

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Erforschung der Auswirkungen der repetitiven fokalen transkraniellen
Magnetstimulation (rTMS) auf den regionalen Glukosestoffwechsel mit Hilfe der
Positronenemissionstomographie (PET)

Martin Peller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad
2. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 28.01.2002 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Transkranielle Magnetstimulation	3
1.1.1	Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation (rTMS)	3
1.1.2	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	7
1.1.2.1	Definition der rTMS	7
1.1.2.2	Sicherheitsaspekte der rTMS	9
1.1.2.3	Anwendungen der rTMS	11
1.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	13
1.2.1	Physikalische Grundlagen	13
1.2.2	Koppelung von Glukoseverbrauch und neuronaler Aktivität	18
1.2.3	Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus mittels der ^{18}F FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	21
1.3	Fragestellung	24
2	Material und Methoden	26
2.1	Probanden	26
2.2	Versuchsdurchführung	26
2.2.1	Versuchsablauf	29
2.2.2	Überschwellige Magnetstimulation des linken SM1 _{Hand}	30
2.2.3	Positronenemissionstomographie	32
2.2.4	Bildrekonstruktion	32
2.3	Statistische Auswertung	34
2.3.1	Erstellung statistisch parametrischer Bilder	34
2.3.2	Vergleich der Untersuchungsbedingung auf Gruppenebene	38
2.3.3	Intraindividuelle „Region-of-Interest“ Analyse	40

3	Ergebnisse	42
3.1	Aktivierungsmuster während überschwelliger 2 Hz rTMS	42
3.1.1	Aktivierung im primär sensomotorischem Handareal	44
3.1.2	Entfernte kortikale Aktivierungen	45
3.1.2.1	Mesialer frontaler motorischer Kortex	45
3.1.2.2	Rechter lateraler prämotorischer Kortex	46
3.1.2.3	Andere Gehirnregionen	46
3.2	Aktivierungsmuster während willkürlicher Handbewegungen	48
3.2.1	Primär sensomotorisches Handareal	48
3.2.2	Mesialer frontaler prämotorischer Kortex	51
4	Diskussion	52
4.1	Allgemeine methodische Betrachtungen	52
4.2	Funktionelle Aktivierung des stimulierten primär sensomotorischen Handareals (SM1 _{Hand})	54
4.3	Funktionelle Aktivierungen entfernter Kortexareale	56
4.3.1	Aktivierung von medialen frontalen prämotorischen Arealen	56
4.3.2	Aktivierung des kontralateralen rechten präzentralen Gyrus	57
4.4	Funktionelle Aktivierungen des auditorischen Kortex	61
4.5	Funktionelle Aktivierung während willkürlicher Handbewegungen	62
5	Zusammenfassung	64
6	Anhang	66
6.1	Verzeichnis verwendeter Abkürzungen	66
6.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	67
6.3	Referenzen	70

Danksagung

1. EINLEITUNG

1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die nicht-invasive Stimulation der menschlichen Gehirnrinde durch die intakte Schädeldecke läßt sich mit Hilfe eines elektrischen oder eines magnetischen Stimulationsverfahrens realisieren (Barker et al., 1985: 1106-1107). Da es bei der elektrischen Stimulation zu einem erheblichen Stromfluß zwischen den an der Kopfhaut angebrachten Elektroden kommt, um den elektrischen Widerstand der Schädelkalotte zu überwinden, ist die elektrische Kortexstimulation sehr schmerzhaft und es werden heftige Kontraktionen der Kopfmuskulatur verursacht (Rothwell et al, 1997: 113-122). Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der transkraniellen Magnetstimulation um ein nahezu schmerzfreies Stimulationsverfahren, das in der Regel gut toleriert wird (Rossini et al., 1994: 79-92). Deshalb wird bei gleicher Effizienz – heutzutage, wegen der Schmerzfreiheit die rTMS eingesetzt (Rothwell et al., 1997: 113-122).

1.1.1 Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Die TMS wurde erstmals von Barker et al. 1985 als eine nicht-invasive Methode vorgestellt, mit der ein umschriebener Bereich der menschlichen Gehirnrinde schmerzlos stimuliert werden konnte (Barker et al., 1985: 1106-1107). Die TMS ermöglichte somit erstmals die schmerzlose nicht-invasive Erforschung der Funktionen der Gehirnrinde am wachen menschlichen Probanden (Amassian et al., 1987: 148-155; Cracco et al., 1999: 129-132).

Das Prinzip der Magnetstimulation am menschlichen Gehirn basiert auf der elektromagnetischen Induktion. Aufgrund der elektromagnetischen Induktion wird in einem geschlossenen elektrischen Leiter, der sich in einem Wechsellmagnetfeld befindet, ein Strom induziert.

Die physikalische Formel für die Induktion (Lindner et al., 1986: 62) lautet:

$$\mathbf{B} = \mu_0 \mu_r \mathbf{H}$$

B: magnetische Induktion [B] = T (Tesla) = Vs/m²

μ_0 : magnetische Feldkonstante $(4\pi/10) \cdot 10^{-6}$ Vs/Am

μ_r : relative Permeabilität,

ein Tabellenwert, der fast immer gleich 1 gesetzt werden kann

H: magnetische Feldstärke [H] =A/m

Bezogen auf dieses Modell, stellen die kortikalen Axone die elektrisch leitenden Strukturen dar (Lindner et al., 1986: 62). Das Wechselmagnetfeld wird durch eine stromdurchflossene Zylinderspule (Abb. I) erzeugt. Um das erforderliche Wechselmagnetfeld zu erzeugen wird ein Kondensator geladen und abrupt über die Zylinderspule entladen. Auf diese Weise entsteht innerhalb kürzester Zeit ein extrem hoher Stromfluß in der Spule und damit ein sich sehr schnell aufbauendes Magnetfeld, welches nach der Entladung wieder rasch abgebaut wird. Durch diesen Entladungsvorgang des Kondensators ergibt sich ein starkes phasisches Magnetfeld, das mit unten genannter Spule eine maximale Feldstärke von bis zu 2,2 Tesla erreicht.

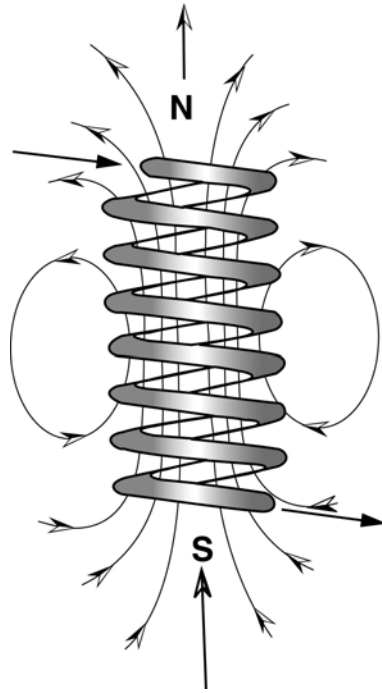


Abb. I: **Schematische Darstellung einer Ringspule** (Kuchling et al., Physik, 1988: 426)); N (Nordpol), S (Südpol); die Pfeile geben die Richtung des Magnetfeldes der Spule an.

Die Stärke des erzeugten Magnetfeldes in einer Rundspule hängt von der Stromstärke, der Windungszahl und der Spulengröße ab. Das erzeugte Magnetfeld in einer Zylinderspule lässt sich mit folgender Formel berechnen (Kuchling et al., 1988: 427):

$$\mathbf{H} = (\mathbf{I} * \mathbf{N}) / \mathbf{l}$$

H: Magnetische Feldstärke [H] = A/m

I: Stärke des durch die Spule fließenden Stromes [I] = A

N: Windungszahl

l: Länge der Spule [l] = m

Die Stärke des induzierten elektrischen Stromes im elektrischen Leiter (hier der Gewebestrom im Gehirn) ist abhängig von der absoluten Stärke des

erzeugten Magnetfeldes, der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes und dem Abstand der Spule (und damit des Magnetfeldes) von dem zu erregenden Gewebe (Gehirnrinde). Wird das Magnetfeld senkrecht zur Schädeldecke, d.h. in der Spulenebene parallel zum Schädel, ausgerichtet, so wird ein dem Spulenstrom entgegengesetzter Gewebestrom im Gehirn induziert, der ebenfalls parallel zur Schädeloberfläche ausgerichtet ist. Ist nun der Stromfluß im Gehirn so groß, dass er die Reizschwelle der kortikalen Axone überschreitet, dann führt dies zu einer kortikalen Erregung (Baker et al., 1985: 1106-1107).

Im Gehirn können Ströme durch magnetische Induktion erzeugt werden, da der Schädel selbst eine niedrige magnetische Impedanz hat und damit ohne nennenswerte Schwächung vom Magnetfeld durchdrungen werden kann. Der magnetische Widerstand der weißen Substanz ist größer als der der grauen Substanz, dadurch sind die induzierten Ströme im subkortikalen Gewebe klein im Vergleich zu denen in den äußeren Schichten des Kortex. Zudem nimmt die effektive Feldstärke des induzierten Magnetfeldes exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirn ab. Experimente mit transkranieller Stimulation des motorischen Kortex von Affen haben gezeigt, dass die TMS selbst bei höchster Stimulationsintensität lediglich die Gehirnrinde (graue Substanz), nicht jedoch tiefergelegener Strukturen (weiße Substanz, Basalganglien) erregt (Edgley et al., 1990: 301-320; Brandt et al., 1997: 778-784; Wassermann et al., 1998: 1-16).

Innerhalb weniger Jahre etablierte sich die transkranielle magnetische Einzelreiz-Stimulation als nicht-invasives, schmerzloses Verfahren zur Untersuchung des kortikospinalen motorischen System im Klinikalltag. In der zweiten Hälfte der achtziger Jahre wurde die Technik der TMS weiterentwickelt. Die Einführung einer achterförmigen Stimulationsspule führte zu einer besseren räumlichen Eingrenzung des induzierten Magnetfeldes und somit zu einer

höheren Fokalität der TMS (Barker, 1999: 3-21). Modifizierte Magnetstimulatoren erlaubten durch Applikation von magnetischen Doppelreizen im Abstand von wenigen Millisekunden die Quantifizierung der intrakortikalen Inhibition und Faszilitierung im primär-motorischen Kortex (Kujirai et al., 1993: 501-519).

Bereits 1987 entwickelte die Firma Cadwell Laboratories Inc. (USA) den ersten repetitiven Magnetstimulator (Wassermann et al., 1998: 1-16). Heute werden von mehreren Firmen repetitive Magnetstimulatoren kommerziell angeboten, welche Reizserien mit einer maximalen Frequenz von 30 - 50 Hz generieren können (Brandt et al., 1997: 778-784; George et al., 1999: 300-311; Wassermann et al., 1998: 1-16). Die Einführung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) hat die Anwendungsmöglichkeiten der Magnetstimulation erheblich erweitert (George et al., 1999: 300-311; Wassermann et al., 1998: 1-16).

1.1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

1.1.2.1 Definition der rTMS

Von einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) spricht man, wenn drei oder mehr magnetischen Einzelstimuli als Reizserien appliziert werden. Das verwendete Stimulationsprotokoll läßt sich durch die verwendete Reizfrequenz, die Reizintensität, die Stimulusform, die Anzahl und Dauer der applizierten Reizserien beschreiben. Die Stimulusintensität der rTMS wird entweder in Prozent der maximalen Stimulusintensität des Magnetstimulators oder in Prozent der motorischen Reizschwelle angegeben. Die motorische Reizschwelle ist die Stimulusintensität, bei der die Hälfte der applizierten Magnetstimuli im Zielmuskel eine motorische Antwort auslösen (Rossini et al., 1994: 79-92). Je nachdem, ob die Intensität der rTMS über oder unter der motorischen Reizschwelle

liegt, wird von »überschwelliger« oder »unterschwelliger« rTMS gesprochen. Hierbei ist zu beachten, dass sich die motorische Reizschwelle auf die Magnetstimulation des primär motorischen Kortex bezieht und keine sicheren Rückschlüsse auf die Reizschwelle anderer Kortexareale erlaubt (Stewart et al., 2001: 415-419).

In Abgrenzung zu der Einzelreiz-TMS und der oben erwähnten Doppelreiz-TMS wurde auf einer Konsensuskonferenz (NINDS, Bethesda, Maryland, USA) im Jahr 1996 festgelegt, dass nur dann von einer rTMS gesprochen werden sollte, wenn über einem umschriebenen Kortexareal mehr als zwei Magnetstimuli mit einem konstanten Interstimulusintervall appliziert werden (Wassermann et al., 1998: 1-16). Der Begriff »schnelle rTMS« bzw. »Hochfrequenz-rTMS« wurde für eine rTMS mit Frequenzen über 1 Hz vergeben (Wassermann et al., 1998: 1-16). Eine rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz oder weniger wurde als »langsame rTMS« bzw. »Niedrigfrequenz-rTMS« definiert (Wassermann et al., 1998: 1-16). Diese Konvention weist jedoch eine Reihe von Unzulänglichkeiten auf: Ohne ersichtlichen Grund wurde die »rTMS« auf rhythmische Stimulationsprotokolle mit konstantem Interstimulusintervall eingegrenzt und somit eine rTMS mit variablem Interstimulusintervall innerhalb der Reizserie a priori von der Definition ausgeschlossen. Zudem wurde ausschließlich die Reizfrequenz von der Konsensuskonferenz zur Einteilung der rTMS herangezogen, obwohl auch andere Variablen wie die Stimulusintensität oder die Gesamtzahl der Magnetreize für die Charakterisierung der rTMS wichtig sind. Darüber hinaus erscheint eine strikte Zweiteilung in eine schnelle und langsame rTMS mit einer Grenzfrequenz von 1 Hz willkürlich.

Obwohl sich die physiologischen Auswirkungen einer 1 Hz-rTMS des primär-motorischen Kortex auf die kortikospinale Exzitabilität von denen einer

rTMS mit höheren Stimulationsfrequenzen (5-20 Hz) unterscheiden (Chen et al., 1997: 1398-1403; Pascual-Leone A., 1994: 847-858), ist ein qualitativer Sprung in der biologischen Wirkung der rTMS bei einer Grenzfrequenz von 1 Hz derzeit nicht belegt. Für Hirnrindenareale außerhalb des primär-motorischen Kortex liegen bislang keine klaren Daten vor, welche frequenzabhängige Effekte der rTMS belegen. Der Begriff »Hochfrequenzstimulation« wird zudem im Rahmen elektrischer Stimulationsverfahren des Gehirns über implantierte Elektroden verwendet und meint Stimulationsfrequenzen von mehr als 100 Hz. Deshalb ist der Begriff »Hochfrequenz-rTMS« mißverständlich und die direkte Angabe der verwendeten Stimulationsfrequenz vorzuziehen.

1.1.2.2 Sicherheitsaspekte der rTMS

Die Risiken der rTMS wurden kürzlich von Wassermann et al. (Wassermann et al., 1998: 1-16) und George et al. (George et al., 1999: 300-311) ausführlich dargestellt. Hierbei sind prinzipiell akute unerwünschte Wirkungen der rTMS von unerwünschten Langzeiteffekten abzugrenzen (George et al., 1999: 300-311). Das wichtigste akute Risiko besteht darin, durch die rTMS einen epileptischen Anfall auszulösen. Bis Juni 1996 wurden sieben epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der rTMS beschrieben (Wassermann et al., 1998: 1-16). Bei fünf dieser sieben Personen, war eine überschwellige rTMS mit Stimulationsfrequenzen größer als 5 Hz erfolgt. Basierend auf den gesammelten Erfahrungen wurden Sicherheitsgrenzen für einzelne Reizserien mit überschwelliger Stimulusintensität festgelegt (Wassermann et al., 1998: 1-16). Seit Beachtung dieser Sicherheitsrichtlinien sind keine epileptischen Anfälle mehr berichtet worden. Allerdings ist zu betonen, dass die Sicherheitsrichtlinien keine absolute Sicherheit in Hinblick auf das Anfallsrisiko bieten können, da Faktoren wie Schlafentzug, Medikation oder die Grunderkrankung das individuelle Risiko einen epileptischen Anfall zu entwickeln mitbestimmen (Wassermann et al., 1998: 1-16). Deshalb ist jede Person vor der rTMS über das

Risiko der Anfallsauslösung schriftlich aufzuklären und ein Arzt muss während der rTMS im Raum anwesend sein, um gegebenenfalls eine adäquate medizinische Versorgung zu gewährleisten (Wassermann et al., 1998: 1-16). Als weitere akute Nebenwirkung kann die rTMS einen passageren Kopfschmerz vom Muskelspannungstyp induzieren. Da die mechanische Deformation der Magnetspule während der Stimulation ein intensives akustisches Artefakt verursacht, ist das Gehör durch das Tragen von Ohrstöpseln während der rTMS zu schützen (Brandt et al., 1997: 778-784; Wassermann et al., 1998: 1-16).

Die bisherige Anwendungsbeobachtung der rTMS erbrachte keine Anhaltspunkte dafür, dass die rTMS in ihrer derzeitigen Anwendungsform schädliche Langzeiteffekte auf das stimulierte Gehirngewebe hat (George et al., 1999: 300-311; Wassermann et al., 1998: 1-16). Insbesondere besteht kein Hinweis auf einen langfristig epileptogenen Effekt der rTMS im Sinne eines »Kindling« (Wassermann et al., 1998: 1-16). Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zu den biologischen Langzeitwirkungen der rTMS sind für die künftige Anwendung der rTMS von größter Bedeutung und werden eine bessere Nutzen-Risiko-Abschätzung bezüglich des Einsatzes der rTMS erlauben.

Für die rTMS gelten prinzipiell die gleichen Kontraindikationen wie für die Einzelreiz-TMS. Schwangere, Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten, sowie Patienten mit intrakraniellen Metallpartikeln und Träger von kochleären Prothesen sind von der rTMS auszuschließen (Brandt et al., 1997: 778-784; Wassermann et al., 1998: 1-16). Gleiches gilt für gesunde Probanden mit positiver Anamnese bezüglich epileptischer Anfälle (George et al., 1999: 300-311). Bei Patienten mit epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte ist der potentielle Nutzen einer rTMS gegen das Risiko, einen epileptischen Anfall zu induzieren, sorgfältig abzuwägen (Brandt et al., 1997: 778-784).

1.1.2.3 Anwendungen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation

In den letzten Jahren haben mehrere Arbeitsgruppen Ergebnisse aus kontrollierten Studien vorgelegt, die einen antidepressiven Effekt der rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit Depression nahelegen. (George et al., 1995 : 1853-1856; Klein et al., 1999 : 315-320; Pascual-Leone et al., 1996 : 233-237). Der dorsolaterale präfrontale Kortex wurde als Stimulationsort gewählt, weil diesem Areal insbesondere aufgrund von PET-Untersuchungen eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der Depression zugeschrieben wird (George et al., 1999: 300-311; Pascual-Leone et al., 1996: 233-237). Auf den ersten Blick drängt sich in Hinblick auf den therapeutischen Einsatz der rTMS ein Vergleich mit der Elektrokrampftherapie (EKT) auf. Es handelt sich bei rTMS und EKT jedoch um unterschiedliche therapeutische Ansätze: Während die antidepressive Wirkung der EKT auf der Auslösung eines generalisierten epileptischen Anfalles beruht, zielt die rTMS des präfrontalen Kortex darauf ab, eine regionale kortikale Dysfunktion in einer für die Pathogenese der Depression kritischen Region zu bessern, ohne hierbei einen epileptischen Anfall auszulösen.

