

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIK
UND PSYCHOTHERAPIE
PROFESSOR DR. R. RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Das Go/NoGo-Paradigma: Gehirnaktivität und kortikale Exzitabilität –
eine kombinierte TMS- und fMRT-Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Oliver Dominik Halbritter

2011

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIK
UND PSYCHOTHERAPIE
PROFESSOR DR. R. RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Das Go/NoGo-Paradigma: Gehirnaktivität und kortikale Exzitabilität –
eine kombinierte TMS- und fMRT-Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Oliver Dominik Halbritter

2011

<u>Dekan:</u>	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
<u>1. Berichterstatter:</u>	Prof. Dr. Göran Hajak
<u>2. Berichterstatter:</u>	Prof. Dr. Wilhelm Schulte-Mattler
<u>Tag der mündlichen Prüfung:</u>	17.02.1012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Störungen der kortikalen Exzitabilität und assoziierte Krankheitsbilder	1
1.2 Fragestellung	3
1.3 Methoden zur Darstellung intrakortikaler Inhibitionsmechanismen	6
1.3.1 Transkranielle Magnetstimulation	6
1.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	12
2. Material und Methoden	16
2.1 Probandenauswahl	16
2.2 Go/NoGo-Paradigma	16
2.3 Untersuchungsablauf	19
2.4 TMS	19
2.4.1 Technische Gerätschaften	19
2.4.2 Vorbereitung der Probanden	19
2.4.3 Spulenpositionierung	20
2.4.4 Messungen in Ruhe (vor Beginn des Paradigmas)	20
2.4.5 Messungen während Ablauf des Paradigmas	21
2.4.6 Statistische Auswertung	22
2.5 fMRT	23
2.5.1 Technische Gerätschaften	23
2.5.2 Vorbereitung der Probanden	24
2.5.3 Untersuchungssequenzen- und Parameter	24
2.5.4 Vorverarbeitung der bildgebenden Daten	25
2.5.5 Statistische Auswertung	27
2.5.6 Verhaltensanalyse der Paradigma-Daten aus dem fMRT-Experiment	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Ergebnisse der TMS-Sitzungen	29
3.1.1 Test-Retest-Reliabilität der TMS-Parameter	29
3.1.2 Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition	30
3.1.3 Einfluss der Go-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition	31

3.1.4	Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Amplitudenhöhe unkonditionierter Test-MEPs.....	31
3.1.5	Einfluss der Go-Bedingung auf die Amplitudenhöhe unkonditionierter Test-MEPs.....	32
3.2	Verhaltensanalyse des Go/NoGo-Paradigmas während der fMRT-Scans an beiden Untersuchungstagen.....	32
3.2.1	Vergleich der durchschnittlichen Probandenleistungen.....	32
3.2.2	Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten.....	34
3.3	Ergebnisse der funktionellen Kernspintomographie.....	35
3.3.1	Go > Baseline in Session 1.....	35
3.3.2	Go > Baseline in Session 2.....	37
3.3.3	NoGo > Baseline in Session 1.....	39
3.3.4	NoGo > Baseline in Session 2.....	42
3.3.5	Vergleich der beiden Sitzungen, Kontrast S1 > S2.....	43
3.3.6	Differentielle Kontraste für beide Einzelsitzungen.....	46
4.	Diskussion.....	51
4.1	TMS.....	51
4.1.1	Test-Retest-Reliabilität der TMS-Parameter.....	51
4.1.2	Einfluss der Go- und NoGo-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition sowie die Amplitudenhöhe von Test-MEPs....	52
4.2	Verhaltensanalyse des Paradigmas.....	53
4.3	fMRT.....	54
4.3.1	Baseline-Kontraste der Go- und NoGo-Bedingungen in beiden Sessions.....	54
4.3.2	Bedingungsunabhängiger Vergleich der Einzelsitzungen.....	57
4.3.3	Differentielle Kontraste aus den einzelnen Sitzungen und methodenübergreifende Diskussion des Effektes der NoGo-Bedingung auf die kortikale Exzitabilität.....	58
5.	Zusammenfassung.....	61
6.	Literaturverzeichnis.....	64
7.	Danksagung.....	72
8.	Lebenslauf.....	73

1. Einleitung

1.1 Störungen der neuronalen Exzitabilität und assoziierte Krankheitsbilder

Erregung (Fazilitierung) und Hemmung (Inhibition) von Neuronen sind grundlegende zerebrale Funktionen. Sie entscheiden über den Grad der Aktivierbarkeit (= Exzitabilität) der einzelnen Nervenzellen, also im Grunde darüber, ob und wie stark ein Neuron in der Lage ist, ein ankommendes Aktionspotential aufzunehmen und gegebenenfalls an seine vernetzten Neurone weiterzuleiten. Ein ausgewogenes und auch an die jeweiligen Anforderungen angepasstes Verhältnis zwischen Exzitation und Inhibition ist für die Integrität aller Gehirnfunktionen wie z.B. Aufmerksamkeit und Lernvermögen, logisches und abstraktes Denken, Motorik, Bestimmung von Verhalten und Charakter, Kreislauf- und Atemsteuerung oder auch die Erfassung und Verarbeitung von Sinneseindrücken aller Qualitäten entscheidend.

Als eindrückliches Beispiel sei der **Thalamus** genannt, welcher, als „Tor zum Bewusstsein“, unter anderem wohl eine Filterfunktion innehat. Man vermutet sogar eine selektive Auslese der Sinnesinformationen, die vom Thalamus zum Großhirn gelangen, um eine Reizüberflutung des Kortex zu vermeiden und auf diese Weise eine bewusste Wahrnehmung von aktuell wichtigen Reizen zu ermöglichen. Ankommende Impulse werden hier, ohne uns überhaupt bewusst zu werden, bereits integratorisch verarbeitet und zum großen Teil auch ihre Weiterleitung zum Kortex blockiert. Hier wird vor allem die Bedeutung der neuronalen Inhibition ersichtlich.

Es gibt zunehmend Hinweise, dass einige Krankheitsbilder mit Veränderungen der Exzitabilität bestimmter Hirnareale einhergehen. Tamm et al. (2004) zeigten eine besondere Bedeutung frontotemporaler Hirnregionen für die Pathogenese der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung auf. Pena-Garijo et al. (2010) wiesen bei Patienten, die an Zwangsstörungen leiden, Veränderungen der kortikalen Exzitabilität im Thalamus, Gyrus cinguli, in den Basalganglien und im orbitofrontalen Kortex nach. Generell scheinen dabei jeweils vor allem inhibitorische Mechanismen von diesen Alterationen betroffen zu sein.

Mittels transkranieller Magnetstimulation (siehe unten) konnte man bereits seit längerem insbesondere den Motorkortex gut auf intrakortikale Inhibitions- und Fazilitierungsmechanismen hin untersuchen. Als Beispiel sei zunächst das **Tourette-Syndrom** genannt. Bei Patienten, die an dieser extrapyramidalen Erkrankung leiden, konnte mittels TMS eine verringerte intrakortikale Inhibition im Bereich des Motorkortex aufgezeigt werden (Ziemann et al. 1997). Im Folgenden konnte auch eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß dieser erhöhten Exzitabilität und der Stärke des Auftretens von Krankheitssymptomen wie Tic-Störungen und Hyperaktivität gefunden werden (z.B. Gilbert et al. 2004).

Auch bei anderen Krankheiten, die mit unkontrollierter Motorik einhergehen, konnten verminderte Inhibitionsmechanismen aufgezeigt werden, so bei **Tic-Störungen**, der **Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung ADHD** und bei komorbiden Patienten, die Symptome beider Krankheiten zeigen (Moll et al. 2001). Bei Patienten mit einer **unipolaren Depression** konnten mittels TMS gestörte Inhibitionsmechanismen auf kortikaler Ebene gefunden werden (Bajbouj et al. 2006). Bei Patienten mit **epileptischem Anfallsleiden** (Greenberg et al. 2000), **Restless-Legs-Syndrom** (Tergau et al. 1999), **Stiff-Person-Syndrom** (Sandbrink et al. 2000) und **Parkinson-Syndrom** (Kleine et al. 2001) wird ebenfalls eine erhöhte Exzitabilität in unterschiedlichen Gehirnnarealen postuliert.

All diesen Krankheitsbildern scheint eine Störung der neuronalen Exzitabilität gemein, jedoch wohl nicht in vergleichbarem Ausmaß und nicht in identischer anatomischer Lokalisation. Bei Tic-Störungen zum Beispiel wird dieses Ungleichgewicht zwischen Fazilitierung und Inhibition im Bereich der Basalganglien, bei Patienten mit ADHD kortikal im Bereich frontaler Hirnareale vermutet (Moll et al. 2001).

1.2 Fragestellung

Bestimmte Krankheitsbilder scheinen also mit charakteristischen Veränderungen der neuronalen Exzitabilität hinsichtlich Ausmaß und Lokalisation vergesellschaftet zu sein.

Insbesondere dem ADHD-Syndrom darf dabei in Bezug auf unsere Arbeit besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Charakterisiert durch die Symptome Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität und affektive Labilität, sind davon etwa 5 % aller Kinder betroffen, bei über der Hälfte persistiert dabei die Störung ganz oder teilweise ins Erwachsenenalter (Knölker 2007). Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, die bisher nicht völlig objektiv gestellt werden kann. ADHD wird nach der aktuellen Literatur durch etwa 50 verschiedene Gene codiert, dennoch liegt eine hohe genetische Disposition für das Auftreten der Krankheit vor. Als pathophysiologische Ursachen werden neben Veränderungen der Noradrenalin- und Dopamintransporter- und Rezeptorgene insbesondere eine Hypoaktivität des frontolimbischen Systems diskutiert. Mehrere Studien (z.B. Moll et al. 2001) liefern auch beim ADHD-Syndrom Hinweise auf verminderte kortikale Inhibitionsmechanismen.

Wäre es möglich, dieses Ungleichgewicht in der Erregbarkeit von Neuronengruppen exakt zu quantifizieren und lokalisieren, könnten damit Krankheiten einfacher und schneller diagnostiziert, untereinander besser differenziert und eventuell auch objektive Befunde über die Krankheitsintensität getroffen werden.

