzen (-diff.) in Millisekunden (ms)

Sham-Stimulation und Kontroll- und Sham-Stimulation für die acht Probanden. Daraus ist erkennbar,

dass im Gegensatz zum Vorexperiment die Sham-Bedingung sehr häufig langsamere Reaktionszeiten zeigte. Eine MANOVA mit Messwiederholungen für die Mediane und ergab jedoch keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren 'Stimulation' (3: Verum, Kontrolle, Sham) und 'Antwortmodus' sowie deren Interaktion. Die MANOVA für die Standardabweichungen ergab einen signifikanten Effekt für den Faktor 'Antwortmodus', was ein t-Test für unabhängige Stichproben für die Sham-Stimulation als signifikanten ($t(5)=2,50$; $p=0,04$) Unterschied zwischen den Standardabweichungen bei positiven und negativen Antworten bestätigte.

3.2.3 G7-Paradigma: Prämotorische und Parietale TMS

An diesem Experiment beteiligten sich 6 der bereits parietal mit dem G6-Paradigma stimulierten Probanden, nämlich die Versuchspersonen 1, 2, 3, 4, 6 und 7. Aufgrund eines Aufzeichnungsfehlers konnten die Daten der Sham-Stimulation bei Proband 3 nicht verwertet werden. Bei allen übrigen Probanden wurden alle Messungen komplett aufgezeichnet und in die Auswertung einbezogen.

Fehlerraten Bei der Auswertung des Experiments wurden die in Tabelle 14 dargestellten Fehlerraten beobachtet. Insgesamt wurden 12,9% der während der Stimulation (ohne Sham) gestellten Aufgaben nicht korrekt beantwortet. Dabei schwankten die Fehlerraten der einzelnen Probanden zwischen 25,0 und 8,3%.

Tab. 14: Fehlerraten G7

| Stimulationsart | Kontrolle | Verum | Sham |
|-----------------|-----------|-------|------|
| Prämotorisch | 11,9 | 15,1 | |
| Parietal | 9,5 | 15,1 | |
| Gesamt | 10,7 | 15,1 | 12,4 |

| Antwortmodus | Positiv | Negativ |
|--------------|---------|---------|
| Prämotorisch | 8,7 | 4,8 |
| Parietal | 8,7 | 3,5 |
| Gesamt | 8,7 | 4,1 |
| Sham | 6,3 | 4,0 |

| Fehlerart | echt | zu spät |
|--------------|------|---------|
| Prämotorisch | 11,9 | 1,5 |
| Parietal | 11,9 | 0,4 |
| Gesamt | 11,9 | 1,0 |
| Sham | 9,5 | 0,8 |

Mittlere Fehlerraten der Probanden in Prozent für die Stimulationsbedingungen Prämotorisch, Parietal und Sham (G7-Paradigma), getrennt nach Stimulationsart, Antwortmodus und Fehlerart

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich, wurden in der Verum-Stimulation mehr Fehler als während der Kontroll-Bedingung gemacht. In der Sham-Bedingung wurden durchschnitt-

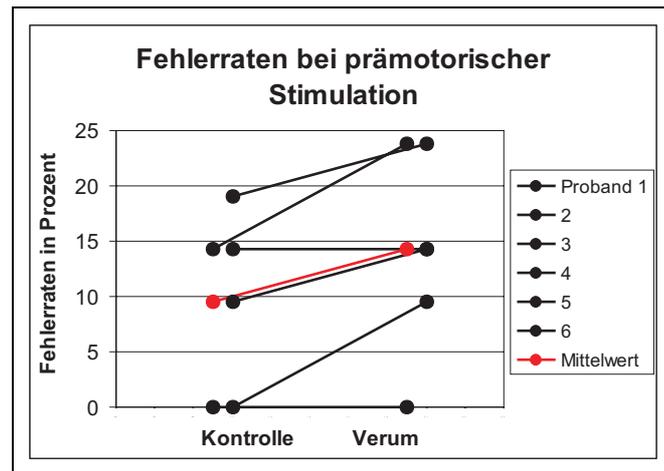


Abb. 19: Fehlerraten (nur echte Fehler) der Einzelprobanden bei prämotorischer Stimulation während des G7-Paradigmas

lich ähnlich viele Fehler wie in der Kontroll-Bedingung verzeichnet, also ebenfalls weniger als in der Verum-Bedingung. Wie bereits in den Vorexperimenten festgestellt, wurden insgesamt mehr Fehler bei Aufgaben gemacht wurden, die eine positive Antwort erforderten, als bei negativen Antworten. Auch wurden wesentlich mehr echte Fehler gemacht als solche, die sich durch zu spätes Antworten ergaben, womit sich ein Verbesserungsversuch des Paradigmas als gelungen erwies.

Zur näheren Analyse der Daten wurde wiederum eine MANOVA mit Messwiederholungen auf den Faktoren 'Stimulation', 'Stimulationsort', 'Antwortmodus' und 'Fehlerart' durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt für den Faktor 'Fehlerart', womit sich bestätigte ($t(5)=3,82$; $P=0,01$), dass nun ein deutlich höherer Anteil der Fehler auf echte Fehler an sich zurückzuführen war. Einen weiteren grenzwertig signifikanten Effekt in der MANOVA zeigte die Interaktion 'Stimulation' und 'Fehlerart'. Hieraus ergab sich bei näherer Analyse in der prämotorischen Stimulationsbedingung ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Verum für die Fehlerraten der echten Fehler ($t(5)=2,74$; $p=0,02$; einseitiger t-Test). Die Fehlerraten dieser Untersuchung mit dem G7-Paradigma sind in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

Reaktionszeiten Die medianen Reaktionszeiten sind für die frontale und die parietale Stimulationsbedingung in Abbildung 20 oben dargestellt. Die Abbildung 20 un-

ten zeigt jeweils die Unterschiede zwischen den Kontroll- und Verum- Bedingungen für die einzelnen Probanden. Daraus wird ersichtlich, dass vier der sechs Probanden in der prämotorischen Verum-Bedingung schnellere Reaktionszeiten zeigten als in der Kontroll-Bedingung. Dementsprechend waren auch die Mittelwerte der sechs Verum-Stimulationen frontal geringfügig (815 ms) niedriger als der entsprechende Wert der Kontroll-Stimulation (824 ms). Dagegen waren in der parietalen Stimulationsbedingung, vergleichbar mit den Vorexperimenten, vier der sechs Probanden in der Verumstimulation langsamer als bei Kontrolle. Der Unterschied im Mittel betrug jedoch nur wenige Millisekunden (835 ms Verum und 828 ms Kontrolle). Dementsprechend waren weder parietal ($t(5)=0,21$; $p=0,84$) noch prämotorisch ($t(5)=0,27$; $p=0,79$) signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen Verum und Kontrolle feststellbar.

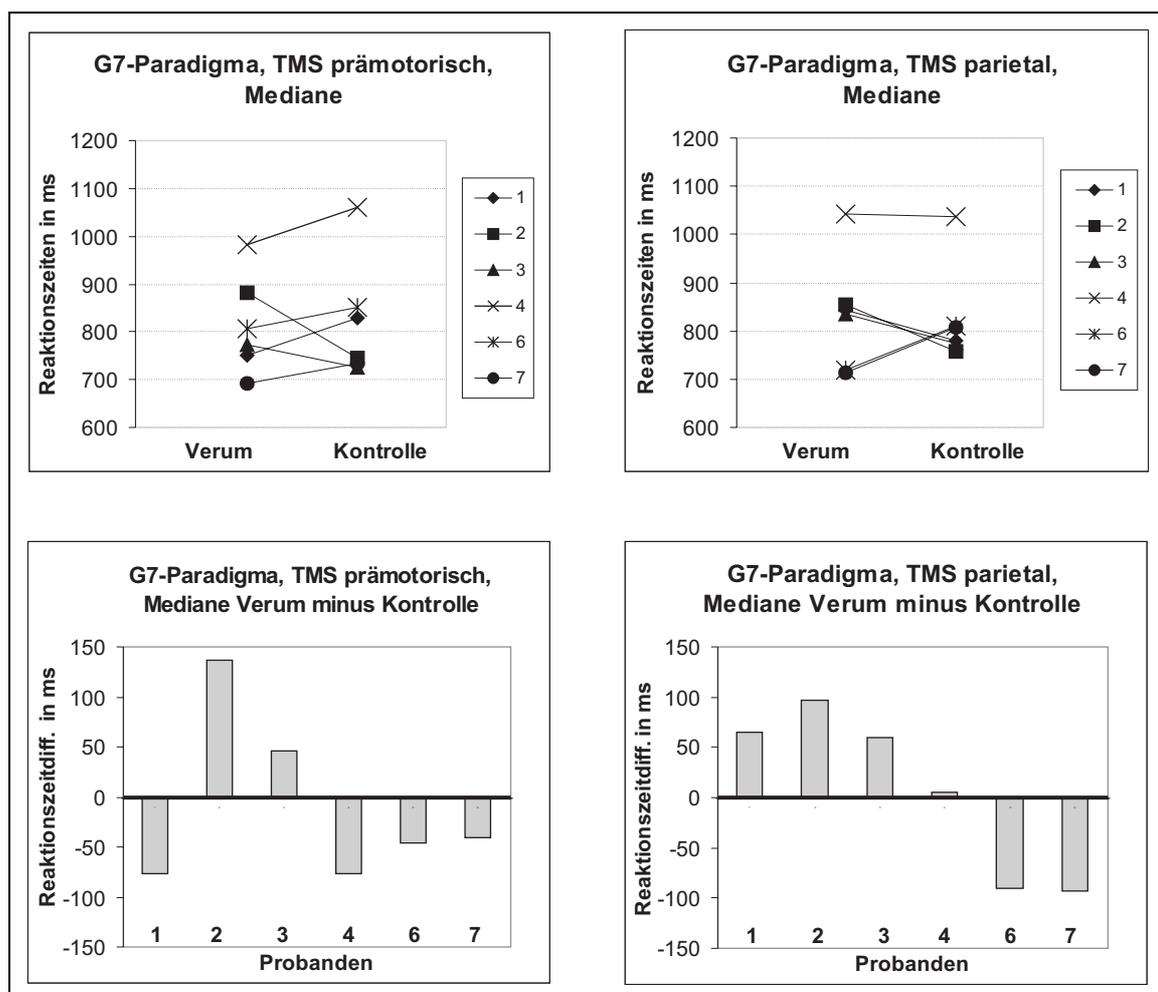


Abb. 20: G7-Paradigma: Mediane Reaktionszeiten und Reaktionszeitdifferenzen (-diff.) der Probanden 1, 2, 3, 4, 6 und 7 in Millisekunden (ms)

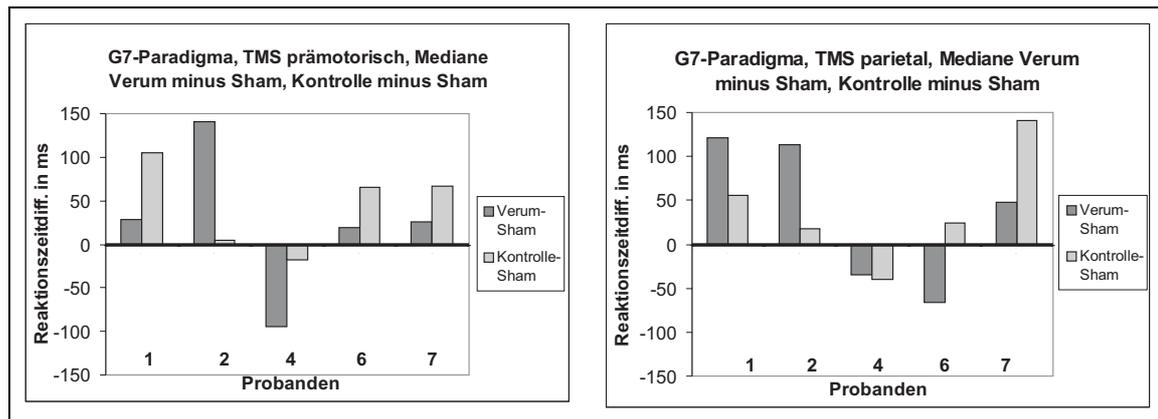


Abb. 21: G7-Paradigma: Reaktionszeitdifferenzen (-diff.) der Probanden 1, 2, 4, 6, und 7 in Millisekunden (ms)

Sowohl die Mediane als auch die Standardabweichungen der Reaktionszeiten der Probanden wurden varianzanalytisch mit einer MANOVA mit Messwiederholungen untersucht. Die MANOVA für die Standardabweichungen zeigte keine signifikanten Effekte in den Hauptfaktoren 'Stimulation', 'Stimulationsort' und 'Antwortmodus' jedoch für die Interaktion 'Stimulationsort' und 'Antwortmodus' ($F(1,5)=5,80$; $P=0,06$). Bei der Überprüfung dieses Effektes ergab sich kein sinnvoll interpretierbares Ergebnis. Die MANOVA für die Mediane zeigte als einziges signifikantes Ergebnis in den Hauptfaktoren einen Effekt für den Faktor 'Antwortmodus' ($F(1,5)=7,10$; $p=0,04$). In den Interaktionen zeigten sich keine Signifikanzen. Bei der näheren Analyse ergab sich, dass der Effekt für den Faktor 'Antwortmodus' auf einen signifikanten Unterschied ($t(5)=2,87$; $p=0,03$) zwischen den Reaktionszeiten bei positiven und negativen Antworten in der prämotorischen Verum-Stimulation zurückzuführen ist. Das heißt, die Reaktionszeiten bei positiven Antworten (im Mittel: 763 ms) waren signifikant schneller als die bei negativen Antworten (im Mittel: 841 ms). Dieser Effekt zeigte sich angedeutet auch in der prämotorischen Kontroll-Stimulation ($t(5)=1,93$; $p=0,11$) und in der parietalen Verum-Stimulation ($t(5)=1,79$; $p=0,13$), nicht jedoch in der Sham-Bedingung ($t(4)=0,60$; $p=0,58$).

Ein weiterer Vergleich der Kontroll- und Verum-Stimulationen mit der Sham-Stimulation zeigte, dass die Probanden im Mittel in der Sham-Bedingung (799 ms) etwas schneller waren als die entsprechenden Versuchspersonen bei frontaler (833 ms) oder parietaler

(837 ms) Stimulation. Die Abbildung 21 zeigt die Unterschiede zwischen Verum- und Sham- sowie Kontroll und Sham-Stimulation für die fünf Probanden ohne Proband 3, dessen Daten nicht aufgezeichnet wurden. Daraus ist erkennbar, dass unabhängig von Kontrolle oder Verum sowohl frontal als auch parietal die Sham-Bedingung häufiger schnellere Reaktionszeiten zeigte. Eine MANOVA mit Messwiederholungen für die Mediane ergab jedoch keine weiteren signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren 'Stimulation' und 'Antwortmodus' sowie deren Interaktion. Dasselbe galt auch für die Standardabweichungen.