In einer Übersicht über den Kenntnisstand zum therapeutischen Einsatz der rTMS bei psychiatrischen Erkrankungen stellt George et al. (George et al., 1999: 300-311) fest, dass die derzeitige Datenlage nicht ausreicht, den routinemäßigen klinischen Einsatz der rTMS bei Depression zu rechtfertigen (George et al., 1999: 300-311). Zum einen bestehen erhebliche Diskrepanzen zwischen den bisherigen Studien in Hinblick auf das Ausmaß des antidepressiven Effektes der rTMS, zum anderen wurden sehr unterschiedliche Stimulationsprotokolle verwendet, so dass noch erheblicher Klärungsbedarf bezüglich den optimalen Stimulationsvariablen bei der Depressionsbehandlung mit rTMS besteht (George

et al., 1999: 300-311). Bislang wurden weder Prädiktoren herausgearbeitet, mit denen sich das Ansprechen auf die rTMS vorab einschätzen lässt, noch steht ein biologischer Marker zur Verfügung, der eine individuelle Optimierung der rTMS-Variablen erlaubt.

Untersuchungen der Arbeitsgruppe am National Institute of Health (Bethesda, Maryland, USA) zeigten, dass eine rTMS über dem primär-motorischen Kortex zu einer Modulation der kortikospinalen motorischen Exzitabilität nicht nur während der rTMS sondern, auch über die Stimulationsphase hinaus führt (Chen et al., 1997: 1398-1403; Pascual-Leone et al., 1994: 847-858). Die neuromodulatorischen Effekte bleiben nicht nur auf den direkt stimulierten Kortex begrenzt, sondern beziehen auch funktionell die mit dem stimulierten Kortex verbundene Gehirnregionen mit ein (Wassermann et al., 1998: 1-16).

Die neurophysiologischen Mechanismen, welche die überdauernde Modulation der kortikalen Erregbarkeit nach rTMS vermitteln, sind derzeit ungeklärt. Tierexperimentelle Befunde am auditorischen Kortex des Affen weisen jedoch darauf hin, dass eine anhaltende Veränderung in der Effizienz der synaptischen Übertragung eine Rolle spielt (Wang et al., 1996: 521-525). Ein weiterer Mechanismus könnte eine anhaltende Modulation der Membranexzitabilität kortikaler Axone sein.

Im neurologischen Fachgebiet wurden die modulierenden Effekte einer rTMS des primärmotorischen Handareals bei Patienten mit Bewegungsstörungen untersucht (Auer et al., 1998: 91P; Pascual-Leone et al., 1994: 892-989; Pascual-Leone et al., 1995: A315; Siebner et al., 1997: 362; Siebner et al., 1999 a: 589-594, b: 529-537, c: 133-136, d: 265-275). Die an den Patienten mit Morbus Parkinson und Schreibkrampf gesammelten vorläufigen Erfahrungen sprechen dafür, dass die

rTMS einen kurzzeitigen günstigen Effekt auf die motorische Dysfunktion der Hand hat. Neben dem Morbus Parkinson und dystonen Erkrankungen ist der Einsatz der rTMS auch bei anderen Bewegungsstörungen, wie der Spastik oder hyperkinetischen Bewegungsstörungen, denkbar. Des Weiteren könnte die rTMS herangezogen werden, um nach einer Läsion des Nervensystems das Auftreten pathologischer Plastizität zu verhindern. So wird derzeit der Einsatz der rTMS zur Verhinderung oder Linderung von chronischen Schmerzsyndromen im Rahmen von klinischen Studien erprobt.

1.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.2.1 Physikalische Grundlagen

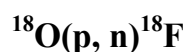
Produktion von Radioisotopen und Radiopharmaka

Um mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) vaskuläre und metabolische Parameter der Gehirnfunktion *in vivo* darzustellen, werden verschiedene Biomoleküle und Pharmaka mit radioaktiven positronen-emittierenden Isotopen markiert. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser sogenannten Tracer werden im lebenden Organismus durch die Markierung nicht verändert. Die am häufigsten zur Markierung verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N) und Sauerstoff-15 (^{15}O) mit einer Halbwertszeit im Minutenbereich. Ein Isotop mit relativ langer Halbwertszeit (109,7 min) ist Fluor-18 (^{18}F) (Heiss et al, 1984: 212-223).

Für die Produktion der genannten Radionuklide ist ein relativ niedrigenergetischer Teilchenbeschleuniger, wie das in der vorliegende Arbeit verwendete Zyklotron mit einer Beschleunigungsenergie von ca. 11 MeV, ausreichend (Wienhard et al., 1989, Springer-Verlag).

In einer, in der Mitte des Zyklotrons angebrachten Ionenquelle, werden geladene Teilchen (z.B. Protonen, Deuteronen oder negativ geladene Wasserstoffionen) erzeugt. Diese Teilchen werden durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt und durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmendem Radius. Sie gewinnen an Energie, bis sie am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld gelenkt werden, und über ein Strahlentransportsystem auf das Target, d.h. auf das für die entsprechende Kernreaktion benötigte Targetgas, fokussiert werden (Wienhard et al., 1989, Springer-Verlag).

Für die vorliegende Arbeit wurde ^{18}F über die Kernreaktion hergestellt:



Diese Reaktionsformel bedeutet, dass ^{18}F durch Eindringen eines Protons und Herausschlagen eines Neutrons aus einem Sauerstoffkern produziert wurde, wobei ^{18}O in Form von $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ mit einem Anreicherungsgrad von 97% vorlag. Nach der Bestrahlung wurde das erzeugte ^{18}F über eine Rohrleitung in eine heiße Zelle geleitet und dort für die Synthese von 2- (^{18}F) -Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose nach dem Verfahren von Hamacher et al. (1986: 235-238) verwendet. Die Vorteile dieses Verfahrens, für das als Ausgangssubstanz eine tetra-acetylierte D-Mannose dient, und der Einbau des ^{18}F unter Verwendung von Aminopolyether als Katalysator gelingt, liegen in der einfachen Herstellung der Ausgangssubstanz, der leichten Entfernung der Acetyl-Schutzgruppen mit HCl und einem hohem Ertrag von 2-FDG (Hamacher et al., 1986: 235-238).

Positronenzerfall

Die erzeugten Radioisotope haben neutronenarme und instabile Atomkerne. Diese gehen durch den sogenannten radioaktiven Beta-Zerfall (Umwandlung eines Protons in ein Neutron bei Emission eines Positrons und eines Neutrinos) in einen stabileren Energiezustand über. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt dabei gleich, die Ordnungszahl verringert sich um eine Einheit. Die durch den Positronenzerfall freiwerdende Energie verteilt sich auf das Neutrino und das Positron. Das Neutrino, als masseloses und elektrisch neutrales Teilchen, geht mit der umgebenden Materie praktisch keine Wechselwirkung ein. Dagegen wird das elektrisch positiv geladene Positron durch die umgebenden Elektronen sehr schnell abgebremst (in etwa 10^{-10} s), und vereinigt sich schließlich mit einem Elektron. Die Massen der beiden Teilchen wandeln sich in elektromagnetische Strahlung um (Abb. II). Bei dieser Vernichtungsstrahlung werden, gemäß des Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E = mc^2$, zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV unter einem Winkel von 180° zueinander emittiert. Im Rahmen der PET werden diese beiden Photonen durch ringförmig angebrachten Strahlendetektoren in zeitlicher Koinzidenz registriert.

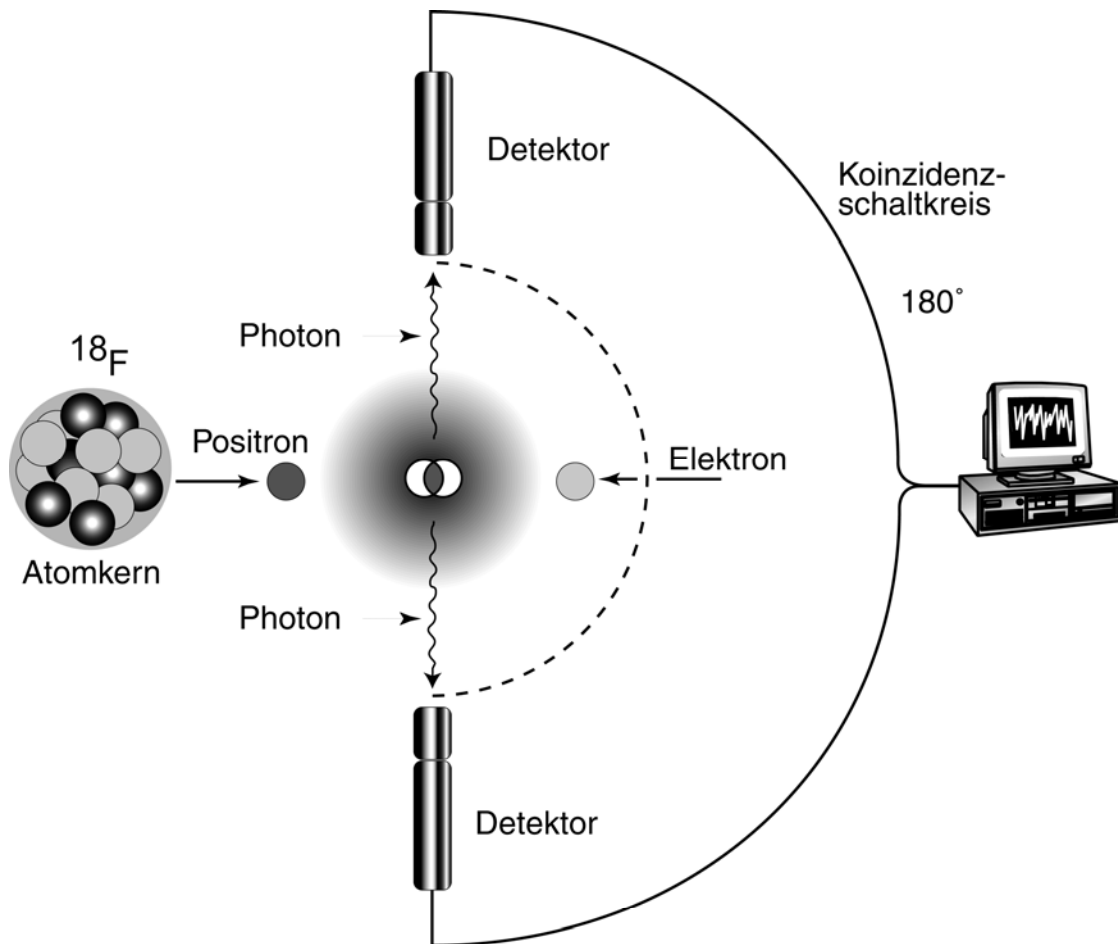


Abb. II: **Photonenentstehung.**

Ein aus einem instabilen Atomkern (hier ^{18}F) freigesetztes Positron trifft auf ein Elektron und beide löschen sich gegenseitig aus. Ihre Masse wird zu zwei Photonen umgewandelt, die sich im Winkel von 180° voneinander entfernen.

Meßverfahren

Wie in der für die vorliegende Arbeit verwendeten PET-Kamera bestehen die Detektoren üblicherweise aus Wismutgermanat-Szintillationskristallen. Sie sind ringförmig angeordnet, wobei mehrere Ringe von Detektoren zusammengefaßt werden, um größere Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen erfassen zu können. Die Photonen treten mit den Kristallatomen durch Photo- oder Comptoneffekt in Wechselwirkung. Im Kristall werden dadurch Lichtblitze ausgelöst, die dann mit einem Photomultiplier verstärkt werden. Nur wenn beide Detektoren eines Detektorenpaares innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, der Koinzidenzauflösezeit (ca. 10^{-9} s) je ein Photon von jeweils 511 keV registrieren, wird die Information, dass an irgendeiner Stelle auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Positronenvernichtung stattgefunden hat, weiterverarbeitet.

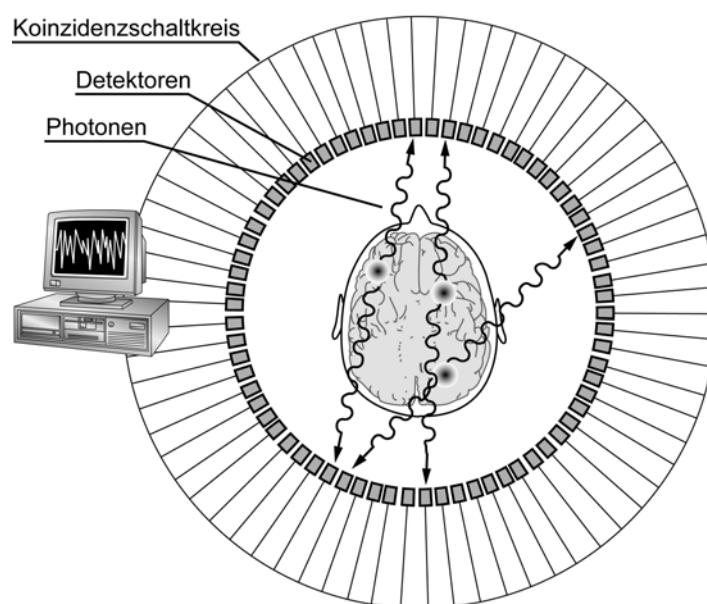


Abb. III: **Funktionsschema eines PET-Scanners.** Erfassung der Photonen, die aus dem Zusammentreffen eines Elektrons und einem Positron entstehen mittels ringförmig angeordneter Detektoren (meist Wismutgermanat Szintillationskristallen).

1.2.2 Zerebraler Glukosemetabolismus: Koppelung Glukoseverbrauch und neuronaler Aktivität

Da die Energieversorgung des Gehirns nahezu ausschließlich von der Zufuhr von Glukose abhängt, ist der Glukosemetabolismus im Gehirn ein wichtiger Stoffwechselprozess, der zur Erfassung der regionalen Hirnfunktion herangezogen werden kann (Sokoloff et al., 1989, Raven Press; Heidenreich et al., 1989: 1458-1463; Lopes-Cardozo et al., 1986: 773-778). Die Arbeiten von Pierre J. Magistretti (Magistretti et al., 1995: Raven Press, 1999: 1155-1163) konnten zeigen, dass die Aufnahme von Glukose in das Gehirn hauptsächlich durch einen abhängigen Transportmechanismus in Gliazellen (Astrozyten) erfolgt. Dort wird die aus der Blutbahn aufgenommene Glukose über den Zitratzyklus in die Substrate Pyruvat und Laktat umgewandelt, die dann an die Nervenzelle abgegeben werden (Pierre J, 1995: Raven Press). Die Aufnahme der Glukose in die Astrozyten ist abhängig von der neuronalen Glutamatfreisetzung (d.h. quantitativ gekoppelt an die regionale neuronale Aktivität). Die Glukose wird in den Astrozyten zu Laktat / Pyruvat umgewandelt und dient den Neuronen als Energiesubstrat (Abb. IV)..

Der Glukosemetabolismus, wie er in der Positronen-Emissions-Tomographie oder Autoradiographie dargestellt wird, reflektiert demnach primär die Aufnahme von Glukose durch Astrozyten als durch das Neuron und spiegelt so die regionale neuronale Aktivität wider.

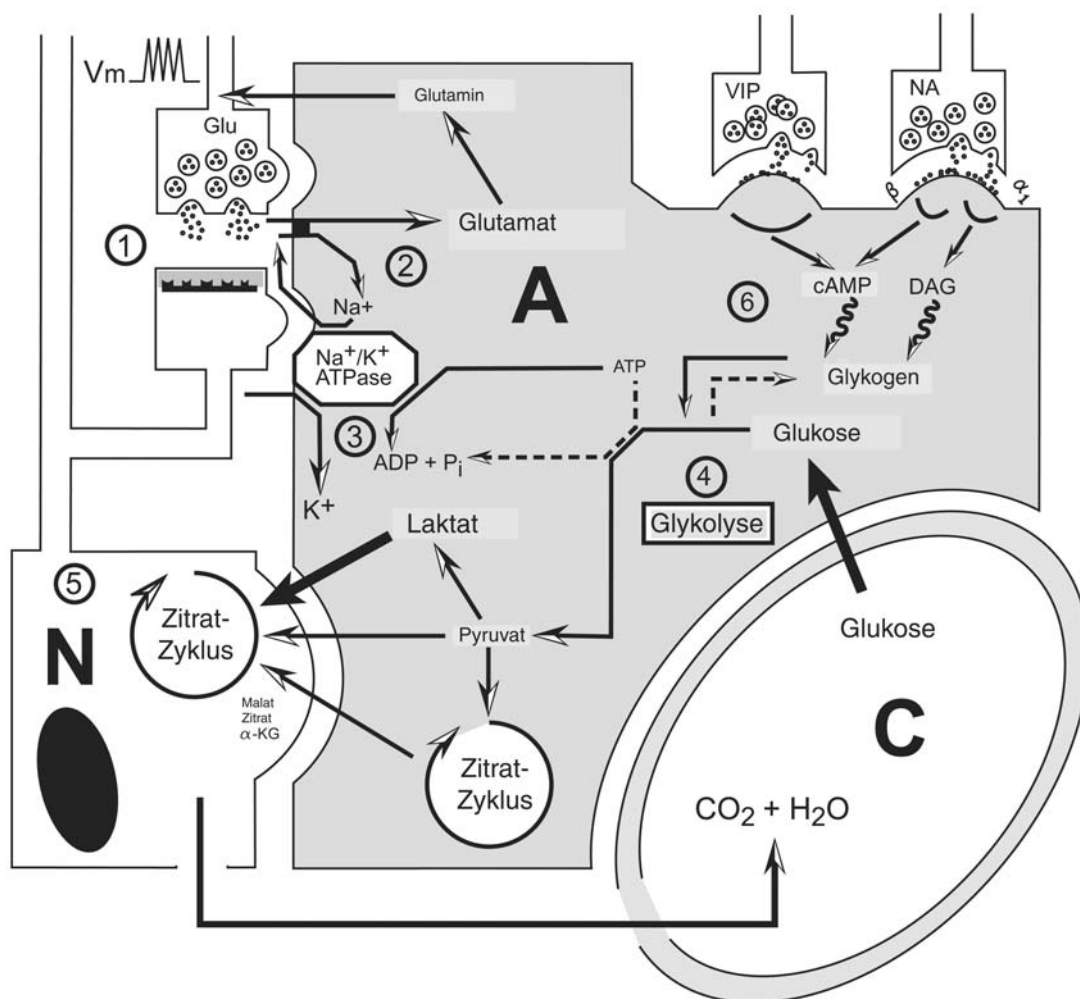


Abb. IV: **Glukosemetabolismus des Zentralnervensystems zwischen Neuronen und Astrozyten.** Nach Pierre J. Magistretti et al. 1995, S. 665. N, Neuron; A, Astrozyt; C, Kapillare; Glu, Glutamat; α -KG, α -Ketoglutarat; DAG, Diacylglycerol; V_m , Depolarisierung einer Glutamat enthaltenden Nervenendigung.