Mit der Absicht, den relativen Energiebedarf von Fazilitierung und Inhibition auf neuronaler Ebene abschätzen zu können, haben Waldvogel et al. 2000 in ihrem Studienaufbau ein sog. **Go/NoGo-Paradigma** verwendet. Bei diesem experimentellen Protokoll wurden die Versuchspersonen instruiert, einen Computerbildschirm zu fixieren und möglichst schnell einen bestimmten Knopf zu drücken, sobald eine Go-Bedingung erschien bzw. diesen Knopf dann nicht zu drücken, sobald eine NoGo-Bedingung zu sehen war. Dieses Paradigma zeigte sich wie auch in einer Vorgängerarbeit (Leocani et al. 2000) als gut geeignet, vor allem Inhibitionsmechanismen im Bereich des primären motorischen Kortex während der

NoGo-Bedingung aufzuzeigen. Hierfür kamen bei Waldvogel et al. zwei verschiedene Methoden zum Einsatz: die transkranielle Magnetstimulation TMS und die funktionelle Kernspintomographie (fMRT).

Waldvogel et al. vermuten hierbei, dass neuronale Inhibition im Vergleich zur Exzitation einen deutlich geringeren Energiebedarf hat und sich deshalb nur in der TMS (oder auch der Positronen-Emissions-Tomographie PET) bestimmen lässt, nicht aber in der funktionellen Kernspintomographie. Aus diesem Grund haben sie beide Methoden kombiniert. Ihre Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass gerade eine Kombination der beiden Methoden TMS und fMRT sinnvoll für die Beschreibung von neuronaler Inhibition und Fazilitierung ist. Allerdings wurden beide Methoden bisher kaum hinsichtlich ihrer Test-Retest-Stabilität unter Bearbeitung von Go/NoGo-Paradigmen untersucht.

Garavan et al. (2006) kombinierten die Daten von insgesamt fünf fMRT-Studien zur kortikalen Inhibition und stellten dabei fest, dass ein großes Netzwerk aus betont rechtshemisphärisch lokalisierten präfrontalen, parietalen und subkortikalen Gehirnnarealen für die erfolgreiche Unterdrückung einer Antwort (Inhibition) bei NoGo-Bedingungen verantwortlich ist. Hampshire et al. (2010) fanden eine besondere Bedeutung des rechten inferioren frontalen Gyri für die kognitive Entscheidungsfindung zur Ausführung oder Unterdrückung einer Handlung. Auch Casey et al. (1997) stellten fest, dass rechtshemisphärische frontostriatale Gehirnnareale für die erfolgreiche Bearbeitung einer NoGo-Bedingung verantwortlich sind. Bei an ADHD leidenden Kindern mit relativ vielen falsch bearbeiteten NoGo-Bedingungen fanden sie eine signifikant beeinträchtigte metabolische Aktivität in diesen frontostriatalen Gehirnnarealen.

Durch unsere Arbeit erhoffen wir uns Antworten auf folgende Fragen:

1. Wie hoch ist die Test-Reliabilität der TMS- und fMRT-Methodik in Bezug auf Bearbeitung des gewöhnlichen Go-NoGo-Paradigmas?
2. Lassen sich während der willkürlichen Unterdrückung einer Bewegung (im Rahmen einer NoGo-Bedingung) und während einer willkürlich zugelassenen Bewegung (im Rahmen einer Go-Bedingung) Veränderungen in der Intensität der intrakortikalen Inhibition im Vergleich zur Ruhebedingung (vor und während des Paradigmas) mithilfe der TMS messen?
3. Lässt sich mithilfe der NoGo-Bedingung in der fMRT eine hinsichtlich der kortikalen Inhibition spezifische metabolische Aktivität in jenen Hirnregionen nachweisen, welchen hierfür eine besondere Rolle zugeschrieben wird?

1.3 Methoden zur Darstellung intrakortikaler Inhibitionsmechanismen

1.3.1 Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation (kurz **TMS**) ist eine biophysikalische Untersuchungsmethode und gilt als sehr nebenwirkungsarm. Entwickelt von Barker et al. 1985 stellt sie noch bis heute einen wesentlichen methodischen Fortschritt in der nichtinvasiven Hirnforschung dar. Sie ist nicht invasiv und, im Gegensatz zu einer direkten, transkraniellen elektrischen Stimulation des Kortex, schmerzfrei. Nicht zuletzt deshalb wird die TMS inzwischen routinemäßig zur Messung der Leitfähigkeit motorischer Bahnen mittels Stimulation des motorischen Kortex bzw. peripherer Nervenstrukturen eingesetzt (Walter, 2005).

Neurophysiologisch beruht ihre Wirkungsweise auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Durch eine aus Kupferwindungen bestehende Spule, die tangential an den Kopf des Probanden gehalten wird, fließt ein Strom mit einer Stärke von mehreren Kiloampère und einer Spannung von bis zu 1000 Volt für etwa 0,1-0,6 Millisekunden. Hierfür werden neben der Spule eine Kapazität zur Speicherung des Stroms und ein so genannter Thyristor (Hochleistungsschalter), welcher bei Auslösung des Stimulus den Strom abgibt, benötigt (Walter 2005).

Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau eines gewöhnlichen TMS-Schaltkreises.

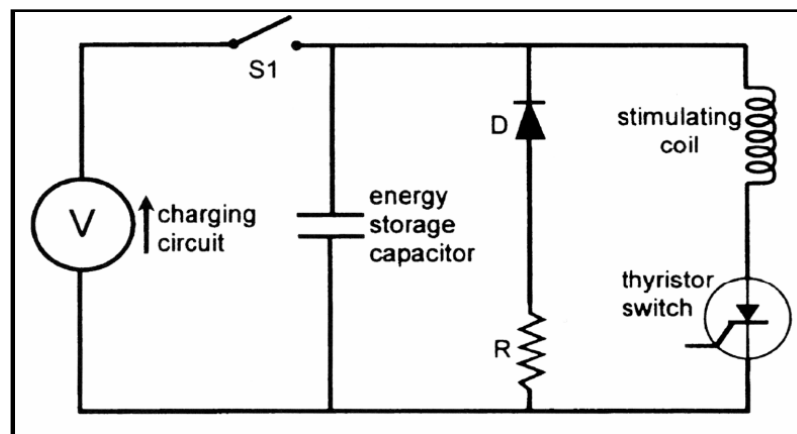


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines TMS-Schaltkreises (Walsh & Pascual-Leone, 2003)

Durch den generierten gepulsten Stromfluss entsteht ein starkes elektromagnetisches Feld mit einer Feldstärke von ca. 2 Tesla, welches gemäß dem Faraday-Gesetz in einem elektrischen Leiter wiederum einen Stromfluss induzieren kann. Nervenzellen mit ihren Axonen und Dendriten sind im Prinzip elektrische Leiter. Auf diese Weise kann eine Depolarisation der mit dem elektromagnetischen Feld erreichbaren neuronalen Zellen erreicht werden, wobei bei der TMS im Gegensatz zu einer transkraniellen elektrischen Stimulation die Erregung der Projektionsneurone indirekt, transsynaptisch über eine Erregung intrakortikaler Interneurone und kortikothalamischer Projektionen erfolgt. Diese Erregung breitet sich dann vom Ort der Entstehung sowohl orthodrom als auch antidrom aus.

Dabei ist wichtig, dass diese Wirkung auf den unmittelbar stimulierten Kortex beschränkt bleibt, weil die Feldstärke eines Magnetfeldes mit zunehmender Entfernung mit der Kubikwurzel $\sqrt[3]{}$ überproportional stark abnimmt. So bleibt die Eindringtiefe auf ca. 1-3 cm begrenzt, und subkortikale Strukturen können aber indirekt, d.h. transneuronal beeinflusst werden.

Reizt man auf diese Weise aber gezielt Bereiche des motorischen Kortex, so kann, bei geeigneter Intensität, bereits makroskopisch eine Reaktion in Form einer Muskelkontraktion im zugehörigen kontralateralen somatotopen Areal (z.B. in den kleinen Hand- und Fingermuskeln) beobachtet werden. Eine Objektivierung und Quantifizierung dieser Muskelkontraktionen gelingt durch eine Ableitung dieser sogenannten **motorisch evozierten Potenziale (MEP)** mittels eines Oberflächen-EMG. Dessen Elektroden werden an Kennmuskeln wie etwa dem M. abductor digiti minimi angelegt und auf diese Weise die Summenaktionspotentiale dieses Muskels abgeleitet. **Abbildung 2** zeigt schematisch den typischen Versuchsaufbau eines TMS-Experiments mit Impulsapplikation am Patienten und hiermit gekoppelter EMG-Ableitung.

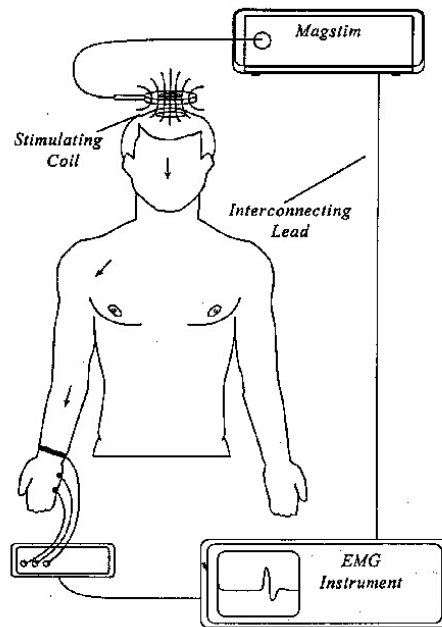


Abbildung 2: Schematische Darstellung der TMS-Stimulation und der EMG-Ableitung

Messparameter zur Quantifizierung der kortikalen Exzitabilität

Als eine allgemeine und in allen TMS-Modi verwendete Kenngröße gilt der Begriff der **motorischen (Ruhe-)Schwelle** (resting threshold, RT). Darunter versteht man die minimale Intensität (in Prozent der Maximalleistung des Stimulationsgerätes), die notwendig ist, um bei mindestens fünf von zehn Stimulationen ein MEP mit einer Amplitude größer $50 \mu\text{V}$ im Zielmuskel zu erzeugen (Rossini et al. 1994). Die motorische Schwelle ist ein Maß für die axonale, membrangebundene Erregbarkeit der den kortikospinalen Fasern vorgeschalteten kortikalen und thalamokortikalen Bahnen (Ziemann et al. 1996). Ausgehend von einer überschwelligen Stimulationsleistung wird hierbei in 1%-Schritten die Intensität vermindert, solange bis noch in etwa fünf von zehn Stimuli eine MEP-Antwort größer $50 \mu\text{V}$ zu sehen ist. Die interindividuelle Variabilität der motorischen Ruheschwelle ist bei Gesunden hoch, die intraindividuelle Reproduzierbarkeit jedoch sehr gut, und die interhemisphärische Asymmetrie meistens gering (Ziemann et al. 2001, Cicinelli et al. 1997, Mills et al. 1997).