3.2.4 Ergebnisse Fragebögen

Fragebögen: Frontale und temporo-parietale Stimulation (G6) Am ursprünglichen Experiment mit frontaler und temporoparietaler Stimulation im Wechsel nahmen sechs Versuchspersonen teil, die an vier Lokalisationen (frontal links und rechts, temporoparietal links und rechts) jeweils zweimal stimuliert wurden. Nach jeder dieser insgesamt acht Stimulationen beantwortete jeder Proband die vier Fragen nach Gewöhnung an die Stimulation, subjektiver Verschlechterung des Gedächtnisses, Intensität des Schmerzreizes und der akustischen Störung durch die Stimulation. Somit gingen bei sechs Probanden 48 Antworten auf jede Frage in die Auswertung ein. Dabei entfielen 24 Antworten auf die temporo-parietale und 24 auf die frontale Stimulation. Die Frage nach einer Verschlechterung des Gedächtnisses wurde in einem Fall nicht beantwortet, ansonsten wurden alle Fragebögen von allen Probanden komplett ausgefüllt abgegeben.

Die Frage, ob während der Stimulation ein Gewöhnungseffekt an die Versuchsbedingung eingetreten sei, wurde 39 mal, oder in 81,3% der Fälle mit 'ja' beantwortet. Dabei hatten die drei weiblichen Versuchsteilnehmer im Durchschnitt nur bei zwei Drittel (66,7%) der Stimulationen das Gefühl, sich daran zu gewöhnen, während die männlichen Versuchsteilnehmer dies fast immer (95,8% der Antworten) angaben. Ebenso gaben die Versuchsteilnehmer häufiger an, sich an die temporo-parietale (91,7%) als an die frontale (70,8%) Stimulation gewöhnt zu haben.

Auf die Frage, ob sie das Gefühl hätten, ihre Gedächtnisleistung sei durch die Stimu-

lation schlechter geworden, antworteten die Probanden in 66,0% der Fälle oder bei 31 der 48 mal gestellten Fragen mit 'ja'. Wiederum hatten die weiblichen Versuchsteilnehmer häufiger (87,0%) diesen Eindruck als die Männer (45,8%). Sowohl bei frontaler als auch bei parietaler Stimulation gaben die Versuchspersonen in etwa zwei Dritteln der Fälle (65,2% und 66,7%) an, ihr Gedächtnis sei subjektiv schlechter gewesen als bei der vorangegangenen Übung ohne Stimulation.

Der Grad der Beeinträchtigung wegen des durch die Stimulation verursachten Schmerzreizes, der auf einer Skala von 1 bis 10 (gar nicht bis sehr stark beeinträchtigend) anzugeben war, wurde im Durchschnitt mit 3,9 Punkten angegeben. Wiederum waren bei den drei weiblichen Probanden durchschnittlich etwas höhere Werte (4,5 Punkte) als bei den männlichen Probanden (3,3 Punkte) zu verzeichnen. Die frontalen Stimulationen (durchschnittlich 4,7 Punkte) wurden signifikant (Wilcoxon, $Z = 2,201$; $p = 0,028$) unangenehmer als die temporoparietalen Stimulationen (3,0 Punkte) empfunden. Dabei wurde die Stimulation auf der nach fMRT aktiven Seite sowohl frontal als auch parietal etwas unangenehmer empfunden als auf der Seite der Kontroll-Stimulation (frontal: 4,9 Punkte aktiv, 4,5 Punkte Kontrolle; parietal: 3,2 Punkte aktiv, 2,9 Punkte Kontrolle). Die Ergebnisse dieser Frage sind auch in Abbildung 22 dargestellt.

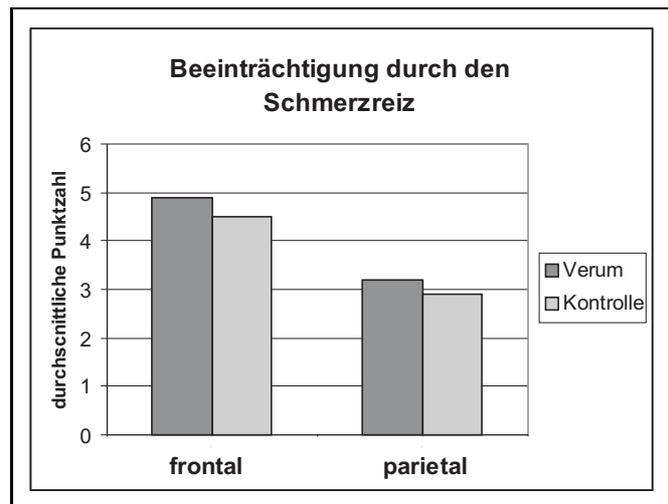


Abb. 22: Einschätzung der Störung durch den Schmerzreiz durch die Probanden bei frontaler und temporoparietaler Stimulation (G6); Punkte auf einer Skala von 1 (keine Störung) bis 10 (stärkstmögliche Störung)

Weniger störend als den Schmerzreiz empfanden die Versuchspersonen das durch die Magnetspule erzeugte Geräusch. Hier wurden für den Grad der Störung im Durchschnitt 2,5 von 10 Punkten vergeben. Auch hier vergaben die weiblichen Teilnehmer im Durchschnitt höhere Werte (3,1 Punkte) als die männlichen Probanden (2,0 Punkte).

Auch das Geräusch wurde bei frontaler Stimulation als unangenehmer (2,8 Punkte) als bei parietaler Stimulation (2,3 Punkte) empfunden.

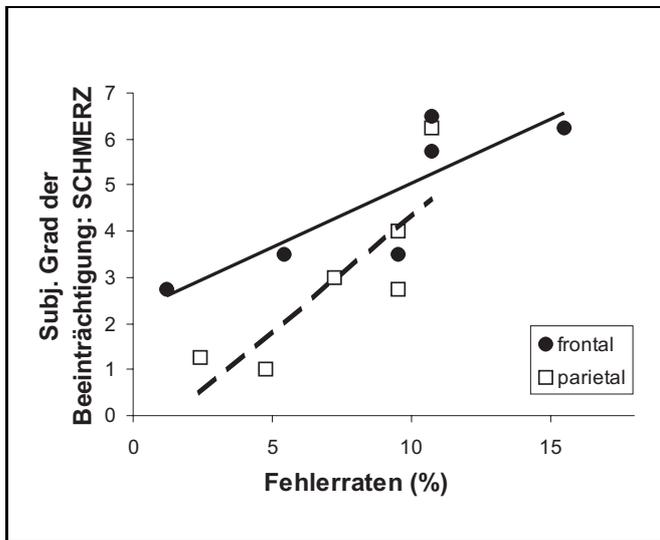


Abb. 23: Signifikante Korrelation zwischen Fehlerraten und subjektiver Beeinträchtigung durch Schmerzreiz sowohl in der temporo-parietalen (\diamond / - - -, $r=0,84$) als auch in der frontalen Versuchsbedingung (\bullet / —, $r=0,88$).

der frontalen (Spearman $r=0,88$; $p \leq 0,02$) als auch bei parietaler Stimulation ($r=0,84$; $p \leq 0,04$) war dieser Zusammenhang signifikant. Auch die Angaben für die Störung durch das Geräusch der Spule korrelierten für die frontale Bedingung (Spearman $r=0,84$; $p \leq 0,04$) mit den durchschnittlichen Fehlerraten der Probanden. Ein solcher Zusammenhang wurde nicht für die parietale Bedingung festgestellt (Spearman $r=0,46$; $p=0,35$).

Fragebögen: Parietale Stimulation (G6) In die Auswertung der streng parietalen Stimulation gehen acht Versuchspersonen ein, die an zwei Lokalisationen (parietal links und rechts) jeweils zweimal stimuliert wurden. Die Antworten von vier der Probanden gingen bereits ebenfalls in die im vorigen Abschnitt beschriebene Analyse ein. Zwei der Probanden wurden vorher bereits temporal stimuliert. Nach jeder der insgesamt vier Stimulationen beantwortete jeder Proband die vier Fragen nach Gewöhnung an die Stimulation, subjektiver Verschlechterung des Gedächtnisses, Intensität des Schmerzreizes und der akustischen Störung durch die Stimulation. Somit gingen bei acht Probanden

Abschließend wurde untersucht, ob Probanden, die die Stimulation als besonders unangenehm empfanden, schlechtere Leistungen bei der Aufgabenausführung zeigten, als Probanden, die sich durch die Stimulation unbeeinträchtigt fühlten. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen Fehlerraten der echten Fehler und dem durchschnittlichen Grad der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerzreiz festgestellt. Sowohl in

32 Antworten auf jede Frage in die Auswertung ein. Es wurden alle Fragebögen von allen Probanden komplett ausgefüllt abgegeben.

Die Frage, ob während der Stimulation ein Gewöhnungseffekt an die Versuchsbedingung eingetreten sei, wurde 26 mal, oder, ähnlich wie im Vorexperiment, in 81,3% der Fälle mit 'ja' beantwortet. Dabei hatten die drei weiblichen Versuchsteilnehmer im Durchschnitt nur bei zwei Drittel (58,3%) der Stimulationen das Gefühl, sich daran zu gewöhnen, während die männlichen Versuchsteilnehmer dies fast immer (95,0% der Antworten) angaben.

Auf die Frage, ob sie das Gefühl hätten, ihre Gedächtnisleistung sei durch die Stimulation schlechter geworden, antworteten die Probanden in 59,4% der Fälle oder bei 19 der 32 mal gestellten Fragen mit 'ja'. Wiederum hatten die weiblichen Versuchsteilnehmer häufiger (75,0%) diesen Eindruck als die Männer (50,0%).

Der Grad der Beeinträchtigung durch den durch die Stimulation verursachten Schmerzreiz wurde im Durchschnitt mit 3,3 Punkten angegeben. Wiederum waren bei den drei weiblichen Probanden die Werte (4,0 Punkte) durchschnittlich etwas höher als bei den männlichen Probanden (3,0 Punkte).

Weniger störend als den Schmerzreiz empfanden die Versuchspersonen wie bereits im Vorversuch das durch die Magnetspule erzeugte Geräusch. Hier wurden für den Grad der Störung im Durchschnitt 2,2 von 10 Punkten vergeben. Auch hier vergaben die weiblichen Teilnehmer im Durchschnitt höhere Werte (2,6 Punkte) als die männlichen Probanden (1,9 Punkte).

Auch für die rein parietale Bedingung wurde untersucht, ob Probanden, die die Stimulation als besonders unangenehm empfanden, schlechtere Leistungen bei der Aufgabenausführung zeigten, als Probanden, die sich durch die Stimulation unbeeinträchtigt fühlten. Dabei wurde kein Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen Fehlerraten der echten Fehler und dem durchschnittlichen Grad der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerzreiz festgestellt (Spearman $r=0,58$; $p \leq 0,13$). Ebenso verhielt es sich mit der Störung durch das Geräusch (Spearman $r=0,53$; $p \leq 0,18$).

Fragebögen: Prämotorische und parietale Stimulation (G7) Am Experiment mit dem G7-Paradigma mit prämotorischer und parietaler Stimulation im Wechsel nahmen sechs Versuchspersonen teil, die an vier Lokalisationen (frontal links und rechts, temporoparietal links und rechts) jeweils einmal stimuliert wurden. Nach jeder dieser insgesamt vier Stimulationen beantwortete jeder Proband die vier Fragen nach Gewöhnung an die Stimulation, subjektiver Verschlechterung des Gedächtnisses, Intensität des Schmerzreizes und der akustischen Störung durch die Stimulation. Somit gingen bei sechs Probanden 24 Antworten auf jede Frage in die Auswertung ein. Dabei entfallen 12 Antworten auf die temporo-parietale und 12 auf die frontale Stimulation. Alle Fragebögen wurden von allen Probanden komplett ausgefüllt abgegeben.

Die Frage, ob während der Stimulation ein Gewöhnungseffekt an die Versuchsbedingung eingetreten sei, wurde zehnmal, oder in 41,7% der Fälle mit 'ja' beantwortet. Im Vergleich dazu wurde in den Vorexperimenten die Frage in über 80% der Fälle mit 'ja' beantwortet. Die Beobachtung des geringen Gewöhnungseffektes lässt sich vor allem darauf zurückführen, dass die weiblichen Versuchsteilnehmer nur bei einer der bei ihnen durchgeführten 12 Stimulationen angaben, sich daran zu gewöhnen, während die drei männlichen Versuchsteilnehmer dies bei 9 der 12 Stimulationen angaben. Dagegen gab es keinen Unterschied in der Gewöhnung zwischen prämotorischer oder parietaler Stimulation.

Auf die Frage, ob sie das Gefühl hätten, ihre Gedächtnisleistung sei durch die Stimulation schlechter geworden, antworteten die Probanden in nur 41,7% der Fälle oder bei 10 der 24 mal gestellten Fragen mit 'ja'. Die weiblichen Versuchsteilnehmer hatten diesen Eindruck nach 6 der 12 Stimulationsdurchgänge, während die Männer dies nur vier Mal angaben. Wiederum unterschieden sich die prämotorische und parietale Stimulation nicht.

Der Grad der Beeinträchtigung durch den durch die Stimulation verursachten Schmerzreiz wurde im Durchschnitt mit 4,3 Punkten angegeben. Wiederum waren bei den drei weiblichen Probanden durchschnittlich etwas höhere Werte (4,8 Punkte) zu verzeichnen als bei den männlichen Probanden (3,8 Punkte). Die prämotorischen Stimulationen

wurden (Wilcoxon, $Z=2,022$; $p=0,043$) unangenehmer (durchschnittlich 5,3 Punkte) als die parietalen Stimulationen (3,3 Punkte) empfunden.

Weniger störend als den Schmerzreiz empfanden die Versuchspersonen das durch die Magnetspule erzeugte Geräusch. Hier wurden für den Grad der Beeinträchtigung im Durchschnitt 2,5 von 10 Punkten vergeben. Auch hier vergaben die weiblichen Teilnehmer im Durchschnitt höhere Werte (3,3 Punkte) als die männlichen Probanden (1,8 Punkte). Auch das Geräusch wurde bei frontaler Stimulation als unangenehmer (3,0 Punkte) als bei parietaler Stimulation (2,0 Punkte) empfunden.

Die Untersuchung, ob Probanden, die die Stimulation als besonders unangenehm empfanden, schlechtere Leistungen bei der Aufgabenausführung zeigten, als Probanden, die sich durch die Stimulation unbeeinträchtigt fühlten, ergab keinen Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen Fehlerraten der echten Fehler und dem durchschnittlichen Grad der subjektiven Beeinträchtigung durch den Schmerzreiz. Weder in der prämotorischen (Spearman $r=0,12$; $p\leq 0,83$) noch bei parietaler Stimulation ($r=0,07$; $p\leq 0,89$) war die Korrelation signifikant. Auch für die Störung durch das Geräusch der Spulenantladung wurde weder für die parietale (Spearman $r=0,06$; $p\leq 0,91$) noch für die prämotorische Stimulation (Spearman $r=0,40$; $p\leq 0,43$) ein signifikanter Zusammenhang gefunden.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Studie leistet einen Beitrag zur Erforschung des Arbeitsgedächtnisses mit funktioneller Bildgebung und neuronavigierter TMS und zeigt in der Kombination dieser Methoden einen neuen Ansatz zur Untersuchung kognitiver Funktionen. Es gelang, bildgebende Vorstudien in ihren Grundzügen zu replizieren, und mit Hilfe der ereigniskorrelierten Analyse-Methode Aktivierungen, die spezifisch für die Intervall-Phase einer Delayed-Response-Aufgabe sind, darzustellen. Die Hypothese einer möglichen Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch TMS über Hirnarealen, die mittels fMRT als relevant für Gedächtnisprozesse ermittelt wurden, konnte in der vorliegenden Studie teilweise bestätigt werden.

