

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Akute Veränderungen regionaler neuronaler Ruheaktivität während einer  
fokalen repetitiven transkraniellen Magnetstimulation über dem dorsalen  
prämotorischen Kortex bei gesunden Probanden: Darstellung mit der Positronen-  
Emissions-Tomographie**

Matthias Böhringer

Vollständiger Ausdruck 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. Priv.-Doz. Dr. A. Drzezga  
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 18.06.07 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.07 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>2</b>
1.1	TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (TMS).....	2
1.2	ZEREBRALE POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (PET).....	10
1.3	KOMBINIERTER EINSATZ VON TMS UND FUNKTIONELLER NEUROBILDGEBUNG.....	16
1.4	ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND KOMBINIERTE TMS-NEUROBILDGEBUNGSSTUDIEN DES PMD UND ANGRENZENDER KORTEXXAREALE .....	21
1.5	FRAGESTELLUNG .....	27
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>29</b>
2.1	PROBANDEN .....	29
2.2	EXPERIMENTELLES DESIGN.....	29
2.3	AUFZEICHNUNG DER MOTORISCH EVOZIERTEN POTENTIALE (MEP).....	32
2.4	PET DES REGIONALEN ZEREBRALEN BLUTFLUSSES .....	33
2.5	DATENAUSWERTUNG .....	35
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>40</b>
3.1	ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG .....	40
3.2	POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE .....	41
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>48</b>
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....	48
4.2	METHODISCHE ASPEKTE DER GLEICHZEITIGEN TMS-PET-MESSUNG .....	49
4.3	ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG .....	53
4.4	KOMBINIERTE EINZELREIZ-RTMS-PET-MESSUNG.....	55
4.5	KOMBINIERTE DOPPELREIZ-RTMS-PET-MESSUNG.....	58
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT</b> .....	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGS-, TABELLEN- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>76</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

#### 1.1.1 Grundlagen der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde von Anthony Baker (*University of Sheffield, UK*) im Jahr 1985 eingeführt und machte es erstmals möglich, nicht-invasiv und schmerzfrei die motorische Hirnrinde durch den Schädel hindurch zu stimulieren und damit die funktionelle Integrität des kortikospinalen Traktes zu untersuchen (Barker et al., 1985, 1986). Über die letzten zwanzig Jahre hat sich die TMS rapide entwickelt und ist heutzutage als wertvolles Hilfsmittel zur Untersuchung des menschlichen Gehirns fest etabliert (Hallett, 2000). Mit der TMS erschlossen sich neue Einblicke in die Physio- und Pathophysiologie neuronaler Netzwerke. Klinisch wird die TMS vermehrt bei zugrunde liegenden neurologischen als auch psychiatrischen Erkrankungen und den damit zusammenhängenden diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Fragestellungen angewendet. Jedoch ist noch mehr Forschungsarbeit nötig, um die TMS in der klinischen Neurologie und Psychiatrie zu etablieren (Kobayashi et al., 2003). Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit löste die TMS die schmerzhafte transkraniellen Elektrostimulation (TES) weitgehend ab.

Die erste offizielle Demonstration der TMS fand 1985 am *Institute of Neurology* in London statt, wo A. Barker ein an der *University of Sheffield* entwickeltes Stimulationsgerät vorstellte (Abb. 1). Die historischen Wurzeln der TMS reichen jedoch viel weiter zurück. Bereits 1910 führte Silvanus Thompson erste Experimente durch, um über ein magnetisches Wechselfeld elektrische Spannungen in seinem Kopf zu induzieren. Er konnte mit seinem Apparat (Abb. 1) bereits Phosphene an der Retina induzieren; allerdings reichten die induzierten Feldstärken für eine effektive kortikale Neurostimulation nicht aus.

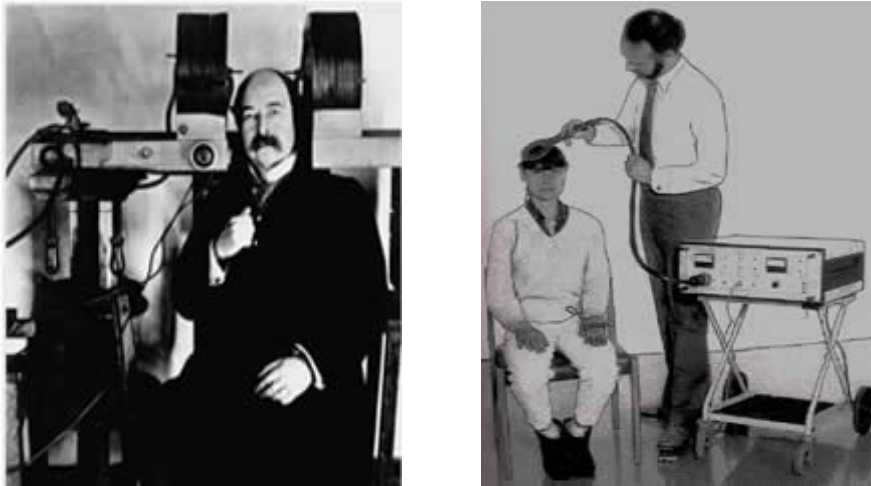


Abbildung 1: Erste Experimente durch Silvanus Thompson um 1910 (links) und die Demonstration der TMS durch Anthony Barker im Jahr 1985 (rechts)

Die TMS basiert auf dem von Michael Faraday 1838 entdeckten Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Um ein biphasisches Wechselmagnetfeld mit Feldstärken bis zu 2,5 Tesla generieren zu können, wird ein Kondensator geladen und abrupt über eine Induktionsspule entladen. Der Strom, der die Spule durchfließt, baut für wenige 100  $\mu\text{s}$  ein Wechselmagnetfeld auf. Dieses wechselnde Magnetfeld erzeugt in elektrisch leitendem Gewebe einen Stromfluss mit zum Spulenstrom gegenläufiger Stromrichtung. Das elektrische Feld, bzw. der Stromfluss im Gewebe ist proportional zur Frequenz und Stärke des induzierten Magnetfeldes, welches vom Stromfluss in der Stimulationsspule bestimmt wird.

Liegt die Magnetspule tangential der Kalotte auf, so wird ein zur Spule horizontaler Stromfluss in den kortikalen Hirnarealen induziert (Abb. 2). Im primären motorischen Kortex lassen sich mit der TMS bei Überschreitung der Reizschwelle in den großkalibrigen, kortikospinalen Motoneuronen (Pyramidenzellen) salvenartige Aktionspotentiale generieren (Barker et al., 1985). Nach Reizapplikation über dem motorischen Kortex lässt sich auf Höhe des Halsmarks in einem nahezu konstanten Zeitfenster eine frühe direkte Erregungswelle (D-Welle) ableiten (Rothwell, 1987). Aufgrund der kurzen Latenz der direkten Welle wird davon ausgegangen, dass diese Welle am Axonhügel der Pyramidenzellen „direkt“ generiert wird. Einige Millisekunden nach der D-Welle folgen in kurzem Abstand mehrere indirekte Erregungswellen (I-Wellen). Sie entstehen durch transsynaptische Erregung kortikospinaler Motoneurone und werden überwiegend durch TMS niedriger Reizstärke ausgelöst (Rothwell, 1987). Die deszendierenden Erregungssalven erreichen über die kortikospinalen Neurone, die ganz überwiegend in der Pyramidenbahnkreuzung auf die kontralaterale Seite wechseln, die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark ( $\alpha$ -Motoneuronen). Durch transsynaptische Erregung der  $\alpha$ -Motoneuronen wird die Erre-

## EINLEITUNG

gung über den peripheren Nerven und die motorischen Endplatte an den Zielmuskel fortgeleitet. Das Aktionspotential führt über die elektromechanische Kopplung zur Kontraktion des Zielmuskels. Mit Oberflächenelektroden lässt sich über dem Muskel ein Summenaktionspotential ableiten (Hallett Nature 2000). Da dieses Potential durch das transkranielle Magnetfeld induziert wird, bezeichnet man es als magnetisch evoziertes motorisches Potential (MEP) (Rossini et al., 1994).

Das MEP sieht dem durch elektrische Stimulation von peripheren Nerven ausgelösten Summenaktionspotential ähnlich, ist aber komplexer, da es über mindestens zwei Synapsen verschaltet wird und kortikalen bzw. subkortikalen Einflüssen unterliegt. Die Amplitude

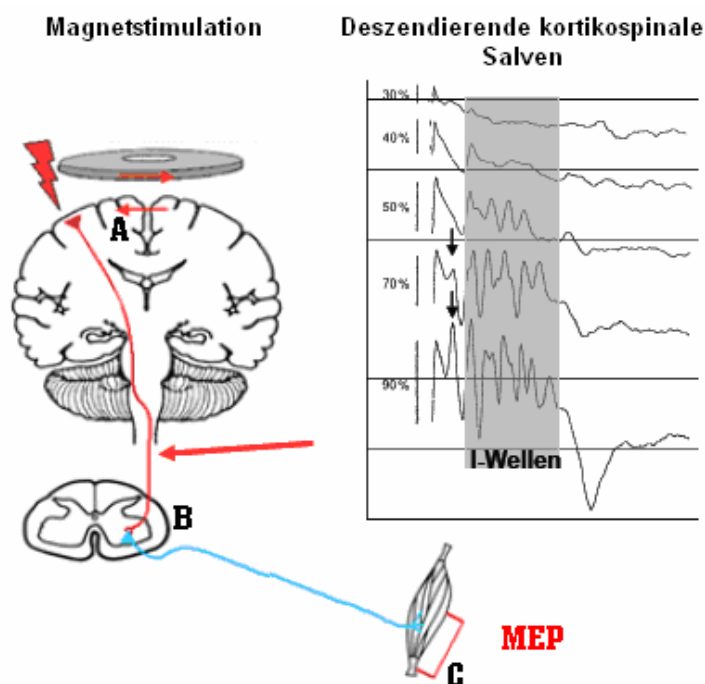


Abbildung 2: Transsynaptische kortikospinalen Fortleitung einer durch die TMS induzierten Erregung kortikaler Neurone im motorischen Kortex bis zur MEP-Ableitung am Zielmuskel: A = Induktion eines Stromflusses im Kortex, B = Transsynaptische kortikospinalen Ausbreitung der Erregung, C = Ableitung eines MEP am Zielmuskel. Ein transkranieller Magnetreiz löst mit zunehmender Stimulusintensität salvenartige, deszendierende Erregungswellen (orthodrom fortgeleitete Aktionspotentiale) aus, die sich über dem Zervikalmark epidural (z.B. während einer Operation) ableiten lassen. Eine epidurale Ableitung der kortikospinalen Salven zeigt die rechte Abbildung. Die grau unterlegten Wellen entsprechen den sog. späten I-Wellen. Sie werden bereits bei niedriger Stimulusintensität ausgelöst und werden durch transsynaptische Erregung des kortikospinalen Traktes ausgelöst. Die Pfeile kennzeichnen die sog. frühe D-Welle, die erst bei höheren Stimulusintensitäten nachweisbar ist und auf eine direkte Auslösung eines Aktionspotentials am Axonhügel der kortikospinalen Neurone zurückgeführt wird. Die Prozentzahl gibt die Stimulusintensität in % der maximalen Stimulatorleistung an.

eines abgeleiteten MEP hängt nicht nur von der Unversehrtheit des kortikospinalen Traktes, sondern ebenfalls von der Erregbarkeit des Motorkortex, der Erregbarkeit und Anzahl der  $\alpha$ -Motoneuronen und der peripheren Nervenleitung ab (Rothwell et al., 1987).

Die MEP-Amplituden können in Beziehung zur Reizintensität der TMS gesetzt werden (Abb. 3). Je größer die Stimulationsstärke, desto größer ist die im Muskel nachweisbare elektrische Antwort. Es resultiert eine Stimulus-Antwort-Kurve (*engl. stimulus response curve, SRC*) mit typischem sigmoidalen Verlauf (Devanne et al., 1997). Bei Ableitung von intrinsischen Handmuskeln findet man signifikant steilere MEP-Intensitätskurven als bei Ableitung über proximaler Arm- oder Beinmuskulatur. Dieses lässt sich durch inhibitorische kortikospinale Projektionen zur proximalen Muskulatur und der relativ höheren Dichte kortikospinaler Fasern zur Handmuskulatur erklären (Kischka et al., 1993; Chen et al., 1998).

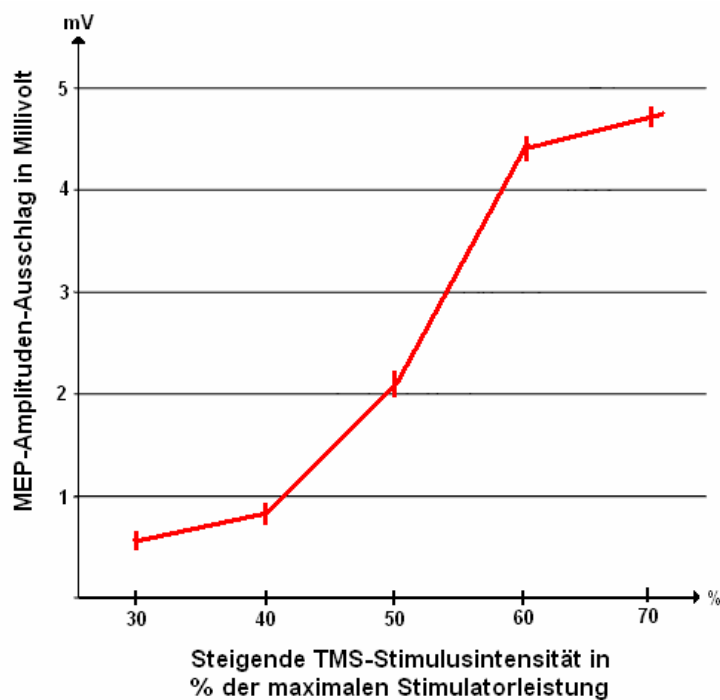


Abbildung 3: Beispiel einer sigmoidal verlaufenden Stimulus-Antwort-Kurve, wobei die mittlere Amplitude des MEP gegen die verwendete Stimulusintensität (in Prozent der maximalen Stimulatorleistung) aufgetragen ist.

### 1.1.2 Einzelreiz- und Doppelreiz-Stimulation

Bei der **Einzelreizstimulation** wird einmalig ein Wechsellmagnetfeld induziert. Die minimale Reizstärke, die zu einer Auslösung eines MEP mit  $>50 \mu\text{V}$  Amplitude in 50 % der Messungen führt, wird als motorische Ruheschwelle (RS) bezeichnet (Rossini et al., 1994). Die aktive Schwelle (AS) wird im tonisch vorinnervierten Muskel durch Mittlung von fünf bis zehn Messungen bestimmt und ist definiert als minimale Reizstärke welche ein MEP mit einer Amplitude von  $>100 \mu\text{V}$  im tonisch vorinnervierten Muskel auslöst. Die

AS liegt in der Regel um 5-20 % der maximalen Stimulatorleistung unterhalb der RS, da die kortikalen Neurone während der willkürlichen Vorinnervation durch die TMS leichter erregt werden können (Ziemann et al., 1996). Die interindividuelle Streuung der RS bzw. AS ist bei Gesunden hoch (Cincinelli et al., 1997), die intraindividuelle Reproduzierbarkeit jedoch gut (Mills et al., 1997).

Zur Messung kortikospinaler Erregbarkeit werden die Einzelreize (ER) meist in unregelmäßiger Abfolge alle 3-10 Sekunden verabreicht. Werden die ER als regelmäßige Reizserien mit konstanter Frequenz gegeben spricht man von einer repetitiven transkraniellen Einzelreizstimulation (rTMS) (Siebner et Rothwell, 2003). Von hochfrequenter rTMS spricht man bei Frequenzen  $>5$  Hz. Frequenzen um 1 Hz werden als niedrigfrequente rTMS bezeichnet. Liegt die Intensität eines Magnetstimulus über der motorischen RS, so bezeichnet man die Stimulation als überschwellig, liegt sie unterhalb der RS spricht man von unterschwelliger TMS. Dies bedeutet jedoch nicht, dass eine „unterschwellige“ TMS nicht intrakortikale Neurone effektiv erregen kann.

Bei der transkraniellen **Doppelreizstimulation** wird der Effekt eines ersten, konditionierenden Reizes (KR) auf einen nachfolgenden Testreiz (TR) untersucht. Es wurden in den letzten Jahren mehrere standardisierte Doppelreizprotokolle etabliert, bei denen das Interstimulusintervall (ISI) zwischen dem KR und dem TR systematisch variiert werden. In Abhängigkeit vom ISI und den verwendeten Stimulusintensitäten erlauben diese Protokolle das kortikale Erregbarkeitsprofil verschiedener Neuronenpopulationen des motorischen Kortex zu untersuchen.

- **Überschwelliges Stimulationsprotokoll mit langen ISI:** Dieses Protokoll verwendet gleich starke (KR = TR), überschwellige Reize (120-150 % der RS). Bei Gesunden beobachtet man eine Faszilitierung des durch den TR ausgelösten, zweiten MEP bei Intervallen zwischen 20-40 ms und eine Inhibition bei Intervallen zwischen 50-200 ms (Roick et al., 1993; Jahnke et al., 1992; Valls-Sole et al., 1992). Die Inhibition wurde aufgrund der langen Reizintervalle als intrakortikale Hemmung mit langer Latenz (*engl. long latency intracortical inhibition, LICI*) bezeichnet. Faszilitierung und Inhibition entstehen in der Hirnrinde und die lang anhaltende Hemmung wird auf eine Stimulation GABA<sub>B</sub>-erger intrakortikaler Interneurone zurückgeführt (Siebner 1998; Nakamura et al., 1997).
- **Unterschwelliger KR gefolgt von einem überschwelligen TR bei variablem ISI von 1-20 ms:** Hier wird ein unterschwelliger Reiz wenige Millisekunden von einem überschwelligen Reiz appliziert. Der KR beträgt meist 80 % der RS oder 90 %

der AS. Der TR wird so angepasst, dass er im Zielmuskel ein MEP von 1 mV auslöst, wenn er als ER ohne den KR gegeben wird. Im Bereich sehr kurzer ISI (1-5 ms) supprimiert der KR das durch den TR ausgelöste MEP, was eine relative Amplitudenminderung des konditionierten MEP bewirkt. Diese Suppression des MEP wird als intrakortikale Hemmung mit kurzer Latenz (*engl. short latency intracortical inhibition, SICI*) bezeichnet. Bei längeren ISI (7-15 ms) wird das durch den TR ausgelöste MEP facilitiert. Dies bezeichnet man als intrakortikale Facilitierung kurzer Latenz (*engl. short latency intracortical facilitation, SICF*). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl SICI und SICF im Kortex - allerdings von unterschiedlichen Neuronenpopulationen - generiert werden (Kujirai, 1993; Ziemann et al., 1996; Oliviero et al., 1998). Das Ausmaß an SICI und SICF spiegelt das funktionelle Gleichgewicht zwischen kortikalen Interneuronen wider, welche die Erregbarkeit der deszendierenden kortikospinalen Neurone kontrollieren. Durch Glutamatantagonisten oder GABA<sub>A</sub>-Rezeptoragonisten, z.B. Lorazepam, wurde die SICI verstärkt und/oder die SICF gedämpft (Di Lazzaro et al., 2000; Ziemann et al., 1996).

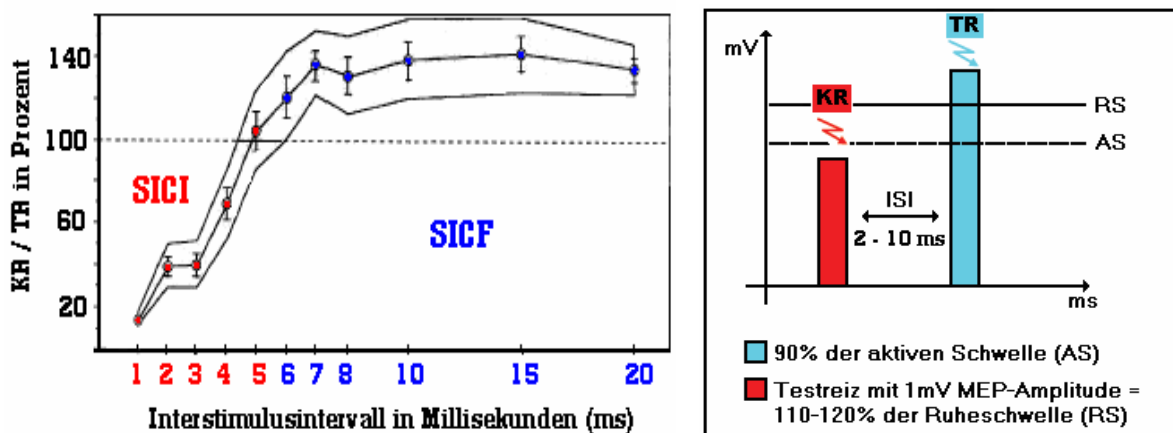


Abbildung 4: Intrakortikale Inhibition und Facilitierung untersucht mit dem Doppelreiz-Paradigma nach Kujirai (1993). Ein unterschwellig konditionierender Reiz (KR) wird gefolgt von einem überschwelligen Testreiz (TR). Das ISI zwischen KR und TR wird variiert. Bei ISI von 1-5 ms führt die Doppelstimulation zu einer Hemmung der Testantwort (SICI). Bei längeren ISI von 6-20 ms kommt es zu einer Facilitierung der Testantwort (SICF). Trägt man die konditionierten Testantworten gegen die verwendeten ISI auf, so erhält man eine intrakortikale Erregbarkeitskurve. Der Amplitudenausschlag (Ordinate) vom konditionierenden Reiz ist ausgedrückt in % des unkonditionierten Reizes.

- **Überschwelliger KR gefolgt von einem unterschwelligen TR bei variablem ISI von 1-7 ms zur Testung der facilitatorischen Interaktion der „I-Wellen“:** Hier folgt auf einen überschwelligen KR ein unterschwelliger TR. Die Intensität des KR liegt knapp über der RS (105 %), während die Intensität des TR knapp unter der RS



(90 %) liegt. Werden die ISI zwischen 1 und 7 ms variiert, kann eine Faszilitierung der MEP-Amplitude bei ISI von 1.0-1.2, 2.5-3.0 und 4.0-5.5 ms beobachtet werden (Tokimura et al., 1996; Wassermann et al., 1998; Oliviero et al., 1999).

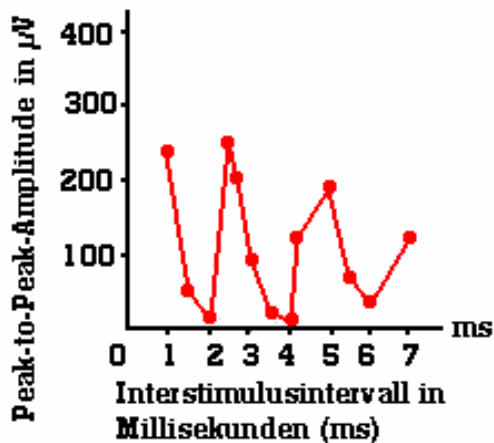


Abbildung 5: ISI-Antwort-Kurve für die fazilitatorischen I-Wellen-Interaktion: Die Modulation der MEP-Amplituden ist gegen die verwendeten ISI (1-7 ms) aufgetragen. Es lassen sich drei Phasen der MEP-Fazilitierung nachweisen.

Der KR führt in Abhängigkeit vom ISI zu einer Fazilitierung der Neuronenpopulation, die an der Generierung der I-Wellen beteiligt sind. Die resultierende Stimulus-Antwort-Kurve spiegelt somit die fazilitatorische Interaktion von I-Wellen auf Ebene des Motorkortex wieder (Tokimura et al., 1996; Wassermann et al. 1998; Oliviero et al. 1999) und ermöglicht somit die nicht-invasive Untersuchung der den I-Waves zugrunde liegenden Physiologie (Ziemann et al., 1998).

### 1.1.3 Anwendung und Nebenwirkung der TMS

In den letzten Jahren wurde die TMS vielfältig im klinischen Umfeld und in den Neurowissenschaften eingesetzt. Die TMS kommt im Klinikalltag zur Funktionsdiagnostik der kortikospinalen motorischen Bahnen bei Multipler Sklerose, Bell'scher-Lähmung, neuropsychologischen, psychogenen Störungen oder motorischem Schlaganfall zum Einsatz (Rossini et al., 1994; D'Olhaberriague, 1997). Eine wichtige Methode zur Beurteilung der Funktion des kortikospinalen motorischen Trakts ist die Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit (ZML). Die ZML ist definiert als die Leitungszeitdifferenz zwischen einem durch TMS am Motorkortex ausgelösten MEP und einem durch Stimulation der proximalen Nervenwurzeln generierten MEP. Eine ausgeprägte Verlängerung der ZML weist auf Demyelisierungen (z.B. Multiple Sklerose) hin (Cowan, 1984; Hess, 1987), während kleine MEP-Amplituden oder die Abwesenheit der MEP-Antwort für ein axonales Schädigungsmuster spricht (z.B. amyotrophische Lateralsklerose) (Claus, 1995; Mills,

1998; Schulte-Mattler, 1999). Die in Abschnitt 1.1.2 aufgeführten Methoden zur Untersuchung der Erregbarkeit des motorischen Kortex können verwendet werden, um die Auswirkungen von Pharmaka z.B. Antiepileptika auf die kortikale Erregbarkeit in vivo zu untersuchen (Ziemann et al., 1996).

Im Bereich der Neurowissenschaften wird die TMS herangezogen, um mit der intrinsischen Hirnfunktion im stimulierten Kortexareal passager zu interferieren. Die durch die TMS hervorgerufene „virtuelle Läsion“, führt in einem umschriebenen Zeitfenster zu einer Funktionsstörung des stimulierten Kortexareals (Jahanshahi et al., 2000; Cowey et al., 2000). Die Auswirkungen der TMS auf motorische, sensorische und kognitive Funktionen lassen Rückschlüsse zu, wann und wie das stimulierte Kortexareal an einer bestimmten Aufgabe beteiligt ist (Amassian, 1989; Cowey et al., 2001). In einer Übersichtsarbeit zur Untersuchung kognitiver Funktionen durch die TMS zeigten Jahanshahi et al. (2000), dass die Mehrzahl der Studiendesigns eine die kognitive Verarbeitung unterbrechende Funktion der TMS nutzten. So ließen sich umschriebene kortikale Areale identifizieren, die essenziell für die Ausübung einer bestimmten kognitiven Funktion sind.