Die **kontralaterale Silent Period** (SP, CSP) bezeichnet eine durch TMS des Motorkortex induzierte Unterbrechung willkürmotorischer Aktivität in einem kontralateral zur Stimulation gelegenen Muskel, sichtbar als Signalstille oder verminderte EMG-Aktivität (Ziemann et al. 2001). Die Dauer wird hierbei vom TMS-Artefakt bis zur Wiederkehr einer kontinuierlichen EMG-Aktivität gemessen, nimmt linear mit der Reizstärke zu und erreicht bei hoher Reizstärke in den intrinsischen Handmuskeln eine Dauer von 200-300 ms (Cantello et al. 1992). Die genaue Physiologie der CSP ist noch unklar, es gibt jedoch Hinweise, dass sie die Funktion GABAerger und dopaminerger kortikaler Inhibitionsmechanismen widerspiegelt (Hallett, 1995; Ziemann, 1999). Die interindividuelle Variabilität ist sehr hoch und daher ist die Vergleichbarkeit der kontralateralen CSP nur in Gruppen sinnvoll. Eine verkürzte CSP ist mit Defiziten kortikaler inhibitorischer Mechanismen in Verbindung zu bringen. Neben der kontralateralen, kann auch die ipsilaterale CSP gemessen werden. Diese beträgt ca. 25 ms und zeigt weniger große Schwankungen (Ziemann, 1999).

Mit der Doppelreiz-Anwendung der TMS (**paired pulse, dTMS**) können weitere Aspekte der intrakortikalen Erregbarkeit untersucht werden: dabei werden in kurzem zeitlichem Abstand (im Millisekundenbereich) zwei Impulse über dem Motorkortex abgegeben. Der erste Impuls, **konditionierender Reiz** genannt, liegt noch unter der motorischen Schwelle, was bedeutet, dass er allein noch keine Antwort im Sinne eines kompletten EMG-Potenzials auslöst. Wohl aber beeinflusst er die Amplitude des zweiten Impulses, **Testpuls** genannt, dessen Intensität oberhalb der Motorschwelle liegt. Für die Auswertung wird die Motorantwort dieses Testpulses mit der Motorantwort eines Einzelpulses (ohne konditionierenden Reiz) derselben Intensität verglichen. Dabei sind die Motoramplituden des Testpulses verglichen mit den Motoramplituden eines Einzelstimulus in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand (interstimulus interval **ISI**) zum Konditionierungspuls verändert.

Bei kurzem zeitlichem Abstand (ISI-Werte von 1-5 ms) ist die Motorantwort auf den Testpuls geringer als auf einen Einzelstimulus der gleichen Intensität, sie ist also vom Konditionierungspuls **inhibiert**. Bei einem längeren ISI von 7-20 ms hingegen ist die EMG-Amplitude des Testpulses höher als die des Einzelstimulus, sie ist **fazilitiert**. (Maeda et al. 2003, Ziemann et al. 2001). **Abbildung 3** zeigt schematisch typische

EMG-Ableitungen bei Single- und Doppelpulsableitungen, letztere abhängig vom interstimulus interval **ISI** inhibiert oder fazilitiert.



Testreiz/ Singlepuls



Inhibition bei Doppelpuls mit ISI = 1.5 – 5 ms

Konditionierter Reiz < Testreiz → intrakortikale Inhibition



Fazilitation bei Doppelpuls mit ISI = 6 – 20 ms

Konditionierter Reiz > Testreiz → intrakortikale Fazilitation

Abbildung 3: Singlepuls, Inhibition und Fazilitation der motorischen Antwort im EMG

Zur quantitativen Bestimmung von Inhibition und Fazilitation berechnet man den Quotient aus Amplitudenhöhe des konditionierten Testreizes und Amplitudenhöhe des unkonditionierten Einzelreizes. Je nachdem, ob man die Inhibition oder Fazilitierung misst (abhängig vom gewählten ISI-Wert), nimmt dieser Quotient in der Regel Werte kleiner 1 (bei Inhibition) oder größer 1 (bei Fazilitierung) an.

Aufgrund der hohen trial-to-trial Variabilität sollten hierbei mindestens 8 bis 10 Durchgänge pro ISI-Wert durchgeführt werden, um exakte Aussagen über inhibitorische und fazilitatorische Prozesse treffen zu können (Ziemann et al. 2000). Zudem gibt es auch Personen, die keine Inhibition oder Fazilitation zeigen (Wassermann et al. 2002).

Es wird angenommen, dass die intrakortikale Inhibition eine Aktivierung inhibitorischer Interneuronenkreisläufe widerspiegelt, welche Projektionen zu kortikospinalen Neurone im Motorkortex aufweisen (Kujirai et al, 1993). Problematisch bei der Messung der intrakortikalen Prozesse anhand der TMS ist, dass bereits minimale Kontraktionen des Zielmuskels zu signifikanten Veränderungen der Messwerte führen können (Ridding, Taylor & Rothwell, 1995).

Veränderungen der kortikalen Inhibition und Fazilitation fanden sich u.a. bei Probanden, die unter dem Einfluss neurotroper Substanzen wie etwa Antidepressiva standen (Ziemann et al. 1997), aber auch bei Patienten mit verschiedensten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zeigen sich charakteristische Veränderungen der kortikalen Exzitabilität. Über die Messung des intrakortikalen Erregungszustandes kann also die dTMS Aspekte dieser neuropsychiatrischen Krankheitsbilder erfassen.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Nach dem bisherigen Kenntnisstand und bei Einhaltung von bestimmten Sicherheitsrichtlinien stellt die Verwendung von Einfach- und Doppelpulsreizen kein erhöhtes Risiko für die Probanden dar. Kontraindikationen bestehen jedoch beim Vorliegen von Anfallleiden, Schädelhirntraumata, Läsionen des Hirngewebes und bei Herzschrittmachern oder anderen stark leitfähigen Implantaten. Bei der Stimulation mit Magnetimpulssalven (sogenannte repetitive TMS oder rTMS) ist insbesondere bei sehr hohen Stimationsparametern das Risiko für einen epileptischen Anfall erhöht, weshalb bei diesen Stimulationsprotokollen bestimmte Sicherheitsparameter einzuhalten sind. Hierunter wären eine generelle Beschränkung auf niedrige Stimulationsintensitäten und das Meiden der bisher nicht hinreichend untersuchten unter-schwel-ligen repetitiven Reizung zu nennen. Darüber hinaus ist auf ausreichende Ruheintervalle zwischen den einzelnen Stimulationsblöcken zu achten.

Eine physiologische und neurophysiologische Überwachung des Probanden ist in jedem Falle nötig. Außerdem sollte die rTMS nur von medizinisch geschulten Teams durchgeführt werden, welche die Behandlung epileptischer Anfälle beherrschen (Wassermann 1998). Dieses Verfahren findet jedoch keine Verwendung im vorliegenden Experiment. Dagegen konnten, bezogen auf alle TMS-Anwendungsformen, in mehreren Sicherheitsstudien keine anhaltenden motorischen oder kognitiven Störungen oder aber Hörstörungen nachgewiesen werden (Walter 2005). In geringem Ausmaß wird nach der TMS-Testung von Kopfschmerzen oder Missempfindungen berichtet, die etwa in 5 % der Fälle auftreten und meist nur von kurzer Dauer sind.

1.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (**fMRT**) handelt es sich um eine nur geringfügige Abwandlung der gewöhnlichen MRT, sie kommt ebenso ohne radioaktive Strahlung, Röntgenstrahlen oder die Verabreichung von Substanzen (wie z.B. Kontrastmittel) aus, weshalb man dieses Verfahren auch als nicht-invasiv bezeichnet. Bei der Untersuchung kommt es lediglich zu einer minimalen Erhitzung des Gewebes, bei Einhaltung bekannter Richt- und Grenzwerte sind keine schädigenden Wirkungen bekannt (Bernhardt & Vogel 1998).

Die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie beruhen auf der Erzeugung eines elektromagnetischen Impulses und der anschließenden Messung eines elektromagnetischen Echos aus dem Gewebe von Versuchspersonen. Dieser Impuls kann alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen, insbesondere das Wasserstoffatom (bestehend aus nur einem einzigen Proton) magnetisch erregen (Walter 2005). Protonen besitzen einen „Spin“, d.h. sie drehen sich wie Kreisel um ihre eigene Achse und induzieren auf diese Weise ein kleines Magnetfeld. Durch eine zufällige Ausrichtung aller einzelnen Protonen-Magnetfelder innerhalb eines Organismus heben sich die einzelnen Feldstärken gegenseitig auf und der Gesamtorganismus hat als solcher keine nennenswerten magnetischen Eigenschaften. Im starken statischen Magnetfeld eines Tomographen richten sich

jedoch alle Protonen-Magnetfelder gemäß dem umgebenden statischen Magnetfeld aus.

Zu diesem Zweck liegt der Proband innerhalb einer fest installierten, zylinderförmigen Spule, welche dieses starke Magnetfeld mit einer Stärke von mehreren (in unserer Arbeit 3) Tesla erzeugt. Der Kopf des Probanden wird wiederum in eine kleine mobile Spule eingebracht, welche einerseits die erregenden Impulse sendet und andererseits das elektromagnetische Echo empfängt. **Abbildung 4** zeigt einen modernen MR-Tomographen mit 3 Tesla Magnetfeldstärke.



Abbildung 4: Magnetresonanztomograph, 3 Tesla Magnetfeldstärke (siehe [http://www.wikipedia.de; „MRT“](http://www.wikipedia.de;„MRT“))

Durch den nun von der kleinen Kopfspule abgegeben magnetischen Impuls lassen sich die Protonen erregen, sie beginnen zu **präzessieren**: vergleichbar mit einem Kreisel, der zu torkeln beginnt, beschreibt nun ihre Rotationsachse einen Kegel.

Abhängig vom chemischen Umfeld der Protonen (und damit abhängig vom spezifischen Gewebe des Organismus) kommt es nach einer gewissen Zeit durch Störinteraktionen zwischen den Magnetfeldern der einzelnen Protonen zur Dephasierung oder auch **Transversalrelaxation**, und die Magnetfelder der einzelnen Protonen richten sich wieder gemäß des statischen Magnetfelds aus (**Longitudinalrelaxation**). Die hierfür zu messenden Zeitkonstanten werden als **T2** für die Transversalrelaxation und als **T1** für die Longitudinalrelaxation bezeichnet, und sind, abhängig vom spezifischen Gewebe, unterschiedlich lang. Bei der Auswertung gelingt aufgrund dieser organabhängigen Unterschiede durch Anwendung verschiedener Prinzipien wie Frequenz- und Phasenkodierung eine genaue räumliche Zuordnung der Ursprungsorte des empfangenen elektromagnetischen Echos und damit die Konstruktion dreidimensionaler Bilder aus dem Körperinneren.