Im Folgenden sollen neben den Untersuchungsergebnissen im Hinblick auf die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses besonders auch die Möglichkeiten und Grenzen des Experiments und der Methodik dargestellt und diskutiert werden.

4.1 Diskussion der fMRT-Untersuchung

4.1.1 Methode der Bildauswertung

Mit der Wahl des Sternberg-Paradigmas zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wurde auf eine klassische Aufgabe zurückgegriffen, die diesen kognitiven Prozess erfordert und in Gang setzt. Es wird davon ausgegangen, dass sich das Gehirn weder zu irgend einem Zeitpunkt in völliger Ruhe noch ausschließlich mit einer Aufgabe, in diesem Fall dem Merken von Buchstaben, beschäftigt findet. Aus diesem Grund werden in der funktionellen Bildgebung in der Regel Differenzen zwischen zwei unterschiedlichen, klar definierten Zuständen gebildet. Diese Differenzbildung wurde von Posner [82]

eingeführt und wird üblicherweise verwendet. Sie beruht häufig auf der Annahme der „reinen Einfügung“ (Pure Insertion: [23, 37]), die besagt, dass das Hinzufügen eines bestimmten Verarbeitungsschrittes zu einer Aufgabe die anderen zur Aufgabenbewältigung nötigen Schritte unbeeinflusst lässt. Analog dazu wurde auch in der vorliegenden Auswertung davon ausgegangen, dass sich die G1- und die G6-Aufgabe einzig und allein durch den bei der G6-Aufgabe höheren Arbeitsgedächtnisaufwand unterscheiden. Demzufolge wurden gedächtnisrelevante Areale durch Subtraktion der Aktivität bei beiden Aufgaben ermittelt. Diese „parametrische Variation“ [100] kann als Weiterentwicklung der Differenzbildung zwischen einer aktiven und einer reinen Ruhebedingung gesehen werden. Die parametrische Variation ermöglicht eine große Vergleichbarkeit der beiden Bedingungen, hier der G1- und der G6-Aufgabe, hinsichtlich der Sinneswahrnehmung der Reize und Ausführung der Aufgaben. So ist zu erwarten, dass durch die Differenzbildung wenig sonstige Prozesse, die nichts mit dem zu untersuchenden Vorgang zu tun haben, abgebildet werden [100].

Unterstützung findet die Methode in einigen Vorarbeiten [100, 91, 92, 27], die auf diese Weise für das Arbeitsgedächtnis relevante Kortexareale herausgearbeitet haben. Insbesondere Smith [100] wies nach, dass gerade die für das Gedächtnis relevanten Areale mit wachsender Gedächtnismenge stärker aktiv sind, während ebenfalls an der Aufgabenausführung beteiligte Kortexareale wie zum Beispiel der primäre visuelle Kortex sich nicht in dieser Weise verhalten. Auch Cohen & al. [17] zeigten, dass Aktivierungen durch sensorische und motorische Prozesse, die nicht primär am Arbeitsgedächtnis beteiligt waren, keine Abhängigkeit von der Gedächtnismenge aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigten Aktivierungen von Hirnregionen, die in das aktive Aufrechterhalten der Gedächtnisspur involviert waren, eine ausgedehnte Steigerung der Aktivität in Abhängigkeit von der zu merkenden Gedächtnismenge.

Dennoch kann insbesondere für das vorliegende Experiment nicht ausgeschlossen werden, dass sich die G6 und die G1-Aufgabe in ihrer Ausführung auch durch andere Prozesse unterscheiden, die primär nichts mit dem Arbeitsgedächtnis an sich zu tun haben, aber durch die Methode der Subtraktion dennoch zur Darstellung kamen. So

war zum Beispiel der Vorgang des Lesens und Aufnehmens der Buchstaben bei der G6-Aufgabe zeitlich länger als bei der G1-Aufgabe und es wurden vermutlich mehr Augenbewegungen dabei gemacht. Auch gaben die Probanden an, dass sie bei den G1-Aufgaben deutlich unaufmerksamer und abgelenkter waren als bei Bearbeitung der schwierigeren Aufgabe. Denkbar ist somit auch, dass eine auf diese Weise herausgearbeitete Aktivierung als Stimulationsort verwendet wurde und aus diesem Grund bei einzelnen oder mehreren Probanden keine Effekte in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis gemessen wurden. Zudem sind möglicherweise für die Gedächtnisaufgabe essentiell notwendige Kortexareale vorhanden, die in gleicher Stärke für die G1 wie auch die G6-Aufgabe aktiv waren, und daher mit der verwendeten Methode nicht detektiert werden konnten.

4.1.2 Aktivierungsmuster

Die vorliegende Studie kann durch die beschriebene Methode der Differenzbildung zwischen großer und kleiner Gedächtnismenge nur Aussagen darüber liefern, ob eine bestimmte Hirnregion für große Gedächtnismengen aktiver als für kleine ist. Eine Zuordnung der gefundenen Aktivierungen zu bestimmten Prozessen ist auf dieser Grundlage nicht möglich. Anhand von Vorstudien, die bestimmten kognitiven Funktionen definierte Hirnregionen zugeordnet haben, können Umkehrschlüsse von einer aktiven Hirnregion auf deren Aufgabe nur in begrenztem Maße gezogen werden und bergen Fehlerquellen. Dennoch erscheint der Versuch einer funktionellen Zuordnung der gefundenen Aktivierungen zu den Grundprozessen des verbalen Arbeitsgedächtnisses im Hinblick auf das TMS-Experiment sinnvoll.

Zu diesen Grundprozessen zählen (vgl. zum Beispiel [48, 100]) das Kodieren (encoding) der visuellen Information in einen phonologischen Kode, dessen Speicherung (storage) und Aufrechterhaltung (maintainance) durch aktives Wiederholen (rehearsal) sowie Kontroll- und Steuerprozesse (executive control) auf der Grundlage des Modells von Baddeley [6]. Zudem spielen gerichtete Aufmerksamkeit und grundsätzlich die Verar-

beitung verbalen Materials eine Rolle. So wurde erwartet, in der vorliegenden Studie Korrelate dieser Prozesse in Form funktioneller Aktivierungen zu finden. Grundsätzlich wurde mit Hilfe der verwendeten Auswertemethode das Aktivierungsmuster früherer fMRT-Studien des Arbeitsgedächtnisses, das besonders präfrontale, prämotorische und parietale Kortexareale umfasst, in vergleichbarer Weise ermittelt. Eine aktuelle Übersicht dieser Studien ist bei Cabeza und Nyberg [14] veröffentlicht. Im Detail zeigten sich jedoch Abweichungen und auch Widersprüche zu früheren Ergebnissen.

Frontale Aktivität Speziell die Aktivierungen des frontalen (FC) und insbesondere des präfrontalen Kortex (PFC) und deren Bedeutung waren in jüngster Zeit Gegenstand der Diskussion in verschiedenen fMRT- und PET-Studien zum Arbeitsgedächtnis. Einige der geäußerten Thesen werden nun dargestellt und auf ihre Relevanz für das vorliegende Experiment geprüft.

Für die Diskussion ist eine Einteilung des präfrontalen Kortex in einen dorsolateralen (BA 9/46, DLPFC) und einen ventrolateralen präfrontalen Kortex (BA 44/45/47, VL-PFC) sowie eine weitere Abgrenzung des anterioren frontalen Kortex (BA 8/10, AFC) sinnvoll (vgl. auch [30]). Als ebenfalls im frontalen Kortex gelegenes Areal ist zudem die prämotorische Area 6 zu nennen. Von Interesse für die vorliegende Studie ist in diesem Zusammenhang sowohl die mögliche funktionelle Bedeutung der stimulierten frontalen Aktivierungen als auch ihre Notwendigkeit für die gestellte Aufgabe.

Frühere Studien, die Sternberg-Aufgaben mit verbalem Material verwendeten, zum Beispiel Awh & al. [2] und Paulesu & al. [75], berichten von Aktivität in nur zwei frontalen Regionen, nämlich dem dorsalen und ventralen prämotorischen Kortex sowie der Area 44 linksseitig. Zusammen mit dem linksseitigen parietalen Kortex bilden diese Regionen ein Netzwerk, das auch in anderen Studien, die vor allem das Aufrechterhalten von Information untersuchten [100, 48], gefunden wurde. Eine Replikationsstudie mit dem Sternberg-Paradigma mit PET [94] der Studie von Paulesu [75] berichtet zusätzlich über Aktivität im Bereich der Insula beidseitig. Diese Aktivierungen fanden sich in der vorliegenden Studie in den Haupteffekten wieder.

In den genannten Vorstudien wurde der linke ventrolaterale frontale Kortex (BA 44/45) als Ort der subvokalen Auffrischung (rehearsal) und somit Aufrechterhaltung des Gedächtnisinhaltes identifiziert. Da in dieser Kortexregion das Broca'sche Sprachareal liegt, erscheint diese Interpretation im Sinne einer hier stattfindenden internen Vokalisation nachvollziehbar. Da das vorliegende Experiment in dieser Hinsicht eine Replikation der früheren Studien mit dem Sternberg-Test darstellt, kann diese Aufgabe auch für die hier gefundene Aktivität im Bereich des linken Operkulums (BA 44) angenommen werden.

Für die eher dorsal, im Bereich der Area 6 gelegene Aktivität, wurden vergleichbare Aufgaben im Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung von Gedächtnisinhalten in Betracht gezogen [48]. Dafür spricht auch der Fall des Patienten TO [103], der bei einer prämotorischen Läsion eine spezifische Verschlechterung des Auffrischungsprozesses, nicht jedoch der Speicherung von Gedächtnisinhalten aufwies. Eine solche Interpretation ist gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vereinbar. Post-hoc-Befragungen der Versuchspersonen ergaben entsprechend, dass sie alle als Gedächtnisstrategie die interne Vokalisation der zu merkenden Buchstaben gewählt hatten. Da diese für 6 Buchstaben wesentlich ausgeprägter ausfällt als für nur einen Buchstaben, ist wegen der Methode der Differenzbildung bei allen Probanden Aktivität, die diesen Vorgang repräsentiert, zu erwarten. Da nicht alle Probanden Aktivität im Bereich der Area 44, jedoch sehr konsistent in Area 6 zeigten, erscheint die Zuordnung von Auffrischungsmechanismen zum prämotorischen Kortex auch aus diesem Grund plausibel. Allerdings wurde in früheren Studien Aktivität im Bereich der Area 6 nicht spezifisch bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben gefunden, wie dies im Gegensatz dazu für die Area 44 der Fall ist. Der prämotorische Kortex zeigt im Gegenteil offenbar wenig Material- oder Aufgaben-Spezifität [14], so dass für diese Region auch grundlegendere Prozesse im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis in Betracht gezogen werden müssen.

Im Vergleich mit den früheren Sternbergexperimenten fiel im vorliegenden Experiment die zusätzliche Aktivierung des dorsolateralen und anterioren präfrontalen Kortex auf,

da die bereits zitierten Experimente [2, 75] hier keine vergleichbaren Aktivierungsmuster lieferten. In dieser Richtung zeigt auch eine Übersichtsstudie von D'Esposito & al. [24], dass nur ein geringer Anteil von Studien, die Aufrechterhaltungsaufgaben verwendeten, Aktivität im DLPFC nachwies. Andererseits konnte in Studien [92, 25], die speziell den DLPFC untersuchten, auch bei Aufrechterhaltungsaufgaben ein Effekt in Abhängigkeit von der Größe der Gedächtnismenge, wie er in der vorliegenden Studie vorhanden war, festgestellt werden.

Die Interpretationsmöglichkeiten für diese Diskrepanz sind ebenso vielfältig wie die möglichen Erklärungen für die DLPFC-Aktivität allgemein und speziell im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben. An dieser Stelle sollen von diesen nur einige wenige genannt werden. Ganz allgemein werden dem präfrontalen Kortex im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben meist exekutive Funktionen zugeordnet [30]. Wichtige konkrete Theorien dazu stammen aus der Forschung mit Primaten, die dem ventrolateralen und dorsolateralen PFC unterschiedliche Aufgaben entweder abhängig von der Informations- oder der Verarbeitungsart zuschreiben. So wird zum einen [43, 45] postuliert, der ventrale PFC sei mehr für die Aufrechterhaltung von Objektinformation zuständig, während der dorsale PFC Daten über die räumliche Lage speichere. Andere Studien [80] sprechen dafür, dass der ventrale PFC für die Aufrechterhaltung von Information zuständig ist, während im dorsalen PFC komplexere Prozesse im Zusammenhang mit Überwachung und Planung der durchgeführten Aufgabe ablaufen. Aufgrund des gewählten Designs bietet die vorliegende Auswertung jedoch keine Anhaltspunkte für die Favorisierung einer der genannten Theorien.

Bedeutsamer für die vorliegende Studie besonders im Hinblick auf das TMS-Experiment ist die eher grundsätzliche Frage, ob der DLPFC an einer Aufrechterhaltungsaufgabe, unabhängig von seiner konkreten Funktion, überhaupt essentiell beteiligt ist. Studien über Patienten mit fokalen Läsionen des PFC, die Delayed-Response-Aufgaben bearbeiteten, scheinen dagegen zu sprechen [26]. Diesem zufolge weist der laterale PFC offenbar keine notwendige Beteiligung an einfachen Speicherprozessen auf. In diese Richtung gehen auch die Ergebnisse von Studien zu der Frage, ob der dorsolaterale

Kortex eher für Aufrechterhaltung oder Manipulation von Information zuständig ist. So scheinen Studien, die die Manipulation von Gedächtnisinhalten zum Beispiel nach dem N-back-Paradigma erfordern, im Gegensatz zu den genannten Studien mit dem Sternberg-Paradigma, das eher nur Aufrechterhaltung verlangt, den DLPFC sehr zuverlässig aktiv zu finden (zum Beispiel [70, 13]). In diesem Sinne wiesen D'Esposito & al. [25] nach, dass die betreffenden Kortexregionen deutlich stärker bei einer Manipulationsaufgabe als bei einer Aufrechterhaltungsaufgabe aktiv waren und folgerten eine geringere Bedeutung des DLPFC für Aufrechterhaltungs- als für Manipulationsprozesse. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einem weiteren Experiment [27] mit einer Sternberg-ähnlichen Aufgabe nachweisen, dass Prozesse, die im DLPFC ablaufen, von nicht-mnemonischer Natur sind. Das heißt, sie spielen eine große Rolle in der Ausführung exekutiver Kontrolle, sind aber nicht für Aufrechterhaltung oder Speicherung, also die Grundprozesse des Gedächtnisses zuständig. Die Rekrutierung solcher Kontrollprozesse ist für schwierige Aufgaben, die zum Beispiel Manipulation oder das Behalten großer Gedächtnismengen erfordern, in höherem Maß zu erwarten [92], als für leichtere. Effekte abhängig von der Gedächtnismenge im DLPFC können demzufolge rein auf nicht-mnemonische Prozesse, die zur korrekten Aufgabenausführung beitragen, zurückgeführt werden. Eine solche Funktion kommt auch für die vorliegende Studie in Frage.