Die metabolischen Abläufe zwischen Astrozyten und Neuronen finden folgendermaßen statt:

1. Die Erregung der präsynaptischen Membran führt zur Transmitterfreisetzung und verursacht eine Akkumulation von Glutamat im synaptischen Spalt.
2. Die Entfernung von Glutamat aus dem synaptischen Spalt erfolgt durch einen astrozytischen Glutamat-Transporter.
3. Durch den gleichzeitig einsetzenden Cotransport von Na^+ mit Glutamat wird die Na^+ - K^+ -ATPase aktiviert. Dies verursacht ein Absinken des ATP-Spiegels.
4. Die Abnahme des ATP-Spiegels aktiviert den glykolytischen Kreislauf, dadurch wird die Glukoseaufnahme aus den Kapillaren stimuliert.
5. Laktat, das Hauptendprodukt der Glykolyse, wird durch den Astrozyten abgegeben und über das Neuron aufgenommen. Im Neuron findet dieses Laktat Eingang in den Zitratzyklus. Andere Stoffwechselzwischenprodukte wie Pyruvat und Zitratzykluszwischenprodukte Malate, Zitate und α -Ketoglutarate, könnten, obwohl sie quantitativ weniger signifikant sind ebenfalls freigesetzt werden.
6. Bestimmte Neurotransmittersysteme, z.B. Synapsen mit Noradrenalin (NA) und vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) als Botenstoffe unterstützen die Glykogenolyse, durch Versorgung der Glykolyse mit glykosidischen Fragmenten (Abb. IV)

1.2.3 Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus mittels [¹⁸F]FDG Positronen-Emissions-Tomographie

Das Prinzip der Positronenemissionstomographie mit 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-Glukose ([¹⁸F]FDG) basiert auf dem von Sokoloff et al. (1977: 897-916) entwickelten, autoradiographischen Modell zur Messung der regionalen zerebralen metabolischen Rate von Glukose (rCMR_{glc}) mit [¹⁴C]Deoxyglukose. Der Großteil der Glukose, der aus dem Blut in die Zelle aufgenommen wird, wird durch das Enzym Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat (G-6-P) phosphoryliert, und zu CO₂ und H₂O metabolisiert. Diese beiden Stoffwechselprodukte verlassen die Zelle schnell durch einfache Diffusion. Daneben kann G-6-P, z.B. durch die Dehydrogenase oxidiert oder durch die G-6-Phosphatase hydrolysiert, außerdem zur Glykogensynthese verwandt oder zu Fruktose umgewandelt werden (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag).

Bei der 2-[¹⁸F]Fluoro-deoxy-D-Glukose ([¹⁸F]FDG) handelt es sich um ein radioaktiv markiertes Glukoseanalogon, das durch den Austausch der Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch ¹⁸F radioaktiv markiert ist. [¹⁸F]FDG wird zwar über den gleichen Mechanismus wie Glukose in die Zelle aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert, danach aber nicht mehr weiter verstoffwechselt. Daher akkumuliert [¹⁸F]FDG-6-P in der Zelle (sog. Trapping) und wird erst nach sehr langsamer Hydrolyse zu freiem FDG abgebaut und wieder in das Blutplasma zurücktransportiert (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag). Dieser Vorgang ist jedoch während des Messzeitraums von einer Stunde zu vernachlässigen. Die im [¹⁸F]FDG-PET gemessenen Aktivitätswerte reflektieren folglich eine klar definierte Reaktion, nämlich die durch die Hexokinase katalysierte Phosphorylierung der Glukose, d.h. den ersten Schritt im biochemischen Ablauf des Glukoseverbrauchs. Damit liefert [¹⁸F]FDG das energiespezifische Maß der neuronalen Funktion (Phelps et al., 1981: 517-529).

Mit Hilfe des für die *in vivo* Untersuchung des Menschen modifizierten Drei-Kompartiment-Modells nach Sokoloff et al. (1977: 897-916) kann aus der Aufnahme von ^{18}F -FDG im Gehirn relativ zuverlässig die regionale zerebrale metabolische Rate der Glukose (rCMR_{glc}) bestimmt werden (Phelps et al., 1979: 371-388).

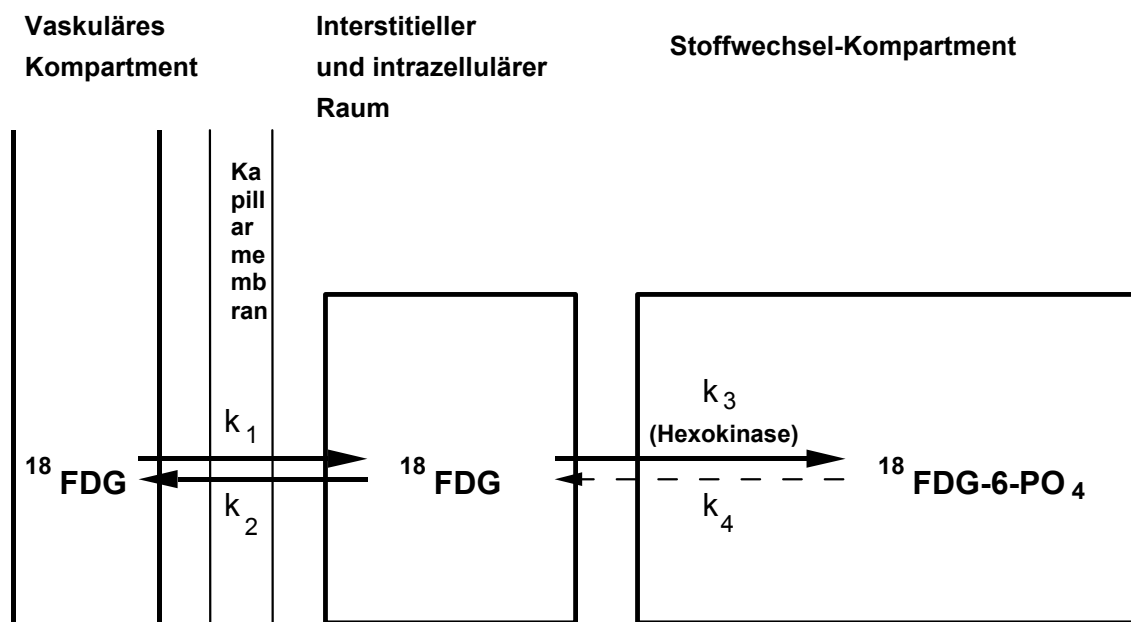


Abb. V: **Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. (1977: 897-916) zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels.** Die Transportkonstante k_4 entspricht der Rückreaktion zu FDG und kann innerhalb der ersten 60 min vernachlässigt werden.

Wie Abbildung V. zeigt, wird in diesem Modell der Austausch des FDG zwischen Blut und Gewebe, durch Vernachlässigen der Durchblutung und der Rückreaktion von FDG-6-P zu freiem [^{18}F]FDG, auf drei Transportparameter k_1 , k_2 und k_3 beschränkt. Zusätzlich werden die vier Kompartimente, in denen [^{18}F]FDG nachweisbar ist, durch Zusammenfassen des interstitiären und des

zellulären Raumes auf drei Kompartimente reduziert (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag).

Nach dieser Vereinfachung kann man die rCMR_{glc} nach der Gleichung

$$rCMR_{glc} = \frac{C_p}{LC} \frac{k_1 k_3}{(k_2 + k_3)}$$

aus der im Blutplasma gemessenen ¹⁸F-FDG-Aktivität C_p, den drei Transport-Parametern, und aus einer experimentell bestimmten „lumped constant“ (LC), die die Unterschiede in den Transport- und Phosphorylierungsraten zwischen Glukose und FDG korrigiert, berechnen.

Für die Anwendung des Sokoloff-Modells sind allerdings dynamische Aufnahmen und kontinuierliche Blutabnahmen nötig. Es wird deswegen in der Regel eine einfachere, für eine statische PET-Messung geeignete Modifikation dieses Modells nach Phelps et al. (1979: 371-388) angewandt, die allerdings mit einer größeren Meßungenauigkeit behaftet ist (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag). Hierbei wird auf eine absolute Quantifizierung verzichtet, und die Datenauswertung, nach Normierung der Aktivität auf den globalen Mittelwert, anhand eines weiter unten beschriebenen semiquantitativen voxelweisen Vergleichs durchgeführt. Diese Methode eignet sich insbesondere zur Erfassung relativer intraindividuelle Veränderungen der rCMR_{glc} im Rahmen wiederholter [¹⁸F]FDG-PET Untersuchungen.

Die relativ lange physikalische Halbwertszeit des ¹⁸F von 109,7 min und die biologische Halbwertszeit (clearance time) der ¹⁸F-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose von ca. 60 bis 100 min lassen jedoch im Gegensatz zu regionalen Blutflussmessungen mit radioaktivem Wasser, nur wenige Wiederholungen der [¹⁸F]FDG-PET Untersuchungen pro Person zu. Allerdings erhält man durch die bei einer Messung erfassbare hohe Impulsrate eine gute Bildqualität. Die

gemessenen Werte spiegeln dabei den Glukosemetabolismus über einen Untersuchungszeitraum von etwa zehn Minuten nach Beginn der Tracer-Injektion wider (Raichle et al., 1987: 643-674). Die Bestimmung des Glukosemetabolismus mit FDG eignet sich somit zur Untersuchung von länger andauernden physiologischen und pathologischen Phänomenen.

1.3 Fragestellung:

Bis vor wenigen Jahren war es nicht möglich die funktionellen Auswirkungen der TMS auf das Gehirn direkt darzustellen. Deshalb wurden die Stimulationseffekte der TMS zunächst indirekt erforscht, z.B. durch die Aufzeichnung der **magnetisch evozierten motorischen Potentiale (MEP)** nach transkranieller Stimulation des motorischen Kortex oder durch die Untersuchung der Auswirkungen der TMS über dem occipitalen Kortex auf die visuelle Wahrnehmung.

In den letzten Jahren ist es jedoch möglich geworden unter Verwendung bildgebender Verfahren wie Elektroenzephalographie, PET oder funktioneller Magnetresonanztomographie die Auswirkungen der rTMS *in vivo* zu erfassen. (Izumi et al., 1997 : 319-322; Paus et al., 1999 : 219-224; Bohning et al., 2000 : 569-574). Wie in Kapitel 1.2 ausgeführt, ist durch die enge Kopplung von regionaler neuronaler Aktivität und der rCMRglc, das [¹⁸F]FDG-PET geeignet, die durch die TMS induzierten Aktivierungsmuster im Gehirn bildgebend darzustellen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die [¹⁸F]FDG-PET verwendet, um die neuronale Aktivierung des Gehirns während einer fokalen überschwelligeren rTMS des primär-motorischen Handareals zu erfassen.

Folgende Fragen sollten durch die vorliegende Untersuchung beantwortet werden:

1. Welche Hirnstrukturen werden während einer fokalen überschwelligeren rTMS des primären sensomotorischen Handareals ($SM1_{Hand}$) aktiviert?
2. Wie ausgeprägt ist die regionale Nettoaktivierung im stimulierten Kortexareal und in weiter entfernten frontalen motorischen Rindenarealen?
3. Unterscheiden sich der relative Aktivierungsgrad und das regionale Verteilungsmuster der Aktivierung während einer „externen“ Aktivierung des motorischen Handareals durch die rTMS und während einer willkürlichen Aktivierung der Hand?

Es wurden folgende Hypothesen postuliert:

1. Die fokale rTMS des primären sensomotorischen Handareals führt nicht nur zu einer Mehraktivierung im stimulierten Kortex, sondern es werden auch entfernte motorische Rindenareale erregt, die funktionell mit dem stimulierten Kortex verbunden sind.
2. Die „externe“ Aktivierung des motorischen Handareals durch die rTMS und die „internen“ Aktivierung während willkürlicher Handbewegungen gehen mit unterschiedlichen Aktivierungsmustern einher. Areale, die für höhere Aspekte motorischer Kontrolle (z.B. für Steuerung und Planung von Bewegungen) zuständig sind, werden durch willkürliche Bewegungen, nicht jedoch durch die TMS des $SM1_{Hand}$, aktiviert.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

12 gesunden Probanden im Alter von 24 bis 64 Jahre nahmen an der Studie teil. Alle Versuchsteilnehmer waren konsistente Rechtshänder nach dem Edinburgh-Händigkeitstest mit einem Lateralisationsindex von >75% (Oldfield et al., 1972: 97-113).

Nach Aufklärung über Versuchsablauf und Risiken der Untersuchung, gaben alle Probanden, in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen. Die Untersuchung erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München und der Strahlenschutzbehörde.

2.2 Versuchsdurchführung

Die Probanden nahmen vier Std. vor der ^{18}F FDG-PET-Untersuchung keine Nahrung zu sich. Eine Hypo- oder Hyperglykämie wurde vor Beginn des Experimentes mit einem Glukosetest ausgeschlossen. Alle Testpersonen wurden vor dem Versuch mit dem Scanner-Raum, dem Versuchsaufbau mit seinen Geräten und der geplanten PET-Untersuchung vertraut gemacht. Die Applikation der ^{18}F FDG erfolgte als Bolus über einen intravenösen Zugang in der linken Ellenbeuge 30 min vor Beginn der PET-Aufnahme in einem dem PET-Scanner benachbarten Raum. Hierzu saßen die Teilnehmer in bequemer Haltung in einem Stuhl. Die Untersuchungen fanden unter standardisierten Bedingungen statt. Die Patienten saßen mit verschlossenen Augen in einem ruhigen Raum mit gedämpftem Licht. Die Ohren wurden mit Ohrenstöpseln vertäubt. Jeder Proband nahm an zwei PET-Untersuchungen, die an verschiedenen Tagen durchgeführt

wurden, teil (rTMS- und Ruhebedingung). Bei sechs Probanden wurde zusätzlich eine dritte Untersuchung durchgeführt (willkürliche Handbewegungen).

Für alle Probanden wurde mit Hilfe eines thermoplastischen Kunststoffes eine Gesichtsmaske angefertigt, so konnte für jede PET-Sitzung durch Auflage der Gesichtsmaske stets die gleiche Kopfposition des Probanden im Scanner aufgesucht und eingestellt werden. Nach i.v. Applikation der ^{18}F FDG erfolgte entweder die rTMS oder die Probanden führten die willkürliche Bewegung des Armes durch oder blieben ruhig im Stuhl sitzen (Ruhebedingung). 20 min später wurden sie dann in den Scannerraum geführt, dort erfolgte nach weiteren 10 Minuten die PET-Messung, die jeweils 30 Minuten dauerte. Während des gesamten Experimentes waren stets zwei Ärzte, ein Nuklearmediziner und ein Neurologe, anwesend. Zusätzlich zur PET wurde von jeder Person ein T1-gewichtetes Magnetresonanzbild des Gehirns erstellt.

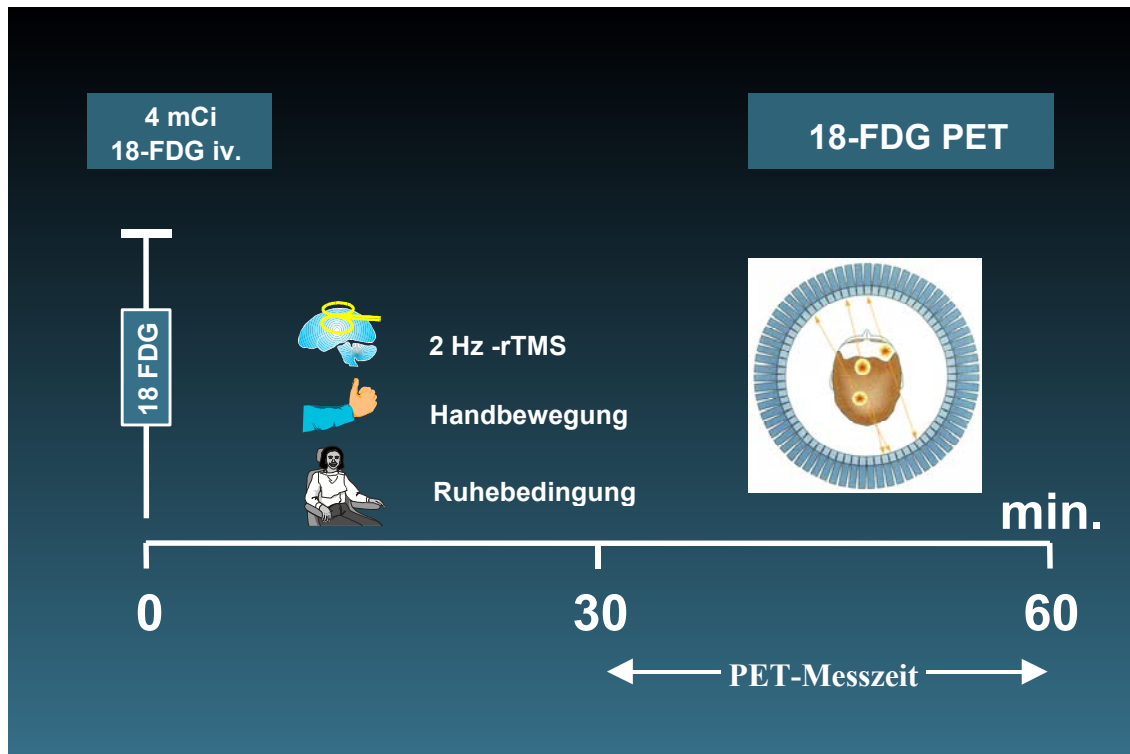


Abb. VI: **Schematische Beschreibung des Versuchsablaufs.**

Nach i.v. Injektion der 18 FDG wurde entweder die rTMS appliziert, willkürliche Handbewegungen durchgeführt oder eine Ruhebedingung eingehalten. 30 Minuten nach der i.v. Gabe wurde die Positronen-Emissions-Tomographie durchgeführt.

2.2.1 Versuchsablauf

Es wurden drei experimentelle Bedingungen an drei verschiedenen Tagen in ausbalancierter Reihenfolge untersucht:

1. Bedingung: Ruhebedingung (n = 12):

In der Ruhebedingung wurde weder eine spezifische Aufgabe durchgeführt, noch eine rTMS appliziert. Der Proband saß für 20 min nach Applikation von 4 mCi ¹⁸FDG ruhig und entspannt im Stuhl ohne auditorischer oder magnetischer Stimulation.

2. Bedingung: unregelmäßige 2 Hz rTMS bei 140 % der mot. Schwelle (n = 12):

Die 2 Hz Stimulation begann direkt nach der Injektion des FDG. Jeder Teilnehmer erhielt 1800 magnetische Stimuli mit 140 % der motorischen Schwelle innerhalb 18 min. Der Stimulator war durch einen extern angeschlossenen Laptop getriggert, der dafür sorgte, dass eine mittlere Frequenz von 2 Hz mit einem randomisierten Interstimulusintervall von 0,4 bis 0,6s eingehalten wurde, um eine mögliche Beeinflussung der Untersuchung durch Rhythmisierung der Stimulation auszuschließen. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation wurde in 15 Serien mit je 60 s Dauer verabfolgt.

3. Bedingung: willkürliche Imitation der durch die rTMS induzierten Handbewegung (n = 6):

In dieser Bedingung wurden die Probanden aufgefordert, die durch die rTMS hervorgerufenen Bewegungen willkürlich zu imitieren. Der Proband begann mit dieser Aufgabe direkt nach Injektion des FDG. Den Takt für die Bewegungen gab die in 20 cm Abstand über den Kopf montierte Stimulationsspule vor, die mit identischer Anzahl und Frequenz von Entladungen wie Bedingung 2 angesteuert wurde. Diese ineffiziente Form der 2 Hz rTMS wurde zur Triggerung der Handbewegung gewählt, um die auditorische Reizung

in Bedingung 2 und 3 vergleichbar zu halten. Die korrekte Ausführung der Bewegung wurde zwei Tage vor der PET-Studie mit dem Probanden eingeübt.