Die fMRT im speziellen beruht auf der Entdeckung, dass die Magnetresonanztomographie die Messung eines Signals, welches vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängt (**blood oxygen level dependent, BOLD**), erlaubt (Ogawa et al. 1990).

Da neuronale Aktivität Energie verbraucht und zu einer lokal erhöhten Rate an sauerstoffarmen Blut im zerebralen Kapillarnetz führt, kommt es durch einen bisher nicht vollständig geklärten Mechanismus nach einer kurzen Latenzphase zu einer Erhöhung der lokalen Durchblutung, zu einer Kompensation der zuvor erhöhten Deoxygenierungsrate und innerhalb weniger Sekunden sogar zu einer deutlichen lokalen Überversorgung mit oxygeniertem Hämoglobin. Dies wird als **hämodynamische Reaktion** bezeichnet (Walter 2005).

Der BOLD-Effekt besagt, dass das Verhältnis von oxygeniertem zu deoxygeniertem Hämoglobin im Blut das Signal von T2-gewichteten Kernspinaufnahmen beeinflusst. Durch die Messung dieses BOLD-Signals gelingt es, über die Bestimmung der hämodynamischen Reaktion auch indirekt die lokal vorhandene neuronale Aktivität zu quantifizieren und somit Aktivitätsmessungen, sogenannte „funktionelle Messungen“, durchzuführen. Diese können bei richtiger Auswertung und

Visualisierung Schlussfolgerungen über die Lokalisation und Dynamik neuronaler Prozesse erlauben.

Gegenüber bereits früher etablierten neuropsychiatrischen Untersuchungsmethoden wie der Positronen-Emissions-Tomographie **PET** hat die fMRT neben der bereits erwähnten Nicht-Invasivität den Vorteil einer deutlich besseren Auflösung, in räumlicher (wenige Kubikmillimeter) wie auch in zeitlicher (Sekunden) Hinsicht. Zudem gilt die Methode als sehr vielseitig, durch immer weiter modifizierte Versuchs- und Messmethoden verbreitert sich ihr Einsatzspektrum zusehends.

2. Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl

Zehn gesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 28 Jahren, davon fünf weiblichen und fünf männlichen Geschlechts, alle Rechtshänder, nahmen an der Studie teil. Das mittlere Probandenalter betrug 24,5 Jahre bei einer Standardabweichung von 2,06 Jahren. Die Rekrutierung erfolgte mittels Aushang eines Informationsblattes am Uniklinikum Regensburg.

Die weiter beachteten, üblichen Ausschlusskriterien für die verwendeten Untersuchungsmethoden TMS und fMRT waren die Anwesenheit von ferromagnetischen Metallen im Körper (z.B. Herzschrittmacher oder implantierte Pumpensysteme), das Leiden an ausgeprägter Klaustrophobie, das Vorliegen eines zerebralen Krampfleidens wie z.B. Epilepsie sowie Schädel-Hirn-Traumen und/oder Operationen am Gehirn in der Vergangenheit.

Nach eingehender Aufklärung über den Versuchsablauf und die möglichen Risiken der Untersuchung gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt ihre Bewilligung durch die lokale Ethikkommission.

2.2 Go/NoGo-Paradigma

Das in dieser Arbeit verwendete Go/NoGo-Paradigma wurde in Anlehnung an Waldvogel et al. 2000 erstellt, und, da es in einer späteren Studie bei Kindern, die an einem ADHD-Syndrom leiden, verwendet wurde, sehr einfach gehalten: In der Mitte des dunkelblau gehaltenen Bildschirmhintergrunds befand sich eine kleine grüne Schildkröte, neben welcher, in konstant gehaltenen Zeitabständen und in pseudorandomisierter Reihenfolge, links oder rechts ein heller Punkt erschien, gleichzeitig änderte auch die Schildkröte ihre Farbe. Verfärbte sie sich gelb, sollten die Probanden möglichst schnell eine bestimmte Maustaste, stets bedient durch die

Finger der rechten Hand, neben dem Bildschirm drücken (Go-Bedingung). Abhängig davon, auf welcher Seite der Schildkröte nun im Rahmen dieser Go-Bedingung der helle Punkt erschien, sollte entweder die linke Maustaste (bedient durch den rechten Zeigefinger) oder die rechte Maustaste (bedient durch den rechten Mittelfinger) gedrückt werden. Verfärbte sich die Schildkröte jedoch rot, sollten die Probanden das Drücken aller Tasten unterlassen (NoGo-Bedingung). Insgesamt waren 43 Go- und 40 NoGo-Bedingungen zu lösen, der Zeitaufwand für den Durchlauf des gesamten Paradigmas betrug etwa 12 Minuten. Dem Experiment ging eine 14 Sekunden dauernde Fixationsphase voraus, in welcher den Probanden ein schwarzes Fixationskreuz präsentiert wurde. Die **Abbildungen 5 bis 7** zeigen beispielhaft verschiedene Szenarien des verwendeten Go/NoGo-Paradigmas.

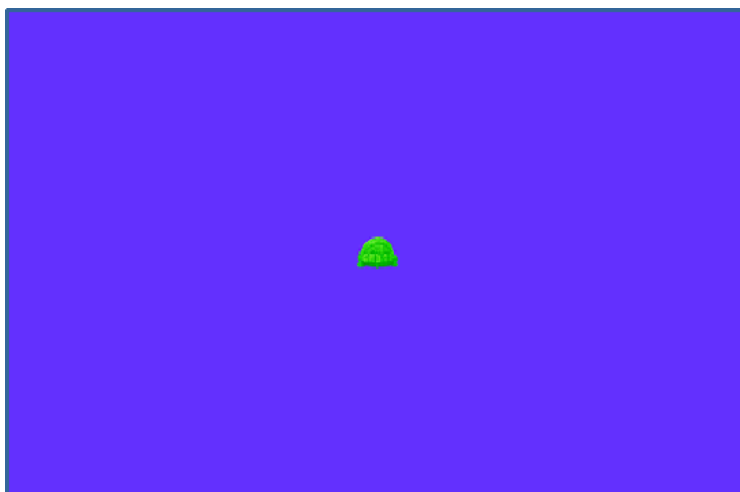


Abbildung 5: Grüne Schildkröte als neutraler Fixationspunkt

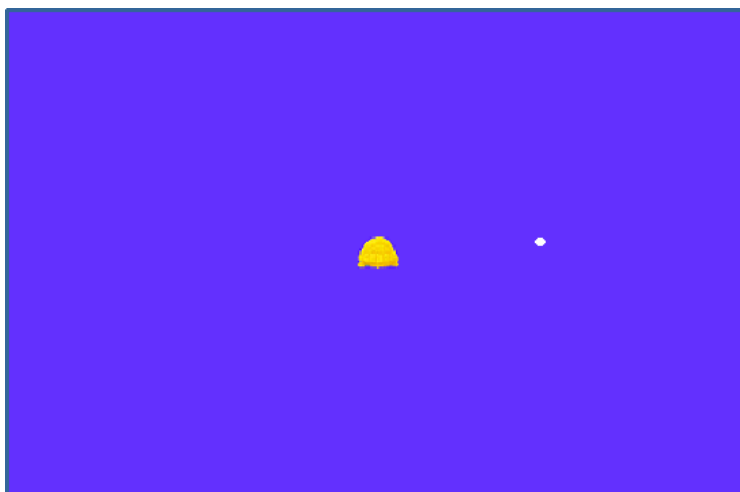


Abbildung 6: Go-Bedingung, Drücken der rechten Maustaste erwünscht

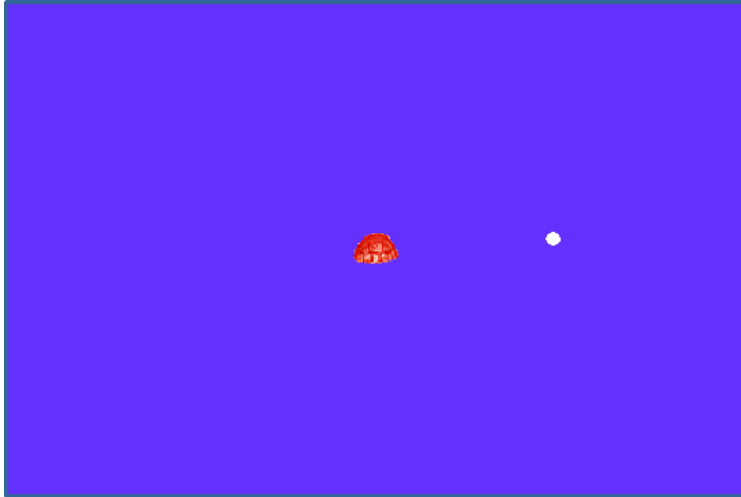


Abbildung 7: NoGo-Bedingung, keine Reaktion erwünscht

Die in pseudorandomisierter Abfolge präsentierten Go- und NoGo-Trials hatten jeweils eine Länge von 4 Sekunden und wurden, in Hinblick auf die Eignung zur Bearbeitung während laufender MRT-Scans, zeitlich so weit voneinander separiert, dass eine mögliche Überlagerung zugehöriger fMRT-Signale gering ist.

Zusätzlich zu den Trials wurde eine Ruhebedingung eingeführt, welche zur Erfassung einer Baseline, einer dem Ruhezustand entsprechenden Signalstärke, dient. Diese erfolgte stets nach einer Go- bzw. NoGo-Bedingung, hatte ebenfalls eine Länge von 4 Sekunden und unterscheidet sich im Vergleich zu den Trials in den zugrunde liegenden kognitiven Operationen, welche in den Experimentalbedingungen erforderlich sind.

Während des TMS-Blocks erfolgte die Bearbeitung des Paradigmas am Computerbildschirm. Für die funktionelle Kernspintomographie wurde ein Projektionssystem verwendet. Dieses bestand aus einem Projektor, einer in den Tomographen eingebrachten Präsentations-Leinwand und einem schwenkbar an die Kopfspule angebrachten Spiegel. Als Eingabegerät kam in diesem Fall eine MRT-geeignete Zahlenfeldtastatur zum Einsatz. Somit konnten die Probanden das Paradigma auch während der funktionellen MR-Scans in liegender Position problemlos absolvieren.