Für die Tatsache, dass im DLPFC dennoch Aktivierungsmuster gefunden werden, die zu längerdauernden Aufrechterhaltungsprozessen besser passen als zu punktuellen Kontrollaufgaben, bieten Cohen & al. [18] eine mögliche Interpretation: Bei der aufrechterhaltenen Information muss es sich nicht notwendigerweise um Gedächtnisinhalte handeln. Es wird vorgeschlagen [18], dass der DLPFC zur exekutiven Kontrolle von Prozessen beiträgt, indem Ziel- oder Kontextvorstellungen bzw. die Abfolge der Stimuli aktiv aufrechterhalten werden oder dass er nur unter bestimmten Bedingungen wie Anwesenheit von ablenkender Information [15] an der Aufrechterhaltung beteiligt ist. Dies bietet eine mögliche Erklärung auch für die in der vorliegenden Studie gefundene Intervall-Aktivität. Diese Annahme wird durch tierexperimentelle Studien [39, 44] unterstützt, die besagen, dass der DLPFC in Delayed-response-Aufgaben, wo sequentielle Abläufe

und Ablenkungsstimuli vorkommen, im Intervall aktiv bleibt. Möglich ist auch, dass der DLPFC ständig Kontrollsignale an weiter posteriore Areale, die die Aufrechterhaltung an sich betreiben, schickt und daher genauso Signal abgibt, wie Regionen, die direkt für das Aufrechterhalten der Information an sich zuständig sind [18].

Angesichts der geschilderten Theorien erscheint somit eine grobe Einordnung, aber keine klare Deutung der Rolle des DLPFC für das vorliegende Experiment möglich. Die Tatsache, dass in Haupt- und Intervall-Effekt verschiedene Lokalisationen der Aktivierungsmaxima gefunden wurden, spricht dafür, dass unterschiedliche Funktionen oder ähnliche Funktionen in verschiedenem Ausmaß wahrgenommen wurden. Die sehr variablen Aktivierungen des DLPFC der einzelnen Versuchspersonen können auf individuell unterschiedliche Strategien oder Gewichtungen der ablaufenden Prozesse hindeuten. Eine solche Variabilität ist eher für Kontrollprozesse als zum Beispiel für eine Speicherfunktion denkbar. Auch die angesprochenen früheren Experimente sprechen dafür, dass der DLPFC nicht in Aufrechterhaltung von Gedächtnisinhalten oder sonstige aufgabenspezifischen Prozesse eingebunden ist. Besonders für die Intervall-Periode scheint die Interpretation der Aktivität als Aufrechterhaltung von Ziel- oder Kontextvorstellungen, die Cohen [17] vorschlägt, plausibel. Noch weiter gefasst und ebenfalls passend erscheint die These von Fuster [41], dass der DLPFC der Vermittlung von Zusammenhängen über die Zeit hinweg dient. Eine Zuordnung zu spezifischeren Prozessen, wie Vorstudien dies zur Manipulation von Gedächtnisinhalten oder der Unterdrückung irrelevanter Information getan haben, erscheint aufgrund des experimentellen Designs nicht möglich, aber auch für die gestellte Fragestellung nicht nötig.

In ähnlicher Weise wie für den DLPFC erscheint auch der Rückschluss auf die Funktion des anterioren PFC im Rahmen der verwendeten Aufgabenstellung schwierig. Mit dem anterioren frontalen Kortex werden häufig komplexe Planungsaufgaben assoziiert, oder Aufgaben, die aus zwei verschiedenen Komponenten bestehen, die gleichzeitig ablaufen (Dual-Tasks)(zur Übersicht vgl. [30]). Ob solche Prozesse für das vorliegende Experiment eine Rolle gespielt haben, lässt sich daraus nicht zuverlässig ableiten, jedoch kann angenommen werden, dass anterior frontale Regionen für andere Prozesse

zuständig sind als dorsolaterale. Somit stellt die Tatsache, dass einige Versuchspersonen sehr starke frontopolare Aktivität zeigten, während andere gar keine aufwiesen, möglicherweise einen weiteren Hinweis darauf dar, dass verschiedene Gedächtnisstrategien im Spiel waren.

Parietale Aktivität Etwas weniger komplex als für den frontalen Kortex stellen sich die Interpretationsmöglichkeiten für die gefundenen parietalen Aktivierungen dar.

Nach Baddeleys Modell besteht die phonologische Schleife aus einem Speicher, in dem die Information für kurze Zeit gehalten wird und aus einem Wiederholungs-Prozess (rehearsal), durch den die Inhalte des Speichers aufgefrischt und so über eine gewisse Zeit im Gedächtnis behalten werden. Während für den Wiederholungsprozess die genannten prämotorischen und inferior frontalen Areale in Frage kommen, wird für den Speicher der parietale Kortex, speziell Area 40/7, im Falle von verbalem Material linksseitig, diskutiert [2, 100, 75, 94]. Diese Theorie wird gestützt durch Läsionsstudien, zum Beispiel zu den Patienten JB [105], LA [103] und KF [97], die eine Verschlechterung des verbalen Arbeitsgedächtnisses und speziell der Speicherkomponente zeigten. Die Patienten wiesen alle Läsionen im Bereich des linken temporoparietalen Kortex auf. Damit stimmen einige bildgebende Studien überein [75, 94], während andere [2, 100] einen weiter superior gelegenen Ort, an der Grenze zum Lobus parietalis superior, vorschlagen. Somit sind für den phonologischen Speicher zwei Orte in der Diskussion (vgl. auch [10]), die beide auch in der vorliegenden Studie gefunden wurden. Der inferior, nahe der Fissura Sylvii bzw. dem Gyrus supramarginalis gelegene Ort in Übereinstimmung mit den Läsionsstudien, wurde nur in der Einzelauswertung und nur bei vier der Probanden gefunden, während die Gruppenauswertung sowohl in Haupt- als auch Intervall-Effekt ausschließlich weiter superior Aktivität im Bereich des Sulcus intraparietalis (Sip) zeigte. Auch wenn diese Lokalisation weniger gut mit Läsionsstudien übereinstimmt, so wird sie doch konsistenter in Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis gefunden, als der inferiore Ort [10].

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie nur die Aktivität im Sulcus intraparietalis

in den Gruppenauswertungen zur Darstellung kam, fügt sich gut in dieses Bild ein. Dies lässt die Überlegung zu, dass eher hier als im Bereich der Fissura Sylvii bei einem Großteil der Versuchspersonen eine gewisse Aktivität vorhanden war, wenn auch in der Einzelauswertung nur bei fünf Probanden über der gewählten Schwelle. Da ein Ort, der als phonologischer Speicher fungieren soll, bei allen Probanden aktiv gewesen sein sollte, spricht auch dies für die superiore Lokalisation. Zudem erfüllt dieser Ort in der vorliegenden Studie die Forderung von Jonides [58], dass eine Kortexregion, die für die Speicherfunktion in Frage kommen soll, in der Intervallperiode aktiv sein muss.

In einer anderen Hinsicht jedoch ist die Identifikation des Sulcus intraparietalis als Ort des phonologischen Speichers kritisch: die Lokalisation weist keine Spezifität für diese Funktion auf, sondern wird, allerdings bilateral, auch in Studien zur visuellen Aufmerksamkeit und der visuell-räumlichen Orientierung gefunden [20, 21]. Prozesse der visuellen Aufmerksamkeit und Orientierung können auch durch die verwendete Sternberg-Aufgabe in Gang gesetzt worden sein, so dass nicht auszuschließen ist, dass die Aktivität im Sip darauf zurückzuführen ist. Im Besonderen wurde zum Beispiel von Corbetta & al. [21] Aktivität im Sip beobachtet, bevor an einer erwarteten Lokalisation ein visueller Zielreiz präsentiert wurde. Andererseits identifizierte eine Studie zum verbalen Arbeitsgedächtnis [89] Aktivität im Zusammenhang mit der Auswahl des Zielreizes im posterioren parietalen Kortex, nahe dem Sulcus parieto-occipitalis, während im Sip zu einer Speicherfunktion passende, über das Merkintervall ausgedehnte Aktivität beobachtet wurde. Auch in der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe des Kontrastes „geteiltes Intervall“ in der Gruppenauswertung speziell für diese posterior parietal liegenden Gebiete ein Signalanstieg zum Ende des Merkintervals hin festgestellt. Ein vergleichbarer Signalanstieg zeigte sich für die Aktivierung im Sulcus intraparietalis nicht. Dies spricht dafür, dass eher im posterioren Lps und weniger im Sip Aufmerksamkeitsprozesse im Zusammenhang mit dem Zielreiz ablaufen. Hinzu kommt die Tatsache, dass Studien zur visuellen Aufmerksamkeit oder Objekt-Erkennung [81] in der Regel bilaterale Sip-Aktivität berichten, so dass die gefundene Lateralisierung eine diesbezügliche Funktion nicht unterstützt.

Übrige Aktivierungen Wenn auch im Hinblick auf das Gesamtexperiment besonders die funktionelle Einbindung der bereits diskutierten Aktivitäten im parietalen und frontalen Kortex, die im TMS-Experiment stimuliert wurden, von Interesse ist, so soll doch abschließend noch kurz auf die ansonsten gefundenen Aktivierungen eingegangen werden.

Bereits häufig in vergleichbaren Vorstudien festgestellt wurde die Aktivität des anterioren Gyrus Cinguli (BA 32) [48, 62, 70, 17]. Dieser Hirnstruktur wird eine Rolle beim Einsatz der gerichteten Aufmerksamkeit bzw. der Fehlerüberwachung zugeschrieben und sie ist sensitiv für Steigerungen in der Aufgabenschwierigkeit [76, 9].

Die Aktivierung der Area 22 des Temporallappens linksseitig, wie sie in der vorliegenden Studie sowohl im Haupteffekt als auch bei fünf der neun Probanden in der Einzelauswertung gefunden wurde, wurde häufig zum Beispiel in Studien, die Sprache und den Abruf aus dem semantischen Gedächtnis (Übersicht, vgl. [14]) untersuchen, beschrieben. Sie fand sich aber auch in Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis [48, 94]. Somit zeigte sich diese Aktivierung möglicherweise aufgrund der sprachlichen Komponente der gestellten Aufgabe.

Bemerkenswert ist schließlich noch die Aktivierung der Area 37 bzw. des Gyrus temporalis inferior links. Sie fand sich jeweils bei Anwendung des Kontrastes „Intervall“, sowohl in den Gesamtauswertungen als auch bei sechs der Versuchspersonen in der Einzelauswertung, so dass die Vermutung nahe liegt, dass dieses Kortexareal eine Bedeutung für die Bewältigung der gestellten Aufgabe hatte. In Studien zum Arbeitsgedächtnis fand sich die Area 37 bislang vor allem, wenn Aufgaben mit Objekten als zu memorierende Items verwendet [14, 98] wurden. In diesem Zusammenhang wurde dieses Kortexareal mit einer Speicherfunktion für Objektinformation [101, 30] in Verbindung gebracht.

Die Aktivierung der Area 37 bei der verwendeten verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe stellt möglicherweise eine Bestätigung der These dar, dass die Versuchspersonen die Buchstaben im fMRT- und G6-Paradigma nicht nur phonologisch sondern auch visuell kodiert haben. Eine ähnliche Interpretation findet sich zum Beispiel auch bei Salmon & al. [94]. Es ist denkbar, dass eine solche doppelte Kodierung möglicherweise für die

geringe Beeinflussbarkeit durch die TMS verantwortlich war.

4.1.3 Intervall-Aktivität

Während der Intervall-Phase erfordern DMS-Aufgaben den Einsatz des Arbeitsgedächtnisses unbeeinflusst durch gleichzeitige visuelle Stimuli oder motorische Aktivität. Daher lassen sich Arbeitsgedächtnisprozesse und speziell der Vorgang der Aufrechterhaltung von Information besonders gut im Intervall einer DMS-Aufgabe untersuchen. Während eine Vielzahl von bildgebenden Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis allgemein zu finden ist, ist die derjenigen, die speziell die Intervall-Phase einer verbalen DMS-Aufgabe untersucht haben, überschaubar [84, 25, 92, 60] (und andere), nicht zuletzt daher, weil erst die ereigniskorrelierte Auswertung im Gegensatz zu Block-Designs die Untersuchung spezieller Phasen eines Experiments erlaubt [108] hat.

Im vorliegenden Experiment wurde für die Intervall-Phase ein ausgedehntes, linksbetontes Netzwerk von frontalen, parietalen und temporalen Kortexarealen ermittelt. Dieses Netzwerk zeigte sich übereinstimmend sowohl in der SS9-Auswertung mit relativ starkem räumlichen Glätten als auch in der SS6-Auswertung mit kleinerem Glättungsfaktor. Während auch Studien mit Primaten ([40], Übersicht) den beschriebenen Kortexregionen eine Bedeutung für die Intervallphase zuordneten, deckt sich dieses Ergebnis nicht unbedingt mit den Ergebnissen anderer bildgebender Studien, die speziell die Intervallphase einer DMS-Aufgabe untersucht haben. So konnte in einigen Studien mit ebenfalls verbalen DMS-Aufgaben, die wie die vorliegende Studie mit parametrischer Variation der Gedächtnismenge arbeiteten, keine Aktivität im präfrontalen Kortex im Intervall [91, 83], sondern nur in der Enkodierungs-Phase gefunden werden [91]. Zwei dieser Studien [91, 83] wiesen jedoch im parietalen Kortex Aktivität im Intervall nach. Aufgrund dieser Diskrepanz wurde insbesondere für die Stimulationsorte untersucht, ob das jeweils gemessene Signal wirklich der Intervallphase zuzuordnen war, oder eher anderen Aufgabenteilen, insbesondere der Stimulusphase. Speziell bei Intervall-Phasen, die nur wenig länger als 4 sek sind, besteht die Gefahr, dass das vermeintlich gemessene

Signal aufgrund der Trägheit der HRF lediglich Restaktivität aus der vorangegangenen Stimulusphase darstellt [91]. Dies konnte jedoch für die Mehrzahl der Stimulationsorte, einschließlich der präfrontal gelegenen mit Hilfe des Kontrastes 'geteiltes Intervall' weitgehend ausgeschlossen werden. Ebenso wenig deuteten die Signalverläufe an den Stimulationsorten darauf hin, dass es sich bei der im Intervall gefundenen Aktivität, bei einer geschätzten Verzögerung des Beginnes der hämodynamischen Antwort von etwa 2-6 sek [61], nicht oder im Fall der prämotorischen Aktivität nicht nur um Restaktivität aus der Stimulusphase handelt. Nicht in allen Fällen war allerdings auszuschließen, dass ein Teil der Aktivität aus der Antwort-Phase stammt. Zusammen mit der Tatsache, dass das in der vorliegenden Studie vorgefundene Aktivierungsmuster für das Intervall in anderen Studien auch Unterstützung [25] findet, deutet dies darauf hin, dass insbesondere an den Stimulationsorten die in der Intervall-Phase gefundene Aktivität reliabel war. Die auch in den Vorstudien gefundene parietale, sowie die prämotorische Intervall-Aktivität passen gut zur Interpretation dieser Kortexareale als Orte des verbalen Speichers bzw. der Aufrechterhaltung durch subvokales Wiederholen, da diese Funktionen während des Intervalls bedeutsam sind. Die Interpretationsmöglichkeiten der präfrontalen Aktivität dagegen bleiben, wie für den Haupteffekt bereits diskutiert, auch für das Intervall vielfältig. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen lediglich, dass präfrontal im Intervall für diese Phase spezifische Aktivität zu finden war. Die Tatsache, dass nicht alle früheren Studien hier Aktivität finden konnten, kann wiederum darauf hindeuten, dass der präfrontale Kortex bei einfachen Aufrechterhaltungsaufgaben im Intervall fakultativ beteiligt sein kann, aber keine absolut notwendigen Funktionen erfüllt.