Bedingung-Nr.	Anzahl der Probanden	Bedingung	Stimulationsfrequenz [Hz]	Reizintensität (rTMS)
Bedingung 1	12	„Ruhe“	0	0
Bedingung 2	12	„rTMS“	unregelmäßige 2 Hz (d.h. Stimulationsfolge von 0,4 bis 0,6 s)	überschwellig
Bedingung 3	6	„willkürliche Bewegung“	Akustische Taktvorgabe für Bewegung mit Hilfe einer ineffizienten rTMS. Frequenz wie bei Bedingung 2	0

Tabelle I: Tabellarische Zusammenfassung der durchgeführten Untersuchungen

2.2.2 Überschwellige Magnetstimulation des linken SM1_{Hand}

Die repetitive transkraniellen Magnetstimulation (siehe auch 2.1) wurde mit Hilfe eines MagPro Simulators und einer achtförmigen Spule MC-B70 von der Firma Medtronic-Neuromuscular (Skovlunde, Dänemark) appliziert. Der Stimulus hat eine zweiphasige Wellenform mit einer Pulsweite von 200µs, eine Anstiegszeit von 50µs und ein maximal mögliches magnetisches Feld von 1,5 T. Das Zentrum der Spule wurde tangential über der Stelle des Kopfes positioniert, an der eine optimale motorische Antwort des Extensormuskels des rechten Zeigefingers ausgelöst wurde. Die optimale Position an der Kopfhaut entsprach in etwa der Elektrodenposition von C₃ gemäß dem internationalem 10 - 20 System zur Positionierung von EEG-Sonden und lag ca. 4 - 6 cm lateral des Vertex. Der Spulengriff zeigte nach occipital. Um eine konstante Stimulationsbedingung zu erreichen wurde eine mechanische Spulenhaltung

verwendet, die optimale Position der Spule mit einem Stift auf der Kopfhaut markiert und die korrekte Stellung der Spule während der gesamten Untersuchung überwacht.

Für die repetitive Stimulation wurde eine achterförmige Spule verwendet. Der Vorteil einer achterförmigen gegenüber einer einfachen kreisförmigen Spule liegt in der besseren Fokussierung des Magnetfeldes, das sein Maximum im Bereich des Kreuzungspunktes der „Acht“ hat und steil nach lateral hin abfällt. Die Magnetspule wurde tangential auf der Kopfhaut plaziert, um den Abstand Spule zu Kortex zu minimieren.

2.2.3 Positronenemissionstomographie

Die PET-Messungen wurden mit einer Siemens 951 R/31 PET-Kamera (CTI, Knoxville, TN, USA) im 2D-Modus unter der Standardbedingung mit verdeckten Augen, verschlossenen Ohren und gedämpftem Raumlicht durchgeführt. Das axiale Gesichtsfeld betrug 10,5 cm. Zwischen den Schichten befand sich kein Totraum.

Nach der für die Schwächungskorrektur notwendigen Transmissionsmessung mit einer externen $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Ringquelle wurde dem Patienten in Form des ^{18}F FDG ein Bolus von 4 mCi intravenös appliziert. Die PET begann 30 min nach der Injektion. Sie bestand aus einer Sequenz von drei Einzelbildern von je 10 min Dauer. Diese Sequenz wurde später zu einem Gesamtbild addiert.

2.2.4 Bildrekonstruktion

Für die Datenverarbeitung wurde ein SPARC 2 Rechner (Sun Microsystem Inc.) unter Nutzung kommerzieller interaktiver Bilddarstellungssoftware benutzt. Im Anschluß an die Korrektur von Abschwächung, zufälligen Koinzidenzen, Streukoinzidenzen und der Totzeit erfolgte die Bildrekonstruktion mit der gefilterten Rückprojektion. Die Meßpunkte der Aktivitätsverteilung werden dabei gleichmäßig über die Bildebene, d.h. entlang der Verbindungslinie zwischen einem Detektorenpaar, zurückprojiziert, wobei die Intensität der Rückprojektionslinie proportional zur gemessenen Zählrate des Meßpunktes ist. Die einzelnen Bildpunkte entstehen durch additive Überlagerung der Rückprojektionen. Eine einfache Aufsummierung durch ungefilterte Rückprojektion führt jedoch zu Projektionsartefakten, da ein punktförmiges Objekt im Rückprojektionsbild zwar an der ursprünglichen Stelle ein Maximum

hat, außerhalb des Punktes die Verteilung aber nicht abrupt abfällt. Durch eine geeignete Filterfunktion, wie durch den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Hanning-Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen/Projektionselement, entstehen an den Flanken der Profile negative Werte, so dass bei Rückprojektion sich die Daten außerhalb des Objektpunktes gegenseitig aufheben (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag).

Nach Bildrekonstruktion resultierten 31 axiale Schichtaufnahmen mit einer 128x128 Pixelmatrix (Pixelgröße 2,0*2,0 mm) und einem Schichtabstand von 3,375 mm.

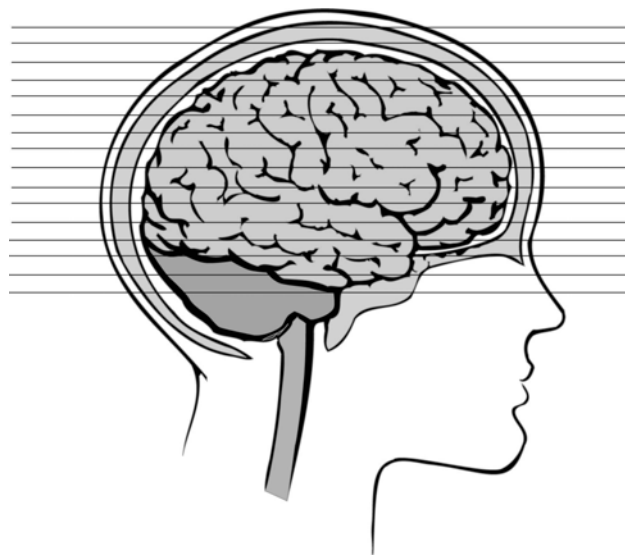


Abb. VII: Schematische Darstellung der Schnittbilderfassung des Gehirns im PET-Scanner. Das Kleinhirn wurde nur im oberen Drittel zuverlässig miterfasst.

2.3 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der PET-Aufnahmen wurde in der vorliegenden Arbeit ein durch zahlreiche Studien etablierter statistischer Vergleich aller einander entsprechenden Voxel bzw. Voxelgruppen zwischen den verschiedenen Bilddatensätzen, wie z.B. den Ruhe- und Stimulationsbildern der Aktivierungsstudie, durchgeführt (Minoshima et al., 1993: 322-329; Minoshima et al., 1994: 1528-1537; Friston et al., 1991b: 690-699; Worsley et al., 1992: 900-918). Dieses Verfahren basiert auf dem „general linear model“ und wird im englischen Sprachraum auch als „statistical parametric mapping“ (deutsch: statistische parametrische Kartierung) bezeichnet (Friston et al., 1991b: 690-699).

2.3.1 Erstellung statistisch parametrischer Bilder

Für die Erstellung statistisch parametrischer Bilder stehen verschiedene Computerprogramme zur Verfügung. In der vorliegende Studie wurde die Software „NEUROSTAT“ der University of Michigan (Ann Arbor, USA) verwendet (Minoshima et al., 1993: 322-329; Minoshima et al., 1994: 1528-1537). Die derzeit verwendeten Programme unterscheiden sich zwar in der Realisierung der einzelnen Analyseschritte, ihnen gemeinsam ist die Einteilung der Analyse in folgende Einzelschritte:

1. Koregistrierung
2. Normierung der Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration
3. Stereotaktische Normierung
4. Glättung der Bilder mit einer Filterfunktion
- 5a. Statistischer Vergleich der Bilddatensätze und
- 5b. Bestimmung eines Schwellenwertes für statistische Signifikanz, Korrektur für multiple Vergleiche

Der erste Analyseschritt bestand in der Koregistrierung. Hier wurden die einzelnen Aufnahmen eines Probanden räumlich aufeinander abgestimmt. Dies war nötig, um die Kontamination der Datenanalyse durch Bewegungsartefakte zu minimieren. Neben einer transversalen und koronaren Rotationskorrektur wurde der Bilddatensatz exakt zentriert (Minoshima et al., 1992: 1579-1589).

Die Normierung der Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration war notwendig, da die absoluten Aktivitätswerte von mehreren Faktoren, wie Größe und Blutvolumen des Probanden, abhängen. Die Gesamtaktivität des Gehirns wurde auf 1000 festgesetzt, und die regionalen Werte proportional dazu normiert, dadurch werden relative regionale Aktivierungswerte generiert, die einen Vergleich der Werte verschiedener Personen ermöglichen (Fox and Raichle, 1984: 1109-1120).

Da die statistische Analyse über mehrere Probanden erfolgte, mußten die Aufnahmen räumlich normiert werden. Dazu wurde der Bilddatensatz zunächst entsprechend der bikommissuralen Ebene (sogenannte AC-PC-Linie) automatisch ausgerichtet (Minoshima et al., 1993: 322-329). Die AC-PC-Linie wurde hierbei nicht direkt ermittelt, sondern einer Linie angenähert, die den Frontalpol, den Occipitalpol, den Vorderrand des Corpus Callosum und den Unterrand des Thalamus erfaßt. Anschließend erfolgte mittels linearer Verformung die Normierung der Größe des Gehirns, d.h. nach Ermittlung der äußersten Punkte des individuellen Gehirns wurde es in jeder Richtung linear an die Größe eines Standardgehirns angeglichen (Minoshima et al., 1994: 1528-1537).

Die Normierung der inneren Gehirnstrukturen erfolgte durch nichtlineare Verformung, d.h. durch Verformung der individuellen Strukturen um unterschiedlich große Faktoren. Als Vorlage dienten die Verbindungslinien zwischen den in einem Standardgehirn prädefinierten sogenannten „Streckungszentrum“, die vor allem die weiße Substanz wie das Corpus Callosum oder die Sehstrahlung markierten, und jeweils mehreren korrespondierenden prädefinierten Landmarken, die vorwiegend oberflächliche graue Substanz wie die unterschiedlichen Gyri markierten. Entlang einer solchen Verbindungsstrecke wurde die Aktivitätsverteilung gemessen. Die Aktivitätskurve, die man an räumlich entsprechender Stelle im individuellen Gehirn erhält, wurde bei fixiertem Zentrum durch Streckung (=stretching) an den Standardkurvenverlauf angepaßt. Die damit festgelegte Landmarke des individuellen Gehirns wurde danach durch Verformung des Gehirns in räumliche Übereinstimmung mit der Landmarke des Standardgehirns gebracht. Durch die Verbindung eines Zentrums mit mehreren Landmarken wurde die dreidimensionale Anpassung einer Region im individuellen Gehirn an die entsprechende Region im Standardgehirn ermöglicht (Minoshima et al., 1994: 1528-1537).

Durch diese anatomische Standardisierung, bei der anatomische Abweichungen bei gleichzeitiger Erhaltung der regionalen Aktivitätswerte minimiert werden sollen, wurde ein individuelles Gehirn in ein gemeinsames stereotaktisches Referenzsystem transferiert (Minoshima et al., 1994: 1528-1537; Friston et al., 1991a: 634-639). Als Referenz wurde das von Talairach und Tournoux (1988: Thieme Medical) entwickelte stereotaktische System verwendet.

Die residuellen interindividuellen Differenzen in der gyralen Anatomie wurden in der vorliegenden Studie durch Bildglättung mit einem dreidimensionalen Gauß'schen Filter minimiert (Worsley et al., 1992: 900-918), wodurch sich eine effektive Auflösung von ca. 14 mm Halbwertsbreite ergab. Erreicht wurde damit, dass auch kleinere Aktivierungsfokusse, die in unterschiedlichen Subjekten eventuell an nicht exakt derselben Stelle lagen, in der statistischen Gruppenanalyse als sich entsprechende Gebiete erkannt wurden.

Differenzen zwischen den Bilddatensätzen verschiedener Konditionen wurden durch einen voxelbasierten Vergleich mittels t-Tests erfaßt (Worsley et al., 1992: 900-918; Friston et al., 1991b: 690-699). Für die zur Berechnung der t-Werte benötigte Größe der Varianz wurde die über das gesamte Gehirn gemittelte Varianz bestimmt. Danach wurden durch Division jedes Voxels durch diesen Mittelwert die Daten in t-Statistik Werte umgerechnet (Worsley et al., 1992: 900-918).

Da multiple t-Tests auf Voxel Ebene durchgeführt wurden, mußte die statistische Signifikanzschwelle p , um falsch positive Resultate zu vermeiden, bei „ n “ unabhängigen Messungen zu p/n nach Bonferroni korrigiert werden. Allerdings waren die radioaktiven Voxelwerte durch die Bildglättung nicht mehr unabhängig, so dass eine alleinige Bonferroni-Korrektur auf Voxel Ebene zur Überkorrektur geführt hätte (Friston et al., 1991b: 690-699). Deshalb wurde bei der Bestimmung des korrigierten Schwellenwertes die Bildglätte mit berücksichtigt, und ein statistisches Modell angewandt, das einbezieht, dass benachbarte Voxel physiologisch nicht vollständig unabhängig sind (Friston et al., 1991b: 690-699; Worsley et al., 1992: 900-918).

2.3.2 Vergleich der Untersuchungsbedingungen auf Gruppenebene

Es wurde jeweils zwischen den Ruhezuständen der Versuchsteilnehmer (Bedingung 1) und den Aktivierungszuständen (Bedingung 2 o. 3) ein voxelweiser statistischer Gruppenvergleich durchgeführt. Die relativen Unterschiede zwischen dem relativen Glukosemetabolismus der Ruhe- und der jeweiligen Stimulationsbedingung wurden, wie oben beschrieben, nach Berechnung einer über das gesamte Gehirn gemittelten Varianz als voxelbasierten t-Statistik-Werte berechnet (Worsley et al., 1992: 900-918). Da die resultierende t-Statistik-Verteilung eine gute Näherung an die Gaußverteilung darstellte (Worsley et al., 1992: 900-918), wurden diese Werte als Z-Werte ausgedrückt. Zur Bestimmung der Schwelle für eine signifikante Aktivierung in der resultierenden t-Statistik-Verteilung wurde die Bildglätte errechnet (Friston et al., 1991b: 690-699) und unter Verwendung des statistischen Modells, das multiple Vergleiche und inhärente Korrelationen der Nachbarvoxel berücksichtigt, eine statistische signifikante Schwelle bei einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ festgelegt (Worsley et al., 1992: 900-918). Deshalb wurden bei uns in der Auswertung p stets kleiner oder gleich $0,05$ gesetzt.

Um einen signifikanten Unterschied des normierten Glukosemetabolismus zu lokalisieren, wurde innerhalb eines als signifikant erkannten Areals das Voxel mit der maximalen Signifikanz identifiziert und den entsprechenden Koordinaten nach Talairach und Tournoux (1988: Thieme Medical) zugeordnet.

Anstatt alle Volumenelemente zu betrachten wurde die Datenanalyse a priori auf bestimmte Regionen des frontalen agranulären Kortex begrenzt. Anlehnend an vorherigen Bildgebungsstudien am Menschen und anatomische und

physiologischen Untersuchungen am Primaten, definierten wir ein „exekutives“ frontales motorisches Netzwerk bestehend aus dem primär sensomotorischen Kortex ($SM1_{Hand}$), dem supplementär motorischen Areal (SMA), dem lateralen prämotorischen Kortex (LPC) und dem motorischen Teil des vorderen Gyrus cinguli (ACC = anteriorer cingulärer Kortex) beider Hemisphären. Basierend auf diesen neurophysiologischen Daten stellten wir die Hypothese auf, dass die Effekte der rTMS auf die regionale neuronale Gehirnaktivität nicht auf die stimulierte linke $SM1_{Hand}$ beschränkt bleiben, sondern auch andere frontalen exekutivmotorische Handareale einbeziehen. Die Zuordnung dieser Areale zu einem „exekutivem“ frontalem Netzwerk basiert auf folgenden Befunden:

1. Diese Kortexareale zeigten in verschiedenen funktionellen Aktivierungsstudien an gesunden Probanden während der Ausführung von Handbewegungen eine Zunahme der neuronalen Aktivität (Colebatch et al., 1991: 1392-1401; Matelli et al., 1993: 1295-1298; Deiber et al., 1996: 233-245; Dettmers et al., 1995: 802-815; Fink et al., 1997: 2164-2174; Jenkins et al., 1997: 195-205).
2. Studien am Affen haben gezeigt, dass jedes dieser Kortexareale stark mit den somatotopisch korrespondierenden Teilen der anderen frontalen exekutiven motorischen Areale verbunden ist (Luppino et al., 1991: 463-482 u. 1993: 114-140; Morecraft et al., 1992: 471-489).
3. Jedes dieser Kortexareale sendet beim Affen direkt kortikospinale Pyramidenfasern, einschließlich großer kortikospinaler Neurone zum Halsmark, die dort monosynaptische Verbindungen mit den cerebralen Motoneuronen eingehen. (MacPherson et al., 1982 : 81-88; Dum and Strick ; 1991 : 667-689; He et al., 1993 : 952-980; 1995 : 3284-3306; Galea et al., 1994 : 166-194; Luppino et al., 1994 : 2545-2548).

4. Klassische kortikale Stimulationsstudien konnten bei Epilepsiepatienten und bei Primaten Bewegungen der oberen Extremitäten von diesen frontalen motorischen Kortexarealen auslösen (Talairach and Bancaud, 1966: 330-347; Mitz and Wise, 1987: 1010-1021; Fried et al., 1991: 3656-3666).

PET-Bildanalysen wurden wie oben beschrieben mit Hilfe des Programms NEUROSTAT (Univ. of Michigan, Ann Arbor; USA) durchgeführt. Innerhalb des vordefinierten frontalen exekutivmotorischen Netzwerkes wurde ein unkorrigierter statistischer Schwellenwert von $p \leq 0,001$ festgesetzt (dies entspricht einem Z-Wert von 3,09). Dieser Wert lag unterhalb eines p-Wertes von 0,05 nach Korrektur für multiple nicht-unabhängige Vergleiche im vordefinierten Hirnvolumen. Außerhalb der vordefinierten Areale wurden Regionen mit einer relativen Änderung der rCMRglc nur dann als signifikant akzeptiert, wenn die Aktivierung innerhalb der Region eine statistische Schwelle von $p < 0,05$ nach Korrektur für multiple nicht unabhängige Vergleiche des gesamten dargestellten Hirnvolumens erreichte (entsprechend einem Z-Wert von größer 4,15).

2.3.3 Intraindividuelle „Region-of-Interest“-Analyse

In Ergänzung zur Gruppenanalyse wurde eine deskriptive Datenanalyse auf intraindividuelle Ebene mit Hilfe eines semiquantitativen Vergleichs auf Voxel Ebene durchgeführt. Für die Auswertung wurden die 12 Probanden wieder den drei experimentellen Bedingungen zugeordnet. Die Normierung der Aktivitätswerte erfolgte, wie bei der Gruppenanalyse, auf die gesamte zerebrale Aktivität (Minoshima et al., 1995: 1238-1248).

Zur individuellen Quantifizierung der Unterschiede in der rCMRglc zu den experimentellen Bedingungen wurde eine „Volume-of-Interest“-Analyse (VOI-

Analyse) durchgeführt. Für diese Analyse wurden VOI's anatomisch definiert und auf die individuellen PET-Bildern überlagert. Der Vorteil dieser Methode liegt einerseits in der Robustheit und Einfachheit. Der Nachteil besteht darin, dass in den Prozeß der anatomischen Definition der VOI's Entscheidungen des Untersuchers, wie die Auswahl von Regionen, die von Interesse sind, oder die Bestimmung von Lokalisation und Dimension der VOI, eingehen. Um die genaue Lokalisation der Gehirnstrukturen in den PET-Bildern zu standardisieren, wurden die PET-Aufnahmen von allen Probanden auf die individuellen Magnetresonanztomographie-Bilder überlagert. In dieser Arbeit wurden alle VOI's auf drei aneinanderliegende Schichten festgelegt. Der Radius jedes VOI's betrug 1 cm in der axialen Schichtung.