2.3 Untersuchungsablauf

Um die Test-Retest-Stabilität der Methoden ermitteln zu können, wurden beide Untersuchungen jeweils einmal an zwei zeitlich nah beieinander liegenden Tagen durchgeführt. An beiden Tagen wurden jeweils eine TMS- und eine fMRT-Untersuchung durchgeführt. Probanden, die am ersten Untersuchungstag mit der fMRT starteten, begannen am zweiten Untersuchungstag mit der TMS und umgekehrt.

2.4 TMS

2.4.1 Technische Gerätschaften

Die transkranielle Magnetstimulation wurde mit dem Gerät *MagPro X100* (inkl. *Mag Option*) der Firma *Medtronic* (Skovlunde, Dänemark) durchgeführt, zum Einsatz kam eine Schmetterlingsspule (figure-of-8-coil) der Modellbezeichnung *CB 60*. Die EMG-Amplituden wurden mittels eines *Keypoint*-Gerätes der Firma *Medtronic* (Bandfilter 20 Hz – 3 kHz) aufgezeichnet. Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale erfolgte über Silber-Silberchlorid-Oberflächenelektroden, als Kennmuskel zur Ableitung wurde der *M. flexor digitorum superficialis* gewählt. Das Paradigma konnte auf einem gewöhnlichen PC-Monitor bearbeitet werden, die hierfür notwendige Software *Presentation* (Fa. *Neurobehavioral Systems Inc.*, San Pablo, Albany, USA) lieferte das Bild auf den Monitor, triggerte sowohl das TMS-Gerät als auch die EMG-Ableitung und zeichnete die Verhaltensdaten der Probanden bei Durchlauf des Paradigmas auf. Die erfassten Daten wurden mit dem *Vision Analyser* (Fa. *Brain Products*, Deutschland) ausgewertet.

2.4.2 Vorbereitung der Probanden

Die Studienteilnehmer wurden zunächst angewiesen, auf einem Stuhl in für sie bequemer Haltung Platz zu nehmen, danach wurde der Abstand zwischen Kopf und PC-Monitor mittels einer Kinnstütze standardisiert und für den Lauf der Untersuchung

fixiert. Nach Entfettung wurden die o.g. Elektroden mittels Klebeband auf der Beugeseite des Unterarms fixiert. Dabei wurde die aktive Elektrode über dem Muskelbauch des M. flexor digitorum superficialis, die Referenzelektrode im Bereich der oberen Handgelenkslinie angebracht. Auch die Erdungselektrode wurde im Bereich des distalen Unterarms angebracht. Die Probanden wurden angewiesen, den nun verkabelten Unterarm in Pronationsstellung zu bringen und die Hand bequem, entspannt (und möglichst ohne willkürliche Muskeleigenaktivität) auf die Maus zu legen. Zur Kontrolle der Muskelaktivität wurde die EMG-Ableitung bereits 40 ms vor Stimulusgabe abgeleitet (40 ms prästimulus-EMG).

2.4.3 Spulenpositionierung

Die Schmetterlingsspule wurde tangential zur Kopfoberfläche gehalten und der Handgriff nach okzipital und im 45-Grad-Winkel von der Mittellinie gerichtet (Ziemann et al. 1997), danach wurde im Bereich des Gyrus precentralis (motorischer Kortex) der Ort mit der geringsten nötigen Reizschwelle und der höchsten erreichbaren EMG-Amplitude aufgesucht und dieser Ort auf einer dünnen Nylonkappe, welche die Probanden während der TMS-Untersuchungen trugen, markiert. So konnte der „optimale Stimulationsort“ auch während der Messung am Folgetag reproduzierbar gefunden werden.

Der im Folgenden dargestellte Ablauf der Messungen wurde an beiden Untersuchungstagen exakt beibehalten.

2.4.4 Messungen in Ruhe (vor Beginn des Paradigmas)

Zu Beginn des TMS-Blocks wurde jeweils die motorische Schwelle in Ruhe, noch ohne laufendes Paradigma, bestimmt („**RT 1**“ und „**RT 2**“).

Danach wurde die Intensität bestimmt, bei welcher ein Potential von etwa 1 mV abzuleiten war („**Testreiz**“).

Anschließend wurde zehn Mal dieser unkonditionierte, einzelne Testreiz verabreicht, die resultierenden MEPs aufgezeichnet und anschließend gemittelt („**SP Test**“, **SP = Singlepuls**).

Schließlich wurden noch zehn konditionierte (Doppel)pulse abgegeben, wobei (während des gesamten Untersuchungsablaufs) für den konditionierenden Impuls eine 80%ige Intensität der Ruheschwelle, als unkonditionierter Stimulus wiederum der oben beschriebene **Testreiz** und als Inter-Stimulus-Intervall **ISI** standardmäßig 3 ms gewählt wurden. Die zehn Antwort-MEPs wurden wiederum gemittelt („**DP Test**“, **DP = Doppelpuls**).

2.4.5 Messungen während Ablauf des Paradigmas

Bei 48 der 92 zu lösenden Go- und NoGo-Bedingungen wurden, getriggert durch das *Presentation*-Modul, jeweils 24 Einzel-Testreize und 24 konditionierte Reize (zur Inhibitionsmessung) verabreicht. Der Trigger des Presentation-Programms wurde hierfür auf eine Latenz von 200 ms eingestellt, d.h., jeweils 200 ms nach Erscheinen einer Go- oder NoGo-Bedingung wurde ein TMS-Impuls ausgelöst, die EMG-Antwort registriert und wiederum gemittelt („**SP Go**“, „**DP Go**“, „**SP NoGo**“ und „**DP NoGo**“). Waldvogel et al. konnten in ihrer Arbeit (Waldvogel et al. 2000) bei dieser Latenz die stärkste Inhibition (unter der NoGo-Bedingung) messen, weshalb diese hier auch verwendet wurde.

Während sich die Probanden auf die Bearbeitung der Go- und NoGo-Bedingungen des Paradigmas konzentrierten, wurden neben den Presentation-getriggerten Testreizen (Einzelpulse) und Inhibitionsmessungen (Doppelpulse) zusätzlich je 10 Testreize und 10 konditionierte Doppelpulse in randomisierter Folge zwischen die Go- und NoGo-Bedingungen, also während der Ruhebedingung des Paradigmas, „eingespielt“ und die Höhe der gemessenen EMG-Amplituden gemittelt („**SP Ruhe**“ bzw. „**DP Ruhe**“). Während dieser Messungen sollten sich die Probanden zwar auf den Bildschirm, welcher das Paradigma zeigte, konzentrieren, vor Auslösung dieser TMS-Impulse waren jedoch keine Go- bzw. NoGo-Bedingungen gestellt. Diese beiden Größen galten als Kontroll-Ruhebedingungen während des Paradigmas.

Tabelle 1 zeigt eine tabellarische Auflistung der während des Paradigmaablaufs applizierten TMS-Impulse, bezogen auf die einzelnen Bedingungen.

Tabelle 1: Anzahl der TMS-Impulse je nach Bedingung

		SP	DP	gesamt
Vortest (= Test)		10	10	20
Paradigma	Ruhebedingung	10	10	20
	Go			
	links	6	6	12
	rechts	6	6	12
	NoGo			
	links	6	6	12
	rechts	6	6	12
	gesamt	44	44	88

Anmerkungen: SP = Singlepuls, DP = Doppelpuls.

2.4.6 Statistische Auswertung

Die Größe der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) wurde anhand der peak-to-peak-Amplitude bestimmt. Zur Beurteilung der Test-Retest-Stabilität wurden die Quotienten-Korrelationen nach Pearson und deren zweiseitige Signifikanz berechnet. Eine hohe Test-Reliabilität sollte hierbei durch eine gute Korrelation der Quotienten mit Korrelationsfaktoren zwischen 0,7 und 1 angezeigt werden.

Zur Abschätzung des Einflusses der Go- bzw. NoGo-Bedingung auf die Größe der motorisch evozierten Potentiale und auf die Intensität der kortikalen Inhibition wurden die ermittelten Werte mit den Ausgangsdaten (aus den Kontroll-Ruhebedingungen) unter Verwendung eines parametrischen zweiseitigen T-Tests für gepaarte Stichproben verglichen. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0.05$ gewählt.

2.5 fMRT

2.5.1 Technische Gerätschaften

Die kernspintomographischen Scans wurden auf einem *Allegra 3 Tesla* MR-Tomographen (Siemens Inc., Erlangen, Germany) mit einer One-Channel-Kopfspule durchgeführt.

Zur Visualisierung des Paradigmas innerhalb des Tomographen kam die oben beschriebene Vorrichtung bestehend aus D-ILA LCD Projektor (JVC Corp., Japan), Projektionsleinwand mit einer Größe von ca. 16x22 cm und an der Kopfspule schwenkbar angebrachtem Spiegel zum Einsatz. Als Eingabegerät diente ein MR-taugliches Lunitouch-Zahlenfeld (Cambridge Research Systems, Kent, UK), das mittels Glasfaserkabel an den Laptop, welcher mittels *Presentation*-Software 9.12 (Fa. *Neurobehavioral Systems Inc.*, San Pablo, Albany, USA) das Paradigma über den Beamer wiedergab, angeschlossen wurde.

Die Probanden mussten hierbei lediglich die Tasten 1 (entsprechend der linken Maustaste aus dem TMS-Experiment) und 2 (entsprechend der rechten Maustaste aus dem TMS-Experiment) des Zahlenfeldes bedienen, wenn sie aufgrund einer Go-Bedingung eine Eingabe tätigen sollten. Dieses Zahlenfeld konnte auf diese Weise in einer für alle Probanden bequemen Position auf Oberschenkelhöhe rechts neben dem liegenden Körper angebracht werden. Die Testpersonen konnten hierbei ihren rechten Arm entspannt auf das Zahlenfeld und insbesondere den rechten Zeigefinger über die Taste 1 und den rechten Mittelfinger über die Taste 2 legen. Die Probanden wurden angewiesen, während den MR-Scans in dieser Position zu verharren und bei Auftreten einer Go-Bedingung im Rahmen des Paradigmas die entsprechende Taste zu drücken, was in allen Fällen problemlos gelang.

2.5.2 Vorbereitung der Probanden

Alle Versuchsteilnehmer wurden vor Studienbeginn über die Funktionsweise des Scanners, den detaillierten Ablauf des Experiments und mögliche Risiken einer Magnetresonanztomographie aufgeklärt, mittels eines standardisierten Fragebogens und eines persönlichen Gesprächs schlossen wir mögliche Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung aus. Alle Probanden willigten per Unterschrift in die Studie ein.