Die TMS wird heute zunehmend mit funktionell bildgebenden Verfahren kombiniert, um zusätzliche Informationen über Funktion, Physiologie und Konnektivität des zentralen Nervensystem (ZNS) zu erhalten (Siebner et Rothwell, 2003; Siebner et al., 2001).

Die TMS wird auch zunehmend eingesetzt, um plastische neuronale Prozesse in der menschlichen Gehirnrinde zu induzieren (Siebner et Rothwell, 2003). Diese Protokolle lehnen sich an im Tierexperiment erprobte Protokolle zur Induktion synaptischer Plastizität *Long Term Potention (LTP)* oder *Long Term Depression (LTD)* an. Im Humanexperiment konnten neurophysiologische Untersuchungen belegen, dass die durch die TMS induzierte, kortikale Plastizität in der Tat zahlreiche Analogien zur LTP und LTD im Tierversuch aufweist.

Neben der rTMS bei der Reizserien mit konstanter Wiederholungsrate über dem kortikalen Zielareal appliziert werden, kommen die paarig-assoziative Stimulation (PAS) und die *Theta-Burst-Stimulation (TBS)* zum Einsatz. Die PAS besteht aus einer niederfrequenten Stimulation, bei der eine periphere elektrische Nervenreizung mit einem transkraniellen Magnetreiz über dem kontralateralen motorischen Handareal gepaart wird (Stefan et al., 2000). Ausmaß und Richtung der durch die PAS induzierten kortikalen Erregbarkeitsänderung hängen kritisch vom zeitlichen Abstand zwischen dem peripheren Stimulus und dem transkraniellen Magnetreiz ab (Wolters et al., 2003). Bei der TBS werden fünfmal pro Sekunde („*Theta*“-*Stimulation*) kurze hochfrequente (50 Hz) transkranielle Reizserien soge-

nannte „bursts“ verabreicht (Huang et al., 2005). Das Ausmaß und die Richtung der Konditionierungseffekte hängen bei der TBS davon ab, ob diese kontinuierlich oder intermittierend verabreicht wird. Neben der TMS kann auch die kontinuierliche transkranielle Applikation eines niederamplitudigen Gleichstroms LTP oder LTD-artige Effekte im menschlichen Kortex induzieren.

Neben dem verwendeten Induktionsprotokoll werden die neuromodulatorischen Effekte der TMS auch vom aktuellen Funktionszustand des stimulierten Kortex während der Konditionierung beeinflusst. Zudem treten plastische Veränderungen nicht nur im konditionierten Kortexareal auf, sondern lassen sich auch in anderen Gehirnregionen nachweisen, die mit dem stimulierten Kortex in funktioneller Beziehung stehen (Siebner et Rothwell, 2003). Diese neuromodulatorischen „Netzwerkeffekte“ eröffnen neuartige Möglichkeiten zur in-vivo Erforschung kortikaler Plastizität und bilden die neurophysiologische Rationale für den therapeutischen Einsatz der TMS bei neuropsychiatrischen Erkrankungen.

Bei der TMS sind bis heute keine unerwünschten **Langzeitwirkungen** beobachtet worden (George et al., 1999; Wassermann et al., 1998). Die wichtigste **akute Nebenwirkung** ist der durch TMS induzierte epileptische Anfall. Bis zum Juni 2006 wurden nur sieben epileptische Anfälle durch meist überschwellige rTMS mit hoher Stimulationsfrequenz beschrieben und nur äußerst selten wird durch ER-Stimulation ein epileptischer Anfall ausgelöst. Basierend auf der gesammelten Erfahrung wurden Sicherheitsgrenzen für einzelne Reizserien in Bezug auf eine maximal zulässige Stimulationsfrequenz, -intensität und Stimulusanzahl festgelegt (Wassermann et al., 1998). Die häufigste akute Nebenwirkung ist ein passagerer Kopfschmerz. Bei der Stimulation kommt es durch mechanische Deformation zu einem lauten akustischen Artefakt (Counter et al., 1991). Das Gehör ist gegebenenfalls durch tragen von Ohrstöpseln zu schützen. Kontraindiziert ist die TMS bei Schwangeren, Patienten mit magnetischen oder elektrischen Implantaten (z.B. Herzschrittmachern), Patienten mit intrakraniellen Metallpartikeln sowie Trägern von kochleären Prothesen und Patienten mit Anfallsleiden (Brandt et al., 1997; Wassermann et al., 1998).

## 1.2 Zerebrale Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

### 1.2.1 Physikalische Grundlagen der PET

Die zerebrale PET ist ein modernes nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, mit dem sich vielfältige Funktionen des Zentralnervensystems untersuchen lassen. Die Positro-

nen-Emissions-Tomographie (PET) erlaubt die Untersuchung von Stoffwechselfunktionen, in der klinischen Anwendung meistens des regionalen Zucker- oder Proteinstoffwechsels. Hierbei werden radioaktiv markierte Substanzen (*engl. tracer*) intravenös verabreicht und deren Verteilungsmuster im Gehirn computertomographisch erfasst.

Die PET basiert auf dem sog. **Positronenzerfall** instabiler, neutronenarmer Atomkerne. Durch radioaktiven Zerfall gehen die Isotope in einen stabileren Energiezustand über. Diesen Vorgang bezeichnet man als Beta-Zerfall. Es kommt zu einer Umwandlung eines Protons in ein Neutron mit Abgabe eines Positrons und eines Neutrinos. Die Zahl der Nukleonen im Atomkern ändert sich dabei nicht, allerdings verringert sich die Ordnungszahl um eins.

Neutrino und Positron teilen sich die beim Positronenzerfall freigesetzte Energie. Neutrinos, die masselose, elektrisch neutrale Teilchen darstellen, gehen mit der umliegenden Materie so gut wie keine Wechselwirkungen ein. Ein Positron tritt dagegen schnell mit Elektronen in Wechselwirkung. Nach Abbremsen kommt es zur Fusion und die Masse beider Teilchen wird in Vernichtungsstrahlung (Gamma-Strahlung) umgesetzt und emittiert.

Dieser Prozess verläuft nach dem Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenz-Gesetz ( $E = mc^2$ ), welches besagt, dass bei der Fusion eines Positrons mit einem Elektron zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 KeV unter einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander emittiert werden. Diese Gesetzmäßigkeit wird von der Positronen-Emissions-Tomographie genutzt, bei der die Photonen durch ringförmig angebrachte Strahlendetektoren registriert werden und ihr Ursprung nach zeitlicher Koinzidenz berechnet wird.

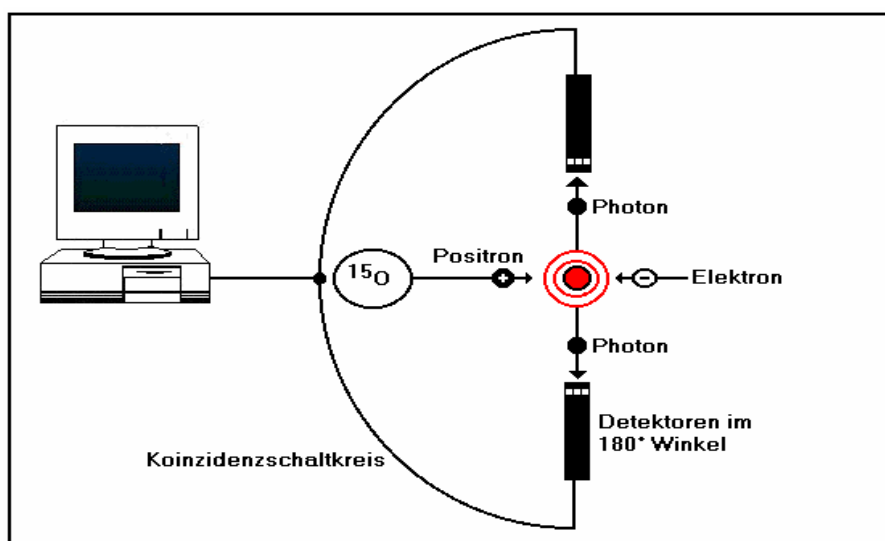


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Prinzips der PET, hier am Beispiel des Radioisotops  $^{15}\text{O}$ , das als Radioisotop für die Messung des regionalen zerebralen Blutflusses verwendet wird.

## EINLEITUNG

---

Für die Messung des regionalen zerebralen Blutflusses (*engl. regional cerebral blood flow, rCBF*) im Gehirn kann mit  $^{15}\text{O}$  markiertes Wasser verwendet werden. Zur Herstellung des Radioisotops  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  wird ein Zyklotron mit einer Beschleunigungsenergie von ungefähr 11 MeV benötigt.

Im Zentrum des Zyklotrons ist eine Ionenquelle angebracht, in der geladene Teilchen (z.B. negativ geladene Wasserstoffionen, Protonen und Deuteronen) gebildet und abgegeben werden. Die entstandenen Teilchen werden im Hochvakuum durch ein Hochfrequenz-Magnetfeld beschleunigt. Im Verlauf einer Spiralbahn gewinnen sie mit zunehmendem Radius mehr und mehr Energie, bis sie am Ende der äußeren Begrenzung der Vakuumkammer aus dem magnetischen Feld gelenkt werden. Die Strahlen werden durch ein Übertragungssystem auf ein Target gerichtet. Als Target dient ein Gas (hier Stickstoff).

Die Formel  $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})\ ^{15}\text{O}$  sagt aus, dass aus einem Stickstoffkern durch Aufnahme eines Protons bei gleichzeitiger Abgabe eines Neutrons ein Sauerstoff-Atom  $^{15}\text{O}$  entsteht. Sowohl Stickstoff als auch Sauerstoff liegen von Natur aus als Molekül vor. So wird aus  $^{14}\text{N}_2 \rightarrow ^{15}\text{O}_2$ . Das markierte  $^{15}\text{O}_2$  wird über eine Knallgasreaktion, welche durch Palladium katalysiert wird, zu markiertem Wasser synthetisiert.

Um mit der Positronen-Emissions-Tomographie 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 so genannten *Tracer* werden im lebenden Organismus durch die Markierung nicht verändert. Die am häufigsten zur Markierung verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 ( $^{11}\text{C}$ ), Stickstoff-13 ( $^{13}\text{N}$ ) und Sauerstoff-15 ( $^{15}\text{O}$ ), letzteres besitzt einer Halbwertszeit von 2,05 Minuten. Ein Isotop mit relativ langer Halbwertszeit (109,7 Minuten) ist Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) (Heiss et al., 1984).

Die **Detektoren** des verwendeten PET-Scanners bestehen aus Wismutgermanat-Szintillationskristallen, die ringförmig angeordnet sind. Mehrere Ringe dieser Detektoren

## EINLEITUNG

---

sind wieder zusammen gefasst, um mehrere Schichtebenen erfassen zu können. Treten nun Photonen mit den Detektor-Kristallen in Wechselwirkung, so resultieren daraus Lichtblitze. Durch Lichtleiter werden diese Impulse zu Photodioden weitergeleitet. Dort kommt es zur Freisetzung von Elektronen, die durch eine Reihe von Dynoden im so genannten Photomultiplier vermehrt werden. Die resultierende „Elektronenlawine“ wird von einer Auffanganode registriert und der Messelektronik weitergeleitet. Wenn beide Detektoren innerhalb eines kurzen Zeitintervalls (Koinzidenzauflösezeit ca.  $10^{-9}$  Sekunden) je ein Photon registrieren, werden die beiden Lichtimpulse weiterverarbeitet. Die registrierte Positronenvernichtung muss auf einer Linie zwischen den beiden Detektoren stattgefunden haben. Wie Abb. 7 darstellt, ist der Ort der Vernichtung nicht genau identisch mit dem Ort des zerfallenden Radionuklids. Diese Ungenauigkeit korreliert mit der Dichte des betrachteten Gewebes und mit der Positronenenergie. In wasseräquivalenten Geweben ist ein Ortungsfehler von 1-2 mm zu verzeichnen (Ostertag, 1992). Man könnte anhand dieser physikalischen Vorgaben ein Gerät mit einer Ortsauflösung von 3 mm konstruieren. Die Auflösung des in dieser Arbeit genutzten Scanners (Siemens ECAT 951) beträgt laut Hersteller ca. 8 mm.

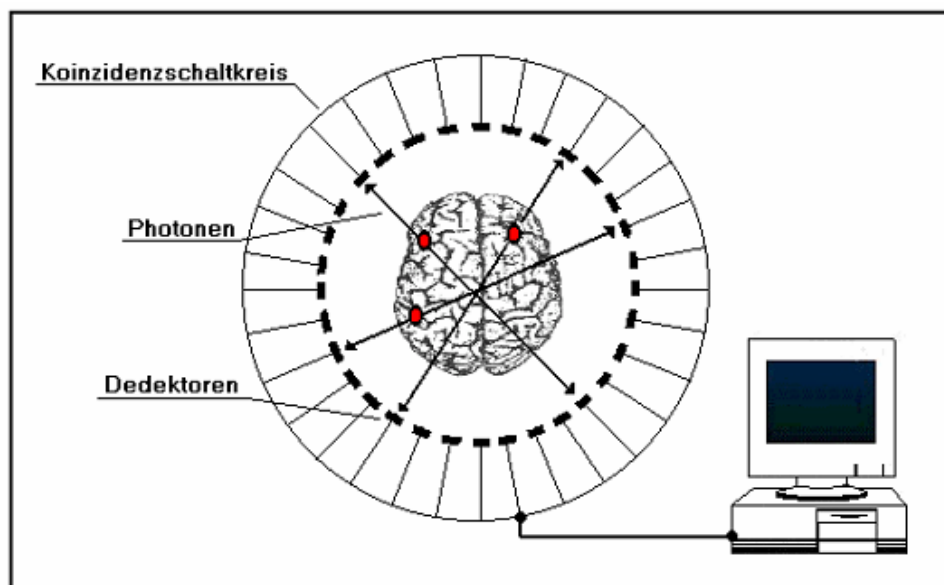


Abbildung 7: Tomographische Erfassung der aus dem Positronenzerfall freigesetzten Photonenstrahlung

Die insgesamt verzeichneten Koinzidenzzählraten eines Detektorpaares setzen sich aus der Summe von echten, zufälligen und Streukoinzidenzereignissen zusammen. Ein Fehler durch Zählverluste kann durch die Abschwächung von Photonen und durch die Totzeit des Systems erklärt werden.

Die Abschwächung, die ein Photon auf dem Weg durch den Organismus erfährt, hängt vom Schwächungskoeffizienten und von der Dicke des absorbierenden Gewebes ab. Der Schwächungsfaktor kann durch eine vor- oder nachgeschaltete Transmissions-Messung ziemlich exakt bestimmt werden.

Als zufällige Koinzidenzereignisse bezeichnet man die Registrierung zweier Photonen unterschiedlicher Positronenvernichtungsereignisse, die innerhalb der Koinzidenzzeit auf zwei Detektoren nachgewiesen werden. Wenn Photonen durch den Compton-Effekt gestreut werden und als gleichzeitige Ereignisse von einem Detektorpaar registriert werden, bezeichnet man diesen Sachverhalt als Streukoinzidenz. Die Fehler der zufälligen und der Streukoinzidenz können experimentell ermittelt und von der gesamten Zahl der Koinzidenzereignisse subtrahiert werden. Die Fehlerraten, bedingt durch die Totzeit des Systems, werden in der Formel für die Bildrekonstruktion berücksichtigt.

### 1.2.2 Erfassung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF)

Eine Forschergruppe um Roy und Sherington zeigte 1980 in ihrer Arbeit, dass eine Korrelation von neuronaler Aktivität und regionalem zerebralen Blutfluss besteht (Roy und Sherington et al., 1980).

Durch den Einsatz radioaktiv markierten Wassers ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) erlaubt die PET über den gemessenen rCBF eine indirekte Erfassung der neuronalen Nettoaktivität in den abgebildeten Hirnregionen. Zur Messung des rCBF kann das Isotop  $^{15}\text{O}$  z. B. als radioaktives Wasser verwendet werden, das über eine Infusionspumpe als Semibolus intravenös verabreicht wird.

$\text{H}_2^{15}\text{O}$  besitzt eine Halbwertszeit von knapp zwei Minuten. Dies ermöglicht es, mehrere Versuchsbedingungen in einer Sitzung durchzuführen. Auch senkt die kurze Halbwertszeit von  $^{15}\text{O}$  die Strahlenbelastung für den Probanden während der Messung. Acht bis zehn Minuten nach Applikation des  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -Bolus ist die Aktivität des *Tracers* soweit abgesunken, dass eine erneute Messung erfolgen kann. Nach der intravenösen Injektion von  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  muss der *Tracer* erst im Gehirn anfluten. Erst dann wird mit der PET begonnen um ausreichend Zerfälle zu registrieren, die weitere Berechnungen ermöglichen (Koeppel et al., 1987).

### 1.2.3 Anwendungen und Nebenwirkungen der PET

Viele neue Erkenntnisse brachte die PET bereits in der Hirnforschung. In der Klinik werden einige Erkrankungen unter anderem Demenzen, Tumoren oder Epilepsien mit der

PET in ihrem von der Norm abweichenden Stoffwechselverhalten untersucht und diagnostiziert. Folgend ein paar Beispiele zur neurowissenschaftlichen Anwendung der PET:

- Das Gehirn deckt nahezu seinen gesamten Energiebedarf durch die Verstoffwechslung von Glukose. Das Ausmaß des Zuckerstoffwechsels, auch als regionale zerebrale Metabolisierungsrate von Glukose (*engl. regional cerebral metabolic rate of glucose, rCMRglc*) bezeichnet, erlaubt Rückschlüsse auf die Aktivität, bzw. auf die Unversehrtheit des Hirngewebes (Heiss et al., 1984). Ein in der Praxis häufig eingesetzter *Tracer* ist die mit  $^{18}\text{F}$  markierte Glukose ( $^{18}\text{F}$ -Fluordeoxyglukose,  $^{18}\text{FDG}$ ) (Siebner et al. 1998; Phelps et al., 1979; Bartenstein et al., 2002). Die  $^{18}\text{FDG}$ -PET wird unter anderem in der Klinik angewendet, um kortikale Atrophien bei Demenzen wie M. Pick oder M. Alzheimer oder Chorea Huntington zu diagnostizieren und zu differenzieren.
- Mit Radiotracern markierte Aminosäuren werden benutzt, um die Proteinsyntheserate z.B. in malignen Hirntumoren mittels PET darzustellen. Die Aufnahme von radioaktiv markierten Aminosäuren (z. B. das Methionin oder das Methyltyrosin) im Gehirn des gesunden Menschen erfolgt durch die Blut-Hirn-Schranke und ist unter physiologischen Bedingungen gering. Maligne Hirntumoren verursachen Schrankenstörungen, die zur vermehrten Aufnahme und Anreicherung (*engl. metabolic trapping*) der markierten Aminosäuren im Gewebe führen (Grosu et al., 2005).
- Die Liganden-PET nutzt spezifische Tracer zur Charakterisierung verschiedener Neurotransmittersysteme (dopaminerg, gabaerg, serotonerg, adrenerg sowie cholinerg) des Gehirns und wird eingesetzt, um Krankheitsbilder wie Schizophrenie, Depression oder die Parkinsonsche Erkrankung zu erforschen und zu diagnostizieren. Hierbei werden Vorstufen der Transmitter oder Pharmaka, die an die relevanten Rezeptoren oder Transporter binden, mittels Positronenstrahlern markiert (Motaghy 2004).

Ein **Risiko der PET-Untersuchung** stellt das häufig erforderliche anlegen eines intravenösen Zugangs zur Injektion des radioaktiv markierten Tracers dar. Dies kann selten zu einer Infektion im Punktionsbereich führen. Die PET geht mit einer Strahlenexposition der untersuchten Person einher. Daher müssen die gesetzlichen Strahlenschutzbestimmungen zur Vermeidung eines Gesundheitsrisikos eingehalten werden. Durch die PET-Untersuchung tritt eine niedrige Strahlenexposition auf, die mit anderen nuklearmedizinischen und röntgenologischen Verfahren vergleichbar und mit keinem wesentlichen Strahlenrisiko verbunden ist. Bei beruflich strahlenexponiertem Personal muss die Strahlenexposition in-



dividuell ermittelt werden. Dies erfolgt über Dosimeter. Hier gelten die im Strahlenschutzgesetz (StSG) und der Strahlenschutzverordnung (StSV) dargelegten Bedingungen und Sachverhalte.

### 1.3 Kombiniertes Einsatz von TMS und funktioneller Neurobildgebung

In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen die technischen Voraussetzungen geschaffen, um die TMS mit funktionellen bildgebenden Verfahren wie der PET, der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Elektroenzephalographie (EEG) zu kombinieren (Paus et al., 1999; Paus et al., 2005). Beim Einsatz dieser Verfahren in Kombination mit der TMS wird zwischen simultaner (*engl. online*) und zeitlich und räumlich getrennter (*engl. offline*) TMS-Neurobildgebung unterschieden (Paus et al., 1999; Siebner, 2001). „*Online*“-Ansätze werden verwendet, um die unmittelbaren Auswirkungen der TMS auf die Hirnfunktion zum Zeitpunkt der Stimulusapplikation zu erfassen (Paus et al., 1997; Siebner et al. 2001). „*Offline*“-Ansätze dienen dazu, die konditionierenden Effekte der TMS auf die Hirnfunktion zu untersuchen und hierdurch die neuronale Plastizität des menschlichen Gehirns besser zu verstehen (Siebner et al., 2003; Lee, 2003).

#### 1.3.1 Kombination von TMS und PET des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus

Bei Kombination von PET und TMS kommen bevorzugt  $^{18}\text{F}$ FDG und  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  als *Tracer* zum Einsatz (Siebner 2001). Bei kombinierter Anwendung von **TMS und  $^{18}\text{F}$ FDG-PET** wird die regionale zerebrale Metabolisierungsrate von Glukose (rCMRglc) gemessen, um die Auswirkungen der TMS auf die regionale neuronale Aktivität zu erfassen. Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit, spiegelt die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET die regionale neuronale Aktivität des Gehirns über mehrere Minuten wieder. Die TMS kann dabei außerhalb des Scanners (einfacherer Versuchsaufbau ohne elektromagnetische Abschirmung) appliziert werden. Ein Zyklotron in unmittelbarer Nähe ist ebenfalls nicht erforderlich (Siebner et al., 1998). Nachteil der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ist das geringere zeitliche Auflösungsvermögen im Vergleich zur  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET. Auch können aufgrund der relativ höheren Strahlenexposition pro Einzelmessung, im Vergleich zur  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET, nur wenige  $^{18}\text{F}$ FDG-PET Messungen durchgeführt werden. Dies begrenzt die Anzahl der möglichen experimentellen Bedingungen.

Siebner et al. (1998) setzten erstmals die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ein, um die Aktivierung motorischer Kortexareale während einer irregulären 2 Hz rTMS des linken primären sensomotorischen Handareals an 12 gesunden Probanden zu untersuchen. Während der überschwelligeren irregulären 2 Hz rTMS kam es zu einer Zunahme des rCMRglc nicht nur im stimulierten primären sensomotorischen Handareal, sondern auch in mit dem primären sensomotorischen Handareal 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 rCMRglc im primären sensomotorischen Handareal geringer war, als die Zunahme des rCMRglc 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 rCMRglc im primären auditorischen Kortex. In einer weiteren Studie untersuchten Siebner et al. (2000) mit der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET an 8 Probanden, ob eine unterschwellige, hochfrequente 5 Hz rTMS eine anhaltende Veränderung des rCMRglc induziert. Es zeigte sich eine Zunahme des rCMRglc im ipsi- und kontralateralen motorischen Handareal sowie im supplementären-motorischen Kortex als Beleg für eine gesteigerte neuronale Aktivität in diesen Kortexarealen nach rTMS.

### **1.3.2 Kombination von TMS und PET des regionalen cerebralen Blutflusses**

Der kombinierte Einsatz von **TMS und  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET** untersucht die Auswirkungen der TMS auf den rCBF als indirektem Marker für die regionale neuronale Aktivität (Paus et al., 1997; Siebner et al., 2001). Neben der Untersuchung der intrazerebralen Konnektivität lassen sich durch den simultanen Einsatz von  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET und TMS auch Unterschiede in der regionalen kortikalen Exzitabilität nicht-invasiv aufzeigen (Siebner et al., 2001).

Die ersten TMS-PET Studien hatten ein parametrisches Studiendesign. Hierbei wurde ein Stimulationsparameter der TMS in den einzelnen Blutflussmessungen systematisch variiert um die Auswirkungen von Stimulationsfrequenz (Paus et al., 1997; Siebner et al., 2001) oder Stimulusintensität (Speer et al., 2003a, 2003b) auf den rCBF zu erfassen. So führten Speer et al. (2003b) eine  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET-Aktivierungsstudie an zehn gesunden Probanden durch, um intensitätsabhängige Veränderungen des rCBF während einer 1 Hz rTMS über dem linken präfrontalen Kortex zu untersuchen. Dabei wurde während der PET-Messungen Stimulusintensitäten von 80, 90, 100, 110 und 120 % der RS appliziert. Die präfrontale 1 Hz rTMS führte mit steigender Reizstärke zu einer linearen Abnahme des rCBF im ipsi- und kontralateralen präfrontalen Kortex aber auch im ipsilateralen medialen

Temporallappen und beidseits im Hippocampus während der rTMS. Das gleiche Stimulationsprotokoll führte dagegen, wenn es über dem primärmotorischen Handareal verabreicht wurde, zu einer linearen Zunahme des rCBF im stimulierten motorischen Kortex mit zunehmender Stimulusintensität der rTMS (Speer et al., 2003a).