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der statistischen Gruppenanalyse wurden fünf Kortexregionen in die VOI-Analyse einbezogen: linke und rechte $SM1_{Hand}$, die kaudalen Anteile der SMA und ACC und einem Gebiet im rechten präzentralen Gyrus, 2 cm rostral des rechten $SM1_{Hand}$. Für die exakte neuroanatomische Lokalisation wurden die erhaltenen PET-Subtraktionsbilder der Bedingung 1 und 3 auf das individuelle MR-Bild überlagert (Pietrzyk et al., 1994: 2011-2018). Anatomische Leitstruktur für das primär motorische Handareal war der „präzentrale Wulst“ (engl. „precentral knob“) (Yousry et al., 1997: 141-157). Die VOI's jeweils für die SMA und ACC wurden symmetrisch rostral vom medialen präzentralen Sulcus über der Mittellinie plaziert. Für die VOI-Plazierung der SMA wurden die gleichen axialen Schnitte herangezogen wie für die VOI's des linken $SM1_{Hand}$. Die VOI's in ACC wurde so definiert, dass sie 1,5 cm in der axialen Ebene weiter ventral zum $SM1_{Hand}$ zu liegen kam.

3. ERGEBNISSE

3.1 Aktivierungsmuster während überschwelliger 2 Hz rTMS

Bei allen Versuchsteilnehmern induzierte die irreguläre überschwellige 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} ballistische Bewegungen der rechten Hand. Bezüglich der rCMRglc führte eine überschwellige arhythmische 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} zu signifikanten relativen Änderungen der normalisierten rCMRglc in den vordefinierten exekutiv motorischen Arealen im frontalen Kortex. Die 2 Hz rTMS verursachte ausschließlich eine fokale **Zunahmen** der rCMRglc im frontal exekutiv motorischen Kortex. Selbst bei einem niedrigen statistischen Schwellen-Wert $p < 0,01$ (unkorrigiert) waren keine relativen **Abnahmen** der normalisierten rCMRglc in den vordefinierten Arealen nachweisbar. Die Aktivierungsfokusse sind als statistische parametrische Karten (engl. MAPS) in Abb. VIII dargestellt.

Kortikale Regionen	Brodmann Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Talairach Koordinaten der Spitzenaktivierung in Millimeter		
				X	Y	Z
Linker prä- und postzentraler Gyrus	BA 3/4 sinister	4.44	0.000004*	-30	-22	52
Medialer frontaler Gyrus	BA 6/24 mesial	3.78	0.00008*	3	-8	47
Anteriorer Gyrus cinguli	BA 24 mesial	3.45	0.0003*	-1	-17	34
Rechter präzentraler Gyrus	BA 4/6 dexter	3.30	0.0005*	48	-1	45

Tabelle II: Obige Tabelle gibt die stereotaktischen Koordinaten und Z-Werte für die Maxima der relativen rCMRglc-Steigerung in den vordefinierten frontalen

Arealen während einer überschwellig unregelmäßigen 2 Hz rTMS an. $*p < 0.05$, korrigiert für multiple nicht unabhängige Vergleiche innerhalb der vordefinierten Gehirnareale.

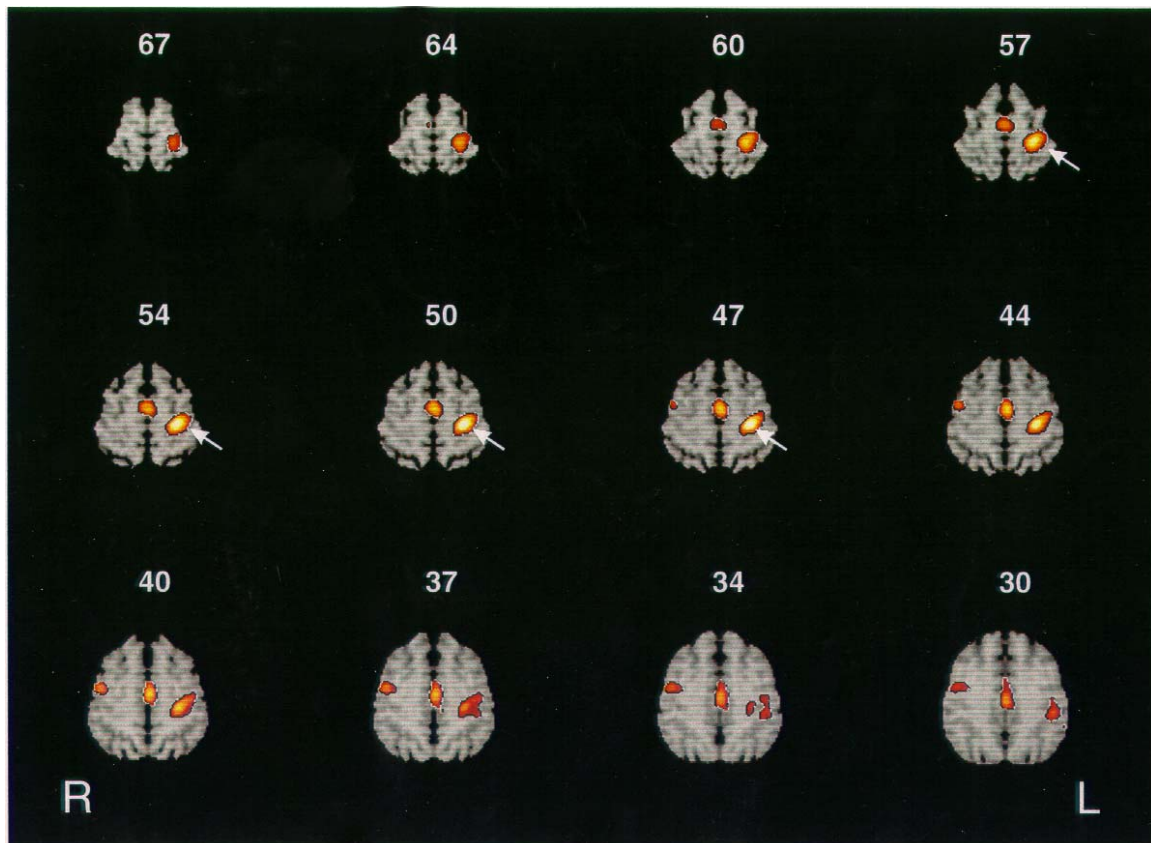


Abb. VIII: **Farbkodierte Darstellung der relativen rCMRglc-Zunahmen im frontal motorischen Kortex während einer überschwellig 2 Hz rTMS der SM1_{Hand} verglichen mit der Ruhebedingung.** Die farbkodierten statistischen Karten („Maps“) wurden auf stereotaktisch normalisierte T1-gewichtete MRI Bilder überlagert. Der statistische Schwellenwert wurde auf ein unkorrigiertes $p < 0,01$ festgelegt, um die räumliche Ausdehnung der jeweiligen rCMRglc Zunahme und das Fehlen zusätzlicher Veränderungen der rCMRglc in frontalen Kortexarealen zu verdeutlichen.

3.1.1 Aktivierung im primär sensomotorisches Handareal (SM1_{Hand})

Die überschwellige 2 Hz rTMS über des linken SM1_{Hand} verursachte einen lokalen Anstieg der rCMR_{glc} im linken primär sensomotorischen Kortex (BA 3/4). Der Cluster schloß neben dem Gyrus präzentralis auch den Gyrus postzentralis mit ein (Abb. VIII). Die Betrachtung der individuellen Aktivierungen mit Hilfe der VOI-Analyse erbrachte eine konsistente fokale Erhöhung der rCMR_{glc} innerhalb des stimulierten linken SM1_{Hand} in jedem Versuchsteilnehmer, die in einem Bereich von 3,0 % bis 11,6 % lag (Tabelle III)

	<u>Volume-of-interest</u>				
	linke SM1 _{Hand}	rechte SM1 _{Hand}	kaudale SMA	kaudale ACC	rechte M1 / lateraler PMC*
Proband 1	10,4%	-3,9%	2,3%	0,7%	-2,6%
Proband 2	8,1%	3,9%	1,1%	8,7%	8,1%
Proband 3	3,0%	-2,4%	1,4%	2,1%	3,9%
Proband 4	4,4%	-3,3%	4,3%	7,5%	7,7%
Proband 5	4,5%	0,7%	3,8%	6,9%	3,0%
Proband 6	10,0%	-2,6%	4,8%	3,8%	2,2%
Proband 7	8,7%	1,8%	4,3%	5,1%	8,9%
Proband 8	4,7%	-1,6%	5,2%	6,5%	4,7%
Proband 9	8,5%	2,3%	5,6%	7,8%	5,7%
Proband 10	8,6%	2,2%	5,6%	5,3%	5,9%
Proband 11	11,6%	4,1%	3,5%	2,9%	3,1%
Proband 12	8,6%	-1,5%	6,9%	6,3%	2,3%
Durchschnitt	7,6%	0,5%	4,1%	5,3%	4,8%

Tabelle III: VOI-Analyse zur Betrachtung der individuellen Aktivierungen; rostrolateral zum rechten SM1_{HAND} *

Im Gegensatz zum stimulierten linken $SM1_{Hand}$ führte die 2 Hz rTMS in dem homologen kontralateralem $SM1_{Hand}$ zu keiner fassbaren Veränderung der rCMRglc, selbst bei einem niedrigen statistischen Schwellenwert ($p < 0,01$; unkorrigiert). Der Befund der Gruppenanalyse wurde durch die VOI-Analyse bestätigt, die durchschnittliche Änderung der rCMRglc betrug weniger als 1 % (Tabelle III).

3.1.2 Entfernte kortikale Aktivierungen

3.1.2.1 Mesialer frontaler motorischer Kortex (SMA / Gyrus Cinguli)

Zusätzlich zu einem rCMRglc-Anstieg in dem linken $SM1_{Hand}$ direkt unter dem Zentrum der Spule, führte die überschwellige 2 Hz rTMS über dem linken $SM1_{Hand}$ auch zu einer signifikanten Erhöhung der rCMRglc in weiter entfernten exekutiv motorischen Arealen. Eine Aktivierung wurde in der medialen Wand des frontalen Kortex nachgewiesen und schloss dort den kaudalen Anteile der SMA (BA6) und des ACC (BA 24) ein. Innerhalb dieses medialen Clusters zeigten sich in der statistisch parametrischen Darstellung zwei abgrenzbare Aktivierungsmaxima: Das erste Maximum lag 8 mm posterior der vertikalen vorderen Kommissurlinie an der Grenze zwischen kaudaler SMA und ACC (BA 6/24; x/y/z = 3/-8/47). Das zweite Maximum befand sich mehr ventral und kaudal im posterioren Anteil des ACC (BA 24; x/y/z = 1/-17/34). Die axialen statistisch parametrischen Karten ließen erkennen, dass die relative rCMRglc-Zunahme im medialen frontalen Kortex sich auf die axialen Schichten bis 60 mm kranial zur AC/PC-Linie ausdehnten (Abb. VIII). Dies zeigte, dass die rTMS-induzierte Aktivierung des medialen frontalen Kortex die SMA mit einschloss. Die in die kaudale SMA und in den kaudalen Anteil des ACC gelegten VOI's ergaben eine durchschnittliche relative Zunahme der normalisierten rCMRglc um 5 % verglichen mit der Ruhebedingung (Tabelle III).

3.1.2.2 Rechter lateraler prämotorischer Kortex

Im rechten präzentralen Gyrus kam es zu einer weiteren umschriebenen rCMRglc-Erhöhung (BA 6, x/y/z = 48/-1/45; Abb. VIII). Der Ort maximaler Aktivierung im rechten präzentralen Kortex lag ca. 2 cm lateral und anterior und ca. 1 cm ventral zur probalistischen Lokalisation des rechten SM1_{Hand}. Die VOI-Analyse demonstrierte einen rCMRglc-Anstieg in diesem Areal von ungefähr 5 % während überschwelliger 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} (Tabelle III).

3.1.2.3 Andere Gehirnregionen

Während der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation wurde auch in weiter entfernten Gehirnregionen, die nicht mit der motorischen Kontrolle in Beziehung stehen, eine Zunahme der rCMRglc beobachtet. Durch das laute Geräusch der sich entladenden Magnetspule verursachte die 2 Hz rTMS eine deutliche bilaterale Aktivierung des auditorischen Kortex, obwohl die Ohren während des gesamten Experimentes mit Ohrstöpseln vertäubt waren.

Außerhalb der prädiagnostizierten frontalen motorischen Arealen zeigten drei kortikale Gebiete eine relative Zunahme der rCMRglc bei einem $p < 0,05$ nach Korrektur für multiple nicht-unabhängige Vergleiche (Tabelle IV, Abb. IX):

- linker primärer auditorischer Kortex (BA 41; x/y/z = -39/28/16),
Z-Wert der maximalen Aktivierung = 5,45,
- rechter primärer auditorischer Kortex (BA 41; x/y/z = 39/-28/11)
Z-Wert der maximalen Aktivierung = 5,05 und
- ein Areal an der Oberfläche des rechten Gyrus temporalis superior,
auditorischer Assoziationskortex (BA 22; x/y/z = 60/-37/16), Z-Wert
der maximalen Aktivierung = 4,24

	Individuelle VOI-Analyse	
	linker primär auditorischer Kortex (%)	rechter primär auditorischer Kortex (%)
Proband 1	5,7	-0,4
Proband 2	8,7	8,3
Proband 3	9,4	6,2
Proband 4	5,0	6,0
Proband 5	9,7	6,9
Proband 6	8,8	9,8
Proband 7	7,1	6,7
Proband 8	7,3	8,1
Proband 9	5,5	9,0
Proband 10	4,4	8,0
Proband 11	7,6	3,6
Proband 12	6,2	7,1
Durchschnitt	7,2	6,6

Tabelle IV: VOI-Analyse der individuellen regionalen rCMRglc-Zunahme im primär auditorischen Kortex; angegeben wurden die relativen Veränderungen im Vergleich zur Ruhebedingung in %.

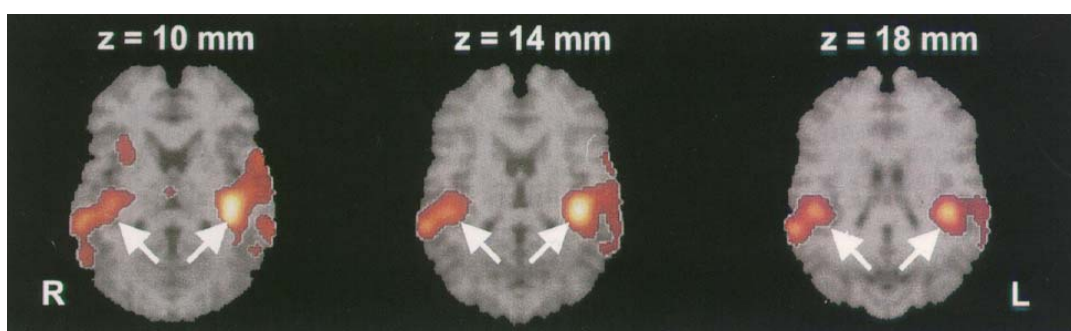


Abb. IX: **Aktivierung des primär akustischen Kortex**; statistische Karte der Voxel, die bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (unkorrigiert) eine relative Zunahme der rCMRglc während der 2 Hz rTMS zeigten

3.2 Aktivierungsmuster während willkürlicher Handbewegungen

3.2.1 Primär sensomotorisches Handareal ($SM1_{Hand}$)

Bei allen Probanden überstieg die relative rCMRglc-Zunahme in dem linken $SM1_{Hand}$ während der willkürlichen Bewegung die durch die rTMS induzierte rCMRglc-Erhöhung. Auch die Ausdehnung der Aktivierung in dem linken $SM1_{Hand}$ war größer während willkürlicher Handbewegung, verglichen mit der durch die rTMS-induzierten Kortexaktivierung (Abb. X).

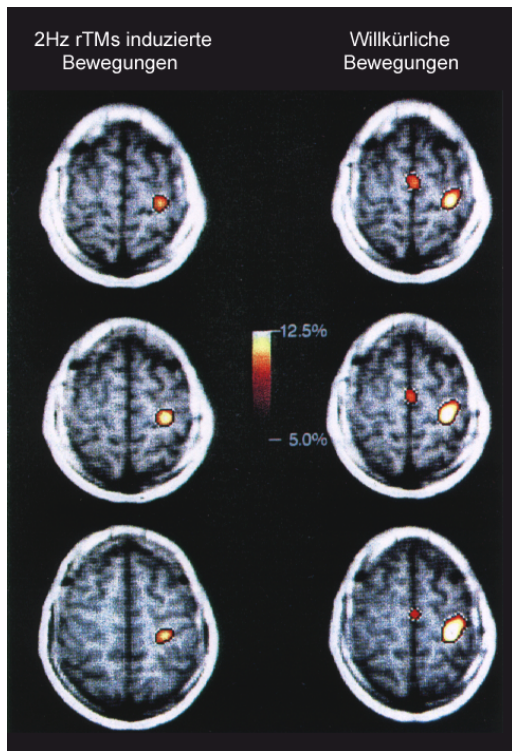


Abb. X: Vergleich des räumlichen Aktivierungsmusters in dem linken $SM1_{Hand}$ und der SMA während einer überschwelligen 2 Hz rTMS des linken $SM1_{Hand}$ und während willkürlicher Imitation der durch die rTMS hervorgerufenen Handbewegungen eines Probanden. Das FDG-Subtraktionsbild (rTMS-Ruhe und Willkürbewegung-Ruhe) ist auf das individuelle MRT überlagert

Während die 2 Hz rTMS keine konsistente rCMRglc Änderung in dem rechtsseitigen $SM1_{Hand}$ (kontralateral zum Ort der rTMS) hervorrief, führten die willkürlichen Bewegungen zu einer diskreten aber bei fast allen Testpersonen nachweisbaren Zunahme im rechten $SM1_{Hand}$ (Tabelle V und VI). Das Maximum der Aktivierung lag jedoch etwas weiter rostral, ventral und lateral im Vergleich zur Aktivierung des linken $SM1_{Hand}$.

Gruppenanalyse	Region	Z-Wert der Spitzenaktivierung	P-Wert, Signifikanzstufe	Talairach Koordinaten (mm), der Spitzenaktivierung		
				x	y	z
2 Hz rTMS der linken SM1 vs. Ruhebedingung						
	SM1-links	4.01	p < 0.001	-28	-22	54
	kaudale-SMA	2.49	p = 0.006	-1	-8	50
Imitation der rTMS-induzierten Armbewegungen vs. Ruhebedingung						
	SM1-links	6.29	p < 0.001	-30	-22	54
	kaudale SMA	4.70	p < 0.001	1	-6	54
	SM1-rechts	2.84	p = 0.002	48	-1	43
Imitation der rTMS- induzierten Armbewegungen vs. 2Hz-r TMS der linken SM1						
	kaudale SMA	3,26	p < 0.001	3	-1	61
	SM1-links	3.13	p < 0.001	-30	-24	54
	Rostral SMA	3.01	p = 0.001	8	17	50

Tabelle V: Gruppenanalyse, Talairach Koordinaten und Z-Werte der Spitzenaktivierungen in den Gehirnregionen, die einen signifikanten relativen Anstieg der rCMRglc während einer 2 Hz rTMS der linken SM1_{Hand} oder während der willkürlichen Imitation der rTMS-induzierten Armbewegung zeigten. Anzahl der Versuchsteilnehmer n = 6.