4.1.4 Intersubjekt-Unterschiede

Bei der Diskussion der Ergebnisse des fMRT-Experiments wurde bereits mehrfach angesprochen, dass die verschiedenen Aktivierungen jeweils nicht bei allen Probanden und zudem in unterschiedlicher Ausprägung auftraten. Auch wenn in der vorliegenden Studie keine mögliche Erklärung für die festgestellten Unterschiede ermittelt wurde, sollen

doch an dieser Stelle einige Ansätze aus anderen Studien zur Interpretation solcher Ergebnisse genannt werden.

Bereits 1994 stellten Friedman und Goldman-Rakic [36] bei einem Arbeitsgedächtnisexperiment mit Affen, denen radioaktiv markierte Glukose injiziert wurde, spezifische Unterschiede im Glukoseverbrauch der Versuchstiere in gedächtnisrelevanten Hirnarealen fest. Dabei korrelierte der parietale Glukoseverbrauch mit der Richtigkeit der Aufgabenausführung, das heißt, Tiere mit besseren Leistungen hatten einen höheren Glukoseverbrauch parietal. Zudem war der präfrontale Glukoseverbrauch umso höher je schwieriger die Aufgabe, unabhängig von der Aufgabenausführung.

Im Gegensatz dazu stellten Rypma und D'Esposito [92] in ihrer fMRT-Studie fest, dass der DLPFC gerade dann eine größere Rolle beim Informationsabruf spielte und aktiver war, je langsamer die Versuchsperson die Aufgabe ausführte, also je schlechter der Proband war.

Auch für den parietalen Kortex stellten Honey & al. [54] in einer fMRT-Studie nicht mit dem Tierexperiment übereinstimmende Ergebnisse und Erklärungen für die unterschiedliche Intensität der Aktivierungen der Einzelprobanden vor: Honey & al. zeigten, dass gerade solche Probanden, die langsamer, nicht aber besonders richtig antworteten, den parietalen Kortex stärker aktivierten.

Somit stellen also die Abhängigkeit von der Richtigkeit und Schnelligkeit der Aufgabenausführung Möglichkeiten zur Interpretation von Intersubjekt-Unterschieden bei den fMRT-Aktivierungen dar. Abhängigkeiten in dieser Weise konnten für die vorliegende Studie allerdings nicht festgestellt werden. Daher liegt es näher, zum Beispiel anzunehmen, dass einige Probanden zusätzlich nonverbale Strategien angewandt haben oder dass die Versuchspersonen Aufgabenteile, wie die interne Vokalisation der Buchstaben mit unterschiedlicher Intensität ausführten.

4.2 Diskussion der TMS-Untersuchung

Mit dem fMRT-Experiment als Vorstudie für die TMS-Untersuchung wurde das Ziel erreicht, für Einzelprobanden das jeweilige Aktivierungsmuster bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe darzustellen und zu spezifizieren. Somit wurde die Grundlage geschaffen, sowohl um die neuronavigierte TMS bei kognitiven Funktionen als neuartige Methode generell zu erproben, als auch um in der konkreten Anwendung den Einfluss der TMS auf das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen.

Die Koppelung von individueller Bildgebung und TMS ist besonders deshalb bedeutsam, da die Anwendung der TMS fokal auf bestimmte Kortexareale begrenzt ist. Es bedarf vorab gestellter Hypothesen, betreffend die räumliche Lokalisation, aber auch den groben zeitlichen Ablauf zu testender kognitiver Vorgänge [104]. In dieser Hinsicht kann die fMRT den entscheidenden Beitrag liefern und erlaubt, besonders wenn individuelle Ergebnisse verwendet werden, eine größere Genauigkeit als bisher angewandte Methoden. Dann kann der Einsatz der TMS Aussagen über die Störbarkeit und damit auch die notwendige Beteiligung einer Gehirnregion zu einem definierten Zeitpunkt einer Gedächtnisaufgabe liefern.

Im folgenden soll nun zunächst das Ergebnis der TMS-Untersuchung in den Zusammenhang bisheriger Studien zum Arbeitsgedächtnis gestellt werden. Daraufhin werden einige der möglichen Einfluss- und Störfaktoren diskutiert, und Besonderheiten der verwendeten Methode dargestellt.

4.2.1 Einfluss der TMS auf das Arbeitsgedächtnis

Ein Einfluss der TMS auf das Arbeitsgedächtnis, der sich, wie in der Hypothese formuliert, in Form einer unterschiedlichen Beeinflussung der Reaktionszeiten oder Fehlerraten der Kontroll- und Verum-Bedingung zeigen sollte, konnte in der vorliegenden Studie nur teilweise gezeigt werden.

In keiner der durchgeführten Untersuchungen zeigten sich signifikante Unterschiede in

den Reaktionszeiten. Eine Tendenz zu langsameren Reaktionszeiten bei Verum als bei Kontroll-Stimulation konnte jedoch in der parietalen G6-Stimulationsbedingung festgestellt werden, so dass besonders hier ein möglicher Einfluss anzunehmen und noch weiterhin zu untersuchen ist.

In den Fehlerraten war ein signifikanter Unterschied gemäß der Hypothese in der prämotorischen Stimulationsbedingung zu verzeichnen. Das heißt, in dieser Bedingung wurden bei der Verum-Stimulation mehr Fehler als in der Kontroll-Stimulation gemacht. Dass sich dieser Unterschied in keiner der übrigen Stimulationsbedingungen bestätigte, bzw. in der parietalen Stimulation bei Durchführung des G6-Paradigmas sogar eine Tendenz zur Umkehrung zeigte, kann bedeuten, dass die Hypothese nur bei Stimulation prämotorischer Aktivitäten zutrifft. Allerdings bleibt bei der Beurteilung der Effekte der vorliegenden Studie die geringe Fallzahl stets zu beachten.

Die These der möglichen Gedächtnismodulation durch TMS stützen die Ergebnisse einiger Vorstudien, die Einflüsse der TMS auf Gedächtnisfunktionen nachgewiesen haben. Eine der ersten Studien auf diesem Gebiet wurde von Grafman & al. [46, 47] durchgeführt. Dabei wurde fünf Probanden eine Sequenz von 12 Wörtern präsentiert, die memoriert und später wiedergegeben werden mussten. Jedes Wort wurde für 500 ms präsentiert. Danach folgte ein Intervall von 1500 ms vor der Präsentation des nächsten Wortes. Die Stimulation erfolgte in verschiedenen Durchgängen zu den Zeitpunkten 0 ms, 250 ms, 500 ms oder 1000 ms nach Beginn des Intervalls bei einer Intensität von 120 % der Motorschwelle und einer Frequenz von 20 Hz. Die Stimulationsdauer betrug 500 ms oder 5 Pulse. Stimuliert wurde beidseits über dem DLPFC, parietal, temporal und temporo-occipital, wobei die Spulenposition nach dem 10-20-System der EEG-Messung ermittelt wurde und demzufolge an den Punkten O1, O2, P3, P4, T5, T6, F7 und F8 stimuliert wurde. In dieser Studie wurde eine Verschlechterung des Abrufs der Wortlisten bei bilateral präfrontaler und linksseitig bei temporaler Stimulation 0 ms und 250 ms nach Wortpräsentation im Vergleich zu den Durchgängen ohne TMS gezeigt. Allerdings spielte durch die Wahl des Paradigmas bei diesem Experiment sicherlich nicht nur das Arbeitsgedächtnis, sondern aufgrund der gewählten Gedächtnisinhalte in Form

von Worten auch das semantische Gedächtnis eine Rolle, im Gegensatz zur vorliegenden Studie.

In einer weiteren Studie stellten Gerloff & al. [42] Verhaltensaufgaben, bei denen überlebte Finger-tapping-Aufgaben unterschiedlicher Komplexität auf einem elektrischen Piano durchgeführt werden mussten. Eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses wurde hier spezifisch für besonders komplexe Aufgaben bei Stimulation der supplementär motorischen Areale festgestellt und mit einer Interferenz mit der Planung künftiger komplexer motorischer Sequenzen in Verbindung gebracht.

Gedächtnisvorgänge im weiteren Sinn wurden auch anhand des Lernens und Ausführens von Blicksakkaden [12, 68] im Rahmen von Delayed-Response-Aufgaben untersucht. Hier wurden Interferenzen mit der Sakkadenausführung bei Stimulation des DLPFC in der Intervall-Phase und bei posterior parietaler Stimulation unmittelbar nach der Enkodierungsphase festgestellt.

Während die genannten Studien sich sowohl hinsichtlich der Aufgabenstellungen als auch der untersuchten Subprozesse des Gedächtnisses teilweise recht deutlich von der vorliegenden unterscheiden, ist besonders eine Untersuchung von Pascual-Leone und Hallet [73] methodisch gut vergleichbar. Hier wurde, wie in der vorliegenden Studie, im Intervall einer visuellen DMS-Aufgabe, allerdings mit nonverbalen Gedächtnisinhalten, repetitiv stimuliert und eine Interferenz bei Stimulation des DLPFC beobachtet. Konkret wurde den zehn Probanden für 200 ms ein Stimulus gezeigt, der aus vier Feldern bestand, von denen eines farbig, die anderen leer gezeigt wurden. Nach einem Merkindervall von 5 sek mußten die Probanden auf einen Zielreiz hin durch Tastendruck signalisieren, welches der Felder farbig gezeigt worden war. Die Stimulation erfolgte mit einer Frequenz von 5 Hz bei 110 % der Motorschwelle über das gesamte Intervall hinweg. Stimuliert wurde über dem rechten und dem linken DLPFC, definiert als ein Ort 5 cm anterior des Ortes der maximalen Motorantwort und über dem rechten und linken Motorkortex. Beobachtet wurde eine Erhöhung der Fehlerraten bei Stimulation des DLPFC beidseits gegenüber den Durchgängen ohne Stimulation, nicht jedoch bei Stimulation des Motorkortex.

Eine Interferenz bei Stimulation des DLPFC wurde auch in einer Studie von Mottaghy & al. [66] berichtet, die eine 2-back-Aufgabe mit Buchstaben als Gedächtnisinhalt verwendeten, sowie in einer Veröffentlichung von Mull und Seyal [67], die ein 3-Back-Paradigma zur Untersuchung wählten. In der Studie von Mull und Seyal wurden neun Probanden mit einer Intensität von 115 % im Intervall zwischen der konsekutiv ablaufenden Präsentation von insgesamt 33 Buchstaben stimuliert. Alle 2 Sekunden wurde dabei ein Buchstabe für 30 ms gezeigt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurde nur ein Einzelimpuls abgegeben. Für die Auswahl des Stimulationsortes linksseitig wurden vier Probedurchgänge mit Stimulation über vier genau definierten Orten im Bereich von F7 (10-20-Elektroden-System) durchgeführt. Als Stimulationsort wurde dann für jeden Probanden einzeln der Ort gewählt, wo im Probedurchgang die meisten Fehler auftraten. Als Kontrolle wurde der homologe Ort rechts gewählt, ohne den Ort der meisten Fehler hier zu ermitteln. Im Vergleich zu den Durchgängen ohne Stimulation stellten Mull und Seyal in ihrer Untersuchung eine Erhöhung der Fehlerraten bei linksseitiger Stimulation fest. Die Fehlerraten bei Stimulation rechts unterschieden sich nicht signifikant von den Durchgängen ohne TMS.

Ebenfalls erst vor kurzem veröffentlicht wurde eine Studie von Kessels & al. [59], in der für eine räumliche DMS-Aufgabe eine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisprozesses bei Stimulation über dem parietalen Kortex (P3 und P4 nach 10-20-System) in der Intervall-Phase beschrieben ist. In dieser Studie wurden acht Probanden während der ersten 200 ms eines 1000 ms dauernden Intervalls einer Gedächtnisaufgabe stimuliert. Die Aufgabe bestand darin, Lokalisationen von zuvor gezeigten Punkten wiederzuerkennen. Auch Kessels & al. setzten repetitive Stimuli ein, mit einer Frequenz von 25 Hz bei einer Intensität von 115 % der Motorschwelle. Festgestellt wurden signifikant höhere Reaktionszeiten bei rechtsparietaler Stimulation im Gegensatz zur linken Seite. Keine Unterschiede ergaben sich im Vergleich zur den Durchgängen ohne TMS oder in den Fehlerraten.

Abschließend soll noch erwähnt werden, dass im Gegensatz dazu in den ersten Untersuchungen zu Gedächtnisleistungen und TMS, die darauf abzielten, Beeinträchtigungen

des Gedächtnisses als Nebenwirkung der TMS zu erkennen, keine Einflüsse festgestellt wurden [106]. Ebenso konnten auch Hufnagel & al. [55] in den ersten Untersuchungen zu TMS und Arbeitsgedächtnis keinen Einfluss der Stimulation über dem temporoparietalen Kortex auf die Aufgabenausübung nachweisen.

4.2.2 Art der Interferenz durch die Stimulation

Während neuere fMRT-Studien im Zusammenhang mit der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses in der Regel dessen Komponenten untersuchen und die beteiligten Subprozesse zu lokalisieren versuchen, wird in TMS-Studien von Arbeitsgedächtnis an sich gesprochen. Angesichts der Resultate funktioneller Bildgebung erscheint es jedoch sowohl bei der Versuchsplanung als auch der Diskussion von Ergebnissen sinnvoll, Überlegungen darüber anzustellen, welche Kortexregion für welchen Teilprozess verantwortlich sein kann, um so die volle mögliche Aussagekraft von TMS-Untersuchungen auszuschöpfen. Insbesondere für den präfrontalen Kortex wird eine Vielzahl von Funktionen wie der Wechsel von Aufmerksamkeit, Inhibition von vorschnellen Antwortimpulsen, proaktive Interferenz, Koordination von verschiedenen Aufgabenteilen, oder Manipulation von Gedächtnisinhalten sowie deren Aufrechterhaltung bei besonders großen Gedächtnismengen [83] diskutiert. Wie bereits angesprochen, sind diese Prozesse, aus der Sicht der Bildgebung [25] möglicherweise nicht essentiell notwendig für eine DMS-Aufgabe, die reine Aufrechterhaltungsprozesse erfordert, sondern eher bei Aufgaben wie dem N-Back-Paradigma verstärkt aktiv. In diesen Zusammenhang lassen sich sowohl die Ergebnisse der Studien von Mottaghy & al. [66] und Mull und Seyal [67], die ein N-Back-Paradigma verwendeten, als auch die der vorliegenden Studie gut einordnen; die Störung im Fall der erstgenannten Studien wie auch die nicht gelungene Interferenz der vorliegenden Untersuchung bei Stimulation des DLPFC bestätigen diese Überlegung. Auch die Untersuchung von Grafman [47] fügt sich in diesen Kontext ein. Bei dem verwendeten Paradigma war durch die sukzessive Präsentation der Worte die Koordination zweier Prozesse, also eine spezifische Kontrollfunktion, nötig, um sowohl neue Worte zu lernen,

als auch bereits gelernte on-line zu halten. Jedoch besteht bei diesem Experiment aus der Sicht der Autoren aufgrund des Designs auch die Möglichkeit, dass die Interferenz bei Stimulation des DLPFC auf eine Störung des Abrufs der Worte aus dem Langzeitgedächtnis zurückgeht [47] und somit Arbeitsgedächtnisprozesse hier grundsätzlich unbeeinflusst geblieben sind.