In einer an der TU-München durchgeführten PET-Studie an zehn gesunden Probanden untersuchten Takano et al. (2004) die Auswirkungen einer kurzen Reizserie einer unterschwelligen 5 Hz rTMS über dem linken primärmotorischen Kortex (90 % der AS) auf die Erregbarkeit von inhibitorischen Interneurone im stimulierten primärmotorischen Kortex. Um Veränderungen der motorischen Erregbarkeit durch die zuvor applizierte konditionierende rTMS zu erfassen, wurden in einem ersten Experiment Doppel- und ER über dem primärmotorischen Kortex in Ruhe appliziert. In einem zweiten Experiment wurde mit der  $H_2^{15}O$ -PET der rCBF während und bis zu 14 Minuten nach Applikation der unterschwelligen 5 Hz rTMS im Scanner gemessen. Die konditionierende rTMS führte zu einer selektiven Hemmung der SICI ohne die SICF zu beeinflussen. Damit einhergehend wurde eine Zunahme des rCBF im stimulierten primärmotorischen Kortex gemessen. Die durch rTMS induzierten Veränderungen der SICI bzw. der Anstieg des rCBF hielten für etwa acht Minuten nach Ende der Stimulation an. Dieser Befund zeigt, dass eine kurze Reizserie einer unterschwelligen rTMS selektiv die kortikale Erregbarkeit und neuronale Aktivität im stimulierten Kortex über den Zeitpunkt der Stimulation hinaus konditionieren kann.

Andere  $H_2^{15}O$ -PET-Aktivierungsstudien verabreichten längere Reizserien und höhere Stimulusintensitäten über dem Motorkortex. Diese Untersuchungen konnten zeigen, dass eine rTMS frontaler Kortexareale die neuronale Aktivität im motorischen System sowohl in Ruhe (Siebner et al., 2003; Lee et al., 2003) als auch während der Ausführung von Fingerbewegungen (Lee et al., 2003) für mindestens eine Stunde nach Ende der rTMS verändern und die effektive Konnektivität im motorischen System anhaltend modulieren kann (Chouinard et al., 2003; Lee et al., 2003; Siebner et al. 2003)

Strafella et al. (2001) untersuchten mit der  $H_2^{15}O$ -PET bei acht gesunden Probanden die Auswirkungen einer Doppelreiz-TMS des primärmotorischen Kortex unter Verwendung eines ISI von 3 und 12 ms auf den rCBF und die kortikale Erregbarkeit. Es wurden die MEP und der rCBF während ER-Stimulation und Doppelreizstimulation unter Verwendung eines ISI von 3 oder 12 ms im PET-Scanner gemessen. Um die Auswirkungen der Doppelreizstimulation auf den rCBF abzuschätzen, wurde jeweils die Blutflussmessung während der ER-Stimulation mit der Blutflussmessung während der Doppelreizstimulation (getrennt für die beiden ISI) kontrastiert. Die rCBF-Differenzen wurden dann mit der

durch die Doppelreizstimulation induzierten relativen MEP-Amplitudenänderung korreliert. Dabei korrelierten die rCBF-Differenz für das ISI von 3 ms mit dem Ausmaß der MEP-Suppression (SICI) in folgenden Kortexarealen positiv miteinander: linkes und rechtes primärmotorisches Handareal ( $M1_{\text{Hand}}$ ) und linker lateraler präfrontaler Kortex. Eine positive Korrelation zwischen der rCBF-Differenz für das ISI von 12 ms und der Fazilitierung der MEP-Amplitude (SICF) fand sich ausschließlich im rechten ( $M1_{\text{Hand}}$ ). Strafella folgerte, dass die mit der MEP-Inhibition (ISI = 3 ms) und MEP-Fazilitation (ISI = 12 ms) korrelierenden rCBF-Änderungen unter Doppelreizstimulation auf die Exzitation unterschiedlicher Populationen von Interneuronen im primärmotorischen Kortex zurückzuführen sind.

### 1.3.3 Kombination von TMS und PET zerebraler Neurotransmittersysteme

Durch die intravenöse Injektion radioaktiv markierter Liganden kann die **Liganden-PET** die Auswirkungen der TMS auf die Funktion bestimmter zerebraler Neurotransmitter-Rezeptorsysteme bildgebend darstellen. Um beispielsweise das dopaminerge System bzw. die Dopaminausschüttung / Dopaminbindung quantitativ zu erfassen, verwendet man einen kompetitiven  $D_2$ -Rezeptor-Radioliganden ( $^{11}\text{C}$ -Raclopride). *In vivo* verhält sich die Bindung des  $^{11}\text{C}$ -Raclopride dabei umgekehrt proportional zur Rezeptorbindung von endogen freigesetztem Dopamin (Dewey et al., 1993; Breier et al., 1997; Endres et al., 1997; Laruette, 2000). Zwei  $^{11}\text{C}$ -Raclopride-PET-Studien an gesunden Probanden zeigten, dass es nach einer fokalen rTMS des motorischen oder präfrontalen Kortex zu einer somatotopisch spezifischen, endogene Dopaminausschüttung im Striatum kommt (Strafella et al., 2001, 2003). Eine hochfrequente rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex führte zu einer Reduktion der  $^{11}\text{C}$ -Raclopride-Bindung im ipsilateralen Nucleus caudatus (Strafella et al., 2001). Strafella et al. (2001) führten diesen Befund auf eine durch die rTMS induzierte Aktivierung von kortikostriatalen Projektionen zurück, die im Nucleus caudatus eine anhaltende endogene Ausschüttung von Dopamin bewirkte. In einer zweiten Studie an sechs gesunden Probanden führte das gleiche rTMS-Protokolle im Bereich des ipsilateralen Putamens zu einer Reduktion der  $^{11}\text{C}$ -Raclopride-Bindung.

### 1.3.4 Kombination von TMS und fMRT

Bohning et al. realisierte im Jahr 1998 erstmals die technischen Voraussetzungen für den simultanen Einsatz von **TMS und fMRT**. Die Bildgebung durch die fMRT basiert dabei auf einer Entkopplung des rCBF und des Sauerstoffverbrauchs unter fokaler neuronaler

Aktivität. Mit steigender Aktivierung eines Hirnareals findet sich eine stärker werdende, lokalisierte Hyperoxygenierung mit einhergehendem Abfall des paramagnetischen Desoxyhämoglobins. Diese aktivierungsabhängigen Veränderungen im rCBF kann die fMRT erfassen und über den BOLD-Effekt (*engl. blood oxygen level dependent*) bildgebend darstellen (Weiller, 1999). Der Einsatz von TMS-fMRT-Bildgebung hat gegenüber der Kombination von TMS und PET einige Vorteile, wie die weitaus bessere räumliche Auflösung, die wegfallende Strahlenbelastung und ein besseres zeitliches Auflösungsvermögen. Nachteilig sind der technisch aufwendige Versuchsaufbau bei „Online“-Stimulation. Im Gegensatz zur PET können TMS-induzierte Veränderungen der regionalen neuronalen „Ruheaktivität“ mit der BOLD-fMRT nicht nachweisen werden.

Bestmann et al. (2005) führten eine fMRT während einer TMS des dorsalen prämotorischen Kortex durch und fanden einen durch die fokale prämotorische TMS induzierten positiven BOLD-Signalanstieg auch in entfernten kortikalen und subkortikalen nicht direkt stimulierten Hirnarealen. Er schloss daraus, dass eine TMS nicht nur effektiv kortiko-kortikale sondern auch kortiko-subkortikale, so genannte projizierende Fasern stimulieren kann.

### 1.3.5 Kombination von TMS und EEG

Die EEG misst die regionalen elektrischen Potentialschwankungen des Kortex und kann nur ansatzweise die Funktion subkortikaler Strukturen miterfassen. Die **Kombination von TMS und EEG** hat den Vorteil eines hohen zeitlichen Auflösungsvermögens im untersten Millisekundenbereich. Nachteilig ist die schlechte räumliche Auflösung. 1997 leitete Ilmoniemi et al. als erstes die unmittelbar durch TMS induzierten Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität mittels eines hoch auflösenden EEG ab. Er zeigte dabei, dass die TMS kombiniert mit der EEG Informationen über kortikale Erregbarkeitsmuster bzw. neuronale Konnektivitäten darzustellen vermag (Ilmoniemi et al., 1997).

1997 applizierte Ilmoniemi et al. einen TMS-Stimulus über dem sensomotorischen Kortex und leitete ein hoch auflösendes Oberflächen-EEG ab. Der TMS-Puls über dem sensomotorischen Kortex führte zu einer dynamischen kortikalen Aktivierung, die 5-10 ms nach Stimulation in ipsilateralen sensomotorischen Kortex und circa 20 ms nach Stimulation im kontralateralen sensomotorischen Kortex nachweisbar war.

Jedes der erwähnten bildgebenden Verfahren besitzt in Kombination mit der TMS Vor- und Nachteile. Die Auswahl des Verfahrens sollte je nach Fragestellung, technischen Aus-

stattung und Erfahrung getroffen werden. Dabei sind PET, fMRT und EEG nicht als konkurrierende sondern vielmehr als komplementäre Bildgebungsmodalitäten zu sehen.

### **1.4 Elektrophysiologische und kombinierte TMS-Neurobildungsstudien des PMd und angrenzender Kortexareale**

#### **1.4.1 Neuroanatomische Grundlagen**

Das vor dem primären motorischen Kortex an der Hemisphärenoberfläche gelegene Hirnrindenareal wird als lateraler prämotorischer Kortex bezeichnet und bildet zusammen mit dem supplementären motorischen Kortex im Interhemisphärenspalt das Brodmannareal 6. Seine Abgrenzung nach rostral gegen den angrenzenden lateralen präfrontalen Kortex ist unscharf (Tamraz, 2000). Basierend auf anatomischen und neurophysiologischen Studien am Macaque wurde der laterale prämotorische Kortex zunächst in einen ventralen (PMv) und einen dorsalen (PMd) prämotorischen Kortex unterteilt (Barbas, 1987). Eine weitere Unterteilung des PMd in einen rostralen und einen caudalen Anteil (siehe Abb. 8) wurde durch tierexperimentell am Primaten erhaltene Erkenntnisse, vorgeschlagen (Picard et Strick, 2001). Der caudale Anteil des PMd, von Picard auch als „echter PMd“ (PMd proper) bezeichnet, hat dichte kortiko-kortikale Verbindungen zum M1<sub>Hand</sub> sowie direkte monosynaptische kortikospinale Verbindungen zu den spinalen Motoneuronen (Dum et Strick, 1991; Muakkassa et Strick, 1979), hat jedoch nur vernachlässigbare kortiko-kortikale, neuronale Verbindungen zum präfrontalen Kortex (Preston et Strick, 1994) und ist wesentlich bei der Verarbeitung und Integration von motorischen Informationen beteiligt (Boussaoud, 2001).

Neuropsychologische Studien (Freund et al., 1984) zeigen, dass es bei Patienten mit Läsionen, die anterior des primärmotorischen Kortex lagen, also dem prämotorischen Kortex zugeordnet werden konnten, zu einer Schwäche der proximalen Armmuskulatur, der Hüftmuskulatur und einer gliedkinetischen Apraxie kam. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv bestand ferner eine verlangsamte Aktivierung der betroffenen Muskelgruppen und ein gestörter Bewegungsablauf der einzelnen Muskeln, so dass schnelle und geschickte Bewegungen nicht mehr ausgeführt werden konnten. Diese Symptome zeigten sich, ohne dass eine begleitende Schädigung des primär motorischen Kortex vorlag.

Im Gegensatz zum caudalen PMd bestehen zwischen dem rostralen PMd auch als „prePMd“ bezeichnet und dem M1<sub>Hand</sub> keine direkten kortiko-kortikalen Verbindungen (Dum et Strick, 1991; Muakkassa et Strick, 1979). Neben der Verarbeitung von Informationen zur Augensteuerung ist der „prePMd“ in die Bearbeitung kognitiver Prozesse einbe-

zogen. Er steht mit dem präfrontalen Kortex und der Formatio reticularis über Assoziations- bzw. Projektionsfasern eng in Verbindung (Preston et Strick, 1994). Ferner ist bekannt, dass beide Untereinheiten des PMd über separierte Verbindungen mit dem parietalen Kortex assoziiert sind (Picard et Strick, 2001; Jones et al., 1970, Petrides et al., 1984, Rizzolatti et al. 1998).

Die Arbeitsgruppe um Rizzolatti (1998) konnte in den letzten 15 Jahren in zahlreichen Studien zeigen, dass der parietale und frontale motorische Kortex sich beim Primaten aus einer Vielzahl spezifischer Subareale zusammensetzen. Jedes frontale und parietale Subareal ist dabei spezialisiert für die Analyse und Verarbeitung spezifischer sensorischer Informationen. Die funktionell korrespondierenden funktionellen Untereinheiten des frontalen und parietalen Kortex sind durch separierte frontoparietale Assoziationsfaserbündel wechselseitig verbunden und bilden weitgehend segregierte frontoparietale Funktions-schleifen bzw. Module („*frontoparietal loop*“, „*frontoparietal modules*“). Jede dieser Schleifen ist bei spezifischen Verarbeitungsschritten, insbesondere von sensomotorischen, visuellen und auch kognitiven Informationen involviert (Marconi et al., 2001; Battaglia-Mayer et al., 2001).

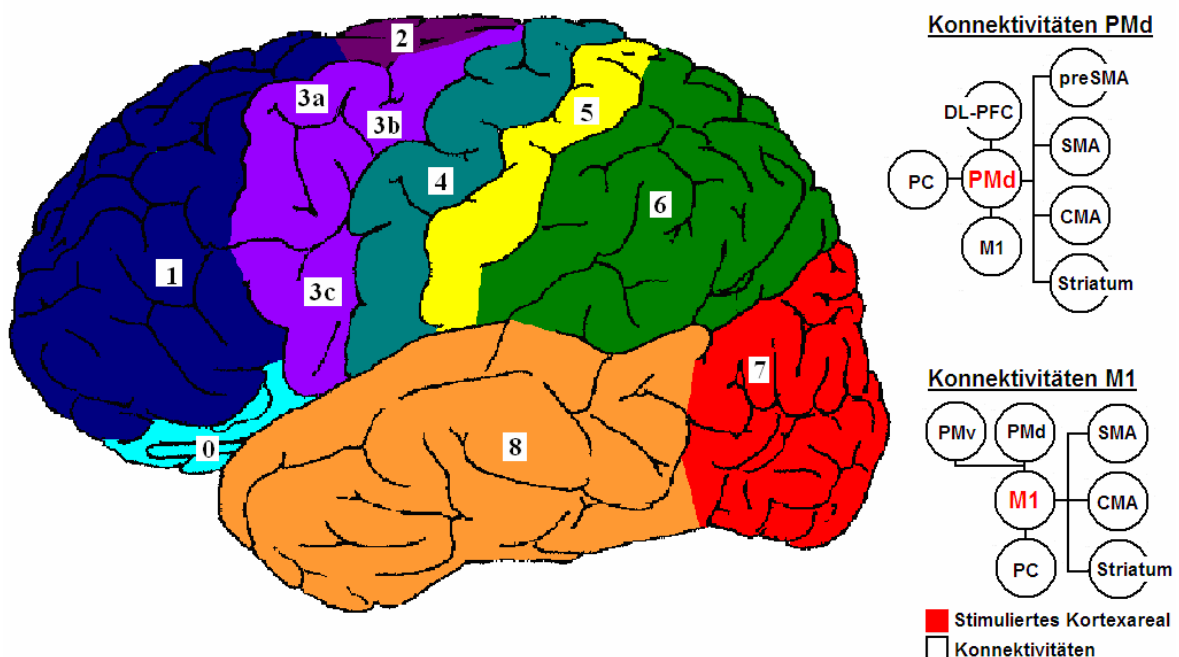


Abbildung 8 zeigt links eine schematische Darstellung des menschlichen Kortex mit farblicher Unterscheidung bestimmter Kortexareale: 1 = präfrontaler Kortex, 2 = SMA, 3a = rostraler PMd, 3b = caudaler PMd, 3c = PMv, 4 = primärmotorischer Kortex, 5 = primärsensorischer Kortex, 6 = parietaler Kortex, 7 = okzipitaler Kortex, 8 = temporaler Kortex. Rechts sind graphisch die Konnektivitäten des PMd (Chouinard, Expt. 1) und des M1<sub>Hand</sub> (Chouinard, Expt. 2) gezeigt, die auf der Arbeit von Chouinard et al., 2003 basieren und sich ferner auf anatomische Studien des Affenkortex stützen (Matelli and Luppino 1997, 2000; Parent and Hazrati 1995; Picard et Strick 2001). Dabei wurde

jedoch nicht zwischen rechter und linker Hemisphäre unterschieden. Zudem wurde nicht zwischen dem rostralen und caudalen PMd differenziert, obwohl diese sehr unterschiedliche anatomische Konnektivitäten aufweisen (siehe Text). Abkürzungen: PMd = dorsaler prämotorischer Kortex; M1 = primärmotorischer Kortex; PC = parietaler Kortex; PMv = ventraler prämotorischer Kortex; CMA = Gyrus cinguli; (pre)SMA = supplementärmotorischer Kortex; DL-PFC = dorsaler lateraler präfrontaler Kortex

Die schleifenartige Organisation des frontoparietalen Kortex erklärt, warum der caudale und rostrale PMd markante Unterschiede in der kortikokortikalen Konnektivität aufweisen. Spezifische Areale im medialen Anteil des intraparietalen Sulcus und posteriore Anteile des Lobus parietalis superior sind mit dem caudalen PMd eng verbunden und nehmen eine Schlüsselstellung bei der Integration und Generierung von Extremitäten- und Rumpfbewegungen ein (Wise et al., 1997; Johnson et al., 1996). Dagegen sind die Projektionen parietaler Zellen in den rostralen Anteil des PMd eher bei Augenbewegungen (z. B. bei Ausführung von Sakkadenbewegungen) oder bei Verarbeitungsprozessen kognitiver Informationen beteiligt und mit lateralen Anteilen des Kortex im intraparietalen Sulcus und mit dem inferioren parietalen Kortex über kortikokortikale Bahnen verbunden (Boussaoud et al., 2001; Picard und Strick, 2001).

Noch ist wenig bekannt, auf welchen neurophysiologischen Mechanismen die beobachteten ipsilateralen und kontralateralen Interaktionen zwischen dem stimulierten PMd und angrenzenden und entfernten Kortexarealen beruhen. Der linke PMd scheint jedoch gegenüber dem rechten PMd eine dominante Rolle bei der Verarbeitung und Selektion von motorischen Handlungsschablonen für beide Hände einzunehmen (Schluter et al., 2003; Johansen-Berg et al., 2002; Koch et al., 2006).

### **1.4.2 TMS-Untersuchungen zur Konnektivität frontaler motorischer Kortexareale**

Die funktionellen Konnektivitäten zwischen dem PMd und dem primärmotorischen aber auch anderen angrenzenden bzw. weiter entfernten Kortexarealen wurde mit der TMS in einer Vielzahl von Studien untersucht.

Civardi et al. (2001) applizierte einen konditionierenden Reiz (KR) unterschwelliger Stimulusintensität über dem medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex 6 cm vor dem M1<sub>Hand</sub> und beobachtete eine Suppression der anschließend über dem ipsilateralen M1<sub>Hand</sub> durch den Teststimulus ausgelösten MEP-Amplituden. Diese präfrontal-primärmotorische Hemmung war nur nachweisbar, wenn ein ISI von 6 ms und eine Stimulusintensität des KR von 90 % der AS gewählt wurde. Eine Steigerung der Stimulusintensität des KR auf 120 % der AS führte dagegen zur Fazilitierung der MEP-Antwort. Civardi schloss daraus,



dass eine TMS mit geringer Stimulusintensität gegeben über präfrontalen Kortexarealen kortiko-kortikale Konnektivitäten beeinflussen kann. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die beobachteten hemmenden Effekte über direkte kortiko-kortikale Assoziation zwischen dem präfrontalen und dem primären motorischen Kortex generiert werden, da der laterale präfrontale Kortex nicht direkt mit dem  $M1_{\text{Hand}}$  verbunden ist (Rizzolatti, 1998).

Koch et al. (2006) applizierte eine Doppelreiz-TMS über dem linken PMd um intrakortikale hemmende und bahnende Mechanismen im PMd zu untersuchen. Es wurde ein Triple-Reiz-Protokoll angewendet. Zunächst erfolgte eine Doppelreizung ( $S1 = 80\%$  der RS,  $S2 = 110\%$  der RS) über dem linken PMd, gefolgt von einem überschwelligem ER ( $S3$ ) über dem linken und rechten  $M1_{\text{Hand}}$ , dessen Stimulusintensität (ohne vorherige prämotorische Stimulation) eine MEP-Amplitude von 1 mV generierte. Das Intervall zwischen den beiden prämotorischen Stimuli wurde systematisch variiert (ISI 1, 2, 5, 6, 8, 10 und 15 ms), während das Intervall zwischen dem zweiten prämotorischen Reiz und dem Testreiz über dem  $M1_{\text{Hand}}$  konstant gehalten wurde (ISI zwischen PMd und ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}} = 6$  ms, ISI zwischen PMd und kontralateralen  $M1_{\text{Hand}} = 8$  ms). Bei isolierter Gabe eines  $S2$ -Reizes (ohne vorausgehenden  $S1$ ) zeigte sich im rechten  $M1_{\text{Hand}}$  die von Mochizuki (2005) beschriebene interhemisphärische Inhibition (IHI). Die IHI wurde jedoch bei prämotorischer Doppelreizstimulation durch den konditionierenden  $S1$ -Reiz komplett aufgehoben, wenn die Doppelreize mit ISI von 1 ms bzw. 5 ms und einer  $S1$ -Reizintensität von 70 oder 100 % der RS appliziert wurden. Koch zeigte weiter, dass die alleinige Applikation eines unterschwelligen  $S1$ -Reizes (70 oder 80 % der RS) ohne den  $S2$ -Reiz keinen Einfluss auf die durch den motorischen Testreiz ausgelöste MEP-Antwort hatte. Er schloss daraus, dass der  $S1$ -Reiz spezifisch durch Interneurone innerhalb des konditionierten PMd auf die Erregbarkeit der durch den  $S2$ -Reiz aktivierten prämotorisch-motorischen Verbindungen wirkt. Übereinstimmend mit Civardi et al. (2001) führte im ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  ein alleiniger  $S2$ -Reiz (110 % der RS) gegeben über dem linken PMd zu einer Fazilitierung der MEP-Antwort. Doppelreiz-Gabe mit einem ISI von 5 ms hemmte dagegen die ipsilaterale MEP-Antwort.

Eine anschließende Arbeit untersuchte die interhemisphärischen Interaktionen zwischen dem linken PMd und dem rechten  $M1_{\text{Hand}}$  anhand einer auditiven Wahlreaktionszeitaufgabe (Koch et al., 2006), bei der die Probanden ein Tonsignal eingespielt bekamen, dessen Tonhöhe die Seite der so schnell wie möglich durchzuführenden Handbewegung verschlüsselte (z. B. hoher Ton = rechte Hand, tiefer Ton = linke Hand). Im ersten Teilexperiment applizierte Koch einen TR (1 mV MEP-Amplitude) nach dem Tonsignal über dem

rechten  $M1_{\text{Hand}}$  und modulierte die Verzögerung dazwischen parametrisch (von 50–200 ms). In der Hälfte der Fälle wurde, 8 ms vor dem TR, ein KR über dem kontralateralen PMd gegeben. Koch fand eine fasilitierende Modulation selektiv 75 ms nach dem initialen Tonsignal, welches dem Probanden anzeigte, dass er die linke Hand bewegen sollte. Dagegen fanden sich inhibitorische Effekte nach 100 ms wenn das Tonsignal zur Bewegung der rechten Hand aufforderte. Die zu Beginn der untersuchten Reaktionszeiten liegenden fasilitierenden und inhibitorischen Modulationen unterstreichen die bahnenden, hemmenden und selektierenden Einflüsse die der PMd auf geplante motorische Aktivitäten auszuüben scheint. Im zweiten Teilexperiment fanden sich die Modulationen nur in Muskeln, die in die ausführende Bewegung involviert waren und nicht in nicht-involvierten Muskelgruppen.

Eine gleichzeitige Stimulation des PMd und des ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  ist derzeit wegen der Größe der für die TMS verwendeten Stimulationsspulen nicht möglich. Deshalb untersuchten zwei Gruppen (Mochizuki et al., 2005; Bäumer et al., 2006), die interhemisphärische Fazilitierung (IHF) zwischen dem PMd und dem kontralateralen  $M1_{\text{Hand}}$  mit einem Doppelreiz-TMS-Protokoll. Bäumer applizierte dazu einen konditionierenden unterschweligen Reiz (KR = 60 % bzw. 80 % der AMT) über dem linken PMd, gab anschließend einen TR über dem rechten  $M1_{\text{Hand}}$  und leitete die MEP-Antwort über dem intrinsischen Handmuskel ab. Die ISI wurden parametrisch moduliert (3-6 und 10 ms). Die applizierten TR unterschieden sich durch den induzierten Stromfluss (posterior-anteriorer oder anterior-posteriorer Stromfluss). Bäumer konnte zeigen, dass die IHF zwischen dem PMd und dem kontralateralen  $M1_{\text{Hand}}$  durch Modulation der Stimulusintensität, der verwendeten ISI als auch durch die Richtung des induzierten Stromflusses im Gehirn zu beeinflussen ist.

Ein weiterer Ansatz die prämotorisch-motorischen Interaktionen zu untersuchen verwendete eine Studie von Gerschlag et al. (2001). Hier wurde eine halbstündige 1 Hz rTMS (Intensität = 90 % der AS) über dem linken rostralen PMd verabreicht. Die prolongierte 1 Hz rTMS führte nach der rTMS zu einer für mindestens 15 Minuten anhaltenden Suppression der kortikospinalen Erregbarkeit im ipsilateralen linken  $M1_{\text{Hand}}$ . Dieser Effekt war spezifisch für den PMd und konnte weder durch eine identische 1 Hz rTMS über dem dorsalen präfrontalen Kortex oder dem anterioren parietalen Kortex ausgelöst werden.

Rizzo et al. zeigte, dass die Richtung der anhaltenden kortikospinalen Erregbarkeitsänderung im ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  abhängig von der Frequenz der prämotorischen rTMS. Bei einer Intensität von 90 % AS führte die 1 Hz rTMS des linken PMd zu einer anhaltenden Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit, während eine 5 Hz rTMS zu einer Bah-

nung der kortikospinalen Erregbarkeit im ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  führte. Wird die Intensität der prämotorischen 1 Hz rTMS von 90 % auf 80 % der AS reduziert, führte die 1 Hz rTMS des PMd nicht mehr zu einer Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit im ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  (gemessen mit überschwelligem ER). Es fand sich jedoch eine anhaltende Modulation der intrakortikalen Doppelreizerregbarkeit im ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  mit einer Bahnung der MEP bei Doppelreizgabe mit einem ISI von 7 ms. Durch die Auswahl von bestimmten Stimulusintensitäten und -frequenzen kann die rTMS des PMd gezielt eine anhaltende Hemmung oder Bahnung bestimmter Aspekte kortikaler Erregbarkeit im ipsilateralen  $M1_{\text{Hand}}$  bewirken (Rizzo et al., 2004; Münchau et al., 2002).