	Volume of interest			
	SM1 _{Hand} -links	SM1 _{Hand} -rechts	SMA-links	SMA-rechts
Relative Änderungen der rCMRglc während fokaler überschwelliger 2 Hz rTMS der linken SM1 _{Hand}				
Proband 1	5,4 %	-0,5 %	3,1 %	3,2 %
Proband 2	10,6 %	1,8 %	3,3 %	1,1 %
Proband 3	7,5 %	0,5 %	2,7 %	2,4 %
Proband 4	8,5 %	0,4 %	4,7 %	4,1 %
Proband 5	8,7 %	-0,5 %	6,0 %	4,4 %
Proband 6	6,0 %	-0,4 %	3,7 %	4,7 %
Durchschnitt	7,8 %	0,2 %	3,9 %	3,2 %
Relative Änderungen der rCMRglc während willkürlicher Imitation der rTMS-induzierten Armbewegungen				
Proband 1	7,6 %	6,0 %	8,7 %	10,8 %
Proband 2	12,5 %	-2,5 %	7,3 %	9,5 %
Proband 3	11,4 %	6,1 %	11,4 %	9,8 %
Proband 4	8,0 %	5,7 %	10,1 %	11,3 %
Proband 5	17,6 %	3,3 %	2,0 %	6,2 %
Proband 6	Nicht teilgenommen	Nicht teilgenommen	Nicht teilgenommen	Nicht teilgenommen
Durchschnitt	11,4 %	3,7 %	7,9 %	9,5 %

Tabelle VI: Individuelle VOI-Analyse.

3.2.2 Mesialer frontaler prämotorischer Kortex (SMA / Gyrus Cinguli)

Im Gegensatz zur 2 Hz rTMS Bedingung, führte die willkürliche Imitation der von der TMS-induzierten Bewegung, zu einer deutlichen Zunahme der rCMRglc in der SMA mit maximaler Aktivierung 6 mm posterior der VAC-Linie (Tabelle V). Dies bestätigte sich bei allen Probanden in der VOI-Analyse der intra-individuellen Aktivierungsmuster. Verglichen mit dem SM1_{Hand} wies die kaudale SMA ein vergleichbares Ausmaß an funktioneller Aktivierung während der Willkürbedingung auf (Abb. X).

Der direkte Vergleich der SMA-Aktivierung während der willkürlichen Bewegung und der rTMS-Bedingung zeigte zwei Fokusse in der SMA mit signifikant stärkerer Aktivierung während der willkürlichen Bewegungen. Diese Fokusse waren -1 mm posterior und +17 mm anterior der vertikalen vorderen Kommissurlinie (VAC) lokalisiert (Tabelle V). Dies demonstriert, dass die Unterschiede in der SMA-Aktivierung vor allem im rostralen Teil der SMA auftraten, welcher nur während der willkürlichen Bewegung aktiviert wurde.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine überschwellige 2 Hz rTMS über der linken $SM1_{Hand}$ nicht nur im stimulierten Kortex, sondern auch in, vom Stimulationsort entfernten, motorischen Arealen zu einer Erhöhung der normalisierten rCMRglc führt. Diese Daten bestätigen und erweitern $H_2^{15}O$ -PET-Aktivierungsstudien, die gezeigt haben, dass unilaterale rTMS über dem linken $SM1_{Hand}$ mit einer signifikanten relativen Änderung der rCBF nicht nur in dem stimulierten Kortex, sondern auch in funktionell verbundenen kortikalen Gebieten assoziiert ist (Fox et al., 1997: 2787-2791; Paus et al., 1998: 1102-1107). Der allgemeine Abschnitt der Diskussion (Abschnitt 4.1) behandelt die neurophysiologischen Mechanismen, welche die Aktivierungen im frontalen motorischen Kortex bewirkt haben könnten. Der spezielle Teil der Diskussion (Abschnitt 4.2 bis 4.5) geht auf die regionalen Aktivierungen im Einzelnen ein.

4.1. Allgemeine methodische Betrachtungen

Ein möglicher Mechanismus einer rTMS-bedingten Aktivierung entfernter kortikaler Areale ist eine überschwellige Aktivierung von kortiko-kortikalen neuronalen Verbindungen. Einige Studien, die entweder ein Doppelstimulations-Paradigma (Ferber et al., 1992: 525-546; Ugawa et al., 1993: 153-155; Schnitzler et al., 1996: 381-391) oder eine ereignisbezogene Elektroenzephalographie nach rTMS (Cracco et al., 1989: 417-424; Ilmoniemi et al., 1997: 3537-3540) verwendeten, konnten zeigen, dass die fokale rTMS der $SM1_{Hand}$ in der Lage ist kortiko-kortikale Fasern, welche beide $SM1$ verbinden, zu erregen. Zusätzlich beschrieben zwei aktuelle $H_2^{15}O$ -PET-Studien eine positive Korrelation zwischen Änderungen des rCBF in der stimulierten $SM1_{Hand}$ und der SMA und postulierten

eine Aktivierung dem SMA über kortiko-kortikale neuronale Verbindungen (Fox et al., 1997: 3178-3184; Paus et al., 1998: 1102-1107). Da in der kombinierten rTMS/PET Studie von Paus et al. (1998) keine Bewegungen der Extremitäten induziert wurden, kann der sensorische Feedback einer Bewegung der Extremität als eine Hauptquelle der rTMS-assoziierten rCBF in der SMA für diese Studie ausgeschlossen werden.

Folgende Mechanismen könnten der kortiko-kortikalen transsynaptischen Aktivierung von entfernten kortikalen Arealen während fokaler rTMS zu Grunde liegen. Erstens, die rTMS führt zu einer orthodromen Aktivierung von entfernten kortikalen Gebieten via efferente kortikofugale Neurone. Zweitens, die rTMS erregt rückläufige Axonkollaterale und bewirkt eine antidrome Aktivierung kortiko-kortikaler Neurone. Drittens, die Aktivierung von polysynaptischen kortiko-subkortiko-kortikalen Schleifen bewirkt eine Modulation der neuronalen Aktivität in entfernten kortikalen Arealen.

Da diese Studie die funktionelle Aktivierung des exekutiven motorischen Systems „bei der Arbeit“ (d.h. während der Erzeugung einer Handbewegung) darstellen wollte, wurde eine überschwellige Stimulationsintensität für die rTMS gewählt, die konstant Bewegungen der distalen kontralateralen oberen Extremität induzierte. In Primaten haben sensorische Signale, vermittelt durch periphere Rezeptoren in den Extremitäten, relativ direkten Zugang zum SM1_{Hand} (Lemon et al., 1981: 501-506; Jones et al., 1986: 521-553; Colebatch et al., 1990: 44-55). In Übereinstimmung mit diesen tierexperimentellen Befunden konnten Studien mit gesunden Probanden zeigen, dass der sensorische Input von der Hand in der Lage ist die Erregbarkeit kortikospinaler Neurone in dem SM1_{Hand} zu modulieren (Day et al., 1991: 41-57; Terao et al., 1995: 375-381). Deshalb muß man annehmen, dass der durch eine Bewegung ausgelöste sensorischer Input zur relativen

Zunahme der rCMRglc in dem stimulierten SM1_{Hand} beigetragen hat. Zudem könnte der sensorische Feedback ebenfalls zu einer funktionalen Aktivierung in anderen motorischen Arealen, z.B. in der SMA, geführt haben, da in Affen eine Vielzahl von Neuronen auf passive somatosensorische Stimuli mit einer zunehmenden Feuerungsrate im kaudalen Anteil der SMA reagieren (Hummelsheim et al., 1988: 289-298). In Übereinstimmung hiermit haben PET-Aktivierungs-Studien an Menschen von einer signifikanten Aktivierung der SMA während vibrotaktile Stimulation der distalen oberen Extremität berichtet (Seitz and Roland, 1992: 60-67; Tempel and Perlmutter, 1992: 554-561).

Zusätzlich zur kortiko-kortikalen Aktivierung und sensorischem Feedback von einer bewegten Extremität, müssen unspezifische Effekte der rTMS, als Ursache für entfernte Aktivierungen in kombinierten rTMS/PET-Aktivierungs-Studien in Betracht gezogen werden. In dieser Studie verursachte die überschwellige rTMS eine deutliche Aktivierung des primärauditorischen Kortex durch den lauten Klick, der bei Entladung der Spule entsteht. Des Weiteren kann die subjektive Befindlichkeit des Probanden während der rTMS (z.B. Unbehagen) und eine erhöhte Aufmerksamkeit die neuronale Aktivität in entfernt liegenden kortikalen Arealen, besonders in multimodalen kortikalen Gebieten wie der ACC, modulieren (Benedict et al., 1998: 121-126; Tölle et al., 1999: 40-47).

4.2 Funktionelle Aktivierung des stimulierten primär sensomotorischen Handareals (SM1_{Hand})

Die Applikation von überschwelliger 2 Hz rTMS bewirkte eine konstante fokale Zunahme der rCMRglc ipsilateral der Magnetstimulation. Das Auffinden von fokalem kortikalem Hypermetabolismus durch rTMS verursacht, erweitert die bis dahin bekannten ¹⁸FDG-PET-Daten von Hunden. (Meyer M et al., , 1994 : 1464-1465). Zusätzlich stimmen unsere Ergebnisse mit veröffentlichten H₂¹⁵O-PET-

Daten von Fox et al. überein. Fox et al. zeigte eine starke fokale Zunahme des örtlichen cerebralen Blutflusses (rCBF) während einer 1 Hz rTMS des SM1. (Fox et al., 1997 : 2787-2791)

Verschiedene Koregistrierungs-Studien haben eine gute räumliche Übereinstimmung gezeigt, zwischen der Spulenposition, die zu einer optimalen motorische Antwort in dem kontralateralen Handmuskel führt, und dem Kortexareal, das während der Durchführung von Fingerbewegungen aktiviert wird (Wassermann et al., 1996: 1-9; Krings et al., 1997: 1319-1325; Terao et al., 1998: 145-152). Die Talairach-Koordinate der maximalen Aktivierung in dem transkranial stimulierten linken SM1_{Hand} (x/y/z = -30/-22/50) entsprach exakt der probabilistischen Lokalisation des linken SM1_{Hand} (x/y/z = -31/-22/52), wie sie in einer Metaanalyse früherer Blutfluss-Aktivierungs-Studien ermittelt wurde (Paus et al., 1998: 1102-1107). Diese Ergebnisse belegen, dass für die TMS des SM1_{Hand} keine stereotaktische Methode benötigt wird, um die optimale Spulenposition für das SM1_{Hand} zu definieren. Ein weiterer wichtiger Befund liegt in der Tatsache, dass die Aktivierung des linken SM1_{Hand} das Ausmaß an physiologischer Aktivierung nicht überstieg. So war die Aktivierung des linken SM1_{Hand} in der Willkürbedingung deutlich stärker ausgeprägt. Zudem führte die auditorische Stimulation während der rTMS zu einer vergleichbaren Aktivierung des auditorischen Kortex, wie die direkte elektrische Aktivierung des SM1_{Hand} durch die TMS.

4.3 Funktionelle Aktivierung entfernter Kortextareale

4.3.1 Aktivierungen von medialen frontalen prämotorischen Arealen

Kombinierte anatomische und Mikrostimulations-Studien beim Affen haben gezeigt, daß die klassische SMA kein homogenes Areal ist, sondern in mindestens zwei unterschiedliche Zonen aufgeteilt werden kann: ein kaudales Areal „F3“ und ein rostrales Areal „F6“ (Luppino et al., 1990: 214-218, 1991: 463-482; Matelli et al., 1991: 445-446). Es scheint, dass die kaudale SMA (F3) mehr mit der Bewegungsausführung befasst ist, während die prä-SMA (F6) eher an komplexeren motorischen Funktionen beteiligt ist (Tanji et al., 1994: 251-268). Darüber hinaus wurden mindestens zwei weitere motorische Areale (24d und 24c) im benachbarten agranulären kaudalen Teil des ACC identifiziert (Luppino et al., 1991: 463-482; Matelli et al., 1991: 445-446; Morecraft et al., 1992: 471-489). Im Affen senden die medialen frontalen motorischen Areale starke Projektionen an das zervikale Rückenmark, was ihre Beteiligung an der Bewegungsausführung unterstreicht (Hutchins et al., 1988: 667-672; Matelli et al., 1991: 445-446; Dum et al., 1991: 667-689, 1992: 836-839; Luppino et al., 1994: 2545-2548; He et al., 1995: 3284-3306). Zusätzlich ist die kaudale SMA und die motorischen Areale im ACC über kortiko-kortikale Verbindungen eng mit dem SM1_{Hand} verbunden (Matelli et al., 1991: 445-446; Dum et al., 1991: 667-689; Luppino et al., 1994: 2545-2548). Im Menschen lassen sowohl die zytoarchitektonischen und rezeptoraudiographischen Daten, als auch die funktionelle Neurobildgebung, eine ähnliche rostro-kaudale Aufteilung der SMA und des ACC vermuten, wobei entsprechend bei der Untersuchung von Affen die rostrale SMA bei der Kontrolle komplexer Bewegungen und der Planung von Bewegungen eine Rolle spielt und die kaudale SMA an der Bewegungsausführung beteiligt ist (Matelli et al., 1993: 1295-1298; Tanji et al.,

1994: 251-268; Zilles et al., 1995: 515-537, 1996: 29-43; Fink et al., 1997: 2164-2174; Boecker et al., 1998: 1070-1080; als Übersicht kann Rizzolatti et al., 1998: 283-296 dienen). Die überschwellige 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} resultierte in einen signifikanten Anstieg der rCMRglc in der SMA (BA 6) und der benachbarten motorischen Anteil des ACC (BA 24). Die maximalen Aktivierungen in der SMA und des ACC waren posterior der vertikalen vorderen Kommissur-Linie (VAC-Linie) lokalisiert. Da die VAC-Linie, die rostrale und kaudale SMA voneinander trennt (Zilles et al., 1995: 515-537, 1996: 29-43), wurde durch die rTMS der SM1_{Hand} vorzugsweise der kaudale Teil des SMA aktiviert. Die prä-SMA, die weder direkte kortikospinale Projektionen noch signifikante kortiko-kortikale Verbindungen zum SM1_{Hand} aufweist, wurde während 2 Hz rTMS nicht aktiviert (Luppino et al., 1990: 214-218, 1991: 463-482; Matelli et al., 1991: 445-446). Dieses Aktivierungsmuster zeigen eine gute Übereinstimmung zu den Studien der kortiko-kortikalen Verbindungen zwischen den motorischen Gebieten der medialen Wand und des SM1_{Hand} beim Affen (Luppino et al., 1990: 214-218; Dum et al., 1991: 667-689; Matelli et al., 1991: 445-446; Morecraft et al., 1992: 471-489).

4.3.2 Aktivierung des kontralateralen rechten präzentralen Gyri

Neben der Aktivierung mesialer frontal motorischer Areale, war die überschwellige 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} mit einer fokalen neuronalen Aktivierung in dem kontralateralen rechten präzentralen Gyri (BA 4/6) assoziiert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren TMS-Studien, die von einer funktionellen interhemisphären Interaktion zwischen beiden präzentralen Gyri bei überschwelliger fokaler TMS des SM1_{Hand} berichten (Ferber et al., 1992: 525-546; Schnitzler et al., 1996: 381-391; Ilmoniemi et al., 1997: 3537-3540). Neue Studien haben mit Hilfe der funktionellen Bildgebung des Gehirns, der rTMS und der

ereignisbezogenen kortikalen Potentiale übereinstimmend gezeigt, dass der ipsilaterale präzentrale motorischer Kortex an der Generierung von unilateralen Handbewegungen beteiligt ist (Kawashima et al., 1993: 33-40; Kim et al., 1993: 615-617; Urbano et al., 1996: 203-206; Chen et al., 1997: 1398-1403; Cramer et al., 1999: 383-387). Die relative rCMRglc-Erhöhung in dem rechten präzentralen Gyrus (BA 4/6) an der Konvexität der Hemisphäre bei überschwelliger 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} demonstriert, dass der rechte präzentrale Kortex ipsilateral zu der rTMS-induzierten Handbewegung (kontralateral zu der stimulierten Seite) bereits bei einfachen repetitiven Bewegungen der Extremität aktiviert wird. Da die Bewegungen hier extern durch rTMS und so ohne willkürliche Beteiligung hervorgerufen wurden, zeigen diese aktuellen Ergebnisse, dass diese ipsilaterale Aktivierung des präzentralen Gyrus nicht vom willkürlichen Akt der Bewegungsplanung und -ausführung abhängig ist.

In unserer Studie lag das Zentrum der Aktivierung im rechten präzentralen Kortex an der Grenze zwischen SM1 (BA 4) und dem kaudalen Teil des dorsalen LPC (BA 6) ungefähr 2 cm weiter rostral und lateral und ca. 1 cm weiter ventral verglichen mit dem Aktivierungsfokus innerhalb des stimulierten linken SM1_{Hand}. Kürzlich zeigte eine hochauflösende fMRI-Studie, dass die Region des motorischen Kortex, die bei ipsilateraler Handbewegung aktiviert wird, räumlich getrennt ist vom Aktivierungsfokus in dem SM1_{Hand} während der Ausführung kontralateraler Handbewegungen. Der ipsilaterale Fokus lag ca. 1 cm weiter ventral, lateral und rostral, verglichen zur kontralateralen Handrepräsentation (Cramer et al., 1999: 383-387). Bei Affen fanden Aizawa et al. (1990: 219-221) eine Subregion im primär präzentralen motorischen Kortex, die durch ihre Beziehung zu bilateralen oder ipsilateralen Handbewegungen charakterisiert ist und lokalisierte dieses Gebiet zwischen dem Repräsentationsareal der Hand und des Gesichts, d.h. lateral zum motorischen Handareal. In Anbetracht dieser Studien ist es denkbar, dass der beobachtete Aktivierungs-Fokus in dem rechten

lateralen präzentralen Gyrus bei überschwelliger rTMS dem linken SM1_{Hand} in die motorische Kontrolle von ipsilateraler oder bilateraler Handbewegungen involviert ist.