Die Bedeutung des prämotorischen Kortex als Ort des subvokalen Auffrischungsprozesses im Rahmen von verbalen Arbeitsgedächtnisabläufen wurde bereits im fMRT-Teil dieser Arbeit genannt. Bestätigungen dieser Funktion durch TMS-Experimente finden sich jedoch bislang nicht. Dennoch scheint die in der vorliegenden Studie beobachtete Steigerung der Fehlerraten bei Stimulation über dem aktiven prämotorischen Areal in der Intervallphase, wo Auffrischung und Aufrechterhaltung stattfinden, die aus der Bildgebung gewonnene These zu bestätigen und spricht für eine essentielle Einbindung des prämotorischen Kortex im Intervall einer Merkaufgabe.

Im Hinblick auf die parietale Stimulation und den in der vorliegenden Studie festgestellten möglichen Einfluss auf die Gedächtnisleistung, ist wie auch schon für den frontalen Kortex nicht zweifelsfrei auszumachen, welche Vorgänge bei der konkret durchgeführten Aufgabe eine Rolle gespielt haben. In Frage kommen sowohl der spezifische Prozess der Speicherung von Gedächtnisinhalten, oder aber unspezifische Vorgänge im Zusammenhang mit visueller Aufmerksamkeit. Effekte von TMS über parietalen Regionen können somit auf Interferenzen mit beiden Prozessen und nicht spezifisch mit dem Gedächtnis zurückgehen. Dieser Einwand gilt insbesondere für die TMS-Studien mit gedächtnisgeleiteten Sakkaden [12, 68], da bildgebende Experimente mit Blicksakkaden den in diesen Studien stimulierten parietalen Regionen vor allem eine Funktion im Rahmen der räumlichen Aufmerksamkeit zuschreiben [20], und nicht unbedingt gedächtnisspezifische Aufgaben.

Analog ist es denkbar, dass in Studien, bei denen in der Präsentationsphase einer DMS-Aufgabe stimuliert wurde (zum Beispiel [46]), die beobachtete Interferenz auf eine Störung der Wahrnehmung des Gedächtnisinhaltes, aber nicht eines gedächtnisspezifischen Prozesses zurückzuführen ist. Die Tatsache, dass bei Stimulation in der

Intervall-Phase sichergestellt ist, dass weder mit motorischen noch sensorischen Erfordernissen interferiert werden kann, stellte daher bei der Planung der vorliegenden Studie ein wichtiges Argument für die Wahl des Stimulationszeitpunktes in dieser Aufgabenphase dar.

4.2.3 Kontroll-Bedingung und Sham-Stimulation

Die TMS gilt, zum Beispiel im Vergleich zu ihrer Vorläufermethode, der transkraniellen elektrischen Reizung des Kortex durch Anlegen eines Stroms an die Kopfoberfläche [63], als eine den Probanden verhältnismäßig wenig beeinträchtigende Methode. Dennoch gibt es einige bedeutsame Störeffekte, die zu kontrollieren sind. Zu nennen ist zunächst das durch die Entladung des Stimulators entstehende Klick-Geräusch, das auch durch Ohrstöpsel nicht vollständig abgeschirmt werden kann. Zum anderen erzeugt die Stimulation eine deutlich spürbare bis unangenehme Empfindung am Stimulationsort durch die Induktion von Stromfluss in Hautnerven unter der Spule. Je nach Lokalisation werden auch Muskelkontraktionen der Schädelmuskeln durch Stimulation von motorischen Nerven oder der Muskeln selbst ausgelöst. Dieser Effekt ist besonders gering ausgeprägt für scheidelnaher Lokalisationen, wo wenig Muskeln ansetzen, während insbesondere präfrontal oder okzipital Muskelkontraktionen kaum vermeidbar sind und meist als störend, wenn nicht schmerzhaft empfunden werden. Hinzu kommen bei lateraler Stimulation Reizungen von Ästen des Nervus trigeminus oder facialis bzw. bei präfrontaler Stimulation des Nervus supraorbitalis, was ein Zucken des Augenlids hervorruft. Zudem wird durch die Stimulation über praktisch jedem Areal ein Lidschlussreflex ausgelöst, wenn dieser auch nicht immer mit einer sichtbaren Lidbewegung einhergeht [57].

Diese sensorischen Reize können in mehr oder weniger großem Ausmaß mit der Ausführung kognitiver Prozesse interferieren, so dass eines der wichtigsten Prinzipien bei der Planung eines TMS-Experiments sein muss, diese Phänomene zu kontrollieren. Nur so kann sichergestellt werden, dass vermeintliche Interferenzen mit kognitiven Prozessen in Form von erhöhten Fehlerraten oder verlangsamten Reaktionszeiten wirklich durch

Einflüsse der TMS auf die Hirnfunktion und nicht durch die Störeffekte der Stimulation entstanden sind.

Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Experiment sowohl eine Kontrollstimulation auf der gemäß fMRT nicht-aktiven Gegenseite des Kortex durchgeführt, als auch eine sogenannte Sham-Stimulation über dem Scheitel, um so die Störphänomene möglichst optimal beobachten zu können. Die Kontrollstimulation auf der Gegenseite bietet hierbei den Vorteil, dass die beiden wichtigsten Störfaktoren im Gegensatz zur Stimulation über dem Scheitel, das Geräusch und der Schmerzreiz, zugleich kontrolliert werden können, da anzunehmen ist, dass sie beidseits gleich wahrgenommen werden. Als Einschränkung der Methode ist lediglich denkbar, dass Reihenfolge- und Gewöhnungs-Effekte auftreten, in dem Sinn, dass beispielsweise eine zuerst durchgeführte Verum-Stimulation unangenehmer empfunden wird, als die folgende Kontroll-Stimulation, da dann schon eine Gewöhnung an den sensorischen Reiz eingetreten ist. Um diese Effekte zu berücksichtigen, wurde eine Probestimulation über den Stimulationsorten vor Aufgabenbeginn durchgeführt, um schon bei der ersten Lokalisation eine gewisse Gewöhnung zu erzielen. Zudem erfolgte auch für alle Probanden eine Pseudo-Randomisierung der Abfolge der Stimulationsbedingungen, so dass die verschiedenen Lokalisationen alle gleich häufig eine bestimmte Position in der Reihenfolge einnahmen. Aus den nach jeder Stimulation ausgefüllten Fragebögen ging außerdem hervor, dass auch subjektiv Verum- und Kontroll-Stimulation in den meisten Stimulationsbedingungen ähnlich unangenehm empfunden wurden. Dies unterstreicht die Eignung der Stimulation der Gegenseite als Kontrollbedingung.

Insbesondere für die recht schmerzhafte frontale Stimulation zeigte sich bei genauerer Untersuchung eine Korrelation zwischen den durchschnittlichen Fehlerraten und den subjektiven Werten für die Beeinträchtigung durch den Schmerzreiz. Daher liegt die Annahme nahe, dass die bei Stimulation des DLPFC gemessenen Effekte zum Teil ein Artefakt der Störung durch die Stimulation darstellen. Eine Kontrolle des subjektiven Erlebens der Versuchspersonen erscheint aus diesem Grund auch für spätere Untersuchungen sinnvoll. Dies gilt insbesondere für frontale Stimulationsorte, wo die Stimulati-

on unangenehmer empfunden wurde als parietal, bzw. die Störung durch Muskelzucken, die viel beeinträchtiger eingestuft wurde, als die durch das Geräusch.

Gerade da Störeffekte in dieser Form auftreten können, erscheint die Stimulation der Gegenseite als Kontrolle, wie sie auch in anderen Studien [59] angewandt wurde, sinnvoll. Dies gilt besonders im Gegensatz zu Kontrollbedingungen ohne Stimulation [46, 73], in Form einer Sham-Stimulation oder in Form von Stimulation über der Mittellinie [66], wie sie in einigen TMS-Experimenten verwendet wurden. Im Fall der genannten Experimente wurden jeweils Effekte im Vergleich zur Stimulation des DLPFC festgestellt, einer Lokalisation, wo die Beeinträchtigung subjektiv sehr hoch ist und ein Einfluss auf Reaktionszeiten und Fehlerraten allein durch die Störeffekte entstehen kann. Ebenso wenig plausibel erscheint es, bei unilateral gegenüber einer Sham-Stimulation festgestellten Effekten jedoch nicht signifikanten Effekten gegenüber Sham auf der Gegenseite, von einer Kontrolle der Stimulationsartefakte oder lateralisierten Effekten zu sprechen, wie dies zum Beispiel in einer Studie von Jahanshahi und Dirnberger [56] getan wird. Es ist rechnerisch möglich, dass auf zwei Seiten sehr ähnliche Effekte gegenüber Sham nur auf einer Seite signifikant sind und auf der Gegenseite die Signifikanzschwelle nicht erreichen.

Gegenüber der Sham-Stimulation, bei der die Versuchspersonen nur dem Geräusch der Spule, nicht aber dem Schmerzreiz ausgesetzt waren, wurde auch in der vorliegenden Studie in der frontalen Stimulationsbedingung eine signifikante Erhöhung der Fehlerraten beobachtet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Pascual-Leone & al. [73]. Bei Pascual-Leone & al. wurde, wie auch in der vorliegenden Studie, kein Unterschied von Sham bzw. dem Durchgang ohne Stimulation gegenüber TMS in den Reaktionszeiten festgestellt. Beide Studien zeigten aber für beide Seiten signifikant höhere Fehlerraten in den stimulierten Durchgängen. Dabei kann jedoch keine sichere Aussage darüber gemacht werden, ob diese Erhöhung der Fehlerraten durch die Erhöhung der Störfaktoren in Form von Schmerzreiz und Geräusch oder durch wirkliche Interferenz auf kortikaler Ebene zustande kam. Die These für einen Effekt rein aufgrund der Stimulationsnebenwirkungen stützt auch die Tatsache, dass die Probanden besonders

für die frontale Stimulation eine hohe subjektive Beeinträchtigung durch den Schmerzreiz, zum Beispiel im Vergleich zur parietalen Stimulation angaben. Zudem lässt auch der festgestellte Zusammenhang zwischen subjektiver Störung durch den Schmerzreiz und den zugehörigen Fehlerraten an einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss der Nebenwirkungen der Stimulation denken. Überlegungen in diese Richtung führten im vorliegenden Experiment dazu, dass im zweiten Experimentteil prämotorische, weniger schmerzempfindliche, anstelle von frontalen Arealen stimuliert wurden.

Obwohl unter den genannten Gesichtspunkten die Kontrolle durch die Stimulation der Gegenseite im Vergleich zu einer Scheinstimulation vorteilhaft erscheint, hat sie auch einige negative Aspekte. Zum einen ist die Wahl einer solchen Kontrollbedingung nur möglich, wenn die relevante kortikale Aktivität unilateral lokalisiert ist. Insbesondere für den DLPFC ließ sich dies in der vorliegenden Studie nicht bei allen Probanden zweifelsfrei feststellen. Wenn auch die spiegelbildliche Lokalisation des Stimulationsortes selbst nie überschwellige Aktivität aufwies, so war doch bei einigen der Versuchspersonen bezogen auf das gesamte präfrontale Gehirn bilaterale Aktivität vorhanden. So ist es möglich, dass trotz eher linksbetonter Aktivität ein gleichsinniger Stimulationseffekt beidseits eintrat. Ein solcher Effekt kann aber durch die gewählte Art der Kontrollbedingung nicht aufgedeckt werden.

Nicht geklärt ist zudem, ob bei parietaler Stimulation nahe des motorischen Kortex bei linksseitiger Stimulation die Reaktionsbewegung der rechten Hand beeinflusst werden kann. Da nur mit der rechten Hand Antworten abgegeben werden mussten, könnte so der Eindruck einer Lateralisierung einer höheren Hirnfunktion entstanden sein. Im vorliegenden Experiment erscheint ein solcher Effekt jedoch aufgrund der Lage der Stimulationsorte, der Verwendung einer fokussierten Doppelpule und des Stimulationsendes bevor Beginn der Antwort-Phase sehr unwahrscheinlich.

Eine Alternative zur Verwendung von Kontrolllokalisationen kann die Anwendung eines Kontrollaufgaben-Experiments sein. Dabei wird gezeigt, dass die Stimulation über einer bestimmten Lokalisation nur mit der experimentellen Aufgabe, die die zu prüfende kognitive Leistung erfordert, interferiert, nicht aber mit einer Kontrollaufgabe. Mit ei-

nem solchen Versuchsaufbau wurde zum Beispiel von Flitman & al. [31] gezeigt, dass links-frontale Stimulation die Genauigkeit einer Bild-Wort Verifikation beeinträchtigte, während eine Rahmen-Verifikation unbeeinflusst blieb. Konkret wurden die Versuchspersonen gebeten, zu bestätigen, ob ein auf einem Bild gezeigtes Objekt zum Bildtitel passte oder nicht und als Kontrollaufgabe, ob um Bild und Titel ein rechteckiger Rahmen zu sehen war oder nicht. Allerdings sollte die Kontrollaufgabe idealerweise den gleichen Schwierigkeitsgrad wie die Verumaufgabe aufweisen, was im genannten Beispiel nicht unbedingt der Fall war.

4.2.4 Weitere Störfaktoren

Neben den bereits angesprochenen Aspekten, die die Relevanz der stimulierten Regionen für die auszuführende Aufgabe, sowie die Wahl der Kontroll-Bedingung betrafen, sollen noch einige weitere experimentelle Faktoren diskutiert werden, die Einfluss auf die Durchführung und das Ergebnis des TMS-Experiments hatten. Insbesondere die Sensitivität des Paradigmas, die Eigenschaften des Magnetfeldes, die Phase der Stimulation sowie allgemein Stimulationsparameter wie Intensität, Frequenz, Dauer und Spulenorientierung sind hier zu nennen.

Stimulationsparameter Bei der Wahl der Stimulationsparameter spielen gegenläufige Prinzipien eine Rolle: Zum einen soll größtmögliche Sicherheit (Kriterien bei Wassermann [106]) und nur geringe Beeinträchtigung für die Versuchspersonen erreicht werden, zum anderen soll die Stimulation effektiv sein. Die Motorschwelle bietet einen ungefähren Anhaltspunkt, ab welcher Intensität der Kortex des betreffenden Probanden gereizt wird. Allerdings kann damit mit ausreichender Sicherheit nur eine Aussage über den motorischen Kortex gemacht werden. So ist es durchaus vorstellbar, dass auch bei der in der vorliegenden Studie verwendeten Intensität von 110% der Motorschwelle zwar der Motorkortex erreicht wurde, die Intensität aber nicht ausreichte, um Nervenzellen am vorgesehenen Stimulationsort zu reizen. Gründe dafür können unter-

schiedliche Dicke und Beschaffenheit des Schädels oder ein größerer Abstand zwischen Kortex und Schädeloberfläche sein, aber auch eine generell höhere Reizschwelle an anderen Kortexpartien. So verwendeten andere TMS-Studien zu kognitiven Leistungen teilweise auch höhere Intensitäten von bis zu 120% der Motorschwelle [46]. Jedoch wird auch in Studien, die ebenfalls nur mit Intensitäten von 110% [73, 66] oder sogar nur 100% [56] der Motorschwellen arbeiteten, von Effekten unter anderem bei präfrontaler Stimulation berichtet.