Nach vollständigem Entfernen aller metallischen Gegenstände vom Körper wurden die Untersuchungspersonen in den Scanner-Raum gebracht. Aufgrund der mitunter hohen Lärmpegel während einer kernspintomographischen Untersuchung wurden alle Probanden aus Gründen des Gehörschutzes mit Ohrenstöpseln und Lärmschutz-Kopfhörern ausgestattet, bevor sie sich auf die fahrbare Untersuchungsliege des Tomographen legen sollten. Vor dem Verschließen der Kopfspule wurden die Studienteilnehmer angewiesen, sich während den Untersuchungen ausschließlich auf die Bearbeitung des Paradigmas zu konzentrieren und sich so wenig wie möglich zu bewegen. Der Kopf wurde jeweils zusätzlich mittels Vakuumkissen zwischen Kopfhörern und Kopfspule gepolstert, was zu einem erhöhten Liegekomfort und zu einer zusätzlichen Reduktion von Kopfbewegungen beiträgt. Unter die rechte Hand wurde das Eingabegerät platziert. Schließlich wurden die Probanden in die Scan-Position des Tomographen gebracht.

2.5.3 Untersuchungssequenzen- und Parameter

Am ersten der beiden Untersuchungstage wurde, während die Probanden das Go/NoGo-Paradigma bearbeiten sollten, zunächst mit den funktionellen Untersuchungen begonnen. Zur Detektion des BOLD-Effekts wurde hierzu eine T2*-gewichtete Echoplanar-Sequenz (**EPI**) mit schneller Gradientenschaltung durchgeführt. Dies erlaubt eine sehr schnelle Aufnahme der Bilder. Es wurde eine TR von 2 Sekunden, einer TE von 30 Millisekunden und einen Flip-Winkel von 90° gewählt. Die Trials des Paradigmas wurden auf die Pulse des Scanners abgestimmt. Insgesamt wurden auf diese Weise 340 Bilder mit jeweils 34 Schichten pro Bild

akquiriert. Diese wurden parallel zur anterioren/posterioren Kommissuren-Achse angeordnet. Die Voxelgröße wurde bei einer Schichtdicke von 3 mm auf 3x3x3 mm festgelegt. Das „Field of View“ umfasste 192x192 mm. Die 34 Schichten wurden jeweils nicht hintereinander, sondern in folgender Reihenfolge aufgenommen: 2, 4, 6, ...32, 34, 1, 3, 5, ...31, 33. Dies ermöglicht eine bessere Schätzung der Funktion der hämodynamischen Antwort, da auf diese Weise nicht vermehrt vordere Hirnregionen am Ende eines Scans aufgenommen werden, wie es sonst der Fall wäre. Durch diese Form der Aufnahme wird zusätzlich verhindert, dass eine BOLD-Reaktion gemessen wird, die von einem vorausgehenden Scanner-Puls in einer angrenzenden Schicht hervorgerufen wurde.

Daran schlossen sich am ersten Tag die strukturellen Aufnahmen einer T1-gewichteten **ADNI**-Sequenz (geringfügige Abänderung einer gewöhnlichen MPRAGE-Sequenz, siehe Clifford et al. 2008) mit einer TR von 2300 Millisekunden, einer TE von 2,91 Millisekunden, einem Flip-Winkel von 9° und einer Aufzeichnung von insgesamt 160 Schichten an. Diese bestanden aus Voxel der Größe 1x1x1 mm, das „Field of View“ umfasste hier 258x258 mm.

Am zweiten Untersuchungstag konnte naturgemäß auf erneute strukturelle Aufnahmen verzichtet werden, es wurde lediglich (während Bearbeitung des Paradigmas) die EPI-Sequenz mit oben genannten Parametern gefahren.

2.5.4 Vorverarbeitung der bildgebenden Daten

Die Vorverarbeitung und statistische Analyse der Daten erfolgte mithilfe von SPM5, welches in Matlab 7.1 implementiert ist (siehe <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Vor der Vorverarbeitung wurden die im DICOM-Format vorliegenden Daten zunächst mit SPM5 in das ANALYZE-Format gebracht.

Die **Vorverarbeitung** selbst beinhaltet verschiedene mathematische Operationen und dient der Eliminierung unerwünschter Signalanteile sowie der Erkennung und Entfernung von Kopfbewegungsartefakten. Zudem ermöglicht sie die zeitliche

Korrektur für die unterschiedlichen Messzeitpunkte der einzelnen Schichten eines funktionellen Volumens.

Wie oben beschrieben, erfolgte die Aufnahme der EPI-Schichten innerhalb einer TR in überlappender Reihenfolge, sodass sich im Extremfall die Zeitpunkte der Messungen zweier Schichten desselben Volumens um mehrere Sekunden überschneiden. Dies wirkt sich gerade bei ereigniskorrelierten Designs stark negativ aus, da diese eine sehr hohe zeitliche Auflösung anstreben. Um dem entgegenzuwirken, wurde mithilfe der **Slice time correction**-Funktion eine Interpolation der Intensitätswerte auf einen definierten Zeitpunkt innerhalb der TR durchgeführt.

Mithilfe der **Realignment**-Funktion wurde dann eine Bewegungskorrektur durchgeführt. Dies ist notwendig, weil Bewegungsartefakte zu unerwünschten Signalveränderungen führen. Ziel des Realignments ist deshalb, die Zeitreihen der Bilder so anzupassen, dass das Gehirn sich bei jeder Aufnahme in identischer Position befindet. Dabei wird ein Referenzbild (Mean Image) festgelegt und anschließend alle anderen Bilder durch Drehung, Verschiebung, Scherung und Skalierung dem Referenzbild angeglichen.

Anschließend erfolgte die **Coregistration** der funktionellen Daten aus der EPI-Sequenz mit dem strukturellen Bild der MPAGE-Sequenz. Dies ist nötig, um funktionelle Daten auf strukturellen Bildern abzubilden. Diese Funktion erlaubt somit die Verbindung der funktionellen, sehr gering aufgelösten Bildern eines Probanden, mit dessen hoch aufgelösten strukturellen Bildern.

Durch Anwendung der **Spatial Normalisation**-Funktion wurde schließlich eine Normalisierung der strukturellen Daten erreicht, um die Gehirnaktivität verschiedener Probanden miteinander vergleichen zu können. Größe, Länge und Form des menschlichen Gehirns können sich interindividuell sehr stark unterscheiden, auch die Organisation von Gyri und Sulci ist meist unterschiedlich. Das Ziel der Normalisierung ist deshalb, auf mathematischem Weg diese Unterschiede durch Dehnen, Zusammendrücken und Verdrehen jedes einzelnen Gehirns zu kompensieren, sodass es mit jedem anderen Gehirn übereinstimmt. Diese

stereotaktische Normalisierung der strukturellen Daten erfolgt meist anhand eines standardisierten Templates, welches durch das Kombinieren von strukturellen Daten vieler Versuchspersonen gewonnen wurde. In dieser Arbeit wurde hierfür das T1-Template des Montreal Neurological Institute (MNI) verwendet.

Zuletzt wurde durch Anwendung des **Smoothing** ein Filter gesetzt, welcher es ermöglicht, unerwünschte Schwankungen der Daten, die auf ein Rauschen des MR-Signals zurückzuführen sind, herauszurechnen, was zu einer deutlichen Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses führt. Das mathematische Prinzip besteht aus einer Mittelung von benachbarten Voxeln, so dass hochfrequente Signalintensitäten zugunsten der niedrigfrequenten verwischt werden. Hierbei erfolgt eine Glättung der Daten mit einer bestimmten Breite des Gaußschen Filters. Diese betrug in unserer Studie 10 mm.

2.5.5 Statistische Auswertung

Auf Einzelfallebene wurden in einer Designmatrix zwei Sessions mit jeweils zwei Regressoren für die Go-Bedingung und die NoGo-Bedingung modelliert und durch Faltung der hämodynamischen Funktion mit der Boxcar-Funktion geschätzt. Für jeden Probanden wurden daraufhin acht statistische Vergleiche berechnet: Session 1 (Go > Baseline), Session 1 (NoGo > Baseline), Session 1 (Go > NoGo), Session 1 (NoGo > Go), Session 2 (Go > Baseline), Session 2 (NoGo > Baseline), Session 2 (Go > NoGo) und Session 2 (NoGo > Go).

In einer random-effects-Analyse zur Erfassung von Gruppeneffekten und Gruppenvergleichen wurden bezüglich der auf Einzelfallebene bestimmten Vergleiche einseitige T-Tests durchgeführt. Für die Baselinekontraste wurde eine Voxelschwelle von $p < 0.05$ (FWE-korrigiert) gewählt. Für die bedingungsvergleichenden Kontraste lag dagegen eine Voxelschwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert) zu Grunde.

Außerdem wurde eine 2 x 2 – Anova für Session und Bedingung modelliert, um die Test-Retest-Stabilität zu untersuchen. Hier lag eine Voxelschwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert) zu Grunde.

Bei allen in der Gruppenanalyse berechneten Kontrasten wurden die Ergebnisse nur auf Clusterebene betrachtet. Signifikante Aktivierung wurde jeweils nur in jenen Clustern angenommen, bei welchen die (Bonferroni-)korrigierte Schwelle von $p = 0.05$ nicht überschritten wurde.

Zur visuellen Ergebnisdarstellung wurden das im SPM5-Programm enthaltene normalisierte T1-Gehirn und die ebenfalls enthaltenen Render-Funktionen zur morphometrischen Oberflächendarstellung verwendet.

2.5.6 Verhaltensanalyse der Paradigma-Daten aus dem fMRT-Experiment

Die zum Abspielen des Paradigmas verwendete *Presentation*-Software diente auch zur Aufzeichnung der Verhaltensdaten der einzelnen Probanden.

Es erfolgte lediglich eine Verhaltensanalyse der Paradigma-Daten aus dem fMRT-Experiment. Die Verhaltensdaten der Versuchsgruppe bei Bearbeitung des Paradigmas, wie z.B. die Anzahl der korrekt erfüllten Bedingungen (Hits) oder nicht erfüllten Bedingungen (Misses, Incorrects) sowie die mittleren Reaktionszeiten der Probanden wurden dabei mit Augenmerk auf den statistischen Vergleich beider Sitzungen mithilfe des zweiseitigen parametrischen T-Tests für gepaarte Stichproben und einer korrigierten Wahrscheinlichkeitsschwelle von jeweils $p \leq 0.05$ ausgewertet.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Studienergebnisse nach Methodik gruppiert aufgeführt.