Entsprechend der fMRI-Studie von Cramer et al. (1999: 383-387), zeigte diese Studie keine konsistente Aktivierung des rechten homologen SM1_{Hand}, obwohl neurophysiologische Daten eine transkallosale inhibitorische Interaktion zwischen den homologen primär motorischen Handarealen bei einseitiger überschwelliger TMS des SM1_{Hand} belegen (Ferber et al., 1992: 525-546; Meyer et al., 1995: 429-440, 1998: 360-369; Schnitzler et al., 1996: 381-391). Bezüglich der transkallosalen TMS assoziierten Interaktion zwischen beiden SM1_{Hand}, scheint die Stimulations-Intensität ein wichtiger Faktor für die Richtung (Bahnung oder Inhibition) der transkallosalen Effekte zu sein: Bei schwelennahen Intensitäten scheint eine transkallosale Bahnung über die inhibitorischen Effekte vorzuherrschen (Ugawa et al., 1993: 153-155, Enomoto 2001: 2154-2158), während bei deutlich überschwelliger Stimulationsintensität eine transkallosale Inhibition dominiert (Ferber et al., 1992: 525-546). Zwei rTMS/ H₂¹⁵O Studien, die unterschiedliche Stimulationsprotokolle verwendeten, beschrieben eine Modulation des rCBF im kontralateralem homologen SM1_{Hand}, was als entfernter Effekt der rTMS vermittelt über transkallosale Verbindungen interpretiert wurde (Fox et al., 1997: 2787-2791; Paus et al., 1998: 1102-1107). Fox et al. (1997: 2787-2791) verabreichte eine leicht überschwellige niedrigfrequente rTMS über dem linken SM1_{Hand} und fand eine negative Kovarianz zwischen rCBF in dem stimulierten linken SM1_{Hand} und dem homologen rechten SM1_{Hand}, was auf eine transkallosale Inhibition bei überschwelligen Stimulationsintensitäten zurückgeführt wurde. Paus et al. (1998: 1102-1107) applizierte eine unterschwellige hochfrequente rTMS über dem linken SM1_{Hand} und beobachtete eine positive Kovarianz

zwischen rCBF-Änderungen in dem stimulierten linken SM1_{Hand} und dem homologen rechten SM1_{Hand}. Dies könnte durch einen bahnenden transkallosalen Effekt bei unterschwelliger rTMS ausgelöst worden sein (Ugawa et al., 1993: 153-155). Das Fehlen einer Veränderung der relativen rCMRglc innerhalb dem rechten homologen SM1_{Hand} während überschwelliger 2 Hz rTMS der linken SM1_{Hand} in unserer Studie könnte durch die hohe Intensität des magnetischen Stimulation, die eine transkallosale Inhibition des kontralateralen homologen SM1_{Hand} induziert, bedingt sein (Ferbert et al., 1992: 525-546). Da inhibitorische postsynaptische Potentiale selbst energiekonsumierende Vorgänge sind (Raichle et al., 1987: 643-674), ist es denkbar, dass sich der stoffwechselsteigernde Effekt (Aktivität der inhibitorischen Synapsen) und der stoffwechselreduzierende Effekt (Hemmung anderer kortikaler Synapsen) die Waage gehalten haben.

Das Fehlen einer rCMRglc-Steigerung in dem rechten homologen SM1_{Hand} kann aber auch an dem verwendeten statistischen Verfahren liegen. Die vorliegende Studie verwendete einen kategorialen Vergleich zwischen den Untersuchungsbedingungen, während frühere rTMS/H₂¹⁵O-PET-Studien eine Regressionsanalyse durchführten (Fox et al., 1997: 2787-2791; Paus et al., 1998: 1102-1107). Letztlich könnte es auch sein, dass transkallosale Konnektivität für die rCMRglc nicht so relevant ist, wie es die TMS-Daten nahelegen. So haben Studien an Affen gezeigt, dass kallosale Verbindungen zwischen den homologen SM1_{Hand} nur spärlich ausgebildet sind, im Gegensatz zu den starken Verbindungen zwischen der SM1-Representation der proximalen Armmuskeln (Gould et al., 1986: 297-325; Pandya and Vigolo, 1971: 31-43; Rouiller et al., 1994: 227-243). Weiter demonstrierte Gerloff et al. (1998: 249-259), dass TMS-induzierte ipsilaterale motorische Inhibition der Handmuskeln z. T. auch auf subkortikalen Ebenen vermittelt wird.

Zudem dauert die transkallosale Inhibition nach einem TMS-Puls nur kurz an (20 - 40 ms) (Ferbert et al., 1992: 525-546) und hat vielleicht deshalb keinen wesentlichen Einfluss auf die mit ^{18}FDG -PET dargestellten neuronale Nettoaktivität.

4.4 Funktionelle Aktivierungen des auditorischen Kortex

Obwohl alle Versuchspersonen Schaumstoffohrstöpsel trugen, die in der Lage sind, Änderungen der auditorischen Schwelle während der rTMS zu verhindern (Pascual-Leone et al., 1993: 120-130), führte die überschwellige 2 Hz rTMS zu einer konsistenten bilateralen Aktivierung im PAC. Das Ausmaß der bilateralen PAC-Aktivierung entsprach dem Ausmaß der funktionalen Aktivierung des direkt stimulierten linken SM1_{Hand} (Tabelle II). Deswegen muss der rTMS-assozierte akustische Input in allen Studien, bei denen es sich um entfernte intrazerebrale Effekte bei der Verabreichung von rTMS handelt, beachtet werden.

Fox et al. (Fox et al., 1997: 2787-2791) verband rTMS und H_2^{15}O -PET und verabreichte 30 min lang Serien von rTMS über dem linken SM1_{Hand} bei einer Frequenz von 1 Hz und einer Intensität von 120 % der motorischen Schwelle und berichtete von einer positiven regionalen Kovarianz zwischen rCBF-Änderungen des stimulierten Kortex SM1_{Hand} und einem kortikalen Areal, welches der linken PAC ($x/y/z = -36/-26/12$) entspricht. Basierend auf diesen aktuellen Daten, könnte diese positive Kovarianz zwischen linker SM1_{Hand} und PAC eher einer konkurrierenden akustischen Aktivierung der PAC als einer rTMS-induzierten Aktivierung durch kortiko-kortikaler Verbindungen der beiden Gebiete entsprechen. In einer anderen Kombinationsstudie rTMS/ H_2^{15}O PET von Paus et al. (Paus et al., 1997: 3178-3184, 1998: 1102-1107), wurde über Kopfhörer ein

Geräusch von 80 dB gespielt, um das Entladungsgeräusch der Magnetspule bei rTMS zu maskieren. Da die Magnetspule während der Stimulation direkt dem Kopf aufliegt, wird das Klickgeräusch bei der Entladung durch Knochenleitung direkt zum Innenohr übertragen. Betrachtet man die Knochenleitung und die hohe Intensität des spulengenerierten Klicks, so kann das über Kopfhörer gespielte weiße Rauschen den rTMS-bezogenen akustischen Input nicht überdecken. In der Tat zeigten Pascual-Leone et al. (Pascual-Leone et al., 1992: 647-651), dass die vollständige Maskierung des rTMS-assoziierten Geräusches trotz eines weißen Rauschens von 100 dB nicht möglich war. In der vorliegenden Studie wurde deshalb eine andere Strategie gewählt, um die auditorische Stimulation während der rTMS zu kontrollieren. In der Bedingung 3 wurde die Spule 20 cm über dem Kopf des Probanden entladen, so dass der auditorische Input vergleichbar mit der rTMS-Bedingung war.

4.5 Funktionelle Aktivierungen während willkürlicher Handbewegungen

Der Vergleich der rTMS-induzierten Aktivierung des linken $SM1_{Hand}$ mit der Aktivierung während willkürlicher Bewegung zeigte, dass die Area und Größe des durch rTMS-hervorgerufenen Hypermetabolismus konstant kleiner war, als während der Durchführung willkürlicher Handbewegungen. Dies zeigt, dass TMS-induzierte $SM1_{Hand}$ Aktivierung, nicht eine „extern“ ausgelöste physiologische Gehirnaktivierung widerspiegelt. Da die durch TMS-verursachten elektrischen Ströme im Gehirn effektiv inhibitorische intrakortikale Neurone aktivieren (Kujirai et al. 1993: 501-519; Classen et al. 1995: 264-274), könnte die horizontale Ausbreitung über die Dendriten der inhibitorischen intrakortikalen Interneurone die Fläche und Stärke der rTMS-induzierten synaptischen Netzaktivierung reduziert haben. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die Population der kortikalen exzitatorischen Neurone, die eine spezifische Armbewegung kodieren, in Clustern verteilt, über ein weites Gebiet innerhalb des $SM1_{Hand}$, repräsentiert sind und nur

ein Teil dieser Neurone durch die fokale rTMS aktiviert wurden (Lemon et al., 1988: 501-506)

Im Hinblick auf die Sicherheit der rTMS zeigte diese Studie, dass lange Serien von überschwelliger 2 Hz rTMS eine neuronale Netzaktivierung des stimulierten Kortex bedingen, die innerhalb eines Bereichs der physiologischen Kortexaktivierung rangiert.

Während bei der rTMS vorzugsweise das linke $SM1_{Hand}$ aktiviert wurde, zeigte sich während den selbst ausgeführten Armbewegungen eine vergleichbare Aktivierung vom $SM1_{Hand}$ und von SMA. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit der SMA für selbst initiierte motorische Aufgaben, selbst für einfache Bewegungen. In der Bedingung der willkürlichen Bewegung breitete sich die SMA-Aktivierung in das präsupplementorische Gebiet (prä-SMA) rostral der VAC-Linie aus. Dieser Befund unterstützt die Annahme einer funktionellen Unterteilung der SMA in eine rostrale und eine kaudale Komponente, wobei die rostrale SMA in das kritische zentrale Planen und Kontrollieren von intern geplanten Bewegungen involviert ist und die kaudale SMA unmittelbar an der Exekution der Bewegung beteiligt ist (Luppino et al., 1991: 463-482; Matsuzaka et al., 1992: 653-662; Tanji et al., 1994: 251-268).

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie wurden an 12 gesunden Probanden die Auswirkungen der transkraniellen Magnetstimulation auf den regionalen zerebralen Glukoseverbrauch (als Indikator für die regionale neuronale Nettoaktivität) mit Hilfe der ^{18}F FDG-Positronen-Emissions-Tomographie untersucht. Hierzu wurde eine überschwellige irreguläre 2 Hz repetitive Magnetstimulation (rTMS) über dem linken primärmotorischen Handareal (SM1_{Hand}) appliziert und der regionale zerebrale Glukoseverbrauch während der rTMS mit dem regionalen zerebralen Glukosemetabolismus während einer Ruhebedingung und während willkürlicher Handbewegungen verglichen.

Während der überschweligen irregulären 2 Hz rTMS kam es zu einer Zunahme des Glukosemetabolismus nicht nur im stimulierten SM1_{Hand} , sondern auch in mit dem SM1_{Hand} funktionell verbundenen frontalen motorischen Kortexarealen, die an der motorischen Steuerung von Handbewegungen beteiligt sind. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der durch die rTMS verursachten Zunahme des regionalen Glukoseverbrauchs in dem SM1_{Hand} geringer war, als die Zunahme des regionalen Glukoseverbrauchs während willkürlicher Handbewegungen. Die überschwellige rTMS führte zudem durch das Klickgeräusch, das bei der Entladung des Kondensators über die Magnetspule entsteht, zu einer deutlichen bilateralen Zunahme des regionalen Glukoseverbrauchs im primären auditorischen Kortex. Dies zeigt, dass bei der Beurteilung zerebraler Aktivierungsmuster die Aktivierung auditorischer Hirnregionen, verursacht durch das akustische Artefakt, berücksichtigt werden muss.

Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass die ^{18}F FDG-PET geeignet ist, die durch die rTMS hervorgerufene regionale Nettoaktivierung im stimulierten Gehirnareal, aber auch in entfernten Hirnregionen bildgebend zu erfassen. Verglichen mit H_2^{15}O -PET, hat das ^{18}F FDG-PET den Vorteil, dass die Magnetstimulation außerhalb des PET-Scanners erfolgen kann und somit keine magnetische Abschirmung der PET-Detektoren notwendig ist. Zudem ist die ^{18}F FDG-PET breiter verfügbar, da keine Zyklotroneinheit in unmittelbarer Nähe benötigt wird. Gemäß der längeren Halbwertszeit von ^{18}F , kann die ^{18}F FDG-PET einen Eindruck der synaptischen Gehirnaktivität über einen wesentlich längeren Zeitabschnitt geben (Schmidt et al., 1996: 394-399). Die Kombination von ^{18}F FDG-PET und rTMS ist deshalb insbesondere dazu geeignet, die Nettoaktivierung des Gehirns während und nach langen Reizserien einer rTMS zu quantifizieren.

6. ANHANG

6.1 Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

ACC	Anterior cingulate cortex (vorderer cingulärer Kortex)
ATP-Spiegel	Adenosin-Triphosphat-Spiegel
EKT	Elektrokrampftherapie
FDG	Fluoro-deoxy-Glukose
LPC	Lateraler prämotorischer Kortex
MAP	Karten
MEP	Magnetisch evozierte Potentiale
MR(T)	Magnet-Resonanz-Tomographie
NEUROSTAT	Statistisches Auswertprogramm für Bilddaten der Universität Michigan
NA	Noradrenalin
PAC	Primärer auditorischer Kortex
PET	Positronenemissionstomographie
rCMRglc	Regionale zerebrale metabolische Rate von Glukose
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SMA	Supplementär motorischer Kortex
SPMS-Mich Programm (NEUROSTAT)	Statistical parametric mapping (statistisch parametrische Kartierung)
stretching centers	Streckungszentren, bestimmte Fixpunkte, von denen aus eine Anpassung des individuellen Gehirns an ein Normgehirn zu statistischen Vergleichsmöglichkeiten erfolgt.
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VAC	vertical anterior commissural line (Vertikale anteriore Kommissurlinie)
VIP	Vasoaktive intestinale Peptide
VOI	Volume-of-interest, ein benutzerdefiniertes Volumen einer gewünschten Gehirnregio

6.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb. I:** **Schematische Darstellung einer Ringspule** (Kuchling et al., Physik, Harri-Deutsch-Verlag); N (Nordpol), S (Südpol); die Pfeile geben die Richtung des Magnetfeldes der Spule an.
- Abb. II:** **Photonenentstehung.** Ein aus einem instabilen Atomkern (hier ^{18}F) freigesetzte Positron trifft auf ein Elektron und beide löschen sich gegenseitig aus. Ihre Masse wird zu zwei Photonen umgewandelt, die sich im Winkel von 180° voneinander entfernen.
- Abb. III:** **Funktionsschema eines PET-Scanners.** Erfassung der Photonen, die aus dem Zusammentreffen eines Elektrons und einem Positron entstehen mittels ringförmig angeordneter Detektoren (meist Wismutgermanat-Szintillationskristallen).
- Abb. IV:** **Glucosemetabolismus des Zentralnervensystems zwischen Neuronen und Astrozyten (Nach Pierre J. Magistretti et al. 1995).** N, Neuron; A, Astrozyt; C, Kapillare; Glu, Glutamat; α -KG, α -Ketoglutarat; DAG, Diacylglycerol; Vm, Depolarisierung einer Glutamat enthaltenden Nervenendigung
- Abb.V:** **Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. (1977). Zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels.** Die Transportkonstante k_4 entspricht der Rückreaktion zu FDG, und kann innerhalb der ersten 60 min vernachlässigt werden.

- Abb. VI: Ablaufschema der Untersuchung.** Nach i.v. Injektion der 18 F DG wurde entweder die rTMS, die willkürliche Handbewegung oder die Ruhebedingung durchgeführt. 30 Minuten nach der Gabe wurde die Positronenemissionstomographie durchgeführt.
- Abb. VII: Schematische Darstellung der Schnittbilderfassung des Gehirns im PET-Scanner.** Das Kleinhirn wurde nur im oberen Drittel zuverlässig miterfasst.
- Abb. VIII: Farbkodierte Darstellung der relativen rCMR_{glc}-Zunahmen im frontal motorischen Kortex während einer überschwelligigen 2 Hz rTMS der SM1_{Hand} verglichen mit der Ruhebedingung.** Die farbkodierten statistischen Karten („Maps“) wurden auf stereotaktisch normalisierte T1-gewichtete MRI-Bilder überlagert. Der statistische Schwellenwert wurde auf ein unkorrigiertes $p < 0,01$ festgelegt, um die räumliche Ausdehnung der jeweiligen rCMR_{glc}-Zunahme und das Fehlen zusätzlicher Veränderungen der rCMR_{glc} in frontalen Kortexarealen zu verdeutlichen.
- Abb. IX: Aktivierung des primär akustischen Kortex;** statistische Karte derjenigen Voxel, die bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ eine relative Zunahme der rCMR_{glc} während der 2 Hz rTMS zeigten
- Abb. X: Vergleich des räumlichen Aktivierungsmusters in dem linken SM1_{Hand} und des SMA während einer überschwelligigen 2 Hz rTMS der linken SM1_{Hand} und während willkürlicher Imitation der durch die rTMS hervorgerufenen Handbewegungen bei einem Probanden.** Das FDG-Subtraktionsbild (rTMS-Ruhe und Willkürbewegung-Ruhe) ist auf das individuelle MRT überlagert.

Tabelle I: Tabellarischen Zusammenfassung der durchgeführten Untersuchungen

Tabelle II: Tabelle II gibt die stereotaktischen Koordinaten und Z-Werte für die Maxima der relativen rCMRglc-Steigerung in den vordefinierten frontalen Arealen während einer überschwelligen unregelmäßigen 2 Hz rTMS an. * $p < 0.05$, korrigiert für multiple nicht unabhängige Vergleiche innerhalb der vordefinierten Gehirnareale.

Tabelle III: VOI-Analyse zur Betrachtung der individuellen Aktivierungen; * rostralateral zum rechten SM1_{HAND}

Tabelle IV: VOI-Analyse der individuellen regionalen rCMRglc-Zunahme im primär auditorischen Kortex; angegeben wurden die relativen Veränderungen im Vergleich zur Ruhebedingung in %.

Tabelle V: Gruppenanalyse, Tailarach Koordinaten und Z-Werte der Spitzenaktivierungen in den Gehirnregionen, die einen signifikanten relativen Anstieg der rCMRglc während einer 2 Hz rTMS des linken SM1_{Hand} oder während der willkürlichen Imitation der rTMS-induzierten Armbewegung zeigten. Anzahl der Versuchsteilnehmer $n = 6$.

Tabelle VI: Individuelle VOI-Analyse. Die fettgedruckten Zahlen bezeichnen relative rCMRglc Änderungen von $> 4 \%$ verglichen mit der Ruhebedingung.