Ob eine Reizung des Kortex durch die Stimulation erfolgen kann, hängt jedoch nicht nur von der gewählten Intensität, sondern auch von der Ausrichtung der Spule ab. Aus physikalischen Gründen werden durch die Stimulation Ströme besonders gut in parallel zur Hirnoberfläche und parallel zur Richtung des Magnetfeldes verlaufende Neuronen induziert [88]. Im Fall des Motorkortex gilt dies bei entsprechender Spulenausrichtung zum Beispiel vor allem für die parallel zur Richtung der Gyri verlaufenden Interneurone. Unterschiedliche Spulen- und damit Magnetfeld-Orientierungen können Axone oder Dendriten unterschiedlich stark reizen. Dass die Richtung des Stromes, den die TMS induziert, einen Einfluss auch auf kognitive Funktionen hat, wurde in einer Studie von Hill & al. [52] gezeigt. In der vorliegenden Studie wurde deshalb darauf geachtet, die Spule bei allen Probanden im gleichen Winkel tangential über dem Stimulationsort zu platzieren. Da jedoch keinesfalls bei allen Versuchspersonen zum Beispiel der gleiche Teilbereich eines Gyri stimuliert wurde, ist davon auszugehen, dass bei einigen Versuchspersonen ein großer Anteil der Neuronen unter der Spule gereizt wurde, während bei anderen nur wenige Neuronen parallel zur magnetischen Feldrichtung und damit optimal ausgerichtet waren. Eine Kontrolle dieses Störfaktors ist schwer praktikabel, sollte aber nicht gänzlich außer acht gelassen werden.

Im Hinblick auf die Stimulationsfrequenz lässt sich weniger leicht als bei der Intensität eine Aussage darüber machen, welche Wirkung eine Erhöhung auf Hirnfunktionen zeigt. Belegt ist lediglich, dass eine Frequenzerhöhung auch die Krampfneigung und damit Erregbarkeit und Erregungsausbreitung erhöht [106]. Die Parameter im vorliegenden Experiment waren dabei mit einer Intensität von 110% und einer Stimulationsdauer

von mehreren Sekunden bei einer Frequenz von 15 Hz bereits eher im oberen Bereich im Hinblick auf die Sicherheit der Methode eingestellt. Die verwendete Frequenz war so gewählt, dass ein Effekt von der Gehirnfunktion beeinträchtigender Natur zu erwarten war [64].

Im Hinblick auf die Dauer der Stimulation war der vorliegende Versuch bei der Planung vor allem durch die Aufheizung der Spule limitiert. Die Stimulationsdauer von 21 mal 3 sek Stimulation innerhalb eines Blocks stellte einen Kompromiss dar. Eine Stimulation beispielsweise über die ganze Länge des Merkindervalls wäre nicht möglich gewesen.

Stimulationsphase Die zeitliche Begrenzung der Stimulationsdauer wirkte sich im vorliegenden Experiment auch auf die Wahl des zu stimulierenden Aufgabenabschnitts, der Stimulationsphase also, aus. Da nicht über die gesamte Länge des Merkindervalls stimuliert werden konnte, wurde eine Hälfte, nämlich die zweite, gewählt. Hier lag ein Unterschied zu bisherigen TMS-Studien mit DMS-Aufgaben, wo Effekte bei Stimulation zu Beginn des Intervalls [59, 46] oder über das ganze Intervall hinweg [73] festgestellt wurden. Die zweite Hälfte des Merkindervalls als Stimulationsphase bot gegenüber den Vorstudien den Vorteil, dass davon ausgegangen werden konnte, dass die hier beeinflussten Prozesse vor allem mit der im Intervall stattfindenden Aufrechterhaltung der Gedächtnisspur im Zusammenhang standen und Enkodierungsprozesse keine Rolle mehr spielten. Somit sollte eine genauere Zuordnung der Funktionalität des Stimulationsortes ermöglicht werden. Jedoch waren die mit Hilfe der funktionellen Bildgebung ermittelten Kortexregionen möglicherweise vor allem für die erste Intervallhälfte bedeutsam. Mit Hilfe des Kontrastes 'geteiltes Intervall' konnte zwar gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Stimulationsorte in der zweiten Intervallhälfte mehr Aktivität als in der ersten aufwiesen, doch ist es auch vorstellbar, dass die Aktivität nur zu Beginn essentiell und damit gut störbar war.

Auf einen anderen Aspekt weisen psychologische Experimente aus den 50er Jahren hin [79]: dabei wurde festgestellt, dass, je länger ein Wiederholen (rehearsal) von im Arbeitsgedächtnis zu behaltenden Inhalten fort dauert, diese umso resistenter gegenüber

Interferenzen werden. In der vorliegenden Studie kann eine Konsolidierung der Gedächtnisinhalte in dieser Form während der ersten Intervall-Hälfte stattgefunden haben, so dass eine Interferenz während der gewählten Phase nur erschwert möglich war.

Sensitivität des Paradigmas Neben den Stimulationsparametern beeinflusst auch die Sensitivität der gestellten Aufgabe entscheidend die Möglichkeit, Interferenzen aufzuzeigen. Das ursprüngliche Sternberg-Experiment [99] schenkte der absoluten Veränderung der Fehlerraten oder Reaktionszeiten im Gegensatz zur vorliegenden Studie wenig Beachtung. Das Augenmerk war vielmehr auf die Steilheit des Anstiegs der Reaktionszeiten bei parametrischer Variation der Gedächtnismenge gerichtet. Dabei lässt sich mit steigender Anzahl der zu memorierenden Items eine Erhöhung der Reaktionszeiten vermerken. Bis zu einer Itemzahl von 6 oder 7 liegen die Reaktionszeiten gewöhnlich annäherungsweise auf einer Geraden mit einer bestimmten Anstiegssteilheit. Ein experimentelles Design, das zur Bestimmung dieses Anstiegs geeignet ist, kann möglicherweise Effekte aufdecken, die dem bisherigen Design verschlossen geblieben sind.

Eine andere Möglichkeit stellt eine Sensibilisierung des Paradigmas im Hinblick auf die Subkomponenten des Gedächtnisprozesses dar. In der Diskussion der MR-Ergebnisse wurde angesprochen, dass die einzelnen Aktivierungen verschiedenen Einzelprozessen im Rahmen der Durchführung einer Gedächtnisaufgabe zugeordnet werden können. Daher kann eine Störung des spezifischen Prozesses unter Umständen nur mit einem darauf abgestimmten Paradigma detektiert werden. Ein Beispiel dafür stellt das von D'Esposito & al. [25] für eine fMRT-Studie verwendete Experiment dar. Dabei wurde eine Aufgabe, die die Manipulation von Gedächtnisinhalten erforderte mit einer gleichartigen Kontrollaufgabe, die keine Manipulation verlangte, verglichen. Ein solches Design erlaubt die Untersuchung des Subprozesses 'Manipulation' während das in der vorliegenden Studie verwendete Paradigma nur die Untersuchung der Effizienz des gesamten Prozesses erlaubte. Möglicherweise liegt so auch der Grund für Diskrepanzen zwischen Läsionsstudien und MR-Ergebnissen, wie sie sich besonders für den präfrontalen Kortex ergeben, in der zu geringen Sensitivität der jeweils für die zu untersuchenden

komplexen Prozesse verwendeten Verhaltensexperimente [30].

Fernwirkung der TMS Ein letzter Punkt, der bei der Planung und Interpretation von TMS-Experimenten beachtenswert ist, ist die Wirkung der Stimulation über den Ort der lokalen Interferenz hinaus [77, 78]. Zum einen kann dies zur Folge haben, dass auch Hirnregionen, die tiefer im Kortex liegen, als das berechnete Maximum des Magnetfeldes, durch transsynaptische Übertragung zwischen den Neuronen beeinflusst werden. Ein solcher Effekt ist für die vorliegende Studie durchaus erwünscht. Es sind jedoch auch andere Fernwirkungen beschrieben und möglich, die Störfaktoren darstellen können. Studien zur Fernwirkung der TMS liegen für den Motorkortex [78, 33] sowie für die Stimulation des frontalen Augenfelds [77] vor. Dabei wurde jeweils mit Hilfe von PET-Messungen die Wirkung von TMS auf das stimulierte Areal und den übrigen Kortex untersucht. Auf diese Weise wurde gezeigt, dass mit der unilateralen Stimulation des Handareals des Motorkortex Aktivitätsänderungen in entfernten Kortexarealen, speziell im prämotorischen Kortex und im kontralateralen Handareal, assoziiert sind. Für diese Aktivierungen wurde zudem gezeigt, dass sie den Zeitraum der Stimulation überdauern können [96]. Im Zusammenhang mit der Stimulation des frontalen Augenfeldes konnten Effekte im visuellen Kortex gemessen werden [78]. So ist es wahrscheinlich, dass auch die unilaterale Stimulation von gedächtnisrelevanten Kortexregionen, wie in der vorliegenden Studie durchgeführt, weitere Gehirnareale beeinflusst. Denkbar ist beispielsweise eine verstärkte Aktivierung der Gegenseite mit Übernahme der durch die TMS unilateral beeinträchtigten Funktionen. Möglich ist auch, dass eine festgestellte Störung durch die TMS weniger durch die Beeinflussung des Kortex am Stimulationsort selbst als durch die Aktivitätsänderung in anderen Gehirnregionen zustandekommt. Dies kann die exakte Interpretation der Ergebnisse von TMS-Studien im Stil der vorliegenden Arbeit beeinträchtigen.

4.2.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Studie zeigt die methodische Eignung der neuronavigierten TMS zur gezielten individuellen Stimulation von anhand fMRT funktionell charakterisierten Hirnarealen. Die dadurch erzielte Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei prämotorischer Stimulation kann bestehende Hypothesen zur Einbindung dieses Kortexareals in den Gedächtnisprozess in Form von hier stattfindenden subvokalen Auffrischungsprozessen unterstützen. Daneben weisen insbesondere die Ergebnisse der präfrontalen Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation in Verbindung mit der von den Probanden abgegebenen Einschätzung der subjektiven Beeinträchtigung auf die Bedeutung der Kontrolle von Stimulationsnebenwirkungen hin.

Die anhand funktioneller fMRT-Aufnahmen neuronavigierte TMS eröffnet neue Möglichkeiten zur Erforschung kognitiver Funktionen. Im Vergleich zu bisherigen TMS-Studien ermöglicht sie die exakte Lokalisation von Hirnregionen, die in kognitive Prozesse eingebunden sind. Dies geschieht individuell, angepasst an die anatomischen, aber auch funktionellen Besonderheiten der jeweiligen Versuchsperson. Frühere Methoden zur Lokalisation, zum Beispiel mit Hilfe des EEG-Elektrodensystems, konnten zwar die Spulenposition bestimmten Hirnarealen mit einigen Zentimetern Auflösung zuordnen, jedoch keine interindividuellen Differenzen der kortikalen Morphologie und der funktionellen Anatomie berücksichtigen.

Eine bedeutsame Anwendung der TMS im Bereich kognitiver Funktionen ist die Möglichkeit des Nachweises der Notwendigkeit eines Hirnareales für eine bestimmte Aufgabenstellung. Viele Hypothesen über die Bedeutung bestimmter kortikaler Regionen stammen aus dem Bereich der funktionellen Bildgebung. Die TMS stellt derzeit eine praktikable Möglichkeit dar, durch die erzeugten 'virtuellen Läsionen' die Einbindung und Bedeutung dieser Regionen am gesunden Gehirn zu untersuchen und genauer zu charakterisieren. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die Interferenz mit der Ausführung einer Aufgabe umso größer ist, je größer deren funktionelle Relevanz für den geforderten Prozess. Aus dem erzeugten 'Defizit' läßt sich dann bis zu einem ge-

wissen Grad die Funktion des stimulierten Gebietes ableiten. Daneben bietet die TMS mit ihrer im Vergleich zur funktionellen Bildgebung genaueren zeitlichen Auflösung erweiterte Möglichkeiten zur Untersuchung kortikaler Abläufe, wie dies zum Beispiel für motorische Funktionen bereits genutzt wurde [49].

Insbesondere Läsionsstudien haben neben bildgebenden Verfahren auf dem Gebiet der Erforschung kognitiver Funktionen wichtige Beiträge geleistet. Aufgrund der Plastizität des Kortex und des Redundanzprinzips ist jedoch anzunehmen, dass einerseits Teilfunktionen der Läsionsregion von anderen Gebieten übernommen werden, und andererseits dass sich die Konnektivität des Kortex verändert [85]. Diese Faktoren haben bei der Beobachtung kognitiver Funktionen neben der Läsion an sich ebenfalls einen Einfluss, so dass Läsionsstudien möglicherweise eher die Funktion des Kortex in Abwesenheit des zerstörten oder entfernten Gewebes untersuchen, als die des Läsionsfeldes selbst [104]. Die Kombination von individueller funktioneller Bildgebung, Neuronavigation und TMS stellt damit eine neue Möglichkeit dar, gerade physiologische kognitive Abläufe zu untersuchen und zu lokalisieren. Auf diese Weise können nicht nur anatomische Unterschiede sondern auch die individuelle funktionelle Variabilität berücksichtigt werden und so spezifischere Informationen als bislang über die Abläufe kognitiver Prozesse und ihrer Variabilität gewonnen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) können nicht-invasiv kortikale Gehirnfunktionen, wie zum Beispiel das Arbeitsgedächtnis, und deren zeitliche Einbindung in neuropsychologische Prozesse untersucht werden. Bisherige Studien in diesem Bereich haben die individuelle Anatomie und Ergebnisse individueller funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nicht berücksichtigt. Gemäß der Hypothese der vorliegenden Studie beeinträchtigt die neuronavigierte TMS über Hirnarealen, die in der ereigniskorrelierten fMRT während des Merkindervalls einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe aktiv waren, deren Ausführung. Entsprechend sollte die Stimulation während des Merkindervalls das Aufrechterhalten des Gedächtnisinhalts und damit den Abruf beeinträchtigen. Acht Probanden führten eine modifizierte Sternberg-Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einer hohen Gedächtnismenge von sechs Buchstaben und einer niedrigen Gedächtnismenge von einem Buchstaben im fMRT durch. Die ereigniskorrelierten Aufnahmen wurden mit der BrainVoyager-Software ausgewertet. Die Probanden wurden dann über den in der fMRT aktiven Hirnarealen mit neuronavigiert positionierter Magnetspule stimuliert. Die Stimulation erfolgte in den letzten 3 Sekunden des insgesamt 6 Sekunden dauernden Merkindervalls. Zunächst führten die Probanden dabei dieselbe Aufgabe wie im fMRT mit einer Gedächtnismenge von sechs Buchstaben bei parietaler und präfrontaler Stimulation durch, dann eine modifizierte Aufgabe mit sieben Buchstaben bei prämotorischer und parietaler TMS. Als Kontrollbedingung wurde jeweils spiegelbildlich die nicht-aktive Gegenseite stimuliert. Zudem wurde eine Scheinstimulation ohne Kontakt zur Kopfoberfläche durchgeführt. Reaktionszeiten und Fehler wurden bestimmt. Nach jedem Stimulationsdurchgang wurden die Probanden mit Hilfe eines kurzen Fragebogens nach der subjektiven Beeinträchtigung durch die Stimulation befragt.