### **1.4.3 Bildgebende TMS-Studien zur Konnektivität prämotorischer Kortexareale**

Die durch die rTMS induzierten anhaltenden funktionellen Veränderungen auf kortikaler Ebene wurden ebenfalls mithilfe der funktionellen Neurobildgebung untersucht. So applizierte Siebner eine 1 Hz rTMS mit einer Stimulusintensität von 90 % der AS für 30 Minuten über dem linken PMd von gesunden Probanden und Patienten mit fokaler Dystonie der rechten oberen Extremität. Es folgte eine  $H_2^{15}O$ -PET-Messung des rCBF. Dabei wechselten sich während der 60minütigen PET-Messung im Wechsel je 3mal willkürliche Handbewegungen und Ruhephasen ab. Die 1 Hz rTMS überdauerte die Stimulationsphase für über eine Stunde und führt zu einer weitflächigen bilateralen Abnahme der neuronalen Aktivität im präfrontalen sowie im primärmotorischen Kortex, im PMd und im inferioren Parietallappen. Die durch die konditionierende 1 Hz rTMS hervorgerufenen Änderungen der neuronalen Aktivität bei Dystonieklienten fielen signifikant ausgeprägter aus, als die Änderungen im gesunden Probandenkollektiv. Klinisch könnten die rTMS-induzierten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und den Patienten mit fokaler Dystonie nach weiterer Forschung diagnostisch angewendet werden.

Eine weitere TMS-PET-Studie untersuchte, wie eine unterschwellige, über dem prämotorischen Kortex applizierte 1 Hz rTMS (90 % der RS) den rCBF im motorischen System anhaltend beeinflusst (Chouinard et al., 2003). Ziel dieser Untersuchung war es, die konditionierenden Effekte einer 1 Hz rTMS des linken PMd oder linken  $M1_{\text{Hand}}$  auf die kortikale Aktivität und Konnektivität durch Messung regionaler Blutflussänderungen und der MEP-Amplituden zu erfassen. Zwar führte die 1 Hz rTMS über dem linken PMd oder linken  $M1_{\text{Hand}}$  zu einer vergleichbaren, anhaltenden Abnahme der kortikospinalen Erregbarkeit im linken  $M1_{\text{Hand}}$  (gemessen durch überschwellige ER-TMS), aber die mit der Erregbarkeitsänderung korrelierten Abnahmen des rCBF unterschieden sich deutlich für die beiden In-

terventionen. Dies belegt, dass eine 1 Hz rTMS des PMd oder des M1<sub>Hand</sub> zwar zu einer vergleichbaren Erregbarkeitsabnahme im linken M1<sub>Hand</sub> führen kann, aber diese Erregbarkeitsänderung auf der Systemebene mit unterschiedlichen Mustern modulierter neuronaler Aktivität einhergeht.

In einer fMRT-TMS-Aktivierungsstudie (Bestmann et al., 2005) wurden hochfrequente (3 Hz) Stimulationsserien mit Stimulusintensitäten von 110 % der RS oder 90 % der AS über dem linken PMd während einer fMRT appliziert. Die Probanden führten während der kurzen 3 Hz rTMS keine Aufgabe durch. Die rTMS führte zu einem BOLD-Signalanstieg im stimulierten PMd, allerdings nur, wenn eine Stimulusintensität von 110 % der RS verwendet wurde. Ein positiver BOLD-Signalanstieg in entfernten kortikalen und subkortikalen Hirnarealen konnte auch bei niedrigerer Stimulusintensität (90 % der AS) beobachtet werden. Hierzu zählten Aktivierungen im rechter PMd, dem supplementärmotorischen Areal, dem linken posterioren Temporallappen und dem Thalamus. Diese Arbeit zeigt, dass eine rTMS nicht nur effektiv kortiko-kortikale sondern auch kortiko-subkortikale, so genannte projizierende Fasern, bereits bei Applikation einer unterschwelligen rTMS stimulieren kann.

Abschließend sei noch eine aktuelle Studie von Rowe et al. (2006) erwähnt, die mit zunehmendem Alter der Probanden eine Änderung der physiologischen Interaktionen zwischen dem PMd und funktionell mit diesen verbundenen Hirnarealen zeigte. Mit zunehmendem Lebensalter wurde ein verstärkter Einfluss des PMd auf ipsilaterale primärmotorische, -sensorische, prämotorische und supplementärmotorische Hirnregionen beobachtet und ein reduzierte Interaktivität zwischen dem PMd und dem ipsilateralen Gyrus cinguli gezeigt. Dies zeigt, dass die mit der TMS induzierten mit bildgebenden Verfahren gemessenen Daten über die neuronalen Aktivitätsmuster und deren räumlichen Zusammenhänge auch vom Alter des Untersuchungskollektivs abhängig sind.

### **1.5 Fragestellung**

Anknüpfend an die Vorarbeiten zur rTMS des PMd wurden in der vorliegenden Arbeit die PET des rCBF eingesetzt, um die akuten Auswirkungen einer niederfrequenten 0,75 Hz rTMS des linken PMd auf die regionale zerebrale Aktivität in gesunden Probanden zu untersuchen. In einem ersten Experiment wurde eine ER-rTMS während der rCBF-Messung verabreicht und die Intensität der rTMS parametrisch moduliert. In einem zweiten Experiment wurde eine repetitive Doppelreizstimulation über dem linken PMd verab-

reicht. Hier wurde die Stimulusintensität konstant gehalten, aber das ISI zwischen den zwei prämotorischen Stimuli im Millisekundenbereich variiert. Die PET-Untersuchungen wurden durch elektrophysiologische Experimente ergänzt, welche das Erregbarkeitsprofil des linken  $M1_{\text{Hand}}$  erfassten. Die beiden Experimente zielten darauf ab folgende Fragestellungen zu beantworten:

- **Experimente 1 und 2:** Welche akuten Veränderungen des rCBF ruft die 0,75 Hz ER- oder Doppelreiz-rTMS des linken PMd im stimulierten Kortexareal und den mit dem linken PMd verbundenen frontoparietalen Kortexarealen hervor?
- **Experimente 1:** Wie hängt die durch die ER-rTMS ausgelösten Blutflussänderungen von der Intensität der rTMS ab?
- **Experimente 2:** Lassen sich die durch eine ER-rTMS hervorgerufene rCBF-Veränderungen durch einen konditionierenden Doppelreiz bahnen oder hemmen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

14 gesunde Probanden wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Alle Versuchsteilnehmer waren konsistente Rechtshänder nach dem Edinburgh-Händigkeitstest mit einem Lateralisationsquotienten von >75 % (Oldfield, 1972). Insgesamt wurden zwei PET Studien mit jeweils 7 Probanden durchgeführt. Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden sind für die jeweilige PET-Studie getrennt in Tabelle 1 aufgelistet.

	Experiment I	Experiment II
<b>Frauen / Männer</b>	2 / 5	1 / 6
<b>Durchschnittsalter / Altersspanne</b>	41 (30-49)	51 (30-69)

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden

Bei der Rekrutierung wurden folgende Einschlusskriterien berücksichtigt:

- Lebensalter: Männer >30 Jahre, Frauen >40 Jahre
- Keine Kontraindikation für eine TMS (siehe Wassermann, 1989)
- Keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte

Die PET-Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der TU-München und der Strahlenschutzbehörde vor Studienbeginn genehmigt. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### 2.2 Experimentelles Design

#### 2.2.1 Experiment I

Zunächst wurde durch elektrophysiologische Messungen im TMS-Labor das linke primärmotorische Handareal ( $M1_{\text{Hand}}$ ) lokalisiert. Die optimale Spulenposition lag vor, wenn eine überschwellige TMS eine maximale MEP-Amplitude im kontralateralen Zielmuskel induzierte. Anschließend wurde unter Beibehaltung der Spulenposition eine Stimulus-Antwort-Kurve für das linke  $M1_{\text{Hand}}$ -Areal erstellt.

Hierzu wurden jeweils 10 konstante biphasische ER gleicher Intensität mit 80, 90, 100, 110 und 120 % der individuellen RS über dem linken  $M1_{\text{Hand}}$  appliziert und die MEP im kon-

## MATERIAL UND METHODEN

tralateralen M. interosseus dorsalis I mit Oberflächenelektroden aufgezeichnet. Zwischen den einzelnen Stimuli lag ein Intervall von je zehn Sekunden. Es wurden jeweils 10 MEP unter leichter isometrischer Vorinnervation (20 % der maximalen Kraft) aufgezeichnet. Im Anschluss an die elektrophysiologische Untersuchung wurde der Proband auf der Liege des PET-Scanners gelagert und ein intravenöser Zugang in die linke Kubitalvene gelegt.

Während der PET-Messung des rCBF wurde eine kontinuierliche 0,75 Hz rTMS mit jeweils fünf verschiedenen Stimulusintensitäten (80, 90, 100, 110 und 120 % der RS) über dem linken PMd verabreicht (Abb. 9).

Hierzu wurde die Spule von der optimalen Stelle des  $M1_{\text{Hand}}$  2,5 cm weiter nach rostral verschoben. Die PET-Messung des rCBF während der 0,75 Hz rTMS ermöglichte es, den akuten Einfluss der rTMS in Abhängigkeit von der verwendeten Stimulusintensität auf die regionale neuronale Aktivität im Gehirn zu erfassen.

Zusätzlich wurde eine ineffektive Kontrollstimulation mit einer zweiten Spule verabreicht, die 10 cm über dem Vertex des Probanden entladen wurde. Jede der sechs Bedingungen wurde in pseudorandomisierter Reihenfolge zweimalig während des Experimentes appliziert, so dass insgesamt 12 PET-Messungen des rCBF durchgeführt wurden. Jede PET-Messung begann mit einer intravenösen Bolusinjektion von 7,5 mCi  $H_2^{15}O$  (Abb. 9). Nach Anfluten des  $H_2^{15}O$  im Gehirn startete die PET-Messung, die 60 Sekunden währte. Die rTMS begann ca. 10 Sekunden vor Beginn der PET-Aufnahme. Nach jeder Messung wurde eine etwa 10minütige Pause eingehalten, bis die Radioaktivität im Gehirn weitgehend abgeklungen war.

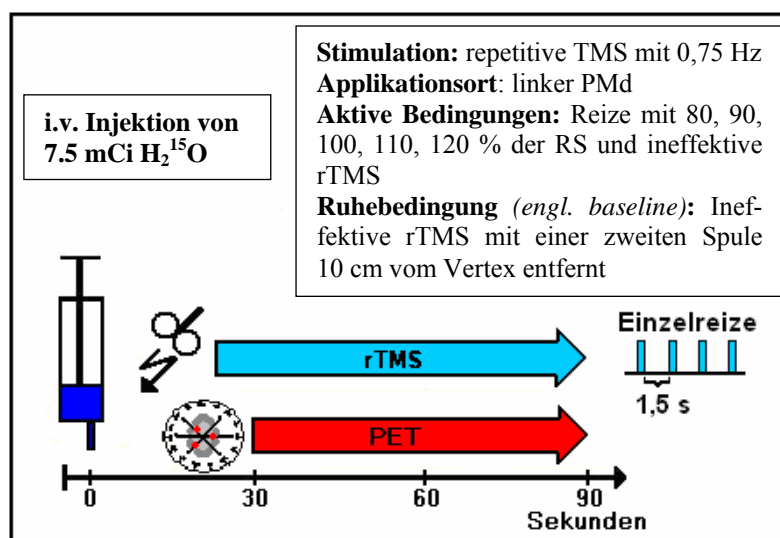


Abbildung 9: Schematische Darstellung des experimentellen Designs sowie des Untersuchungsablaufes der PET Messung im Experiment I

### 2.2.2 Experiment II

Zunächst wurde eine elektrophysiologische Messung der intrakortikalen Erregbarkeit des linken  $M1_{\text{Hand}}$  durchgeführt. Hierbei wurde das Protokoll nach Kujirai (Kujirai et al., 1993) verwendet. Bei Doppelreiz-Applikation betrug die Intensität des ersten unterschwelligen Reizes (KR) 90 % der AS, die des zweiten überschwelligen TR ca. 110-130 % der RS. Die Intensität des TR wurde individuell adjustiert, um mit einem ER eine MEP-Amplitude von 1 mV auszulösen. Die ER hatten somit die gleiche Stimulusintensität wie der TR der gepaarten Stimuli (Abb. 10). In pseudorandomisierter Abfolge wurden 10 Doppelreize mit einem ISI von 2, 4, 6, 8, 10 ms und 20 nicht konditionierte TR in Ruhe über dem linken  $M1_{\text{Hand}}$  verabreicht und die MEP vom rechten M. interosseus dorsalis I abgeleitet.

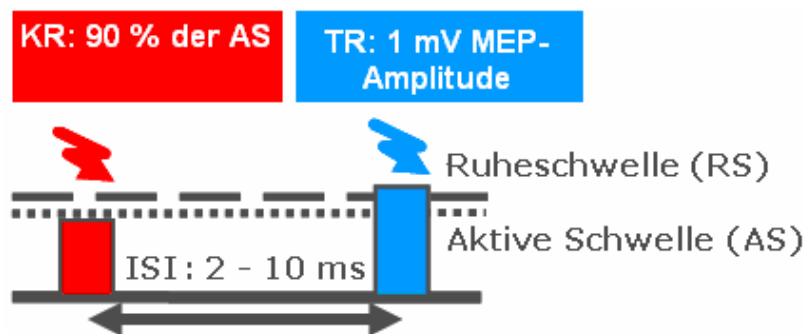


Abbildung 10: Doppelreizparadigma nach Kujirai (Kujirai et al., 2003) mit unterschwelligen konditionierenden Reiz (rot) und überschwelligen Testreiz (blau) unter Variation der ISI (KR = konditionierender Reiz; TR = Testreiz)

Im Anschluss wurden die Probanden auf der Liege des PET-Scanners gelagert und man führte 12 PET-Messungen des rCBF während einer kontinuierlichen 0,75 Hz rTMS des linken PMd durch. Die Vorgehensweise entsprach der in Experiment I beschriebenen Methode. Allerdings wurde in 10 der 12 PET-Aufnahmen eine repetitive Doppelreizstimulation verabreicht und das ISI des Doppelreizes systematisch von Scan zu Scan variiert. Die Wiederholungsrate der Doppelreize betrug 0,75 Hz. Die Stimulusintensitäten waren identisch zu den Intensitäten, die bei der elektrophysiologischen Untersuchung verwendet wurden. Der KR eines Stimuluspaares wurde auf 90 % der AS eingestellt, während der TR eine Stimulusintensität von ca. 130 % der RS hatte. Pro Proband wurde jede Untersuchungsbedingung zweimal wiederholt.



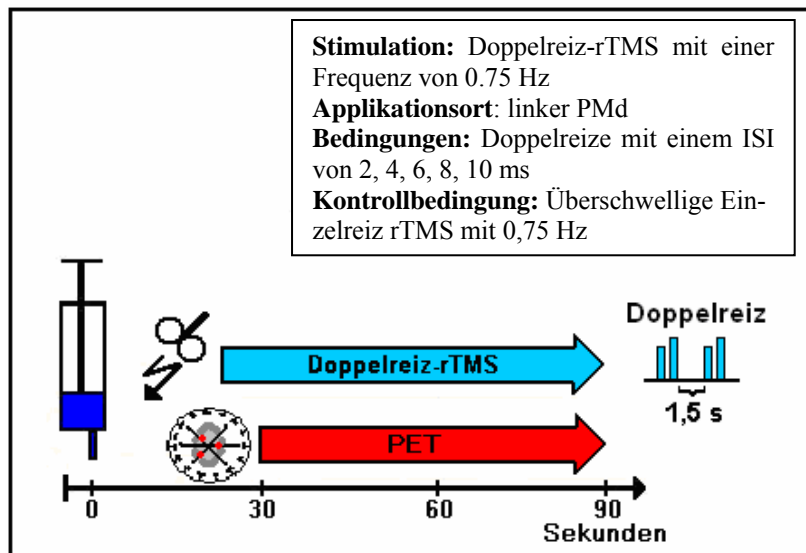


Abbildung 11: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes der Doppelreiz-rTMS-PET Untersuchung in Experiment II

### 2.3 Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale (MEP)

Die MEP wurden im TMS-Labor an sitzenden Probanden in Muskelruhe abgeleitet. Der rechte Unterarm ruhte in bequemer Pronationsstellung auf einer gepolsterten Armlehne.

Zur Ableitung des MEP wurde die differente Elektrode (schwarz) über dem Muskelbündel des entspannten rechten M. interosseus dorsalis I fixiert (siehe Abb. 11). Die indifferente Elektrode (rot) wurde dorsal am Zeigefinger über dem Fingergrundgelenk fixiert. Die Erdung (grün) wurde dorsal im Bereich der Handwurzel angebracht.

Das elektrophysiologische Signal wurde mit einem Elektromyographen (Schwarzer, München, Deutschland) aufgezeichnet und mit einem *Band-pass-Filter* (3-1000 Hz) gefiltert. Ein *CED-Interface* (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) diente als Analog-Digital-Wandler. Die Aufzeichnung und Speicherung der Daten erfolgte mit der Software SIGAVG (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Die Daten wurden mit einer Aufzeichnungsrate von 5000 Hz auf einem PC gespeichert. Die Synchronisation von Magnetstimuli und Datenaufzeichnung übernahm ein Impulsgenerator (Master 8, AMPI, Israel).

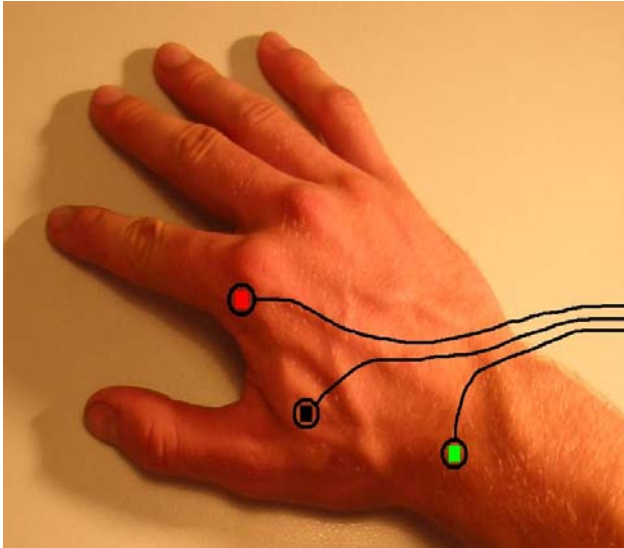


Abbildung 12: Elektrodenposition zur Messung der MEP: Differente Elektrode (schwarz) über Muskelbauch, Indifferente Elektrode (rot) und Erdung (grün)

Nach überschwelliger TMS (Testreiz) des linken  $M1_{\text{Hand}}$  wurde ein MEP im Zielmuskel abgeleitet. Die TMS wurde über dem so genannten motorischen „Brennpunkt“ (*engl. hotspot*) verabreicht. Der motorische *Hotspot* bezeichnet die Spulenposition über dem  $M1_{\text{Hand}}$ , an der sich eine maximale MEP-Amplitude im kontralateralen Zielmuskel bei Einzelreizung auslösen lässt.

Die optimale Spulenposition wurde mit einem Wachsstift auf der Kopfhaut des Probanden markiert. Dieses ermöglichte eine konstante Spulenpositionierung über dem motorischen *Hotspot* während des Experiments. Nach der Spulenpositionierung wurden aktive Schwelle, Ruheschwelle und Testreiz bestimmt. Nach tangentialer Anlage der Spule auf die Kopfhaut zeigte deren Griff ca.  $45^\circ$  nach okzipital. Die ER besaßen eine biphasische Stimulus-Konfiguration, wobei die zweite Phase des Stimulus im Gehirn einen Gewebsstrom von posterior nach anterior induzierte.

### 2.4 PET des regionalen zerebralen Blutflusses

Die Messungen erfolgten am liegenden Probanden in Ruhe, bei gedämpften Licht und geschlossenen Augen unter standardisierten Bedingungen. Den Versuchsaufbau und die Lagerung des Probanden veranschaulicht Abbildung 12.

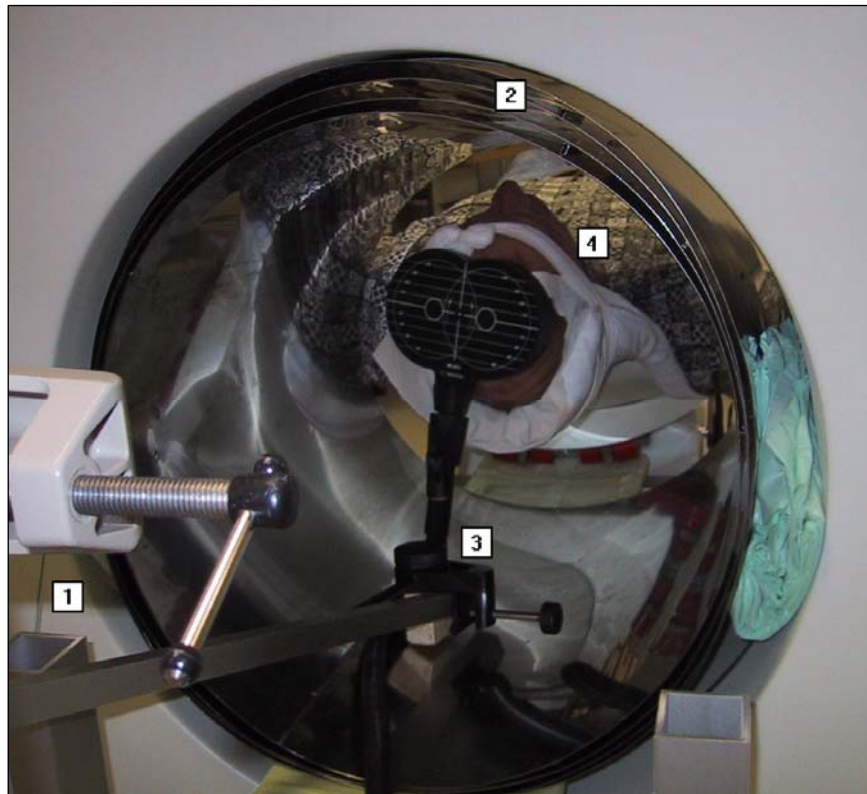


Abbildung 13: Positionierung / Haltung der Stimulatorspule über dem linken PMd im PET-Scanner. (1 = Erdung, 2 = MU-Metallzylinder, 3 = Spulenhalterung, 4 = Kopffixierung)

Die Detektoren des PET-Scanners wurden von den Magnetfeldern des Stimulators durch einen mehrlagigen, geerdeten MU-Zylinder abgeschirmt (Paus et al. 1997). Die Magnetspule wurde über eine Spulenhalterung über dem linken PMd zentriert und der Kopf mit einem Plastikband im Bereich der Stirn an der Kopfschale des PET-Scanners fixiert.

Alle PET-Messungen wurden mit einem Siemens CTI-ECAT MR+PET-Scanner (CTI, Knoxville, Tenn, USA) im 3D-Modus mit retrahierten Septa durchgeführt. Das axiale Gesichtsfeld ohne Totraum betrug 15,5 cm und erfasste das ganze Gehirn.

Die achterförmige Spule (MC-B70) des Magnetstimulators (Medtronic-Neuromuscular, MagPro-Twintop, Skovlunde, Dänemark) wurde 2,5 cm rostral des motorischen Hotspots, über dem linken PMd positioniert und über eine Spulenhalterung fixiert.



Abbildung 14: Der in dieser Arbeit verwendete MAG-PRO-Stimulator mit Achterspule und Twin-Option der Firma Medtronic-Neuromuscular, Skovlunde, Dänemark

Während der PET-Messung wurde kontinuierlich die EMG-Aktivität vom M. interosseus dorsalis I abgeleitet, um eine Muskelrelaxation zu dokumentieren.

Die  $H_2^{15}O$ -Bolusmethode wurde zur Messung des rCBF verwendet (Fox und Raichle, 1984). Über eine Verweilkanüle der linken Kubitalvene wurde mit einer Infusionspumpe vor jeder PET-Messung ca. 7,5 mCi  $H_2^{15}O$  als Semibolus injiziert. Ca. 30-40 Sekunden nach Beginn der Injektion wurde mit dem Anfluten des radioaktiv markierten Wassers in den Hirnarterien eine 60 Sekunden dauernde PET-Messung gestartet. Eine circa 10minütige Pause zwischen den PET-Messungen gewährleistete aufgrund der kurzen Halbwertszeit (2,05 Min.) des  $^{15}O$  ein ausreichendes Abklingen der Aktivität.

Nach den PET-Messungen erfolgte eine 60minütige Transmissionsmessung mittels einer externen  $^{68}Ge/^{68}Ga$ -Ringquelle zur Berechnung der Schwächungs-Korrektur. Hierzu wurde die Stimulationsspule über dem linken PMd belassen.

## 2.5 Datenauswertung

### 2.5.1 Auswertung der elektrophysiologischen Daten

Für die Auswertung der MEP wurde die in Visual Basic (*Microsoft*) programmierte Software Nucursor (*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders*,

*Institute of Neurology, University College of London, UK*) verwendet. Für jedes MEP wurde die *Peak-to-Peak*-Amplitude gemessen und für jede Stimulusbedingung und jeden Probanden die mittlere *Peak-to-Peak*-Amplitude berechnet. Für die Stimulus-Antwort-Kurve wurden die Amplituden jeder Intensität auf die mittlere Amplitude aller MEP des Probanden normalisiert. Zur Berechnung der Doppelreiz-Erregbarkeit (Expt. II) wurde die mittlere Amplitude jedes ISI auf die mittlere Amplitude des unconditionierten ER (Testreiz) normalisiert (Kujirai et al. 1993).