6.3 Referenzen

Aizawa, H., Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. An output zone of the monkey primary motor cortex specialized in bilateral hand movements. *Exp. Brain Res* 82 (1990) 219-221

Amassian, V.E., Cracco, R.Q., .Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation, *Neurosurgery* , 20(1) (1987) 148-55

Auer, C., Mentschel, C., Conrad, B., Siebner, HR., Focal 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area improves „off“ motor function in patients with Parkinson's disease. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 107 (1998) 91P

Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L., Non-invasive stimulation of the human motor cortex, *Lancet* i (1985) 1106-1107

Barker, A.T., Paulus, W., Hallett., M., Rossini, P.M., Rothwell, J.C., The history and basic principles of magnetic nerve stimulation, *Transcraniell Magnetic Stimulation*, EEG Suppl 51 (1999) Elsevier Science

Benedict, R.H., Lockwood, A.H., Shucard, J.L., Shucard, D.W., Wack, D., Murphy, B.W., Functional neuroimaging of attention in the auditory modality. *Neuroreport* 9 (1998) 121-126

Bohning, D.E., Shastri, A., Wassermann, E.M., Bold-f MRI response to single pulse transcranial magnetic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 11(6) (2000) 569 – 574

Boecker, H., Dagher, A., Ceballos-Baumann, A.O., Passingham, R.E., Samuel, M., Friston, K.J., Poline, J., Dettmers, C., Conrad, B., Brooks, D.J., Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂ 15O PET. *J Neurophysiol* 79(2) (1998) 1070-1080

Brandt, S.A., Ploner, C.J., Meyer, B.U., Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 68 (1997) 778 – 784

Ceballos-Baumann, A.O., Passingham, R.E., Warner, T., Playford, E.D., Marsden, C.D., Brooks, D.J., Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 37 (1995) 363-372

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E.M., Hallett, M., Cohen, L.G., Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48 (1997) 1398-1403

Classen, J., and Benecke R., Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97 (1995) 264-274

Colebatch, J.G., Sayer, R.J., Porter, R., White, O.B., Responses of monkey precentral neurones to passive movements and phasic muscle stretch: relevance to man. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 75 (1990) 44-55

Colebatch, J.G., Deiber, M.P., Passingham, R.E., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 65 (1991) 1392-401

Cracco, R.Q., Amassian, V.E., Maccabee, P.J., and Cracco, J.B. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 74 (1989) 417-424

Cracco, R.Q., Amassian, V.E., Maccabee, P.J., Cracco, J.B., Interconnections between cortical areas revealed by transcranial magnetic stimulation *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50 (1999) 129-132

Cramer, S.C., Finklestein, S.P., Schaechter, J.D., Bush, G., Rosen, B.R., Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements. *J. Neurophysiol.* 81 (1999) 383-387

Day, B.L., Riescher, H., Struppler, A., Rothwell, J.C., and Marsden, C.D., Changes in the response to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J. Physiol.* 433 (1991) 41-57

Day, B.L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D., Nakashima, K., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Electric and magnetic stimulation of human motor cortex surface EMG and single motor unit responses, *J Physiol* 412 (1989) 449-473

DeFelipe, J., Conley, M., Jones, E.G., Long-range focal collateralization of axons arising from corticocortical cells in monkey sensory-motor cortex, *J Neurosci* 6 (1986) 3749-3766

Deiber, M.P., Ibañez, V., Sadato, N., Hallett, M., Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* 75 (1996) 233-245

Dettmers, C., Fink, G.R., Lemon, R.N., Stephan, K.M., Passingham, R.E., Relation between cerebral activity and force in motor areas of the human brain. *J. Neurophysiol.* 74 (1995) 802-815

Dum, R.P., and Strick P.L., The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobes. *J. Neurosci.* 11 (1991) 667-689

Dum, R.P., and Strick, P.L., Medial wall motor areas and skeletomotor control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2 (1992) 836-839

Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., Miller, S., Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J. Physiol.* 425 (1990) 301-320

Enomoto, H., Ugawa, Y., Hanajima, R., Yuasa, K., Mochizuki, H., Terao, Y., Shiio, Y., Furubayashi, T., Iwata, N.K., Kanazawa, I. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 112(11) (2001) 2154-2158

Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G., Marsden, C.D., Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol. (Lond)* 453 (1992) 525-546

Fink, G.R., Frackowiak, R.S.J., Pietrzyk, U., and Passingham, R.E., Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J. Neurophysiol.* 77 (1997) 2164-2174

Fox, P.T., Ingham, R., George, M.S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J., Martin, C., Jerabek, P., Imaging intra-cerebral connectivity by PET during TMS, *Neuroreport*, 8 (1997) 2787-2791

Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, C.D., and Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241 (1988) 462-464

Fox, P.T., Raichle, M.E., Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 54 (1984) 1109 – 1120

Fried, I., Katz, A., Sass, K.J., Williamson, P., Spencer, S.S., and Spencer, D.D., Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J. Neurosci.* 11 (1991) 3656 – 3666

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* 15 (1991a) 634 – 639

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 (1991b) 690 – 699

Galea, M.P. and Darian-Smith, I., Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb. Cortex* 4 (1994) 166 – 194

George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., Hallett, M., Post, R.M., Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in refractory depression. *Neuroreport* 6 (1995) 1853 – 1856

George, M.S., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A., Transcranial magnetic stimulation. Applications in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 56 (1999) 300 – 311

Gerloff, C., Cohen, L.G., Floeter, M.K., Chen, R., Corwell, and B., Hallett, M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J. Physiol. (Lond)* 510 (1998) 249 – 259

Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., and Cohen, L.G. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 121 (1998) 1695 – 1709

Gould, H.J., Cusick, C.G., Pons, T.P., Kaas, J.H., The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation of maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye field in owl monkeys. *J. Comp. Neurol.* 247 (1986) 297 – 325

Greenberg, B.D., George, M.S., Rating, J.D., Martin, J.D., Benjamin, J., Schaefer, T.E., Altemus, M., Wasserman, E.M., Hallett, M., Murphy, D.L., Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 154 (1997) 867 – 869

Grisaru, N., Amir N, Cohe H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 44 (1998) 52 – 55

Hamacher, K., Coenen, H.H., Stöcklin, G., Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J-Nucl-Med* 27 (1986) 235 – 238

Heidenreich, K.A., Toledo, S.P., Insulin receptors mediate growth effects in cultured fetal neurons. II. Activation of a protein kinase that phosphorylates ribosomal protein S6. *Endocrinology* 125(3) (1989) 1458-63

He, S.Q., Dum, R.P., Strick, P.L., Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J. Neurosci.* 13 (1993) 952 – 980

He, S.Q., Dum, R.P., Strick, P.L., Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J. Neurosci.* 15 (1995) 3284 - 3306

Heiss, W.D., Pawlik, G., Herholz, K., Wagner, R., Goldner, H., Wienhard, K., Regional kinetic constants and cerebral metabolic rate for glucose in normal human volunteers determined by dynamic positron emission tomography of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 4(2) (1984) 212-223

Hummelsheim, H., Bianchetti, M., Wiesendanger, M., Wiesendanger, R., Sensory inputs to the agranular motor fields: a comparison between precentral, supplementary-motor and premotor areas in monkey. *Exp. Brain Res.* 69 (1988) 289 – 298

Hutchins, K.D., Martino, A.M., and Strick, P.L., Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp. Brain Res.* 71 (1988) 667 – 672

Ilmoniemi, R.J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H.J., Näätänen, R., and Katila, T., Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 8 (1997) 3537 – 3540

Izumi, S., Takase, M., Arita, M., Masakado, Y., Transcranial magnetic stimulation-induced changes in EEG and responses recorded from the scalp of healthy humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103(2) (1997) 319 – 322

Jenkins, I. H., Passingham, R.E., Brooks, D.J., The effect of movement frequency on cerebral activation: a positron emission tomography study. *J Neurol Sci* 151 (1997) 195 – 205

Jones, E.G., Connectivity of the primate sensory-motor cortex. In: *Cerebral cortex*, edited by E.G. Jones and A. Peters. New York: Plenum, 1986, Vol.5, 521 – 553

Kawashima, R., Yamada, K., Kinomura, S., Yamaguchi, T., Matsui, H., Yoshioka, S., and Fukuda, H. Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. *Brain. Res.* 623 (1993) 33 – 40

Kim, S.G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J.M., Merkle, H., Ugurbil, K., and Georgopoulos, A.P. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261 (1993) 615 – 617

Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar D., Feinsod, M., Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 56 (1999) 315 - 20.

Krings, T., Buchbinder, B.R., Butler, W.E., Chiappa, K.H., Jiang, H.J., Rosen, B.R., Cosgrove, G.R., Stereotactic transcranial magnetic stimulation: correlation with direct electrical cortical stimulation. *Neurosurgery* 41(6) (1997) 1319-1325; discussion 1325-6

Kuchling, H., Taschenbuch der Physik, Verlag Harri Deutsch, 1988

Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Markham, C.H., Metter, E.J., Riege, W.H., Winter, J., Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18-FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 12 (1982) 425 – 34

Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D., Cortico-cortical inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 471 (1993) 501 – 519

Lemon, R.N., Functional properties of monkey motor cortex neurones receiving afferent input from the hand and fingers. *J. Physiol.* 311 (1981) 497 – 519

Lemon, R.N., The output map of the primate motor cortex. *TINS* 11 (1988) 501 – 506

Lopes-Cardozo, M., Larsson, O.M., Schousboe, A., Acetoacetate and glucose as lipid precursors and energy substrates in primary cultures of astrocytes and neurons from mouse cerebral cortex. *J Neurochem* 46 (1986) 773 – 778

Luppino, G., Matelli, M., and Rizzolatti, G., Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp. Brain Res.* 82 (1990) 214 – 218

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R.M., Gallese, V., Rizzolatti, G., Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311 (1991) 463 – 482

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G., Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338 (1993) 114 – 140

Luppino, G., Matelli, M., Camarada, R., and Rizzolatti, G., Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in monkey. *Neuroreport* 5 (1994) 2545 – 2548

MacPherson, J.M. Wiesendanger, M., Marangoz, C., and Miles, T.S. Corticospinal neurones of the supplementary motor area of monkeys. A single unit study. *Exp. Brain Res.* 48 (1982) 81 – 88

Magistretti P.J., Pellerin, L. and Martin, J.L., *Brain Energy Metabolism: An Integrated Cellular Perspective, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, edited by Floyd E. Bloom and David J. Kupfer. Raven Press, Ltd., New York (1995)

Magistretti P.J., Pellerin, L., Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354 (1999) 1155-1163

Matelli, M., Luppino, G., and Rizzolatti, G. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311 (1991) 445 – 446

Matelli, M., Rizzolatti, G., Bettinardi, V., Gilardi, M.C., Perani, D., Rizzo, G., and Fazio, F. Activation of precentral and mesial motor areas during the execution of elementary proximal and distal arm movements. A PET study. *Neuroreport* 4 (1993) 1295 – 1298

Matsuzaka, Y., Aizawa, H., Tanji, J., A motor area rostral to the supplementary motor areal (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a hand motor task, *J Neurophysiol* 68 (1992) 653 – 662

Mc Cann, U.D., Kimbrell, T.A., Morgan, C.M., Anderson, T., Geraci, M., Benson, B.E., Wassermann, E.M., Willis, M.W., Post, R.M., Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55 (1998) 276 – 279

Meyer, B.U., Roricht, S., von Einsiedel H., Kruggel, F., and Weindl, A., Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in norma humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118 (1995) 29 – 440

Meyer, B.U., Röhricht, S., and Woiciechowsky, C., Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann. Neurol.* 43 (1998) 360 – 369

Meyer, M., Osmand, A., Logan, G., Campbell, S., Focal cortical hypermetabolism during transcranial magnetic stimulation *Muscle Nerve* 17 (1994) 1464 – 1465

Minoshima, S., Berger, K.L., Lee, K.S., Mintun, M.A., An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J Nucl Med* 33(8) (1992) 1579-85

Minoshima, S., Koeppe, R.A., Mintun, M.A., Berger, K.L., Taylor, S.F., Frey, K.A., Kuhl, D.E., Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med* 34 (1993) 322 – 329

Minoshima, S., Koeppe, R.A., Frey, K.A., Kuhl, D.E., Anatomic standartization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35 (1994) 1528-1537

Minoshima, S., Frey, K.A., Koeppe, R.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of (F-18)FDG PET. *J Nucl Med* 36 (1995) 1238 – 1248

Mitz, A.R., and Wise, S.P. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J. Neurosci.* 7 (1987) 1010 – 1021

Morecraft, R.J., and Van Hoesen, G.W., Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: Evidence for somatotopy in area 24c and 23c. *J. Comp. Neurol.* 323 (1992) 471-489

Oldfield, R.C., The assessment and analysis of handedness: Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1972) 97 – 113

Pandya, D.N., and Vignolo, L.A., Intra- and interhemispheric projections of the precentral, premotor and arcuate areas in the rhesus monkey. *Brain Res.* 32 (1971) 31 – 43

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Grafman, J., Hallett, M., Akinesia in Parkinson's disease: II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44 (1994) 892 – 989

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Hallett, M., Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (1994) 847 - 858

Pascual-Leone, A., Catalá D., Lasting beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease. *Neurology* 45 (1995) A315

Pascual-Leone, A., Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348 (1996) 233 – 237

Pascual-Leone, A., Cohen, L.G., Shotland, L.I., Dand, N., Pikus, A., Wasserman, E.M., Brasil-Neto, J.P., Valls-Solé, Hallett, M., No evidence for hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, 42 (1992) 647 - 651.

Pascual-Leone, A., Brasil-Neto, J.P., Valls-Solé, J., Cohen, L.G., Hallett, M., Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain*, 115 (1992) 109-122

Pascual-Leone, A., Houser, C.M., Reeves, K., Shotland, L.I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J.P., Wassermann, E.M., Cohen, L.G., Hallett, M., Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 89 (1993) 120-130

Paus, T., Jech, R., Thompson, C., Comeau, R., Peters, T., Evans, A., Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of human cerebral cortex. *J Neurosci* 17 (1997) 3178-3184

Paus, T., Jech, R., Thompson, C., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C., Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex, *J. Neurophysiol.*, 79 (1998) 1102-1107

Paus, T., Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation, *Neuropsychologia*, 37 (1999) 219-224.

Phelps, ME., Huang, S.C., Hoffman, E.J., Selin, C., Sokoloff, L., Kuhl, D.E., Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of Method. *Ann Neurol* 6 (1979) 371-388

Phelps, ME., Mazziotta, J.C., Kuhl, D.E., Nuwer, M., Packwood, J., Metter, J., Engel, J.J., Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation. *Neurology* 31 (1981) 517 – 529

Pietrzyk, U., Herholz, K., Fink, G., Jakobs, A., Mielke, R., Slansky, I., Wurker, M., Heiss, W.D., An interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET, SPECT, MRI and CT brain studies, *J. Nucl. Med.*, 35 (1994) 2011 – 2018

Raichle, M.E., Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. *Handbook of Physiology, The nervous system V*, ed. Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR Bethesda MD, American Physiological Society. (1987) 643 – 674

Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 106 (1998) 283 – 296

Rossini, P.M., Barker, A.T., Beradelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco. R.Q., Dimitrijevic, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lüking, H.C., Maertens de Noordhout, A.L., Marsden, C.D., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., 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, *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 91 (1994) 79 - 92

Rouiller, E.M., Babliian, A., Kazennikow, O., Moret, V., Yu, X.H., and Wiesendanger, M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp. Brain Res.* 102 (1994) 227 – 243

Rothwell, J.C., Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, 74(2) (1997) 113-22

Schmidt, K., Lucignani, G., Sokoloff, L., Flourine-18-fluorodeoxyglucose PET to determine regional cerebral glucose utilization: a re-examination, *J Nucl Med*, 37, (1996), 394 – 399

Schnitzler, A., Kessler, K.R., and Benecke, R. Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Exp. Brain Res.* 112 (1996) 381 – 391

Seitz, R.J., and Roland P.E., Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. *Acta Neurol. Scand.* 86 (1992) 60 – 67

Siebner H.R., Weindl, D., Auer, C., Conrad, B., 5Hz transcranial magnetic stimulation applied to the motor cortex has a beneficial effect on skilled drawing movements in Parkinson's disease. *J Neurol* 245 (1997) 362

Siebner, H.R., Willoch, F., Peller, M., Auer, C., Boecker, H., Conrad, B., Bartenstein, P., Imaging brain activation by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9 (1998) 943 – 948

Siebner (a), H.R., Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 10 (1999) 589 – 594

Siebner (b), H.R., Tormos, J.M., Ceballos-Baumann, A.O., Auer, C., Catalá, M.D., Conrad, B., Pascual-Leone, A., Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52 (1999) 529 – 537

Siebner (c), H.R., Auer, C., Conrad, B., Abnormal increase in the corticomotor output to the hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in Writer's cramp. *Neurosci Lett* 262 (1999) 133 – 136

Siebner, H.R., Willoch, F., Peller, M., Auer, C., Boecker, H., Conrad, B., Bartenstein, P., Imaging functional brain activation after subthreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left primary motor hand area: a 18-FDG PET study. *Neurology* 52 (1999) A88-89

Siebner (d), H.R., Auer, C., Ceballos-Baumann, A.O., Conrad, B., Has repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area a therapeutic application in writer's cramp? *Clin Neurophysiol* 1999, 265 - 275

Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M.H., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, M., The (C-14) deoxyglucose method for measurements of the local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28 (1977): 897-916

Sokoloff, L., Siegel, G., Agranoff, B., Albers, R.W., Molinoff, P., Circulation and energy metabolism of the brain. eds. *Basic neurochemistry: molekular, cellular, and medical aspects*. 4th ed. New York: Raven Press, 1989

Stephan, K.M., Fink, G.R., Passingham, R.E., Silbersweig, D., Ceballos-Baumann, A.O., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 73 (1995) 373 – 386

Stewart, L.M., Walsh, V., Rothwell, J.C., Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 39(4) (2001) 415-419

Talairach, J., and Bancaud, J., The supplementary motor area in man. *Int. J. Neurol.* 5 (1966) 330 – 347

Talairach, J., Tournoux, P. (Eds.), *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*, Thieme Medical, New York, (1988)

Tanji, J., The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci. Res.* 19 (1994) 251 – 268

Tempel, L.W., and Perlmutter J.S., Vibration-induced regional blood flow responses in normal aging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12 (1992) 554 – 561

Terao, Y., Ugawa, Y., Uesaka, Y., Hanajima, R., Gemba-Shimizu, K., Ohki, Y., and Kanazawa, I. Input-output organization in the hand area of the human motor cortex. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 97 (1995) 375 – 381

Terao, Y., Ugawa, Y., Sakai, K., Miyauchi, S., Fukuda, H., Sasaki, Y., Takino, R., Hanajima, R., Furubayashi, T., Putz, B., Kanazawa, I., Localizing the site of magnetic brain stimulation by functional MRI. *Exp Brain Res* 121(2)(1998) 145-152

Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B., Bartenstein, P., Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45(1) (1999) 40-47

Ugawa, Y., Hanajima, R., and Kanazawa, I. Interhemispheric facilitation of the hand area of the human motor cortex. *Neurosci. Lett.* 160 (1993) 153 – 155

Urbano, A., Babiloni, C., Onorati P., and Babiloni, F. Human cortical activity related to unilateral movements. A high resolution EEG study. *Neuroreport* 8 (1996) 203 – 206

Wang,H., Wang, X., Schleich, H., LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 7 (1996) 521 – 525

Wassermann, E.M., Wang, B., Zeffiro, T.A., Sadato, N., Pascual-Leone, A., Toro, C., and Hallett, M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage* 3 (1996) 1-9

Wassermann, E.M., 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-7, 1996, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 108 (1998) 1-16

Wienhard, K., Wagner, R., Heiss, W.D., *PET Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, Berlin, Springer-Verlag (1989)

Worsley, K.J.,Evans, A.C., Marrett, S., and Neelin, P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 12 (1992) 900 – 918

Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schimdt, D., Peraud, A., Buettner, A., Winkler, P., Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. *Brain* 120 (1997) 141 – 157

Zilles, K., Schlaug, G., Geyer, S., Luppino, G., Matelli, M., Qü, M., Schleicher, A., Schormann, T., Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. *Adv Neurol* 70 (1996) 29 – 43

Zilles, K., Schlaug, G., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Qu., M., Dabringhaus, A., Seitz, R., and Roland, P.E. Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J. Anat.* 187 (1995) 515 - 537

Danksagung:

Ich danke Herrn Prof. Dr. B. Conrad und Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger für die Möglichkeit diese Doktorarbeit in der Neurologischen und Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchführen zu können.

Danke an die radiologisch-technischen Assistentinnen des PET-Labors, insbesondere Frau B. Dzewas und Frau C. Kruschke, die jederzeit mit großen Engagement mitarbeiteten und bei der praktischen Durchführung der Experimente sehr hilfreich waren.

Dies gilt auch für Herrn Dr. med. F. Willoch, Dr. med. A. Drzezga, Frau Dipl. Inf. E. Dickmann und Herrn Dipl. Inf. A. Enterottacher, die stets mit Rat und Tat in Sachen EDV zur Verfügung standen.

Vielen Dank an meinen Mitdotorand(inn)en Beatrice Takano und Claus Limmer für den regen Erfahrungsaustausch bei der Datenanalyse.

Besonders großer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Hartwig Siebner, der für mich während der gesamten Arbeit jederzeit ansprechbar war und bei den Untersuchungen, der Auswertung und dem Zusammenschreiben der Arbeit stets hilfreich und ermutigend zur Seite stand.

Herzlichen Dank an meine Eltern und Katja, die mir in jeder Situation zur Seite standen.