3.1 Resultate der TMS-Sitzungen

3.1.1 Test-Retest-Reliabilität der TMS-Messparameter

Zur Abschätzung der Test-Retest-Stabilität von mittels transkranieller Magnetstimulation bestimmten Messparametern wurden die entsprechenden Quotienten beider Sessions miteinander gepaart und jeweils ihre Korrelation nach Pearson berechnet, siehe hierzu **Tabelle 2**.

Tabelle 2: Quotientenpaarung und Berechnung der Korrelationen nach Pearson zur Abschätzung der Test-Retest-Stabilität.

Quotientenpaarung			Korrelation nach Pearson	zweiseitige Signifikanz
Inhibition Test (Session 1)	↔	Inhibition Test (Session 2)	0.211	0.559
Inhibition Ruhe (Session 1)	↔	Inhibition Ruhe (Session 2)	0.821	0.004*
Inhibition NoGo (Session 1)	↔	Inhibition NoGo (Session 2)	0.878	0.001*
Inhibition Go (Session 1)	↔	Inhibition Go (Session 2)	0.533	0.113

Anmerkungen: Test = Messung vor Paradigma, Ruhe = Messung während Ruhebedingung in Paradigma, NoGo = Messung während NoGo-Bedingung, Go = Messung während Go-Bedingung.

Wie sich zeigt, besteht eine gute Korrelation mit hoher Signifikanz für die Messungen der kortikalen Inhibition während der Ruhebedingung im Paradigma (Korrelationsfaktor 0.821, $p = 0.004$) und während der NoGo-Bedingung in beiden Sessions (Korrelationsfaktor 0.878, $p = 0.001$), sodass für diese Parameter eine hohe Test-Reliabilität angenommen werden kann. Hingegen liegen für die Messungen der kortikalen Inhibition vor Beginn des Paradigmas (Korrelationsfaktor 0.211, $p = 0.559$) und während der Go-Bedingung (Korrelationsfaktor 0.533, $p = 0.113$) geringere und statistisch nicht signifikante Korrelationen zugrunde, folglich scheint für die Bestimmung dieser Parameter keine ausreichende Test-Reliabilität vorzuliegen.

3.1.2 Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition

Des Weiteren wurde untersucht, ob die NoGo-Bedingung im Paradigma einen mittels TMS messbaren Einfluss auf die Stärke der kortikalen Intensität besitzt. Hierfür wurden die Inhibitionsmessungen während NoGo- und Ruhebedingung in beiden Sessions gemittelt und nach einem statistisch bedeutsamen Mittelwertsunterschied für die Werte der einzelnen Sitzungen gesucht. **Tabelle 3** zeigt die errechneten Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung, **Tabelle 4** die Quotientenpaarung im T-Test.

Tabellen 3 und 4: Bestimmung des Einflusses der NoGo-Bedingung auf die kortikale Inhibition mit Mittelwertsberechnung der Quotienten und T-Test für gepaarte Stichproben.

Quotient	Mittelwert \pm SD
Inhibition NoGo (Session 1)	0.453 \pm 0.154
Inhibition Ruhe (Session 1)	0.460 \pm 0.166
Inhibition NoGo (Session 2)	0.463 \pm 0.713
Inhibition Ruhe (Session 2)	0.449 \pm 0.125

Quotientenpaarung			T-Wert	zweiseitige Signifikanz
Inhibition NoGo (Session 1)	↔	Inhibition Ruhe (Session 1)	- 0.381	0.712
Inhibition NoGo (Session 2)	↔	Inhibition Ruhe (Session 2)	0.495	0.632

Anmerkungen: Ruhe = Messung während Ruhebedingung in Paradigma, NoGo = Messung während NoGo-Bedingung.

Sowohl für den ersten (T-Wert -0.381 und $p = 0.712$), als auch für den zweiten Untersuchungstag (T-Wert 0.495 und $p = 0.632$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Einfluss der NoGo-Bedingung auf die mittels transkranieller Magnetstimulation messbare kortikale Inhibition.

3.1.3 Einfluss der Go-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition

Analog zu 3.1.2 wurde auch der Einfluss der Go-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition untersucht. Auch hier zeigte sich für Session 1 (T-Wert 0.203 und $p = 0.843$) und Session 2 (T-Wert 0.412 und $p = 0.690$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Inhibitionsmessungen während Ruhe- und Go-Bedingung im Paradigma.

3.1.4 Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Amplitudenhöhe unkonditionierter Test-MEPs

Um einen möglichen Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Höhe von unkonditionierten Test-MEPs aufzuzeigen, wurden die Mittelwerte der Singlepuls-Messungen während NoGo- und Ruhebedingung in beiden Sessions berechnet und jeweils miteinander gepaart. Siehe hierzu die angeführten **Tabellen 5 und 6**.

Tabellen 5 und 6: Abschätzung des Einflusses der NoGo-Bedingung auf die Höhe der Test-MEPs (in μV) durch Mittelwertberechnung der Einzelpulse und anschließenden T-Test für gepaarte Stichproben.

Einzelimpuls	Mittelwert \pm SD
SP NoGo (Session 1)	1475.3 \pm 496.6
SP Ruhe (Session 1)	1431.2 \pm 483.8
SP NoGo (Session 2)	1116.8 \pm 229.2
SP Ruhe (Session 2)	1041.3 \pm 173.0

Einzelimpulspaarung			T-Wert	zweiseitige Signifikanz
SP NoGo (Session 1)	↔	SP Ruhe (Session 1)	0.606	0.560
SP NoGo (Session 2)	↔	SP Ruhe (Session 2)	1.115	0.294

Anmerkungen: SP = Singlepuls (unkonditioniert), Ruhe = Messung während der Ruhebedingung des Paradigmas, NoGo = Messung während der NoGo-Bedingung.

Wie veranschaulicht, ließ sich für beide Untersuchungstage auch kein signifikanter Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Höhe der Amplitude von unkonditionierten Test-MEPs aufzeigen.

3.1.5 Einfluss der Go-Bedingung auf die Amplitudenhöhe unkonditionierter Test-MEPs

Entsprechend 3.1.4 wurde auch auf einen Einfluss der Go-Bedingung auf die Höhe der Amplitude unkonditionierter Singlepuls-MEPs hin untersucht. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen den Singlepuls-Messungen während Go- und Ruhebedingung im Paradigma für Session 1 (T-Wert 1.159 und $p = 0.276$) und Session 2 (T-Wert 0.446 und $p = 0.666$), sodass auch die Go-Bedingung die Amplitudenhöhe unkonditionierter Test-MEPs nicht wesentlich zu beeinflussen scheint.

3.2 Verhaltensanalyse des Go/NoGo-Paradigmas

3.2.1 Vergleich der durchschnittlichen Probandenleistungen

Die Mittelwerte der Anzahl an jeweils richtig gelösten Aufgaben (Hits) für beide Bedingungen, verpassten Trials (Misses), fehlerhaft gelösten Go-Trials (Incorrects) und Eingaben während der NoGo-Bedingung (False Alarms) wurden für beide Sitzungen des fMRT-Experiments aufgeführt. Siehe hierzu **Tabelle 7**.

Tabelle 7: Mittelwerte der Verhaltensdaten für beide Sessions, zugehörige Standardabweichungen in Klammern.

Parameter	Session 1	Session2
Hits bei Go	41.7(1.100)	42.6(0.490)
Hits bei NoGo	39.9(0.300)	40(0)
Misses	0.8(1.077)	0(0)
Incorrects	0.1(0.300)	0(0)
False Alarms	0.1(0.300)	0(0)

Zum Vergleich der jeweiligen Mittelwerte beider Probanden wurde der T-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Für den Parameter „Hits bei Go“ erwiesen sich dabei die Resultate des zweiten Untersuchungstags mit einem T-Wert von -2.377 und einem zweiseitigen p-Wert von 0.041 als signifikant höher, wogegen die Wertepaare der anderen Parameter (Hits bei NoGo, Misses, Incorrects und False

Alarms) keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Auffällig sind insbesondere auch die generell niedrigen interindividuellen Fehlervarianzen, wie etwa für den Parameter „Hits bei NoGo“. Dies spricht für Einfachheit und schnelle Erlernbarkeit des Paradigmas, wie auch für hohe Motivation und Konzentration unserer hinsichtlich Motorik und Impulskontrolle gesunder Probanden (siehe Diskussion). Die **Diagramme 1 und 2** zeigen eine graphische Darstellung der erbrachten Probandenleistungen an beiden Untersuchungstagen.

Hits bei Go

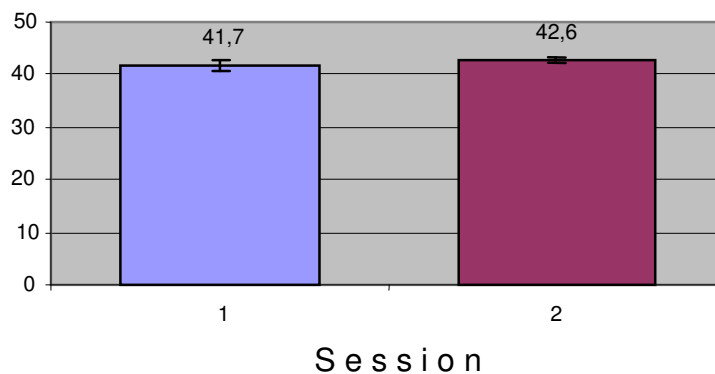


Diagramm 1: Richtig gelöste Go-Trials an beiden Untersuchungstagen mit statistisch signifikant besseren Ergebnissen am zweiten Untersuchungstag.

Hits bei NoGo

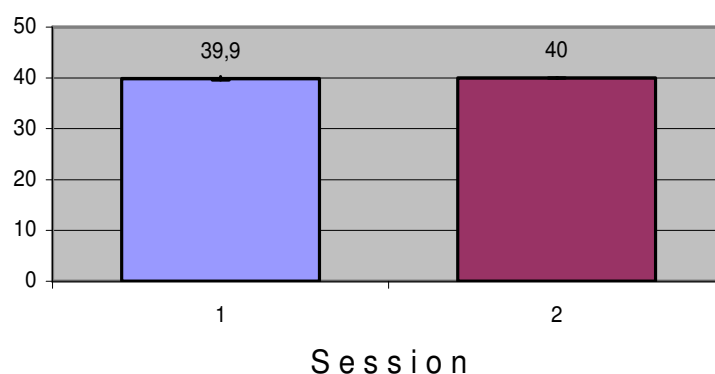


Diagramm 2: Anzahl der richtig gelösten NoGo-Trials in beiden Sessions, kein signifikanter Mittelwertsunterschied.