### 2.5.2 Auswertung der PET-Daten

#### Rekonstruktion der PET-Aufnahmen

Die Datenverarbeitung wurde mit einem *SPARC 2* Rechner (*Sun Microsystem Inc.*) durchgeführt. Es folgte die Korrektur der Streukoinzidenzen, der Abschwächung, der zufälligen Koinzidenzen und der Totzeit. Aktivitätsverteilung und Messpunkte wurden gleichmäßig über die Bildebene, exakt entlang einer Verbindungslinie zwischen einem Detektorenpaar rückprojiziert. Hierbei war die gemessene Zählrate des Messpunktes proportional zur Intensität der Rückprojektionslinie.

Einzelne Bildpunkte wurden durch additive Überlagerung von Rückprojektionen erstellt. Eine einfache Aufsummierung durch nicht gefilterte Rückprojektionen würde zu Projektionsartefakten führen, da ein punktförmiges Objekt an der ursprünglichen Stelle im Rückprojektionsbild zwar ein Maximum aufweist aber außerhalb des Punktes die Verteilung nicht abrupt abfällt. Um diesen Effekt zu verhindern wurde ein „Hanning-Filter“ mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen/Projektionselement benutzt. So hoben sich bei Rückprojektion die Daten außerhalb des Objektpunktes gegenseitig auf, da an den Flanken der Profile negative Werte generiert wurden (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag).

Es resultierten nach der Bildrekonstruktion 31 axiale Schichtaufnahmen mit einer 128 x 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 2,0 x 2,0 mm) mit einem Schichtabstand von 3,38 mm.

#### Statistische Auswertung der PET-Datensätze

Die PET-Aufnahmen wurden mit der *Statistical Parametric Mapping (SPM)* Software vorverarbeitet und ausgewertet (*SPM2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College of London, UK*). Die Vorbearbeitung der PET-Aufnahmen umfasste folgende Schritte:

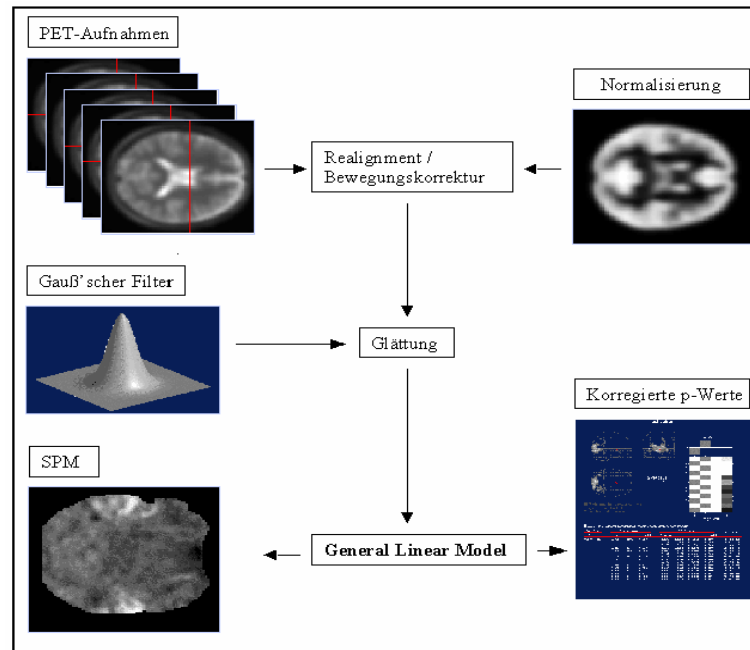


Abbildung 15: Flussdiagramm der Verarbeitungsschritte der PET-Daten

### Bewegungskorrektur

Der erste Arbeitsschritt (*engl. realignment*), korrigiert bewegungsbedingte räumliche Verschiebungen zwischen den 12 PET-Aufnahmen eines Probanden. Hierbei wurden die verschiedenen PET-Aufnahmen mit der ersten PET Aufnahme durch einen in SPM implementierten Algorithmus in räumliche Übereinstimmung gebracht. Resultierend erhielt man Datensätze mit minimierten Bewegungsartefakten (Minoshima et al., 1992). Die korrigierten Daten gingen in die weitere Analyse ein.

### Stereotaktische Normierung

Als nächster Schritt erfolgte die stereotaktische Normierung. Die stereotaktische Normierung überführt die individuellen regionalen Aktivitätswerte in ein gemeinsames stereotaktisches Referenzsystem (Minoshima et al., 1994; Friston et al., 1991). Die Stereotaktische Normierung war nötig, um die interindividuellen Unterschiede der Gehirnstruktur zwischen den Probanden auszugleichen und eine Vergleich auf Gruppenebene zu ermöglichen. Als Referenz wurde das von Talairach und Tournoux (1988: Thieme Medical) entwickelte stereotaktische System basierend auf dem Template des Montreal Neurological Institute verwendet.

Das dreidimensionale Gittersystem des Talairach-Atlas basiert auf folgenden Referenzlinien: CA-CP (*Commissura anterior - Commissura posterior*) Linie: Sie verläuft von der oberen Kante der vorderen Kommissur zur unteren Kante der hinteren Kommissur, stellt die



y-Achse da und definiert die horizontale Ebene. Anterior-posterior Entfernung von der vorderen Kommissur: anterior (+), posterior (-). VCA (vertikale Linie) Linie: Sie durchquert den Hinterrand der vorderen Kommissur, entspricht der x-Achse und definiert die vertikal-frontale Ebene. Sie gibt die seitliche Distanz von der Mittellinie an: links (+), rechts (-). Mittellinie (Midline): Senkrecht auf Kreuzungspunkt von CA-CP und VCA stehende Linie die der z-Achse (Höhenachse) entspricht. Höhenunterschiede in Bezug auf die vordere Kommissur: oberhalb (+), unterhalb (-).

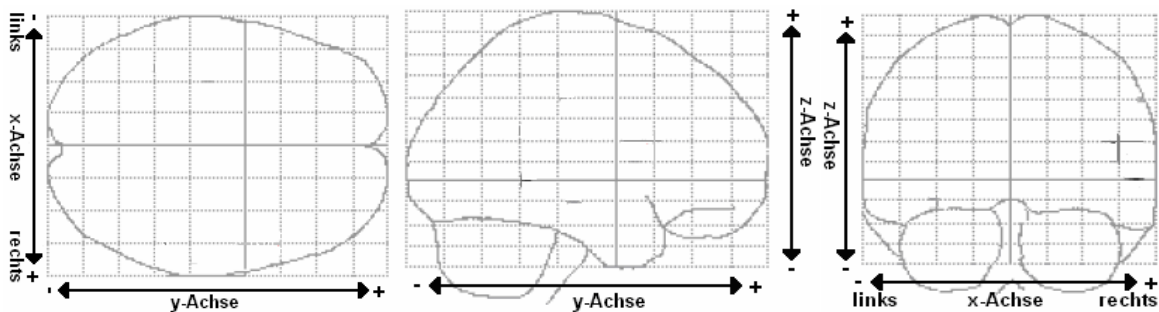


Abbildung 16: Dreidimensionales Gittersystem des Talairach-Atlas mit Achs- und Koordinateneinteilung nach der neurologischen Konvention

### Räumliche Glättung

Die vorhandenen interindividuellen Unterschiede in der gyralen Anatomie wurden durch eine Bildglättung mit einem dreidimensionalen Gauß'schen Filter weiter minimiert (Worsley et al., 1992). Es resultierte eine effektive Auflösung von 12 mm Halbwertsbreite. Diese Filterfunktion ermöglichte es, auch kleinere Aktivierungsherde, die in den verschiedenen Gehirnen sich nicht exakt überlagerten, durch die statistische Gruppenanalyse als identisch, zu erkennen und verbesserte das Signal-zu-Rauschen Verhältnis.

### Statistischer Gruppenvergleich der experimentellen Bedingungen

Der Gruppenvergleich zielte darauf ab, Hirnareale zu ermitteln, die ihre Aktivität zwischen den TMS-Bedingungen signifikant veränderten. In dieser Arbeit wurden die rCBF-Profile der einzelnen Untersuchungsbedingungen statistisch miteinander verglichen, um rCBF-Veränderungen in Abhängigkeit von der Intensität der 0,75 Hz ER-rTMS (Expt. 1) und vom ISI der 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS (Expt. 2) zu erfassen.

Zu diesem Zweck wurde unter Verwendung von linearen Kontrasten eine Kovarianzanalyse (*engl. analysis of covariance, ANCOVA*) auf Gruppenebene, bei der die sechs Stimulationsbedingungen des Experimentes (zwei Messwiederholungen pro Proband und Bedingung) verglichen wurden, durchgeführt. Es wurde angenommen, dass sich die Haupteffek-

te der experimentellen Aufgaben für jeden einzelnen Bildvoxel entsprechend dem „*General Linear Model*“ und der Gauß'schen Feldtheorie verhalten (Friston et al., 1995). Durch Anwendung einer t-Statistik auf jeden einzelnen Voxel innerhalb jedes Kontrastes wurden SPM(t) Karten (*engl. maps*) erzeugt, die dann in Gauß'sche Felder bzw. SPM(z)-*maps* umgewandelt wurden (Friston et al., 1995).

Zusammenhängende regionale Aktivierungen, stellten sich hierbei als Voxelhäufungen (*engl. cluster*) dar und werden durch ihr lokales Maximum (*engl. peak activation*) und ihre räumliche Ausdehnung (Frackowiak et al., 1995) charakterisiert. Durch Festlegung eines statistischen Schwellenwertes (p-Wert) konnten selektiv die Voxel oder *Cluster* als *Map* dargestellt werden, die diesen Schwellenwert überschritten.

In Expt. 1 wurde die Signifikanzschwelle auf  $p < 0.05$  festgelegt nach Korrektur für multiple Vergleiche auf der Ebene der Punktwolke (*engl. cluster*) bei einer Ausdehnungsschwelle von  $p < 0.01$  (unkorrigiert). In Expt. 2 wurde für Zonen, die in Expt. 1 eine signifikante rCBF-Modulation durch die ER-rTMS gezeigt hatten, eine niedrigere Schwelle akzeptiert. Hier wurde nur eine Korrektur für kleine Volumen durchgeführt. Die Volumen wurden als Kugeln definiert mit einem Radius von 15 mm. Das Zentrum der Kugeln bildeten die Voxel, die in Expt. 1 eine maximale Reduktion des rCBF während der ER-rTMS aufwiesen.



### 3 Ergebnisse

Keiner der Probanden berichtete während oder nach applizierter rTMS über unangenehme Nebenwirkungen.

#### 3.1 Elektrophysiologische Untersuchung

##### Experiment I

Alle Versuchspersonen zeigten im Expt. I eine Zunahme der MEP-Amplituden mit steigender Intensität der über dem linken M1<sub>Hand</sub> applizierten ER-TMS. Wie in Abbildung 15 aufgetragen, zeigten fünf der sieben Versuchsteilnehmer eine typische sigmoidale Stimulus-Antwort-Kurve.

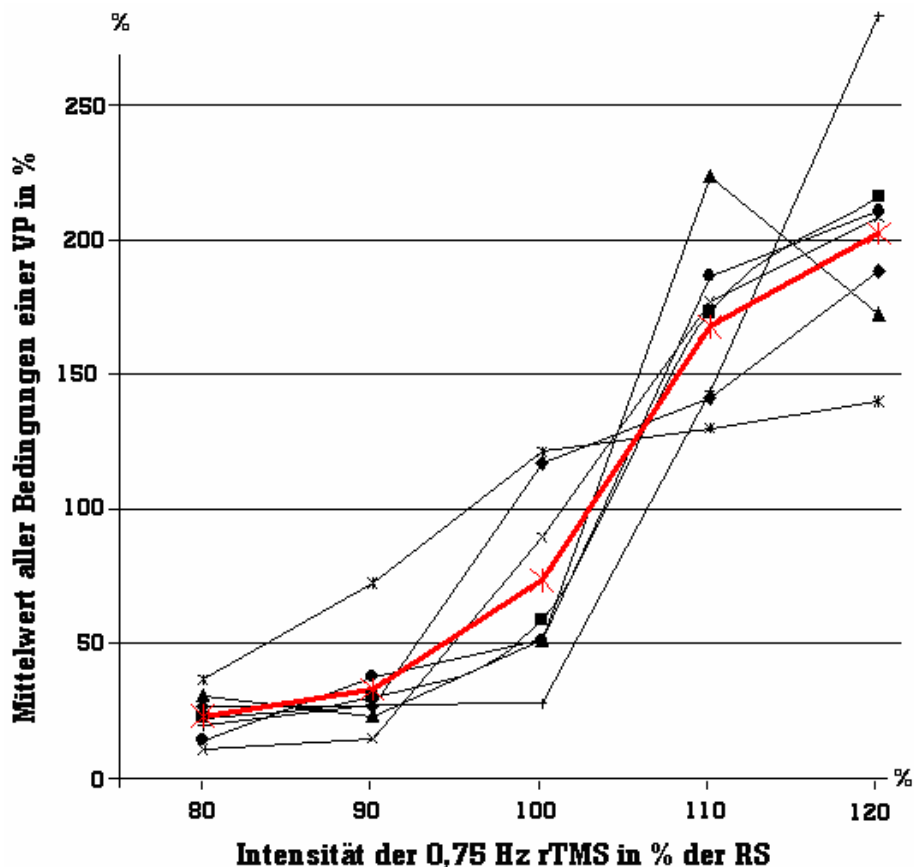


Abbildung 17 zeigt die Stimulus-Antwort-Kurve. Aufgetragen sind die mittleren MEP-Amplituden der Versuchspersonen gegen die Stimulusintensität der TMS. Die x-Achse zeigt die Stimulusintensitäten der TMS bezogen auf die individuelle motorische Ruheschwelle (100 % der RS) in Prozent. Die y-Achse gibt gemittelte MEP-Amplituden für eine Stimulusintensität an. Die MEP-Amplituden wurden auf den Mittelwert aller ausgelösten MEP-Amplituden einer Versuchsperson normalisiert und in Prozent ausgedrückt. Die sieben unterschiedlich markierten Graphen stehen für die jeweiligen Versuchspersonen. Der rote Graph zeigt das arithmetische Mittel aller Versuchspersonen an.

## Experiment II

Es wurde eine intrakortikale Erregbarkeitskurve unter Verwendung eines unterschwelligen KR und eines überschwelligen TR erstellt (Kujirai et al., 1993). Die Kurve zeigt eine konsistente Hemmung des Test-MEP bei einem ISI von 2 und 4 ms zwischen dem KR und TR und eine Fazilitierung des Test-MEP bei ISI von 6-10 ms.

Die Doppelreizerregbarkeit der sieben VP ist in Abbildung 18 wiedergegeben. Alle Versuchspersonen zeigten eine Doppelreizinhibition bei ISI von 2 und 4 ms, während die Doppelreizfazilitierung bei ISI von 6, 8 und 10 ms bei fünf Versuchspersonen deutlich ausgeprägt war.

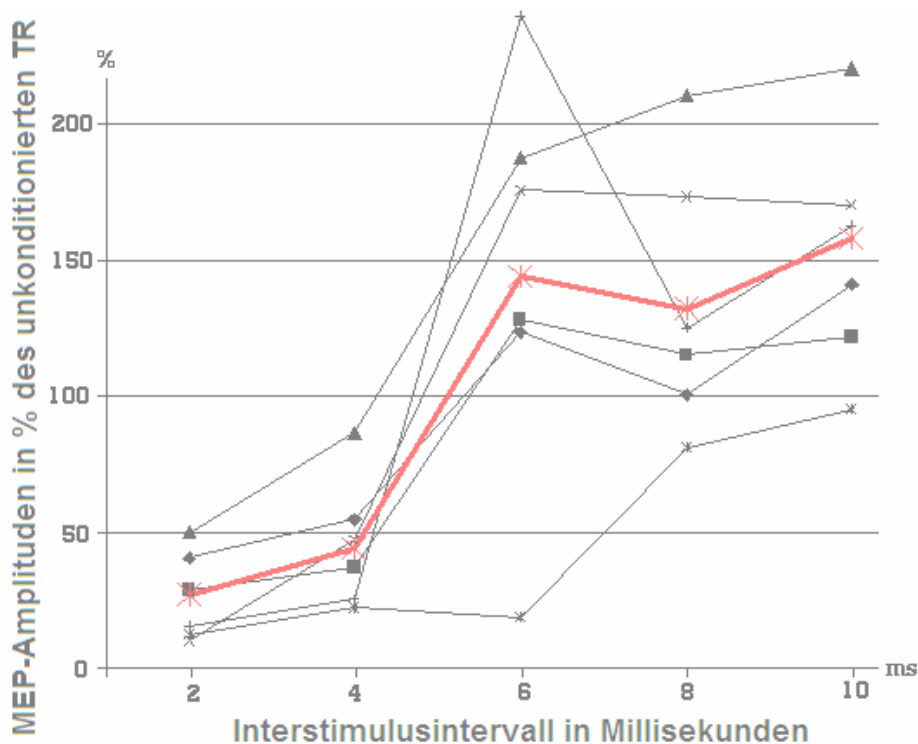


Abbildung 18: Doppelreizerregbarkeit der Versuchspersonen I-VII bei Verwendung des Kujirai-Protokolls (1993). Die x-Achse gibt die Interstimulusintervalle zwischen KR und TR an. Die y-Achse zeigt die relative Amplitude eines konditionierenden MEP ausgedrückt in Prozent des unconditionierten Test-MEP. Die sieben unterschiedlich markierten Kurven stehen für die sieben Versuchspersonen. Der rote Graph zeigt das arithmetische Mittel (der bereits gemittelten MEP-Amplituden) aller Versuchspersonen bei einer Versuchsbedingung an.

## 3.2 Positronen-Emissions-Tomographie

### 3.2.1 Experiment I: Intensitätsabhängige Veränderungen des rCBF während einer kontinuierlichen 0,75 Hz rTMS

Mehrere Kortexareale zeigten eine Abnahme des normalisierten rCBF während der ER-rTMS des linken PMd mit einer Frequenz von 0,75 Hz. Im frontalen Kortex fand sich

## ERGEBNISSE

eine großflächige Reduktion des rCBF, welche neben dem stimulierten linken PMd, den linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) und den medialen präfrontalen Kortex (mPFC) beider Hemisphären einschloss (Abb. 19). Abbildung 19 stellt die relativen Änderungen des normalisierten rCBF während der einzelnen Stimulationsbedingungen und für die Voxel dar, welche eine maximale Abnahme des rCBF während der 0,75 Hz rTMS zeigten. Es zeigte sich, dass die Blutflussabnahme bereits bei einer Stimulusintensität von 80 % der individuellen RS maximal war und trotz weiterer Steigerung der Stimulusintensität nicht weiter zunahm.

Außerhalb des frontalen Kortex zeigte nur der linke Gyrus angularis eine signifikante Abnahme der rCBF. Hier nahm allerdings das Ausmaß der Blutflussabnahme im Gegensatz zu den frontalen Kortexarealen mit zunehmender Stimulusintensität der rTMS graduell zu (Abb. 19). Weder das M1<sub>Hand</sub> noch subkortikale Areale zeigten signifikante Änderung des rCBF.

Nr.	Kortexareal	Zahl der Voxel	Spitzendeaktivierungen			
			Z-Wert	Talairach-Koordinaten in mm		
				X	Y	Z
1	Li. Gyrus frontalis superior (PMd)	5497	5,15	-22	-4	70
	Li. Gyrus frontalis medius (dlPFC)		5,11	-34	14	60
	Li. Gyrus frontalis medius (dlPFC)		5,03	-35	5	52
	Re. mesialer präfrontaler Kortex (mPFC)		4,47	4	24	50
2	Li. Gyrus angularis	297	3,79	-50	-68	32

Tabelle 2: Regionen, die eine relative Abnahme des normalisierten rCBF unter effektiver rTMS zeigten. Den flächigen Deaktivierungen Nr. 1 und 2 werden unter Verwendung stereotaktischer Koordinaten, die auf dem Template des *Montreal Neurological Institute* basieren, bestimmte Kortexareale zugeordnet. Wie viele zusammen liegende Voxel eine Punktwolke bilden zeigt Spalte drei (Zahl der Voxel) der Tabelle. Der Z-Wert für Voxel mit maximaler regionaler Deaktivierung in der jeweiligen Punktwolke folgt in der nächsten Spalte. Die korrespondierende Lokalisation der jeweiligen maximalen Deaktivierungen (Talairach-Koordinaten in Millimetern x;y;z) einer Punktwolke findet sich in den rechten Spalten.

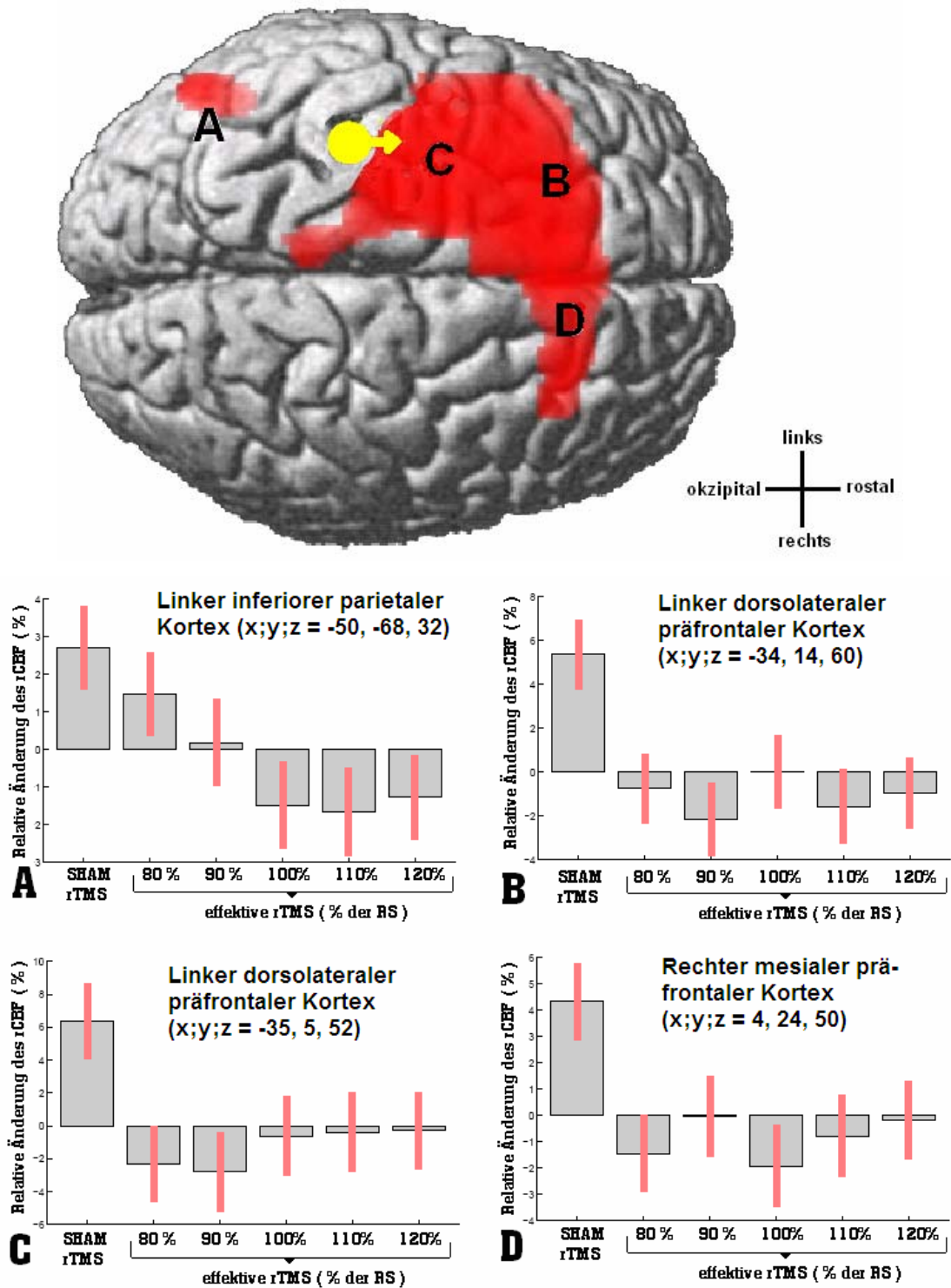


Abbildung 19: Der gelbe Punkt zeigt die ungefähre Lokalisation des primären Handareals (M1<sub>Hand</sub>). Rot markierte Regionen in der Oberflächenprojektion zeigten eine Abnahme des rCBF während der 0,75 Hz rTMS (Schwelle: unkorrigierter p-Wert <0.01). Für die markierten Kortexregionen (A-D) sind die relativen Änderungen des rCBF während der sechs unterschiedlichen Versuchsbedingungen als Säulendiagramme dargestellt. Die y-Achse gibt die relative Änderung des rCBF in Prozent an. Die Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes. Die Legende der x-Achse gibt die sechs Versuchsbedingungen an.

Nur zwei Hirnregionen, der rechte mediale Gyrus temporalis (x;y;z = 56, -10, 6; 495 Voxel; Z-Wert = 4,46) und das rechte kaudale Putamen (x;y;z = 30, -18, 12; 147 Voxel; Z-Wert = 4,61) zeigten eine signifikante Zunahme des rCBF während der effektiven 0,75 Hz rTMS relativ zur ineffektiven 0,75 Hz rTMS.

### **3.2.2 Experiment II: Relative Modulation des rCBF während einer kontinuierlichen Doppelreiz-rTMS im Vergleich zur Einzelreiz-rTMS**

#### **Relativer Anstieg des rCBF während der Doppelreiz-rTMS**

Die 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms führte im linken Gyrus präzentralis, im linken Gyrus angularis und im linken anterioren cingulären Kortex zu einer relativen Zunahme des normalisierten rCBF im Vergleich zur 0,75 Hz ER-rTMS. Diese Zonen lagen innerhalb der Regionen, die in Experiment I eine Abnahme des rCBF unter ER-Stimulation zeigten. Ein ähnliches Muster fand sich im Präkuneus und in zwei okzipitalen Kortexarealen. Die relativen rCBF-Veränderungen in den Voxeln, welche eine maximale Aktivierung des rCBF während der Doppelreiz-Stimulation zeigten, sind für die einzelnen Versuchsbedingungen in Abbildung 20 (A-C) dargestellt.