Die fMRT-Auswertung zeigte durch Kontrastierung der beiden Bedingungen bei den Versuchspersonen im Merkindervall insbesondere linksseitig Aktivierungen in präfrontalen, prämotorischen und parietalen Kortexarealen. Bei Stimulation der prämotorischen Aktivierungen wurde eine signifikante Erhöhung der Fehlerraten im Vergleich zur Kontrollbedingung festgestellt, während in den übrigen Bedingungen keine signifikanten Ergebnisse im Seitenvergleich erzielt wurden. Gegenüber der schmerzfreien Scheinstimulation wurden signifikant erhöhte Fehlerraten in der präfrontalen Stimulationsbedingung gemessen. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass sich die Probanden besonders bei präfrontaler TMS durch den durch die Stimulation verursachten Schmerzreiz gestört fühlten. Hohe durchschnittliche Fehlerraten waren hier korreliert mit hoher subjektiver Beeinträchtigung.

Die Studie zeigt die methodische Eignung der neuronavigierten TMS zur gezielten individuellen Stimulation von anhand fMRT funktionell charakterisierten Hirnarealen. Die dadurch erzielte Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei prämotorischer Stimulation kann bestehende Hypothesen zur Einbindung dieses Kortexareals in den Gedächtnisprozess in Form von hier stattfindenden subvokalen Auffrischungsprozessen unterstützen. Daneben weisen insbesondere die Ergebnisse der präfrontalen Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation in Verbindung mit der von den Probanden abgegebenen Einschätzung der subjektiven Beeinträchtigung auf die Bedeutung der Kontrolle von Stimulationsnebenwirkungen hin.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Atkinson RC, Shiffrin RM.: Human memory: a proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT. (Hrsg) The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory. New York: Academic Press. 1968; 2: 89-105.
- [2] Awh D, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Koeppel RA, Katz S.: Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory. Psychol Sci. 1996; 7: 25-31.
- [3] Baddeley AD.: Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. Q J Exp Psychol. 1966; 18: 362-365.
- [4] Baddeley AD, Hitch G.: Working memory. In: Bower GH. (Hrsg) The Psychology of Learning and Motivation. New York: Academic Press. 1974; 8: 47-89
- [5] Baddeley AD, Thomson N, Buchanan M.: Word length and the structure of short-term memory. J Verb Learn Verb Behav. 1975; 14: 575-589.
- [6] Baddeley AD.: Working memory. Oxford: Oxford University Press. 1986
- [7] Baddeley AD.: Working memory. Science. 1992; 225: 556-559.
- [8] Baddeley AD.: The episodic buffer: a new component of working memory? Trends Cogn Sci. 2000; 4: 417-423.
- [9] Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD.: Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. Neuropsychologia. 1997; 35: 1373-1380.

- [10] Becker JT, MacAndrew DK, Fiez JA.: A comment on the functional localization of the phonological storage subsystem of working memory. *Brain Cogn.* 1999; 41: 27-38.
- [11] Biswal BB, Hyde JS.: Contour-based registration technique to differentiate between task-activated and head motion-induced signal variations in fMRI. *Magn Reson Med.* 1997; 38: 470-476.
- [12] Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S, Villringer A.: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. *Exp Brain Res.* 1998; 118: 197-204.
- [13] Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC.: A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage.* 1997; 5: 49-62.
- [14] Cabeza R, Nyberg L.: *Imaging Cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies.* *J Cogn Neurosci.* 2000; 12: 1-47.
- [15] Chao LL, Knight RT.: Contribution of human prefrontal cortex to delay performance. *J Cogn Neurosci.* 1998; 10: 167-177.
- [16] Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG.: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997; 48: 1398-1403.
- [17] Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M.: Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990; 75: 350-357.
- [18] Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE.: Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature.* 1997; 386: 604-608.

- [19] Conrad R.: Acoustic confusion in immediate memory. *J Verb Learn Verb Behav.* 1964; 19: 17-32.
- [20] Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL.: A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron.* 1998; 21: 761-773.
- [21] Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL.: Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci.* 2000; 3: 292-297.
- [22] Dale AM.: Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Map.* 1999; 8: 109-114.
- [23] Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychol (Amst).* 1969; 30: 412-431.
- [24] D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J.: Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1998; 7: 1-13.
- [25] D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J.: Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn.* 1999 a; 41: 66-86.
- [26] D'Esposito M, Postle BR.: The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia.* 1999 b; 37: 1303-1315.
- [27] D'Esposito M, Postle BR, Rypma B.: Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res.* 2000; 133: 3-11.
- [28] Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB.: Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology.* 1990; 40: 666-670.

- [29] Ettinger GJ, Leventon ME, Grimson WE, Kikinis R, Gugino L, Cote W, Sprung L, Aglio L, Shenton ME, Potts G, Hernandez VL, Alexander E. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. *Med Image Anal.* 1998; 2: 133-142.
- [30] Fletcher PC, Henson RN.: Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain.* 2001; 124: 849-881.
- [31] Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, Hallett M.: Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1998; 50: 175-181.
- [32] Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC.: Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med.* 1995; 33: 636-647.
- [33] Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P.: Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport.* 1997; 8: 2787-2791.
- [34] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C.: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science.* 1988; 241: 462-464.
- [35] Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W.: Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med.* 1993; 29: 139-144.
- [36] Friedman HR, Goldman-Rakic PS.: Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 1994; 14: 2775-2788.
- [37] Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RS, Dolan RJ.: The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage.* 1996; 4: 97-104.
- [38] Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R.: Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med.* 1996; 35: 346-355.

- [39] Fuster JM, Alexander GE.: Neuron activity related to short-term memory. *Science*. 1971; 173: 652-654.
- [40] Fuster JM.: *The Prefrontal Cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. Lippincott-Raven, New York. 1997, 3. Aufl.
- [41] Fuster JM.: Memory networks in the prefrontal cortex. *Prog Brain Res*. 2000; 122: 309-316.
- [42] Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG.: Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*. 1997; 120: 1587-1602.
- [43] Goldman-Rakic PS.: Circuitry of the frontal association cortex and its relevance to dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 1987 a; 6: 299-309.
- [44] Goldman-Rakic PS.: Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum F, Mountcastle V. (Hrsg) *Handbook of Physiology: The Nervous System*. American Physiological Society, Bethesda, Maryland. 1987 b; 5: 373-417.
- [45] Goldman-Rakic PS.: The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996; 351: 1445-1453.
- [46] Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, Nichelli P, Gomez-Tortosa E, Hallett M.: Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*. 1994; 5: 1157-1160.
- [47] Grafman J, Wassermann E.: Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*. 1999; 37: 159-167.
- [48] Henson RN, Burgess N, Frith CD.: Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2000; 38: 426-440.

- [49] Hess CW, Mathis J, Rösler KM, Müri R.: Transcranial brain stimulation for studying the human motor system. In: Hepp-Raymond MC, Marini G (Hrsg) Perspectives of Motor Behavior and its neural basis. Basel: Karger, 1997: 91-102.
- [50] Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C.: Die Untersuchung zentralnervöser Informationsverarbeitung mit transkranieller Magnetstimulation. Fortschr Neurol Psychiatr. 2000; 68: 289-300.
- [51] Hilgetag CC, Théoret H, Pascual-Leone A.: Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. Nature Neuroscience. 2001; 4: 953-957.
- [52] Hill AC, Davey NJ, Kennard C.: Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task. Neuroreport. 2000; 11: 3257-3259.
- [53] Hopfinger JB, Buchel C, Holmes AP, Friston KJ. A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. Neuroimage. 2000; 11: 326-333.
- [54] Honey GD, Bullmore, ET, Sharma T.: Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts power of posterior parietal cortical activation. Neuroimage. 2000; 12: 495-503.
- [55] Hufnagel a, Claus D, Brunhoelzl C, Sudhop T.: Short-term memory: no evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. J Neurol 1993; 240: 373-376.
- [56] Jahanshahi M, Ridding MC, Limousin P, Profice P, Fogel W, Dressler D, Fuller R, Brown RG, Brown P, Rothwell JC. : Rapid rate transcranial magnetic stimulation - a safety study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997; 105: 422-429.
- [57] Jahanshahi M, Rothwell J.: Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. Exp Brain Res. 2000; 131: 1-9.

- [58] Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR.: The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci.* 1998; 18: 5026-5034.
- [59] Kessels RP, d'Alfonso AA, Postma A, de Haan EH.: Spatial working memory performance after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left and right posterior parietal cortex in humans. *Neurosci Lett.* 2000; 287: 68-70.
- [60] Kruggel F, Zysset S, von Cramon DY.: Nonlinear regression of functional MRI data: an item recognition task study. *Neuroimage.* 2000; 12: 173-183.
- [61] Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89: 5675-5679.
- [62] Mellers JD, Bullmore E, Brammer M, Williams SC, Andrew C, Sachs N, Andrews C, Cox TS, Simmons A, Woodruff P, et al.: Neural correlates of working memory in a visual letter monitoring task: an fMRI study. *Neuroreport.* 1995; 7: 109-112.
- [63] Merton PA, Hill DK, Morton HB, Marsden CD.: Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *Lancet.* 1982; 2: 597-600.
- [64] Meyer BU, Rörich S, Niehaus L, Brandt SA.: Repetitive transkranielle Magnetstimulation der Grosshirnrinde. *Z EEG-EMG.* 1997; 28: 254-261.
- [65] Miller GA.: The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. *Psychol Rev.* 1994; 101: 343-352.
- [66] Mottaghy FM, Krause BJ, Kemna LJ, Topper R, Tellmann L, Beu M, Pascual-Leone A, Muller-Gartner HW.: Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 2000; 280: 167-170.

- [67] Mull BR, Seyal M.: Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112: 1672-1675.
- [68] Muri RM, Vermersch AI, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C.: Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *J Neurophysiol.* 1996; 76: 2102-2106.
- [69] Norman DA, Shallice T.: Attention to action: willed and automatic control of behavior. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D. (Hrsg) *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory.* New York: Plenum Press. 1986: 4; 1-18.
- [70] Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD.: Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage.* 2000; 11: 424-446.
- [71] Oldfield RC.: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9: 97-113.
- [72] Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al.: Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993; 89: 120-130.
- [73] Pascual-Leone A, Hallett M.: Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport.* 1994; 5: 2517-2520.
- [74] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M.: Responses to rapid-rate transcranial stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 1994; 44: 892-898.
- [75] Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS.: The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature.* 1993; 362: 342-345.

- [76] Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E.: Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol.* 1993; 70: 453-469.
- [77] Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC.: Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci.* 1997; 17: 3178-3184.
- [78] Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC.: Dose-Dependent Reduction of Cerebral Blood Flow During Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Sensorimotor Cortex. *J Neurophysiol.* 1998; 79: 1102-1107.
- [79] Peterson LR, Peterson M.: Short-term retention of individual items. *J Exp Psychol.* 1959; 58: 193-198.
- [80] Petrides M.: Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci.* 1995; 15: 359-375.
- [81] Pollmann S, von Cramon DY.: Object working memory and visuospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Exp Brain Res.* 2000; 133: 12-22.
- [82] Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME.: Localization of cognitive operations in the human brain. *Science.* 1988; 240: 1627-1631.
- [83] Postle BR, Berger JS, D'Esposito M.: Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 12959-12964.
- [84] Postle BR, Zarahn E, D'Esposito M.: Using event-related fMRI to assess delay-period activity during performance of spatial and nonspatial working memory tasks. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2000; 5: 57-66.

- [85] Robertson IH, Mume JMJ.: Rehabilitation of brain damage: Brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol. Bull.* 1999; 125: 544-575.
- [86] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lüking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C.: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 91: 79-92.
- [87] Roth BJ, Cohen LG, Hallett M, Friauf W, Basser PJ.: A theoretical calculation of the electric field induced by magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Muscle Nerve.* 1990; 13: 734-741.
- [88] Rothwell JC.: Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl)* 1991; 43: 29-35.
- [89] Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE.: The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science.* 2000; 288: 1656-1660.
- [90] Rudiak D, Marg E.: Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 93: 358-371.
- [91] Rypma B, D'Esposito M.: The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 6558-6563.
- [92] Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD.: Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage.* 1999; 9: 216-226.
- [93] Di Salle F, Formisano E, Linden DE, Goebel R, Bonavita S, Pepino A, Smaltino

- F, Tedeschi G.: Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 1999; 30: 84-94.
- [94] Salmon E, Van der Linden M, Collette F, Deliflore G, Maquet P, Degueldre C, Luxen A, Franck G.: Regional brain activity during working memory tasks. *Brain.* 1996; 119: 1617-1625.
- [95] Scoville, WB, Milner, B.: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957; 20: 11-21.
- [96] Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P.: Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: A glucose metabolic study. *Neurology.* 2000; 54: 956-963.
- [97] Shallice T, Warrington EK.: Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Q J Exp Psychol.* 1970; 22: 261-273.
- [98] Stern CE, Owen AM, Tracey I, Look RB, Rosen BR, Petrides M.: Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during nonspatial visual working memory processing: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2000; 11: 392-399.
- [99] Sternberg S.: Memory-scanning: mental processes revealed by reaction-time experiments. *Am Sci.* 1969; 57: 421-457.
- [100] Smith EE, Jonides J.: Working memory: a view from neuroimaging. *Cognit Psychol.* 1997; 33: 5-42.
- [101] Smith EE, Jonides J, Koeppe RA, Awh E, Schumacher EH, Minoshima S.: Spatial vs. object working memory: PET investigations. *J Cogn Neurosci.* 1995; 7: 337-356.
- [102] Talairach J, Tournoux P.: Co-planar stereotactic atlas of the human brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1988.

-
- [103] Vallar G, DiBetta AM, Silveri MC.: The phonological short-term store-rehearsal system: patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychologia*. 1997; 35: 795-812.
- [104] Walsh V, Cowey A.: Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1: 73-79.
- [105] Warrington EK, Logue V, Pratt RT.: The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 377-387.
- [106] Wassermann EM.: 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*. 1998; 108: 1-16.
- [107] Worsley KJ, Friston KJ.: Analysis of fMRI time-series revisited again. *Neuroimage*. 1995; 2: 173-181.
- [108] Zarahn E, Aguirre G, D'Esposito M.: A trial-based experimental design for fMRI. *Neuroimage*. 1997; 6: 122-138.

Danksagung

Die Arbeit an meiner Promotion hat mir viel Spass gemacht und mich zu weiterem wissenschaftlichen Arbeiten motiviert. Deshalb möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die dazu beigetragen haben:

- **Prof. Dr. Dr. Spitzer** für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung.
- **Dr. Uwe Herwig**, meinem Betreuer, für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und die Zeit zum Diskutieren, wann immer es nötig war.
- **Dr. Henrik Walter** für die Betreuung des fMRT-Teiles und für die Ratschläge im Verlauf und bei der Fertigstellung der Arbeit.
- den Freunden und Kommilitonen, die sich als **Probanden** zur Verfügung gestellt haben.
- **Jo Grothe**, der mir den Einstieg in die Arbeit mit den verschiedenen Computerprogrammen und ins Programmieren leicht gemacht hat.
- **Dr. Georg Grön** für Nachhilfe in Sachen Statistik und Auswertung.
- **Dr. Arthur Wunderlich** für seinen Einsatz bei der Aufnahme der MRT-Daten.
- **Dr. Axel Thielscher** für die Hilfe beim Druck.
- Meinem Freund, **Johannes-Michael Ostermann**, für Unterstützung in Computerfragen und in den Hochs und Tiefs darumherum.
- den **Mitarbeitern der Abteilung Psychiatrie III und der Abteilung diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Ulm** für all die kleinen Hilfen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.