Kein Kortexareal zeigte eine Modulation des rCBF, die dem Verlauf der über dem M1<sub>Hand</sub> ermittelten Doppelreizkurve entsprach – als eine gegensinnige Veränderung des rCBF bei Doppelreiz-rTMS mit ISI von 2 und 4 ms im Vergleich zur Doppelreiz-rTMS mit ISI von 6 und 10 ms. Auch zeigte keine Hirnregion eine graduelle Abnahme oder Zunahme des rCBF mit steigendem ISI der Doppelreiz-rTMS.

Nr.	Kortexareal	Zahl der Voxel	Spitzenaktivierung				
			p-Wert	Z-Wert	Talairach-Koordinaten in mm		
					X	Y	Z
1	Li. Gyrus präzentralis	84	Small-Volume-Correction	3,38	-50	6	46
2	Li. Gyrus angularis	131	Small-Volume-Correction	3,20	-52	-68	36
3	Li. anteriorer cingulärer Kortex	83	Small-Volume-Correction	2,99	-10	22	46
4	Li. Präkuneus	273	<0,001	3,85	-12	-56	36
5	Li. Gyrus okzipitalis superior / Cuneus	439	<0,001	3,67	-14	-96	28
6	Re. Gyrus okzipitalis superior	214	<0,001	3,28	26	-78	20

## ERGEBNISSE

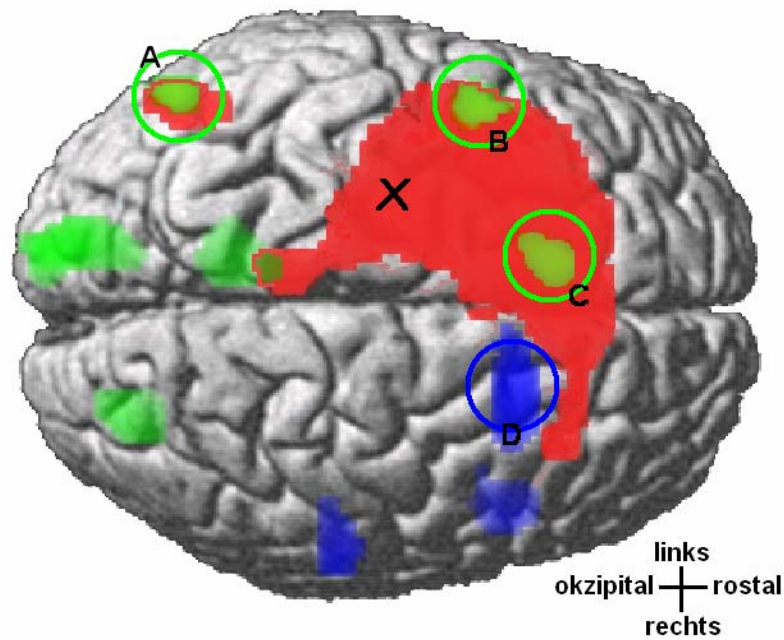
Tabelle 3: Regionen die eine relative Zunahme des rCBF unter 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms im Vergleich zu einer 0,75 Hz ER-rTMS zeigten. Den Punktwolken Nr. 1 bis 6 werden unter Verwendung stereotaktischer Koordinaten, die auf dem Template des *Montreal Neurological Institute* basieren, bestimmte Kortexareale zugeordnet. Für die Punktwolken Nr. 1 bis 3 wurde dabei eine Korrektur für kleine Volumen angewendet. Wie viele zusammen liegende Voxel eine Punktwolke bilden zeigt Spalte drei (Zahl der Voxel) der Tabelle. Für die Punktwolken 1 bis 3 gibt die folgende Spalte den p-Wert nach *Small-Volume-Correction* und für die Punktwolken 4 bis 6 den unkorrigierten p-Wert an. Der Z-Wert der maximalen Aktivierung folgt in der nächsten Spalte. Die Lokalisationen der maximalen Aktivierung (Talairach-Koordinaten in Millimetern x;y;z) einer Punktwolke findet sich in den rechten Spalten.

### Relative rCBF-Abnahme während der Doppelreiz-rTMS

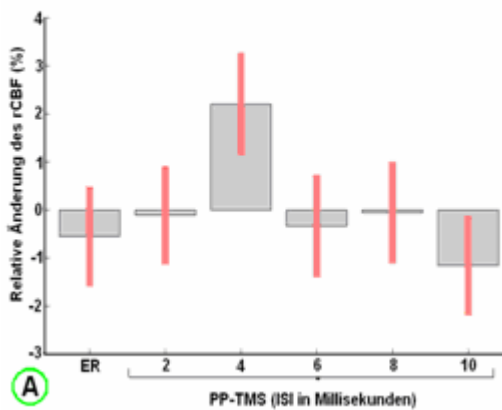
Im Gegensatz zu den sechs Regionen, die bei Doppelreiz-Stimulation mit einem ISI von 4 ms mit einem rCBF-Anstieg reagierten, zeigten der rechte Gyrus frontalis superior, das linke anteriore Putamen sowie der rechte Gyrus fusiformis eine rCBF-Abnahme bei gleicher Stimulation (Tab. 4).

Nr.	Kortexareal	Zahl der Voxel	Spitzendeaktivierung				
			p-Wert <small>Small-Volume-Correction</small>	Z-Wert	Talairach-Koordinaten in mm		
					X	Y	Z
1	Re. Gyrus frontalis superior	230	<small>Small-Volume-Correction</small>	3,77	26	14	66
2	Li. anteriores Putamen	71	<small>Small-Volume-Correction</small>	3,33	-20	10	-8
3	Re. Gyrus fusiformis	104	<0,01	3,74	42	-16	-28

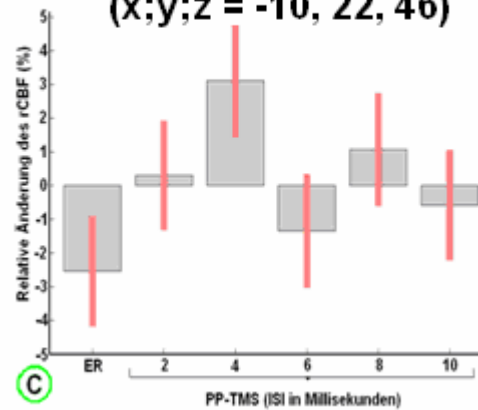
Tabelle 4: Regionen die im Vergleich zur 0,75 Hz ER-rTMS eine Abnahme des rCBF während einer 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms zeigten. Den Punktwolken Nr. 1 bis 3 werden unter Verwendung stereotaktischer Koordinaten, die auf dem Template des *Montreal Neurological Institute* basieren, bestimmte Kortexareale zugeordnet. Für die Punktwolke Nr. 1 wurde dabei eine Korrektur für kleine Volumen angewendet. Wie viele zusammen liegende Voxel eine Punktwolke bilden zeigt Spalte drei (Zahl der Voxel) der Tabelle. Für die Punktwolke Nr. 1 findet sich in der folgenden Spalte der p-Wert nach *Small-Volume-Correction* und für die Punktwolken 2 bis 3 der unkorrigierte p-Wert. Der Z-Wert der maximalen Aktivierung folgt in der nächsten Spalte. Die Lokalisationen der maximalen Aktivierung (Talairach-Koordinaten in Millimetern x;y;z) einer Punktwolke findet sich in den rechten Spalten.



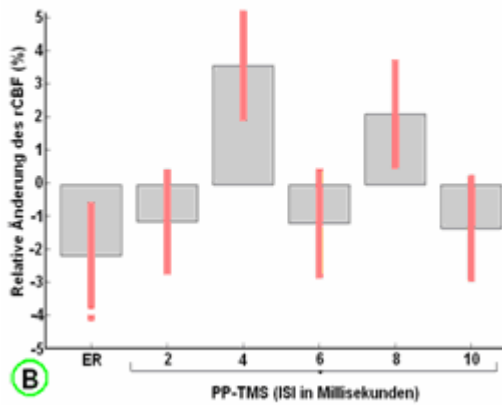
**Linker Gyrus angularis**  
(x;y;z = -52, -68, 36)



**Linker anteriorer cingulärer Kortex**  
(x;y;z = -10, 22, 46)



**Linker Gyrus präzentralis**  
(x;y;z = -50, 6, 46)



**Rechter Gyrus frontalis superior**  
(x;y;z = 26, 14, 66)

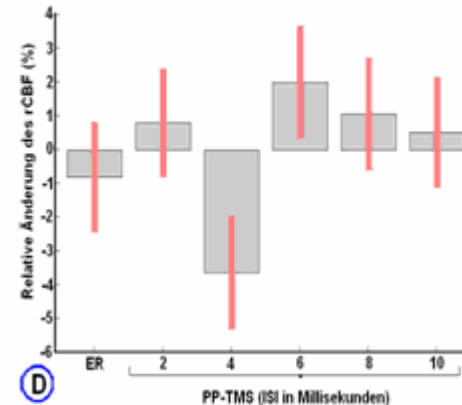


Abbildung 20 zeigt eine Oberflächenabbildung in der die Ergebnisse aus Expt. I und II überlagert dargestellt sind. Die relativen rCBF-Veränderungen in den Voxeln, welche eine maximale Aktivie-

## *ERGEBNISSE*

---

zung oder Deaktivierung des rCBF unter 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS zeigten, sind in den Diagrammen A-D dargestellt. Das schwarze Kreuz kennzeichnet die ungefähre Position des Spulenzentrums über dem PMd kranial von  $M1_{\text{Hand}}$ . Grün markierte Regionen in der Oberflächenprojektion zeigen die Hirnareale, die einen relativen Anstieg des rCBF bei Doppelreiz-Stimulation mit einem ISI von 4 ms zeigten. Demgegenüber fand man in blau markierten kontralateralen Kortexarealen eine relative Abnahme des rCBF bei Doppelreiz-Stimulation mit einem ISI von 4 ms. Rote Areale zeigen die in Expt. I gefundene Abnahme des rCBF bei ER-Stimulation. Für die markierten Kortexregionen (A-D) sind die relativen Änderungen des rCBF während der sechs Versuchsbedingungen als Säulendiagramme dargestellt. Die y-Achse gibt die relative Änderung des rCBF in Prozent an. Die Fehlerbalken entsprechen dem 95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes. Die x-Achse zeigt die sechs Versuchsbedingungen.



## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die *elektrophysiologischen Messungen im TMS-Labor der Neurologischen Klinik* ergaben eine sinusoidal ansteigende Amplitude der MEP im kontralateralen Handmuskel mit zunehmender Stimulusintensität der **Einzelreizstimulation des linken M1<sub>Hand</sub>** (80-120% der RS). Zudem zeigte die **transkranielle Doppelstimulation des linken M1<sub>Hand</sub>** (Kujirai et al., 1993) eine konsistente intrakortikale Doppelpulshemmung kurzer Latenz bei Interstimulusintervallen von 2 und 4 ms sowie eine intrakortikale Bahnung der MEP-Amplitude bei Interstimulusintervallen von 6, 8 und 10 ms.

Die *Messungen des rCBF im PET-Scanner der Nuklearmedizinischen Klinik* konnten während einer **0,75 Hz Einzelreiz-rTMS über dem linken PMd** eine breitflächige links-hemisphärische Abnahme der regionalen neuronalen Aktivität nicht nur im direkt stimulierten linken PMd sondern auch im medialen und lateralen Anteilen des linken präfrontalen Kortex sowie im mesialen präfrontalen Kortex nachweisen. Zusätzlich zeigte der linke Gyrus angularis eine Abnahme der neuronalen Aktivität während der 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS. Es zeigte sich, dass in den frontalen Arealen die Blutflussabnahme bereits bei einer Stimulusintensität von 80 % der RS maximal war und nur im Gyrus angularis mit zunehmender Stimulusintensität graduell zunahm.

Eine **0,75 Hz Doppelreiz-rTMS des linken PMd**, welche die Doppelreize entsprechend dem Kujirai-Paradigma verabreichte, modulierte im Vergleich zur 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS des linken PM die regionale neuronale Aktivität in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall zwischen den Doppelreizen. In drei umschriebenen Arealen, dem linken Gyrus präzentralis, dem linken Gyrus angularis und dem linken anterioren cingulären Kortex führte die 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS bei einem Interstimulusintervall von 4 ms zu einer relativen Zunahme des rCBF im Vergleich zu einer 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS. Da die 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS in diesen Regionen im Vergleich zur Ruheaktivität ohne rTMS zu einer Abnahme des rCBF führte, stellt die relative Zunahme des rCBF unter 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit ISI von 4 ms somit eine Blockade der supprimierenden Effekte einer Einzelreiz-rTMS durch den zusätzlichen konditionierenden Stimulus in diesen Regionen dar. Abb. 21 bietet eine Synopsis der wesentlichen Ergebnisse der PET-Experimente. Eine gegenläufige rCBF-Modulation mit einem rCBF-Anstieg während der Doppelreiz-rTMS mit

einem ISI von 4 ms, zeigten der rechte Gyrus frontalis superior und das linke anteriore Putamen.

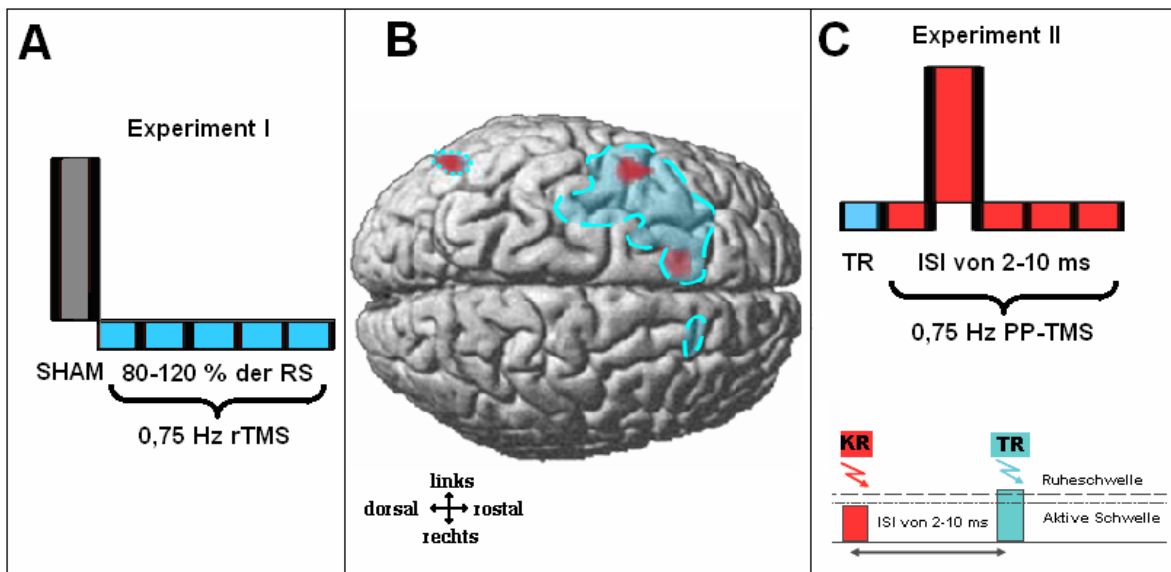


Abbildung 21: Oberflächendarstellung der PET-Messungen des rCBF während der **0,75 Hz Einzelreiz-rTMS (blau) und Doppelreiz-rTMS (rot) des linken PMd**. Abb. A zeigt schematisch die Bedingungen des Expt.1. Abb. B zeigt die Kortextareale, in denen durch die Einzelreiz- oder Doppelreiz-rTMS der rCBF moduliert wurde. Die blauen Flächen zeigen eine Abnahme des rCBF während aller effektiven Einzelreiz-rTMS Bedingungen im Vergleich zur ineffektiven Kontroll-rTMS an (Expt.1). Die Zonen, die unter Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms eine relative rCBF-Zunahme gegenüber der 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS zeigten sind in rot eingefärbt (Expt.2). Abb. C illustriert die Bedingungen des Expt. 2.

## 4.2 Methodische Aspekte der gleichzeitigen TMS-PET-Messung

Bevor die Untersuchungsergebnisse im Kontext der publizierten Vorarbeiten diskutiert werden, wird zunächst auf relevante methodische Aspekte der gleichzeitigen Durchführung von TMS und PET eingegangen.

- **Abschirmung der PET-Detektoren**

In dieser Aktivierungsstudie des PMd applizierten wir die TMS „*online*“ – also während der Akquisitionsphase der PET. Wir verwendeten zur Abschirmung der PET-Detektoren vor den elektromagnetischen Feldern des Magnetstimulators eine mehrlagige geerdete MU-Metall-Rolle im Scanner (siehe Abb. 13). Dieser Versuchsaufbau wurde von Thompson et al. (1998) empfohlen, nachdem er zeigen konnte, dass die durch TMS induzierten Magnetfelder Auswirkungen auf die Funktion der PET-Detektoren haben. Nachteilig ist jedoch die um ca. 20 % verminderte Anzahl von Koinzidenzereignissen, die durch die Absorption von Photonen durch

die MU-Rolle bedingt ist. Allerdings haben andere Forschungsgruppen die TMS während der Akquisitionsphase der PET appliziert ohne eine Abschirmung zu verwenden und fanden keine relevante Beeinträchtigung der PET-Detektoren durch die „online“ TMS (Speer et al., 2000).

- **Signalabschwächung durch die Magnetspule**

Die Kupferwindungen der im PET-Scanner über dem kortikalen Zielareal positionierten Stimulationsspule führen zu einer deutlichen regionalen Signalabschwächung, für welche die Bilddatenvorverarbeitung korrigieren muss. Nach den PET-Messungen erfolgte deshalb eine 60-minütige Transmissionsmessung mittels einer externen  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Ringquelle zur Berechnung der Schwächungskorrektur. Hierbei wurde die Stimulationsspule über dem linken PMd belassen, so dass die Signalabschwächung durch die Spule in die Schwächungskorrektur einging.

- **Spulenpositionierung der Stimulationsspule über dem rostralen PMd**

Für die TMS „stummer“ Kortexareale, deren Lokalisation nicht funktionell (z.B. durch das Auslösen von MEP) bestimmt werden kann und die weit vom primären motorischen Kortex entfernt liegen, können rahmenlose Stereotaxiesysteme zur neuronavigierten Spulenpositionierung verwendet werden. Der Einsatz rahmenloser Stereotaxiesystemen zur neuronavigierten Spulenpositionierung ist jedoch aufgrund der Enge der PET-Röhre nicht möglich. Alternativ kann der Transmissionsscan zur Überprüfung der korrekten Spulenpositionierung herangezogen werden, da hier die Spulenposition im Verhältnis zum Gehirn gut sichtbar ist (Paus et al., 1999).

In der vorliegenden Untersuchung waren diese aufwendigen Positionierungsverfahren nicht erforderlich. Zur Positionierung der achterförmigen Stimulationsspule über dem rostralen PMd wurde der motorische *Hotspot* des linken  $\text{M1}_{\text{Hand}}$  als Referenzpunkt verwendet. Diese Vorgehensweise ermöglicht für Kortexareale, die sich in Nachbarschaft zum  $\text{M1}_{\text{Hand}}$  befinden, eine zuverlässige Spulenpositionierung. Die Stimulationsspule 2,5 cm rostral des *Hotspots* von  $\text{M1}_{\text{Hand}}$  zentriert. Diese Spulenlokalisierung wurde mit einem Wachsstift an der Kopfhaut des Probanden markiert und die Konstanz der über eine Spulenhalterung fixierten Stimulationsspule während des gesamten Experiments überprüft. Der gewählte Stimulationsort entspricht aufgrund einer Metaanalyse bildgebender Aktivierungsstudien dem rostralen PMd (Picard et al. 2001; Vincenzo et al. 2003) und wurde in Voruntersuchungen erfolgreich angewandt (Siebner et al., 2003; Rowe et al., 2006).

- **Unspezifische Effekte der TMS auf die Hirnaktivität**

Wenn die TMS während der PET appliziert wird, müssen unspezifische TMS-Effekte auf die regionale neuronale Aktivität bei der Interpretation der durch die TMS induzierten Aktivierungsmuster berücksichtigt werden. Der Stromimpuls führt zu einem lauten akustischen Artefakt in der Spule, was zu einer konsistenten Aktivierung des auditorischen Systems führt (Siebner et al., 1999b; Takano et al., 2004). Um für die mit der TMS assoziierte auditorische Stimulation zu kontrollieren, wurde im ersten Experiment in der Kontrollbedingung eine zweite TMS-Spule einige Zentimeter von der Kopfhaut entfernt und mit der gleichen Frequenz wie die effektive TMS entladen. Dieses Vorgehen war allerdings nicht optimal, da die auditorische Stimulation durch die zusätzliche Knochenleitung in den effektiven Stimulationsbedingungen größer war. Da die Stimulationsspule hier der Kopfhaut großflächig auflag, kam es zu einer Innenohrstimulation über die Knochenleitung. Eine auditorische Aktivierung über Knochenleitung fehlte in der Kontrollbedingung, da die Spule keinen physikalischen Kontakt zum Schädel hatte. Deshalb wurde die Spule, die dem Schädel nicht direkt auflag mit maximaler Stimulusintensität entladen. Diese Vorgehensweise kontrollierte effektiv für die auditorische Stimulation während der TMS, da die effektive TMS-Bedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung keine zusätzliche Aktivierung des auditorischen Systems zeigte.

- **TMS-bedingte Beeinträchtigung der neurovaskuläre Kopplung**

Falls die TMS einen direkten Einfluss auf den Kontraktionszustand der glatten Muskulatur der zerebralen Blutgefäße hat, würde dies die Interpretierbarkeit von umschriebenen Änderungen des rCBF im Bereich des stimulierten Kortexareals komplizieren, da die mit der TMS assoziierten Blutflussänderungen dann zumindest teilweise durch eine Änderung des vaskulären Muskeltonus bedingt sein könnten. Obwohl ein akuter Effekt der TMS auf den Vasotonus im stimulierten Kortexareal nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, sprechen verschiedene Untersuchungen gegen eine Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung während der TMS. So konnten an der TU-München durchgeführte PET-Voruntersuchungen zum rCMRglc zeigen, dass die TMS konsistente Veränderungen im rCMRglc induziert (Siebner et al. 1998, 2000, 2001). Dieses lässt sich nicht über einen rein vaskulären Effekt der rTMS erklären. Zudem führten identische ER oder Doppelreiz-TMS-Protokolle in Abhängigkeit vom Stimulationsort zu unterschiedlichen Aktivie-

rungsmustern (Chouinard et al., 2003; Rounis et al., 2005). Ein TMS-Effekt auf den Vasotonus sollte zu einer stereotypen Modulation des rCBF bei Stimulation unterschiedlicher Kortexareale führen. Die in entfernten, mit dem stimulierten Kortexareal verbundenen Gehirnregionen auftretenden Veränderungen des rCBF lassen sich ebenfalls nicht mit einer lokalen Änderung des Vasotonus im stimulierten Kortex erklären. Diese entfernten Veränderungen belegen eine transsynaptische Modulation neuronaler Aktivität über eine effektive Neurostimulation kortikokortikaler Bahnen, die den stimulierten Kortex mit diesen entfernten Hirnregionen verbinden.

- **Aktuelle synaptische Aktivität im stimulierten Kortex**

Die durch die TMS induzierte Beeinflussung der neuronalen Aktivität – und damit des rCBF oder der rCMRglc – hängt nicht nur von der Stimulationsintensität der TMS ab. Auch intrinsische Faktoren, wie der Abstand der zu stimulierenden Kortexregion und das Ausmaß neuronaler Aktivität im stimulierten Kortexareal zum Zeitpunkt der TMS prägen entscheidend die neurometabolischen Effekte der TMS (Siebner et al., 2004). In der vorliegenden Untersuchungen führten wir die TMS-PET-Messungen bei mit geschlossenen Augen im Scanner liegenden Probanden in Ruhe durch. Somit war das motorische und visuelle System in einem Ruhezustand (*engl. „idling state“*).

Interessant ist dabei die Beobachtung, dass umschriebene Netzwerke bzw. Hirnareale im scheinbaren „Ruhezustand“ (*engl. default network*) erhöhte neuronale Aktivität zeigten. In „Ruhe“ führten die Probanden keine Experimentalaufgabe aus und wurden angewiesen zu ruhen. Wichtig für die aktuelle Studie ist, dass der präfrontale und rostrale PMd während des „Ruhezustands“ vermehrt aktiv waren (Morcom et al., 2006; Fransson, 2006). Die erhöhte „Basalaktivität“ des rostralen PMd während des vermeintlichen Ruhezustandes ist am ehesten dafür verantwortlich, warum die 0,75Hz Einzelreiz-rTMS den rCBF im stimulierten PMd und verbundenen frontalen und parietalen Regionen in der vorliegenden Untersuchung reduzierte.

Der jeweilige Aktivierungszustand des stimulierten Kortex und der mit dem stimulierten Kortex verbundenen Kortexareale sollte bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse berücksichtigt werden. Die beobachteten Unterschiede im neuronalen Aktivierungsgrad im Ruhezustand könnten erklärt, warum eine identische 1 Hz rTMS entgegengesetzte anhaltende Effekte auf den rCBF im Ruhezustand ent-

falte, wenn die rTMS über dem M1<sub>Hand</sub> oder dem rostralen PMd verabreicht wurde (Siebner et al., 2003; Lee et al., 2003; Speer et al 2003b).

### 4.3 Elektrophysiologische Messungen der kortikalen Erregbarkeit

**Experiment I:** Für die elektrophysiologischen Messungen und die rTMS während der PET verwendeten wir einen repetitiven Magnetstimulator (*Medtronic-Neuromuscular, MagPro-Twintop*) und eine biphasische Pulskonfiguration, um die technische Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten. Frühere Untersuchungen des Erregbarkeitsprofils des M1<sub>Hand</sub> haben in der Regel einen nicht für die repetitive Anwendung geeigneten Magnetstimulator (*Magstim 200, Magstim Company, Whitland, UK*) und eine monophasische Pulskonfiguration. Trotz der technischen Unterschiede in der Magnetstimulation waren die erhobenen Erregbarkeitsprofile des M1<sub>Hand</sub> vergleichbar mit den Voruntersuchungen (Hess et al., 1987). Es zeigte sich wie erwartet eine graduelle Zunahme der MEP-Amplituden mit zunehmender Stimulusintensität der TMS.

Zwei sich ergänzende Erklärungsmodelle wurden für die sigmoidale Beziehung zwischen Stimulusintensität und MEP-Amplitude vorgeschlagen: Eine erste Theorie postuliert, dass wenn alle neuronalen Elemente, die zu einem bestimmten Muskel projektieren, die gleiche Erregbarkeitsschwelle besitzen, zunächst die neuronalen Elemente zentral unter der Spule erregt werden. Bei Intensitätssteigerung der Stimuli wird sich die Erregung vom Zentrum der Spule auf entfernte Kortexareale ausbreiten. Die Stimulus-Antwort-Kurve ist in diesem Fall eine Funktion der Anzahl rekrutierter neuronaler Einheiten bzw. der Ausbreitung von Erregung über dem Kortex. Eine zweite Hypothese postuliert, dass die Stimuli nur unmittelbar unter dem Spulenzentrum Neuronenpopulationen aktivieren kann und die Neuronen aufgrund ihrer unterschiedlichen Ausrichtung, Axondicke und synaptischen Verschaltungen unterschiedliche Erregbarkeitsschwellen besitzen. Die Stimulus-Antwort-Kurve ist dann eine Funktion der Verteilung unterschiedlicher Erregbarkeitsmuster von neuronalen Elementen bzw. unterschiedlicher Typen von Neuronen im Kortex. Es ist anzunehmen, dass beide Erklärungsansätze in unterschiedlicher Gewichtung der abgeleiteten Stimulus-Antwort-Kurve zugrunde liegen dürften. So zeigte Ferbert et al. (1992), dass kortikospinal projektierende Neurone in M1<sub>Hand</sub> eine etwas geringere RS aufwiesen als transcallosal projektierende Neurone. Er schloss daraus, dass zu unterschiedlichen Hirnregionen projektierende Neuronen des primären motorischen Kortex unterschiedliche Reizschwellen besitzen.

Wir wählten sowohl für die TMS des primär motorischen Kortex als auch für die rTMS des PMd eine häufig verwendete Spulenposition wobei der Griff 45° nach okzipital zeigte. Die Spulenorientierung hat einen erheblichen Einfluss auf die Effizienz mit der die TMS Neurone im M1<sub>Hand</sub> stimuliert. So zeigte Kammer et al. (2001), dass unterschiedliche Spulenorientierung Einfluss auf die Höhe von RS, AS von M1<sub>Hand</sub> nehmen. Über dem PMd oder präfrontalen Kortex führten Variationen der Spulenorientierung zu Änderungen des beobachteten Erregbarkeitsprofils (Bäumer et al., 2006) oder des zu beobachtenden Verhaltenseffektes (Hill et al., 2000). Somit ist es möglich, dass die Verwendung einer anderen Spulenorientierung während der rTMS des PMd zu einem unterschiedlichen Muster an rCBF Veränderungen führt.

Die graduelle Zunahme der MEP-Potentiale zeigt, dass das Ausmaß der neuronalen Aktivierung des M1<sub>Hand</sub> durch die TMS im verwendeten Stimulationsbereich nicht saturierte. Dies ist relevant für die Interpretation der bildgebenden Ergebnisse, da während einer 0.75Hz rTMS des rostralen PMd die Abnahme des rCBF im stimulierten PMd bereits bei geringen Stimulusintensitäten maximal ausgeprägt war und mit steigender Stimulusintensität nicht weiter zunahm. Dies kann dadurch erklärt werden, dass unterschiedliche Kortexregionen (M1<sub>Hand</sub> und PMd) stimuliert wurden und diese eine unterschiedliche Intensitäts-Antwortbeziehung aufweisen. Es ist aber auch möglich, dass die Intensitäts-Antwortbeziehung für die Erregbarkeit kortikofugaler Projektionen im M1<sub>Hand</sub> und PMd vergleichbar ist; dies sich aber nicht in einer entsprechenden Änderung des rCBF widerspiegelt.

**Experiment II:** Wie in der Einleitung (S. 6) beschrieben führt eine Doppelreizstimulation mit monophasischen transkraniellen Stimuli bei ISI von 1-5 ms zu einer Hemmung der Testantwort (SICI). Bei längeren ISI von 6-20 ms kommt es dagegen zu einer Fazilitierung der Testantwort (SICF). Derzeit wird angenommen, dass die der SICI und SICF zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen ein Maß für die Integrität inhibitorischer und exzitatorischer intrakortikaler Interneurone die wiederum Einfluss auf die Erregbarkeit von kortikospinalen Neuronen des Motorkortex ausüben, darstellen (Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996). Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass auch die Doppelreizstimulation des M1<sub>Hand</sub> mit biphasischen transkraniellen Stimuli die von Kujirai et al. (1993) vorgeschriebene intrakortikale Doppelpulshemmung und -bahnung auslösen kann. Somit kann gefolgert werden, dass die Erregbarkeit dieser intrakortikalen Neuronenpopulationen relativ unabhängig von der Stimuluskonfiguration ist.

Die nach dem Kujirai-Protokoll durch TMS des M1<sub>Hand</sub> ermittelte Doppelpulserregbarkeitskurve (SICI gefolgt von SICF) kann auch mit Doppelreizstimulation des primärmotorischen Beinareals in den Beinmuskeln (Stokig et al., 1997) oder mit Doppelreizstimulation des primärmotorischen Armareals in den proximalen Armmuskeln (Chen et al., 1998) nachgewiesen werden. Offen bleibt, ob eine der Erregbarkeitskurve im M1<sub>Hand</sub> vergleichbare SICI und SICF auch in anderen Kortexarealen wie dem PMd erhalten werden kann. Diese Frage motivierte das zweite PET-Experiment, in dem eine paarige 0,75Hz rTMS über dem PMd verabreicht wurde. Hier entsprachen sowohl Intensität und ISI der Doppelpulse denen des Kujirai-Protokolls, um nach einem den Erregbarkeitsmessungen im M1<sub>Hand</sub> entsprechenden, Erregbarkeits- bzw. Aktivitätsprofil im PMd zu fahnden.

#### **4.4 PET-Messung des rCBF während einer 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS**

Entsprechend der über dem M1<sub>Hand</sub> abgeleiteten Stimulus-Antwort-Kurve der MEP erwarteten wir, dass die Steigerung der Stimulusintensität der 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS zu einer graduellen Zunahme der regionalen Veränderungen des rCBF während der rTMS und zu einer zunehmenden Ausbreitung der rCBF-Veränderungen über den stimulierten PMd führen würde. Eine solche rTMS induzierte Modulation im Erregungsprofil zeigte die in der Einleitung beschriebene Arbeit von Speer (2003b) für den anterior zum PMd lokalisierten dlPFC. In dieser Studie wurde die Stimulusintensität der lateralen präfrontalen rTMS parametrisch von 80-120 % der über dem M1<sub>Hand</sub> bestimmten RS moduliert. Steigende Stimulusintensitäten führten hier zu einer zunehmenden Suppression des rCBF im stimulierten dlPFC und funktionell verbundenen Hirnarealen. Entgegen der Erwartung führte in dieser Untersuchung eine niederfrequente Einzelreiz-rTMS über dem linken PMd schon bei einer Stimulusintensität von 80 % der RS zu einer konsistenten, weiträumigen Abnahme des rCBF im prämotorischen und präfrontalen Kortex, die trotz Steigerung der Stimulusintensität weder in der räumlichen Ausdehnung noch im Ausmaß weiter zunahm. Im Vergleich zur Untersuchung von Speer et al. (2003b) und den elektrophysiologischen Messungen über dem M1<sub>Hand</sub> induzierte die prämotorische 0,75 Hz-rTMS ein anderes Reiz-Antwortprofil. Die Diskrepanz zur Arbeit von Speer et al. (2003b) kann nicht auf die verwendete Wiederholungsfrequenz der rTMS (0.75 Hz) zurückgeführt werden, da Speer et al. (2003b) mit einer Wiederholungsrate von 1Hz eine vergleichbare Frequenz verwendeten. Wir folgern aus den regional unterschiedlichen Stimulus-Antwort-Kurven, dass die intensitätsabhängige Ansprechbarkeit des menschlichen Kortex kritisch vom stimulierten



Hirnrindenareal abhängt. Dies zeigt, dass simultane rTMS-PET-Untersuchungen einen wertvollen Beitrag leisten können, die regionalen Unterschiede im neuronalen Erregbarkeitsprofil verschiedener Kortexareale zu erfassen.

Die rTMS-PET-Messung zeigte, dass die räumliche Ausdehnung der durch 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS induzierten rCBF-Abnahme nicht nur direkt mit dem PMd verbundene Kortexareale umfasste, sondern auch entfernte, funktionell mit dem PMd verbundene kortikale Zonen mit einbezog. Unsere Beobachtungen, dass unterschwellige rTMS des linken PMd kortiko-kortikal mit dem PMd verbundene Hirnareale aktiviert, bestätigten eine Vielzahl anderer Arbeiten wie z. B. die in der Einleitung beschriebenen Studien von Bestmann (2005) und Couinard (2003). Jedoch zeigt der Vergleich dieser Arbeiten durchaus Differenzen in der Richtung und im räumlichen Verteilungsmuster, was sich im Wesentlichen auf Differenzen im Stimulationsprotokoll und in methodischen Aspekten der cerebralen Bildgebung zurückführen lässt.

Wahrscheinlich ist die von uns beobachtete großflächige Suppression des rCBF während der 0,75Hz Einzelreiz-rTMS auf die Erregung von kortiko-kortikalen Neuronen zurückzuführen, welche den stimulierten Kortex und weiter entfernte Kortexareale verbinden. Diese Hypothese wird durch neuroanatomische (Morecraft & Van Hoesen, 1993) als auch elektrophysiologische (Ghosh & Porter, 1988) Untersuchungen am Primaten gestützt, welche kortikokortikale Verbindungen zwischen prämotorischen, primär-motorischen und präfrontalen Kortexarealen nachweisen konnten (siehe Einleitung Abb. 21ff.). Die Suppression des rCBF während einer 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS des linken PMd griff auf den rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex (dmPFC) über. Diese kontralaterale Abnahme des rCBF wurde am ehesten über eine Modulation der Aktivität transkallosaler neuronaler Verbindungen, die innerhalb des vorderen Balkenabschnitts (Genu Corpus callosum - Forceps minor) verlaufen, erklären.

Da während der PET-Messung die Einzelreiz-rTMS des PMd selbst bei der höchsten Stimulusintensität keine MEP in der kontralateralen Hand auslöste, gehen wir davon aus, dass die rTMS zu keiner überschwelliger Erregung von kortikospinalen Projektionen im benachbarten  $M1_{\text{Hand}}$  führte. Übereinstimmend dazu fand sich auch keine signifikante Modulation des rCBF im ipsilateralen linken  $M1_{\text{Hand}}$  während der rTMS über dem rostralen Anteil des PMd, welches gut zu den in der Einleitung beschriebenen Ergebnissen anatomischer Studien passt, die zeigten, dass der rostrale PMd keine dichten Assoziationen zum  $M1_{\text{Hand}}$  besitzt.

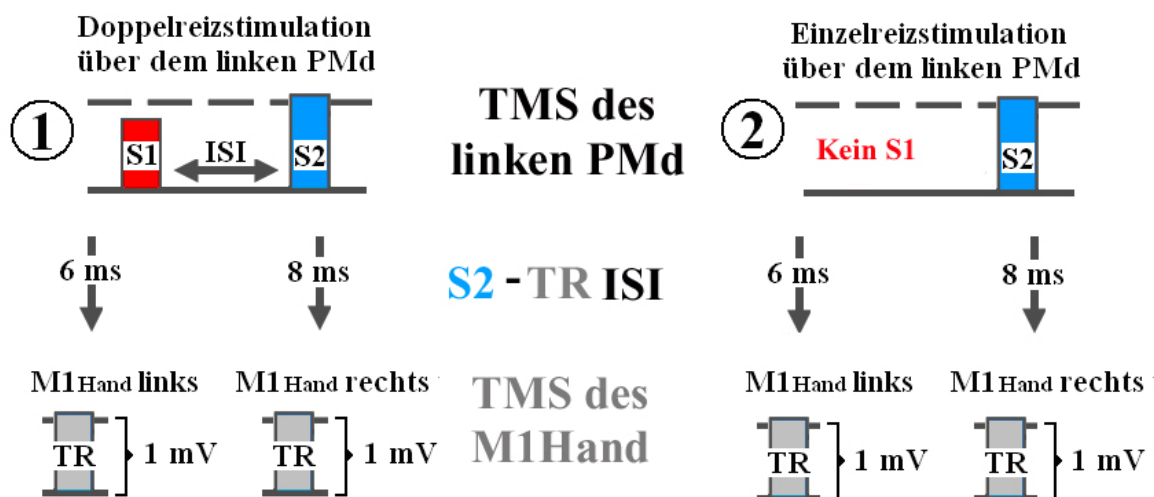
Allerdings fanden sich in den Studien von Gerschlagler (2001) oder Chouinard (2003) (siehe Einleitung) anhaltende Änderungen im Erregbarkeitsprofil von  $M1_{\text{Hand}}$  nach einer prolongierten ( $\geq 10$  Min.), niedrigfrequenten rTMS über dem ipsilateralen PMd. Daraus folgt, dass sich durch eine über dem PMd gegebene rTMS kortiko-spinale Erregbarkeitsänderungen via kortiko-kortikaler Verbindungen zwischen dem PMd und dem  $M1_{\text{Hand}}$  nachhaltig modulieren lassen. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht direkt vergleichbar, da in der aktuellen Untersuchung rCBF-Änderungen unmittelbar während der rTMS gemessen wurden, während die erwähnten elektrophysiologischen TMS Studien Konditionierungseffekte nach Beendigung der rTMS untersuchten.

Außerhalb des frontalen Kortex wurde nur der linke Gyrus angularis des inferioren parietalen Kortex während der Einzelreiz-rTMS in seiner regionalen neuronalen Aktivität moduliert. Als einziges Areal zeigte der Gyrus angularis eine lineare Abnahme des rCBF mit steigender Stimulusintensität. Hierbei handelt es sich am ehesten um eine graduelle Zunahme der während der rTMS induzierten Erregung langer kortiko-kortikaler Neurone, die den Gyrus angularis mit dem stimulierten rostralen PMd verbinden. Alternativ könnte die selektive Modulation der neuronalen Aktivität im linken Gyrus angularis durch eine zunehmende „Mitstimulation“ von subkortikalen kortiko-kortikalen Axonen bedingt sein, welche den dorsalen präfrontalen Kortex mit dem Gyrus angularis verbinden.

Zusammenfassend legt die saturierte Reiz-Antwort-Kurve des rCBF bei Stimulusintensitäten von 80-120% der RS nahe, dass die Erregbarkeitsschwellen über dem rostrale PMd deutlich niedriger sind als für dem  $M1_{\text{Hand}}$ . Dieser Befund passt gut zu elektrophysiologischen Untersuchungen, die eine im Vergleich zum  $M1_{\text{Hand}}$  niedrigere Reizschwelle des PMd nahe legen (Gerschlagler et al., 2001; Münchau et al., 2002; Mochizucki et al., 2004; Bäumer et al., 2006). Dies kann an Unterschieden in der Kortexanatomie, einem höheren regionalen Aktivierungszustand des rostralen PMd während der rTMS und an einem geringeren Abstand zwischen dem stimulierten Kortex und dem Spulenzentrum liegen. Somit ist die über dem  $M1_{\text{Hand}}$  anhand der MEP ermittelte kortikale Reizschwelle und Reiz-Antwort-Kurve nicht geeignet, die Stimulusintensität für eine rTMS des PMd oder andere nicht primärmotorische Kortexareale individuell zu adjustieren. Hier können parametrische PET-rTMS-Studien mit systematischer Variation der Stimulusintensitäten helfen, die Schwellenintensität sowie die Reiz-Antwort-Kurve eines bestimmten Kortexareals und somit die erforderliche Stimulusintensität zu bestimmen.

#### 4.5 PET-Messung des rCBF während einer 0.75 Hz Doppelreiz-rTMS

Um die Ergebnisse des ersten PET-Experimentes (PET während der 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS) mit dem zweiten PET-Experimentes (PET während der 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS) in Beziehung setzen zu können, wurde im zweiten Experiment als „Grundlinienmessung“ (*engl. baseline measurement*) der rCBF während einer 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS gemessen. Im Vergleich zur Einzelreiz-rTMS beobachteten wir während der Doppelreiz-rTMS in Abhängigkeit vom ISI eine Modulation des rCBF. Bei Verwendung von Stimuluspaaren, die von der Intensität und den ISI dem Kujirai-Protokoll (2003) entsprachen, führte die Doppelreiz-rTMS bei einem ISI von 4 ms zu einer relativen Zunahme des rCBF in drei umschriebenen Zonen im linken anterioren cingulären Kortex, dem linken Gyrus präzentralis und dem linken Gyrus angularis. Da der rCBF in diesen Arealen während der Einzelreiz-rTMS zu einer relativen Abnahme des rCBF führte (PET-Experiment I), bedeutet diese ISI-spezifische relative rCBF-Zunahme während der Doppelreiz-rTMS, dass die Doppelpulsstimulation den suppressiven Effekt der 0,75 Hz Einzelreiz-rTMS in diesen Kortexregionen blockierte. Eine Doppelpulsstimulation nach Kujirai et al. (1993) kann somit den Erregungseffekt der prämotorischen Einzelreize in bestimmten kortiko-kortikalen Projektionen hemmen. Als physiologischer Mechanismus kommt am ehesten eine Aktivierung intrakortikaler Hemmender Interneurone durch den ersten Stimulus des Stimuluspaares in Frage, welche die nachfolgende Aktivierung der oben genannten kortiko-kortikalen Verbindungen durch den zweiten Stimulus verhindern.



S1 = 80 % der Ruheschwelle      S2 = 110 % der Ruheschwelle  
 S1-S2 ISI = 1, 2, 5, 6, 8, 10, 15 ms  
 TR löst als nicht-konditionierter Einzelpuls ein MEP von 1mV Amplitude aus

Abbildung 22: Zeigt einige Stimulationsprotokolle aus der im Folgenden diskutierten Arbeit von Koch (2006). (1) Koch applizierte eine Doppelreiz-TMS über dem linken PMd und modulierte parametrisch die ISI. Nach einer immer konstanten Verzögerung (6 ms zwischen linkem PMd und linkem M1<sub>Hand</sub> und 8 ms zwischen linkem PMd und rechten M1<sub>Hand</sub>), wurde ein Testreiz verabreicht, der ohne Vorstimulation über dem linken PMd, alleinig über dem M1<sub>Hand</sub> gegeben, eine MEP-Amplitude von 1mV im kontralateralen Zielmuskel generierte. (2) Hier ließ Koch den konditionierenden Reiz (S1) weg und untersuchte die alleinige Auswirkung des überschwelligen S2-Reizes auf die durch den Testreiz über beidseitigen M1<sub>Hand</sub> generierten MEP-Amplitudenausschläge.

Diese Hypothese wird gestützt durch eine kürzlich publizierte Untersuchung von Koch et al. (2006), der wie in der vorliegenden Untersuchung eine Doppelreiz-TMS über dem linken PMd verabreichte um intrakortikale, hemmende und bahnende Einflüsse innerhalb des PMd auf kortiko-kortikale Projektionen zu erfassen. Koch et al. (2006) nutzten eine bifokale TMS um die kortiko-kortikalen Interaktionen zwischen dem linken PMd und dem ipsilateralen (linken) und dem kontralateralen (rechten) rechten M1<sub>Hand</sub> zu quantifizieren (Abb. 22). Die prämotorische Doppelreizstimulation erfolgte entsprechend dem Kujirai-Protokoll mit einem konditionierenden Stimulus niedriger Intensität und einem nachfolgenden Stimulus höherer Intensität (S1 = 80 % der RS, S2 = 110 % der RS) über dem linken PMd. In separaten Experimenten folgte auf die prämotorische TMS entweder ein überschwelliger Teststimulus über dem rechten oder linken M1<sub>Hand</sub>. Die Intensität des Stimulus über dem rechten oder dem linken M1<sub>Hand</sub> wurde so adjustiert, dass dieser ohne vorherige prämotorische Stimulation eine MEP-Amplitude von 1 mV generierte. Das Intervall zwischen den beiden prämotorischen Stimuli wurde systematisch variiert (ISI 1, 2, 5, 6, 8, 10 und 15 ms), während das Intervall zwischen dem zweiten prämotorischen Reiz und dem Testreiz über dem linken (6ms) und rechten (8ms) M1<sub>Hand</sub> konstant gehalten wurde. Die isolierter Gabe des prämotorischen S2-Reizes (ohne vorausgehenden S1) führte im rechten M1<sub>Hand</sub> zu einer vorbekannten interhemisphärischen Inhibition (Mochizuki, 2005) und zu einer vorbeschriebenen ipsilateralen Bahnung der kortikospinalen Erregbarkeit im linken M1<sub>Hand</sub> (Civardi et al., 2001).

In guter Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen führte die Doppelpulsstimulation des PMd mit dem Kujirai-Protokoll zu einer Modulation der Erregbarkeit kortiko-kortikaler Verbindungen.

Im linken M1<sub>Hand</sub> führte der alleiniger S2-Reiz (110 % der RS) über dem linken PMd zu einer Fazilitierung der MEP-Antwort (Abb. 22). Die prämotorische Doppelreiz-Gabe mit einem ISI von 5 ms hemmte die im ipsilateralen M1<sub>Hand</sub> ausgelöste MEP-Antwort (Koch et al., 2006). Koch et al. (2006) zeigten weiter, dass die alleinige Applikation eines unter-

schwelligem, prämotorischen S1-Reizes (70 oder 80 % der RS) ohne den S2-Reiz keinen Einfluss auf die durch den motorischen Testreiz ausgelöste MEP-Antwort hatte. Er schloss daraus, dass der S1-Reiz spezifisch durch Interneurone innerhalb des konditionierten PMd auf die Erregbarkeit der durch den S2-Reiz aktivierten prämotorisch-motorischen Verbindungen wirkt.

Die Ergebnisse von Koch et al. (2006) sprechen dafür, dass ein unterschwelliger S1-Reiz, wie auch von uns im zweiten PET-Experiment appliziert, spezifisch neuronale Kreisläufe innerhalb des linken PMd beeinflusst und letztere wiederum auf die Erregbarkeit der durch den S2-Reiz aktivierten prämotorisch-motorischen ipsilateralen Verbindungen einwirken. Koch et al. (2006) argumentieren, dass die beobachteten Interaktionen zwischen S1- und S2-Reiz innerhalb des PMd und nicht im M1<sub>Hand</sub> stattfinden. Ein wesentlicher Beleg für diese Hypothese ist, dass der S1-Reiz, alleine über dem linken PMd appliziert, bei der Verwendung gleicher ISI zwischen S1-Reiz und TR keinen Einfluss auf die kortiko-spinale Erregbarkeit des M1<sub>Hand</sub> hat. Koch et al. (2006) argumentierten weiter, dass die beobachteten S1-S2-Reiz-Interaktionen kritisch vom ISI und nicht von der getesteten Stimulusintensität abhängen. Da die Zeit zwischen S2-Reiz und TR (linksseitig 5 ms, rechtsseitig 8 ms) konstant gehalten und ausschließlich die ISI zwischen S1- und S2-Reiz parametrisch moduliert wurden, ließen sich die beobachteten Veränderungen der kortiko-spinalen Erregbarkeit des Motorkortex spezifisch auf die verwendeten ISI der prämotorischen Doppelreizstimulation zurückführen.

In der Untersuchung von Koch et al. (2006) modulierte eine prämotorische Doppelpulsstimulation nach Kujirai et al. (1993) bei einem spezifischen ISI von 5ms eine Modulation der Erregbarkeit kortiko-kortikaler Verbindungen zwischen dem PMd und dem M1<sub>Hand</sub>. Dieses spezifische Intervall wurde in der vorliegenden PET-Untersuchung nicht untersucht. In der Studie von Koch et al. (2006) wurde zumindest für die Untersuchung der ipsilateralen prämotor-motorischen Interaktion ein weiter präfrontal gelegenes Areal (und nicht der PMd) stimuliert, da die derzeit verfügbaren Stimulationsspulen zu groß sind, um gleichzeitig eine Spule über dem linken PMd und M1<sub>Hand</sub> zu positionieren.

Diese methodischen Unterschiede und die Tatsache, dass während der PET-Messung das M1<sub>Hand</sub> sich in einem Ruhezustand befand, erklären, warum die Doppelreiz-rTMS des rCBF im M1<sub>Hand</sub> zu keiner Modulation des rCBF führte. Dagegen konnte die PET im „Ruhezustand“ eine Modulation der neuronalen Aktivität in nicht-motorischen Kortexarealen während der Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms nachweisen. Diese Interaktionen

lassen sich mit dem von Koch et al. (2006) verwendeten Methode nicht nachweisen, da hier nur die intrakortikale Erregbarkeit im  $M1_{\text{Hand}}$  erfasst werden konnte.

In der Zusammenschau zeigen die Untersuchung von Koch et al. (2006) und die vorliegende PET-Messungen, dass auch im PMd eine Doppelreizstimulationstechnik herangezogen werden kann, um die Erregbarkeit und Aktivierbarkeit intrakortikaler und kortikokortikale Interneurone zu untersuchen. Hierbei scheinen die konditionierenden Effekte des ersten Stimulus des Doppelreizes zeitlich sehr umschrieben zu sein, da sie auf ein oder maximal zwei ISI begrenzt sind. Der Zeitverlauf der konditionierenden Effekte im PMd, also die Abhängigkeit vom ISI, unterscheidet sich dabei grundlegend von dem Zeitverlauf der mit der Doppelreizung nach Kujirai et al. (1993) im  $M1_{\text{Hand}}$  erhältlichen Erregbarkeitskurve. Diese Unterschiede im Zeitverlauf sprechen dafür, dass die Doppelpulseffekte im PMd und im  $M1_{\text{Hand}}$  tatsächlich auf der Erregung unterschiedlicher Neuronenpopulationen beruhen.

Der rechte Gyrus frontalis superior und das linke anteriore Putamen zeigten eine gegenläufige rCBF-Änderung mit einem relativen rCBF-Anstieg während der Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms. Bzgl. des rCBF-Anstieg im rechte Gyrus frontalis superior kontralateral zur Seite der TMS besteht eine interessante Analogie zur der Arbeit von Koch et al. (2006): Der interhemisphärische, hemmende Effekt der TMS des linken PMd auf das rechte  $M1_{\text{Hand}}$  wurde durch den konditionierenden S1-Reiz komplett aufgehoben (Abb. 22), wenn die Doppelreize mit einem ISI von 1 ms bzw. 5 ms und einer S1-Reizintensität von 70 oder 100 % der RS appliziert wurden (Koch et al., 2006). Daher ist es denkbar, dass die relative Zunahme des rCBF im rechten Gyrus frontalis superior kontralateral zur Stimulation dadurch zustande kam, dass der konditionierende Stimulus eine Inhibition transkollateraler inhibitorischer Projektionen vom stimulierten PMd zum kontralateralen Gyrus frontalis superior bewirkte.

Die Modulation der neuronalen Aktivität im vorderen ipsilateralen Putamen passt gut zu den kortiko-striatalen Projektionen vom rostralen PMd zum Striatum, wie sie z. B. die Arbeit von Lehericy et al. (2004) zeigte. Ihm gelang es mittels einer *Diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT-MRI)*-Studie die anatomischen Projektionen die die supplementär motorischen Repräsentationsfelder bzw. den Motorkortex des Menschen mit dem Striatum vernetzen als differenziert getrennte Neuronenschleifen darzustellen (Lehericy et al., 2004). Die Modulation des rCBF im anterioren Putamen passen ebenfalls gut zu  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET Untersuchungen, die zeigen konnten, dass eine fokale TMS zu einer somatotopisch spezifischen Zunahme der endogenen Dopaminfreisetzung im Striatum führen kann (Strafella et al., 2001; 2003).

In der **Zusammenschau belegen die** vorliegenden Ergebnisse, dass eine fokale TMS kombiniert mit bildgebenden Verfahren wie der in dieser Arbeit verwendeten *Online-TMS-H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET*-Studien ein wertvolles Hilfsmittel darstellt um genauere Einblicke in die Neurophysiologie sensomotorischer, kognitiver und emotionaler Hirnfunktionen des menschlichen Gehirns sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Personen zu erhalten. Die modulierenden Eigenschaften der TMS hängen nicht ausschließlich von den physikalischen Parametern wie Frequenz, Reizintensität ab, sondern der vorbestehende neuronalen Erregungs- und Funktionszustand des stimulierten Kortexareals eine weitere wesentliche Einflussgröße darstellt. Darüber hinaus sind regionsspezifische Unterschiede in der neuronalen Vernetzung und Zytoarchitektur zu berücksichtigen. Der klinische und wissenschaftliche Anwender der TMS sollte sich daher der Vielfalt und Komplexität der externen und internen Einflussfaktoren, welche die physiologischen Auswirkungen der TMS auf das Gehirn bestimmen, bewusst sein und beider Versuchsplanung Rechnung tragen. Ein besseres Verständnis der durch TMS hervorgerufenen zerebralen Aktivierungen ist somit grundlegend für einen optimierten Einsatz der TMS in der Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen.

### 5 Zusammenfassung der Arbeit

Anknüpfend an Vorarbeiten zur rTMS des PMd wendete die vorliegende Arbeit die  $H_2^{15}O$ -PET-Messung des rCBF an, um die akuten Auswirkungen einer niederfrequenten 0,75 Hz-rTMS über dem linken PMd auf die regionale zerebrale Aktivität in insgesamt 14 gesunden Probanden zu untersuchen. In einem ersten Experiment wurde eine 0,75 Hz ER-rTMS während der rCBF-Messung verabreicht und die Intensität der rTMS (80-120 % der RS) parametrisch moduliert. In einem zweiten Experiment applizierten wir eine repetitive Doppelreizstimulation nach dem Kujirai-Paradigma über dem linken PMd. Dabei hielten wir die Stimulusintensität konstant, variieren aber das ISI zwischen den zwei prämotorisch gegebenen Stimuli im Millisekundenbereich (ISI zwischen 2-10 ms).

Die PET-Untersuchungen wurden durch separat durchgeführte, elektrophysiologische Messungen ergänzt, welche das Erregbarkeitsprofil des linken  $M1_{Hand}$  erfassten. In der elektrophysiologischen Messung im TMS-Labor konnten wir mit einer 0,75 Hz ER-rTMS (80-120 % der RS), appliziert über dem linken  $M1_{Hand}$  im kontralateralen Handmuskel eine sigmoidale, graduelle Zunahme des abgeleiteten MEP mit steigender Stimulusintensität nachweisen. Demgegenüber induzierte die 0,75 Hz ER-rTMS über dem linken PMd in Experiment I eine weiträumigen rCBF-Abnahme in ausgedehnten links-frontalen Kortexbereichen und im linken Gyrus angularis, die bereits bei einer Stimulusintensität von 80 % der RS maximal war und bei weiterer Steigerung der Stimulusintensität nicht weiter zunahm. Im zweiten Experiment führte eine 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms zu einer relativen Zunahme des rCBF im Gyrus präzentralis, im linken Gyrus angularis und im linken anterioren cingulären Kortex im Vergleich zu einer 0,75 Hz ER-rTMS. Die 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms blockierte den in Experiment I beobachteten supprimierenden Effekt der 0,75 Hz ER-rTMS selektiv in diesen Regionen. In einem ergänzenden Experiment wurde die intrakortikale Doppelpulshemmung im linken  $M1_{Hand}$  mit der TMS untersucht. Hier zeigte sich ein typisches, vom ISI abhängendes Muster aus Doppelpulshemmung und -bahnung. Dieses Erregbarkeitsprofil im  $M1_{Hand}$  spiegelte sich in der rCBF-Modulation während der 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms nicht wider.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine parametrische Modulation der Stimulusintensität bzw. des ISI der rTMS während einer *Online*- $H_2^{15}O$ -PET eine probate, nichtinvasive Methode zur Untersuchung der regionalen neuronalen Aktivität direkt stimulierter und mit diesen in funktioneller Verbindung stehenden ipsi- und kontralateralen Hirnarealen, darstellt.



## 6 Literaturverzeichnis

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J. Clin. Neurophysiol.* 15 (1998) 288-304

Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, and Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 122 (1998) 79-84

Barbas H, Pandya DN. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 256 (1987) 211-228.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 11 (1985) 1106-1107

Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation in human brain. *Lancet* 7 (1986) 1325-1326

Bartenstein P, Asenbaum S, Catafau A, Halldin C, Pilowski L, Pupi A, Tatsch K. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain imaging using 18F-FDG. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 29 (2002) 43-48

Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Munchau A. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol.* 572 (2006) 857-868.

Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Genovesio A, Marconi B, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R: Eye-hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections. *Cereb Cortex* 11 (2001) 528-544.

Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *NeuroImage* 28 (2005) 22-29

Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, Haxthausen EU, Vincent DJ, George MS. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest. Radiol.* 33 (1998) 336-340

Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, Teneback C, Vincent DJ, George MS. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol. Psychiatry.* 45 (1999) 385-394

Borojerdi B, Phipps M, Kopylev L, Wharton CM, Cohen LG, Grafman J. Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 56 (2001) 526-528

Boussaoud D. Attention versus intention in the primate premotor cortex. *Neuroimage.* 14 (2001) 40-45.

Boussaoud D, Tanne-Gariepy J, Rouiller EM. Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Exp Brain Res.* 145 (2002) 91-103

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 68 (1997) 778-784

- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997) 2569-2574
- Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J. Neurophysiol.* 80 (1998) 2870-2881
- Cicinelli P, Travera R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 20 (1997) 535-542
- Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus T. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J. Neurophysiol.* 90 (2003) 1071-1083
- Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage.* 14 (2001) 1444-1453
- Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal TMS. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 94 (1995) 19-25
- Claus D, Brunhölzl C, Kerling FP, Henschel S. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 129 (1995) 30-34
- Counter SA, Borg E, Lofqvist L. Acoustic trauma in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 6 (1991) 173-184
- Cowan JM, Rothwell JC, Dick JP, Thomson PD, Day BL, Marsden CD. Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis. *Lancet* 11 (1984) 304-307
- Cracco, RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Interconnections between cortical areas revealed by transcranial magnetic stimulation. *Elektroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 50 (1999) 129-132
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp. Brain Res.* 114 (1997) 329-338.
- Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD, Fowler JS, Wolf AP. Striatal binding of the PET ligand 11C-raclopride is altered by drugs that modify synaptic dopamine levels. *Synapse* 13 (1993) 350-356
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000) 794-799
- D'Olhaberriague L, Espadaler Gamissans JM, Marrugat J, Valls A, Oliveras Ley C, Seoane JL. Transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in stroke. *J. Neurol. Sci.* 147 (1997) 73-80
- Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci.* 11 (1991) 667-689

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Endres CJ, Kolachana BS, Saunders RC, Su T, Weinberger D, Breier A. Kinetic modeling of [11C]raclopride: combined PET-microdialysis studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 17 (1997) 932-942.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.* 453 (1992) 525-546
- Fox PT, Narayana S, Tandon N, Fox SP, Sandoval H, Kochunov P, Capaday C, Lancaster JL. Intensity modulation of TMS-induced cortical excitation: Primary motor cortex. *Hum. Brain Mapp.* 13 (2005)
- George MS, Avery D, Nahas Z, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, Arana GW. rTMS studies of mood and emotion. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 51 (1999) 304-314
- George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21<sup>st</sup> century. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 8 (1996) 373-382
- Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57 (2001) 449-455
- Ghosh S, Porter R. Morphology of pyramidal neurones in monkey motor cortex and the synaptic actions of their intracortical axon collaterals. *J Physiol.* 400 (1988) 593-615
- Graf S, Porenta G. F-18 fluorodeoxyglucose for diagnosis of myocardial viability: applications in clinical practice. *Wien Med. Wochenschr.* 152 (2002) 289-92
- Grafman J, Wassermann E. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia.* 37 (1999) 159-167
- Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Piert M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63 (2005) 511-519
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Enomoto H, Shiio Y, Mochizuki H, Furubayashi T, Uesugi H, Iwata NK & Kanazawa I. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *J Physiol* 538 (2002) 253-261
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 6792 (2000) 147-50
- Heiss, WD, 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 (1984) 212-223
- Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeld-Lecuona C. TMS in therapy studies: Examination of the reliability of standard coil positioning by neuronavigation. *Biol. Psychiatry* 50 (2001) 58-61
- Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 22 (1987) 744-752
- Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J. Physiol.* 388 (1987) 397-419

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Huang YZ, Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Rothwell JC. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol.* 565 (2005) 945-950
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol.* 545 (2002) 153-167
- Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R, Katila T. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 8 (1997) 3537-3540
- Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res.* 131 (2000) 1-9
- Jahnke U, Claus D, Weis M, Plewe A, Brunholz C. Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *J. Neuro. Sci.* 111 (1992) 180-188
- Jahanshahi M, Dirnberger G. The left dorsolateral prefrontal cortex and random generation of responses: studies with transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia.* 37 (1999) 181-190
- Johansson-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99 (2002) 14518-14523
- Jones EG, Powell TP. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93 (1970) 793-820
- Karreman M, Moghaddam B. The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. *J. Neurochem.* 66 (1996) 589-598
- Kischka U, Fajfr R, Fellenberg T, Hess CW. Facilitation of motor evoked potentials from magnetic brain stimulation in man: A comparative study of different target muscles. *J. Clin. Neurophysiol.* 10 (1993) 505-512.
- Knoch D, Treyer V, Regard M, Muri RM, Buck A, Weber B. Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. *Neuroimage.* 31 (2006) 641-648
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 3 (2003) 145-56
- Koch G, Franca M, Mochizuki H, Marconi B, Caltagirone C, Rothwell JC. Interactions between pairs of transcranial magnetic stimuli over the human left dorsal premotor cortex differ from those seen in primary motor cortex. *J. Physiol.* published online Nov 23, 2006 (<http://jp.physoc.org/cgi/content/abstract/jphysiol.2006.123562v1>)
- Koch G, Franca M, Del Olmo MF, Cheeran B, Milton R, Alvarez Saucó M, Rothwell JC. Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci.* 28 (2006) 7452-7459.
- Koeppel RA, Hutchins GD, Rothley JM, Hichwa RD. Examination of assumptions for local cerebral blood flow studies in PET. *J. Nucl. Med.* 28 (1987) 1695-1703
- Kozel A, Nahas Z, de Bruix C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS. How coil-cortex distance relates to motor threshold and the antidepressant response to rTMS. *J. Neuropsychy. Clin. Neuroscience* 12 (2000) 376-384

- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC et al. Corticospinal inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* 471 (1993) 501-519
- Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20 (2000) 423-451
- Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Rizzo V, Rothwell JC, Frackowiak RS, Friston KJ. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.* 23 (2003) 5308-5318
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, and Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 133 (2000) 425-430
- Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R: Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex* 11 (2001) 513-527
- Marconi B, Giannetti S, Molinari M, and Caminiti R. Callosal projections of rostral (F7) and caudal (F2) dorsal premotor areas in macaque monkey. *Soc Neurosci Abstr* 28 (2002) 6
- Matelli M, Luppino G, Geyer S, Zilles K. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat. Embryol.* 202 (2000) 443-474
- Matelli M, Luppino G. Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 372 (1996) 59-87
- Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 20 (1997) 570-576
- Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuro. Sci.* 159 (1998) 82-87
- Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J. Physiol.* 561 (2004) 331-338
- Mochizuki H, Franca M, Huang YZ, Rothwell JC. The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 167 (2005) 414-421
- Morecraft RJ, Van Hoesen GW. Frontal granular cortex input to the cingulate (M3), supplementary (M2) and primary (M1) motor cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 337 (1993) 669-89
- Mottaghy FM, Krause BJ. Funktionelle Bildgebung mit der PET und SPECT: Methodik und Datenanalytik. In: Walter H. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Schattauer Verlag, Stuttgart 2004, 3-21
- Muakkassa KF, Strick PL. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res.* 177 (1979) 176-182.
- Münchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.* 22 (2002) 554-561

- Murase S, Grenhoff J, Chouvet G, Gonon FG, Svensson TH. Prefrontal cortex regulates burst firing and transmitter release in rat mesolimbic dopamine neurons studied in vivo. *Neurosci. Lett.* 157 (1993) 53-56
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intercortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J. Physiol.* 498 (1997) 817-823
- Oliviero A, Di Lazzaro V, Restuccia D, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp. Brain Res.* 119 (1998) 265-268
- Oliviero A, Di Lazzaro V, Rothwell JC, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P. Intracortical origin of the short latency facilitation produced by pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 129 (1999) 494-499
- Oliveri M, Caltagirone C, Filippi MM, Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P & Rossini PM. Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. *J Physiol* 529 (2000) 461-468.
- Ostertag H. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Phys. Biol.* 48 (1992) 77-83
- Peinemann A, Lehner C, Mentschel C, Münchau A, Conrad B, and Siebner HR. Subthreshold 5-Hz repetitive stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition. *Neurosci Lett* 296 (2000) 21-24
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Rev.* 20 (1995) 91-127
- Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann. Neurol.* 34 (1993) 33-37
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, and Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117 (1994) 847-858
- Pascual-Leone A, Wassermann EM, Grafman J, Hallett M. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp. Brain Res.* 107 (1996) 479-485
- 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) 1102-1107
- Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia.* 37 (1999) 219-224
- Paus T. Inferring causality in brain images: a perturbation approach. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360 (2005)1109-1114
- Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 228 (1984) 105-116.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with F-18 2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose: Validation of method. *Ann. Neurol.* 6 (1979) 371-388
- Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol.* 11 (2001) 663-672.
- Preston JB, Strick PL. Sorting of somatosensory afferent information in primate motor cortex. *Brain Res.* 156 (1978) 364-368
- Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Munchau A, Gerschlager W, Webb RM, Rothwell JC. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J. Physiol.* 554 (2004) 483-495
- Rizzo V, Gilio F, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol.* 551 (2003) 563-573
- Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 106 (1998) 283-296
- Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp. Brain Res.* 94 (1993) 489-498
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91 (1994) 79-92
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JP, Kachi T, Cowan JM, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 110 (1987) 1173-1190
- Rothwell JC. Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 51 (1999) 113-119
- Rowe JB, Siebner H, Filipovic SR, Cordivari C, Gerschlager W, Rothwell J, Frackowiak R. Aging is associated with contrasting changes in local and distant cortical connectivity in the human motor system. *Neuroimage.* 32 (2006) 747-760
- Roy C, Sherington C. On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol.* 11 (1980) 85-108.
- Schulte-Matter WJ, Müller T, Zierz S. Transcranial magnetic stimulation compared with upper motor neuron signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 170 (1999) 51-56.
- Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mils KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movement. A study using TMS. *Brain* 121 (1998) 785-799
- Schluter ND, Krams M, Rushworth MF, Passingham RE. Cerebral dominance for action in the human brain: the selection of actions. *Neuropsychologia.* 39 (2001) 105-113
- Seyal M, Masuoka LK, Browne JK. Suppression of cutaneous perception by magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85 (1992) 397-401.

- Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 54 (2000) 956-963
- Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9 (1998) 943-948
- Siebner HR, Peller M, Takano B, Conrad B. New insights into brain function by combination of transcranial magnetic stimulation and functional brain mapping. *Nervenarzt*. 72 (2001) 320-326.
- Siebner HR, Takano B, Peinemann A, Schwaiger M, Conrad B, Drzezga A.. Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex. *Neuroimage*. 14 (2001) 883-890.
- Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res.* 148 (2003) 1-16
- Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton JR, Benson BE, Post RM, Wassermann EM. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: I. (a) Effects of primary motor cortex II. (b) Effects of prefrontal cortex rTMS. *Biol. Psychiatry*. 54 (2003) 826-832
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 123 (2000) 572-584.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.* 21 (2001) 157
- Strafella AP, Paus T. Cerebral blood-flow changes induced by paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J. Neurophysiol.* 85 (2001) 2624-2629
- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126 (2003) 2609-2615
- Takano B, Drzezga A, Peller M, Sax I, Schwaiger M, Lee L, Siebner HR. Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 23 (2004) 849-859
- Tamraz JC, Outin-Tamraz C, Saban R. MR imaging anatomy of the optic pathways. *Radiol Clin North Am.* 37 (1999) 1-36
- Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* 101 (1996) 263-272
- Touge T, Gerschlagel W, Brown P, and Rothwell JC. Are the aftereffects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 2138–2145
- Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* 85 (1992) 355-364



Walsh V, Corthout E, Uttl B, , Hallett M, Cowey A. Plasticity revealed by transcranial magnetic stimulation of early visual cortex. *Neuroreport*. 7 (2000) 1565-1569

Walsh V, Cowey A, Stewart L, Ellison A. The role of transcranial magnetic stimulation (TMS) in studies of vision, attention and cognition. *Acta Psychol (Amst)*. 107 (2001) 275-291.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation Report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of rTMS. *Elektorencephalograph*. 108 (1998) 1-16

Wassermann EM, Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol*. 511 (1998) 181-190

Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C, Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with TMS stimulation and PET . *NeuroImage* 3 (1996) 1-9

Weiller C. Funktionelle Bildgebung in der Neurologie. *Dtsch. Ärztl.* 96 (1999) 1411-1416

Weiller C, Rijntjes M. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol*. 66 (2002) 109-122

Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, Classen J. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 89 (2003) 2339-2345

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp. Brain Res*. 109 (1996) 127-135

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J. Physiol*. 496 (1996) 873-881

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A TMS study. *Neurology* 40 (1996) 367-378

Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired pulse TMS study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 109 (1998) 321-330

## 7 Abbildungs-, Tabellen- und Abkürzungsverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: TMS-Experimente durch Silvanus Thompson um 1910 und Anthony Barker im Jahr 1985 (Seite 3)
- Abbildung 2: Transsynaptische kortikospinale Fortleitung einer durch die TMS induzierten Erregung kortikaler Neurone im motorischen Kortex bis zur MEP-Ableitung am Zielmuskel (Seite 4)
- Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung einer sigmoidal verlaufenden Stimulus-Antwort-Kurve (Seite 5)
- Abbildung 4: Darstellung der intrakortikale Inhibition und Faszilitierung untersucht mit dem Doppelreiz- Paradigma nach Kujirai (1993) (Seite 7)
- Abbildung 5: ISI-Antwort-Kurve für die fazilitatorischen I-Wellen-Interaktion (Seite 8)
- Abbildung 6: Schematische Darstellung des Prinzips der PET (Seite 11)
- Abbildung 7: Schema welches die tomographische Erfassung der aus dem Positronenzerfall freigesetzten Photonenstrahlung zeigt (Seite 13)
- Abbildung 8: Schematische Darstellung des menschlichen Kortex mit farblicher Unterscheidung bestimmter Kortexareale und graphische Darstellung der Konnektivitäten des PMd und des M1<sub>Hand</sub> (Seite 22)
- Abbildung 9: Schematische Darstellung des experimentellen Designs sowie des Untersuchungsablaufes der PET Messung im Experiment I (Seite 30)
- Abbildung 10: Schematische Darstellung des verwendeten Doppelreizparadigma nach Kujirai (Seite 31)
- Abbildung 11: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes der Doppelreiz-rTMS-PET Untersuchung in Experiment II (Seite 32)
- Abbildung 12: Photo der Elektrodenposition auf der Hand zur Ableitung der MEP (Seite 33)
- Abbildung 13: Darstellung der Positionierung / Haltung der Stimulatorspule über dem linken PMd im PET-Scanner (Seite 34)
- Abbildung 14: Photo des in dieser Arbeit verwendete MAG-PRO-Stimulator mit Achterspule und Twin-Option (Seite 35)
- Abbildung 15: Flussdiagramm der Verarbeitungsschritte der PET-Daten (Seite 37)
- Abbildung 16: Darstellung des dreidimensionalen Gittersystems des Talairach-Atlas (Seite 38)
- Abbildung 17: Darstellung der abgeleiteten Stimulus-Antwort-Kurven über M1<sub>Hand</sub> (Seite 40)
- Abbildung 18: Darstellung der Doppelreizerregbarkeit über M1<sub>Hand</sub> bei Verwendung des Kujirai-Protokolls (Seite 41)

Abbildung 19: Darstellung der Regionen in der Oberflächenprojektion die eine Abnahme des rCBF während der 0,75 Hz rTMS zeigten. Für die markierten Kortexregionen sind die relativen Änderungen des rCBF während der sechs unterschiedlichen Versuchsbedingungen als Säulendiagramme dargestellt (Seite 43)

Abbildung 20: Darstellung einer Oberflächenabbildung in der die Ergebnisse aus Expt. I und II überlagert dargestellt sind. Die relativen rCBF-Veränderungen in den Voxeln, welche eine maximale Aktivierung oder Deaktivierung des rCBF unter 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS zeigten, sind in den Diagrammen A-D dargestellt (Seite 46)

Abbildung 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus Expt. I und II (Seite 49)

Abbildung 22: Zeigt graphisch veranschaulicht einige Stimulationsprotokolle aus der diskutierten Arbeit von Koch (2006) (Seite 58)

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden (Seite 29)

Tabelle 2: Regionen, die eine relative Abnahme des normalisierten rCBF unter effektiver rTMS zeigten (Seite 42)

Tabelle 3: Darstellung der Regionen die eine relative Zunahme des rCBF unter 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms im Vergleich zu einer 0,75 Hz ER-rTMS zeigten (Seite 44)

Tabelle 4: Regionen die im Vergleich zur 0,75 Hz ER-rTMS eine Abnahme des rCBF während einer 0,75 Hz Doppelreiz-rTMS mit einem ISI von 4 ms zeigten (Seite 45)

### Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

ANCOVA	Analysis of covariance
AS	Aktive Schwelle
BOLD	Blood oxygen level dependent
CT	Computertomographie
dIPFC	Linker dorsolateraler präfrontaler Kortex
ER	Einzelreiz
EEG	Elektroenzephalogramm
FDG	2-Flurdesoxyglukose
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Herz
IHI	Interhemisphärische Inhibierung
IHF	Interhemisphärische Fazilitierung
ISI	Interstimulusintervall
KeV	Kiloelektronenvolt
KR (S1)	Konditionierender Reiz
LTD	Long term depression
LTP	Long term potentiation
LICI	Long intracortical inhibition
mPFC	Medialer präfrontalen Kortex
MEP	Magnetisch evoziertes Potential
MeV	Megaelektronenvolt
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
MI <sub>Hand</sub>	Primärer motorischer Kortex der Hand
MS	Multiple Sklerose

## ABBILDUNGS-, TABELLEN- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

PAS	Paaring-assozierte Stimulation
PMd	Dorsaler prämotorischer Kortex
PMv	Ventraler prämotorischer Kortex
PP	Paired pulse
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss
RS	Ruheschwelle
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
rCMRglc	Regionale zerebrale Metabolisierungsrate von Glucose
S1 (KR)	Konditionierender Reiz
S2 (TR)	Testreiz
SICF	Short latency intracortical fascilitation
SICI	Short latency intracortical inhibition
SM1 <sub>Hand</sub>	Primär sensorischer Kortex der Hand
SPM	Statistical Parametric Mapping
StSV	Strahlenschutzverordnung
StSG	Strahlenschutzgesetz
T	Tesla
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR (S2)	Testreiz
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZML	Zentralmotorische Leitungszeit

## 8 Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist das Ergebnis einer mehrjährigen Forschungsarbeit an der neurologischen und nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München.

Meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Hartwig Siebner danke für seine Anregungen und kritischen Hinweise zum Inhalt und zur methodischen Herangehensweise, die mich inspierten und ermutigten!

In besonderer Weise hat mich Dr. med. Martin Peller unterstützt, der mir jederzeit mit Rat und Tat während der Messungen und Auswertung der Ergebnisse zur Seite stand!

Vielen Dank auch meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Alexander Drzezga für die freundliche Begleitung durch die letzten Züge dieser Dissertation!

Eine große Hilfe bei den Messungen waren für mich die RT-Angestellten aus dem PET-Labor der nuklearmedizinische Klinik der TUM, Frau C. Kruschke und Frau B. Dzewas.

Ohne die tatkräftige und geduldige Unterstützung zahlreicher Personen aus meinem privaten Umfeld wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen, bei Ihnen möchte ich mich herzlich bedanken: Heather Böhringer, Johannes und Renate Böhringer, Judith und Philipp Katzmann, Sarah Böhringer, Matthias Dürkop, Matthias Neusser...