3.2.2 Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten

Im Folgenden wurden auch die durchschnittlichen Reaktionszeiten der Probanden für beide Sessions berechnet. Hierbei ergab sich für den ersten Untersuchungstag eine mittlere Reaktionszeit von 564 ms bei einer Standardabweichung von 54,2 ms. Am zweiten Tag reagierten die Probanden im Schnitt nach 535 ms bei einer Standardabweichung von 54,0 ms. Hierbei zeigten sich die Reaktionszeiten des zweiten Untersuchungstages mit einem T-Wert von 5.552 und einem p-Wert von 0.0 hochsignifikant kürzer als die Reaktionszeiten des ersten Tages. Dies kann bereits als ein Lerneffekt unserer Probanden gedeutet werden. Die **Tabellen 8 und 9** zeigen die errechneten Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung sowie die Paarung der Mittelwerte im T-Test.

Tabellen 8 und 9: *Durchschnittliche Reaktionszeiten in beiden Sessions, T-Test für gepaarte Stichproben zum Mittelwertvergleich.*

Reaktionszeit	Mittelwert \pm SD
Session 1	564 \pm 54.2 ms
Session 2	535 \pm 54.0 ms

T-Test für gepaarte Stichproben			T-Wert	p-Wert
Reaktionszeit (Session 1)	↔	Reaktionszeit (Session 2)	5.552	0.0*

3.3 Daten der funktionellen Kernspintomographie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der funktionellen Gehirnaktivitätsmessungen dargestellt. Die Berechnung nicht aller Kontraste führte zu statistisch signifikanten Ergebnissen (siehe unten). Im Folgenden werden deshalb nur die statistisch bedeutsamen Kontraste zur übersichtlichen Darstellung in Form von Tabellen aufgeführt. Diese enthalten den Namen der aktivierten Gehirnregion, die Angabe der Hemisphäre, in welcher sie sich befindet sowie die dazugehörigen MNI-Koordinaten zur Beschreibung der Stelle mit maximaler Aktivierung des jeweiligen Clusters. Aus Gründen der Anschaulichkeit wurden die betroffenen Regionen nach ihrer Lappenzugehörigkeit angeordnet. Da sich jedoch ein Cluster häufig auf mehrere Regionen unterschiedlicher Lappenzugehörigkeit bezieht, wurden einige Koordinaten bzw. Clusterangaben mehrmals erwähnt, um die Übersichtlichkeit der Tabellenaufteilung zu garantieren. Alle aufgelisteten Hirnregionen erreichten eine Clustersignifikanz von $p \leq 0.05$.

3.3.1 Go > Baseline in Session 1

Hierbei erfolgte eine Aktivitätsmessung während der Go-Bedingung im Vergleich zur Ruhephase (Baseline) am ersten der beiden Untersuchungstage. Auf diese Weise kann bestimmt werden, welche Gehirnregionen am ersten Sitzungstag während der Go-Bedingung im Vergleich zur Ruhebedingung signifikant aktiver waren. **Tabelle 10** zeigt, nach Lappenzugehörigkeit sortiert, alle signifikant aktivierten Gehirnareale für diese Bedingung.

Tabelle 10: Auflistung der Gehirnareale, welche für den Kontrast Go > Baseline in Session 1 eine signifikante Aktivierung zeigten.

Region	Hemi- sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	Y	Z	Go > Baseline
Frontallappen					
Gyrus precentralis	links	-58	4	36	4.96(32)
	rechts	38	-10	60	6.10(512)
IFG	links	-58	4	36	4.96(32)
	rechts	40	-48	58	6.24(889)
MFG	links	-36	36	30	5.30(192)
	rechts	36	52	26	5.64(323)
SFG	links	-36	36	30	5.30(192)
	rechts	36	52	26	5.64(323)
Parietallappen					
Gyrus postcentralis	links	-38	-14	62	7.39(7230)
		-20	-56	62	5.25(42)
	rechts	40	-48	58	6.24(889)
IPL	links	-38	-14	62	7.39(7230)
	rechts	40	-48	58	6.24(889)
SPL	links	-20	-56	62	5.25(42)
		-38	-14	62	7.39 (7230)
	rechts	34	-80	22	6.46(829)
Precuneus	links	-26	-70	32	4.90(42)
		-14	-78	46	4.76(3)
	rechts	34	-80	22	6.46(829)
		14	-74	40	4.64(1)
Occipitallappen					
IOG	links	-36	-90	10	6.88(1619)
MOG	links	-36	-90	10	6.88(1619)
	rechts	44	-68	0	5.10(26)
		-34	-80	22	6.46(829)
SOG	rechts	-34	-80	22	6.46(829)
Gyrus lingualis	links	-36	-90	10	6.88(1619)
	rechts	30	-58	-12	6.42(1985)
Temporallappen					
ITG	links	-36	-90	10	6.88(1619)
	rechts	44	-68	0	5.10(26)
MTG	links	-36	-90	10	6.88(1619)
	rechts	44	-68	0	5.10(26)
STG	rechts	48	12	-10	4.68(1)
Gyrus fusiformis	links	-36	-90	10	6.88(1619)
	rechts	30	-58	-12	6.42(1985)
Weitere Regionen					
Cerebellum	links	-16	-54	-32	4.88(24)
		-36	-90	10	6.88(1619)
		30	-58	-12	6.42(1985)
	rechts	30	-58	-12	6.42(1985)
Insula	links	-42	10	4	5.54(498)
		-26	18	-4	4.85(15)
	rechts	40	16	16	5.54(800)
PHG	rechts	30	-58	-12	6.42(1985)
Gyrus cinguli	links	-38	-14	62	7.39(7230)
	rechts	-38	-14	62	7.39(7230)
Thalamus	links	-2	-30	-2	5.43(365)
	rechts	6	-14	-2	5.23(116)
Putamen	links	-20	4	0	4.74(23)
	rechts	40	16	16	5.54(800)

Anmerkungen: IFG = Gyrus frontalis inferior, MFG = Gyrus frontalis medialis, SFG = Gyrus frontalis superior, IPL = inferiorer Parietallappen, SPL = superiorer Parietallappen, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MOG = Gyrus occipitalis medialis, SOG= Gyrus occipitalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, MTG = Gyrus temporalis medialis, STG = Gyrus temporalis superior, PHG = Gyrus parahippocampalis.

Wie aus mehreren Vorgängerstudien (z.B. Liddle et al. 2001, Yetkin et al. 1996, Singh et al. 1998) bekannt, zeigt die Go-Bedingung am ersten Untersuchungstag signifikante Aktivierungen in vielen Gehirnarealen, wie etwa im prä- und postzentralen Gyrus, im inferioren, medialen und superioren Frontallappen, in den Basalganglien (Putamen) und im Cerebellum. Darüber hinaus konnten auch deutliche Aktivitätssteigerungen in vielen weiteren Gehirnregionen nachgewiesen werden, wie etwa in Arealen des Thalamus, im inferioren und superioren Parietallappen, im Bereich des visuellen Kortex im Okzipitallappen sowie in den limbischen Gehirnarealen des Gyrus cinguli und Gyrus parahippocampalis. Des Weiteren waren auch die Inselrinde und die Precuneusregion im Parietallappen vermehrt aktiv.

3.3.2 Go > Baseline in Session 2

Es folgt nun analog die Darstellung der Aktivitätsmessungen während der Go-Bedingung in Kontrast zur Ruhebedingung am zweiten Untersuchungstag. Das Setup der fMRT-Scans und die Bearbeitung des Paradigmas wurden exakt beibehalten. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 11** festgehalten.

Tabelle 11: Auflistung der Gehirnareale, welche für den Kontrast Go > Baseline in Session 2 eine signifikante Aktivierung zeigten.

Region	Hemi- sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	Y	Z	Go > Baseline
Frontallappen					
Gyrus precentralis	links	-58	2	36	4.72(5)
		-38	-14	62	7.44(2352)
		-42	10	6	5.13(328)
	rechts	38	-10	58	5.57(222)
		52	18	4	4.99(51)
		48	4	16	4.85(13)
IFG	rechts	52	18	4	4.99(51)
MFG	links	-2	6	56	6.77(1548)
		-38	-14	62	7.44(2352)
	rechts	-2	6	56	6.77(1548)
		-58	2	36	4.72(5)
SFG	links	-2	6	56	6.77(1548)
		-38	-14	62	7.44(2352)
	rechts	-2	6	56	6.77(1548)
		38	-10	58	5.57(222)
Parietallappen					
Gyrus postcentralis	links	-38	-14	62	7.44(2352)
		-56	-32	28	5.22(104)
	rechts	44	-34	52	5.18(19)
		66	-14	26	4.75(4)
		38	-48	58	5.44(36)
IPL	links	-56	-32	28	5.22(104)
		-38	-14	62	7.44(2352)
	rechts	38	-48	58	5.44(36)
SPL	links	-20	-56	62	4.94(10)
	rechts	38	-48	58	5.44(36)
Occipitallappen					
MOG	links	-36	-90	10	5.67(105)
	rechts	32	-82	20	5.67(107)
SOG	rechts	32	-82	20	5.67(107)
Gyrus lingualis	rechts	30	-56	-12	5.64(202)
Temporallappen					
MTG	links	-48	-68	10	5.71(36)
	rechts	32	-82	20	5.67(107)
Gyrus fusiformis	rechts	30	-56	-12	5.64(202)
Weitere Regionen					
Cerebellum	rechts	12	-60	-16	5.11(56)
		30	-56	-12	5.64(202)
Insula	links	-42	10	6	5.13(328)
		-56	-32	28	5.22(104)
	rechts	52	18	4	4.99(51)
		48	4	16	4.85(13)
PHG	rechts	30	-56	-12	5.64(202)
Gyrus cinguli	links	-2	6	56	6.77(1548)
	rechts	-2	6	56	6.77(1548)

Anmerkungen: IFG = Gyrus frontalis inferior, MFG = Gyrus frontalis medialis, SFG = Gyrus frontalis superior, IPL = inferiorer Parietallappen, SPL = superiorer Parietallappen, MOG = Gyrus occipitalis medialis, SOG = Gyrus occipitalis superior, MTG = Gyrus temporalis medialis, PHG = Gyrus parahippocampalis.

Auch am zweiten Untersuchungstag zeigten sich während der Go-Bedingung in Kontrast zur Ruhebedingung signifikante Aktivitätssteigerungen in vielen Hirnregionen, jedoch nicht mehr in ähnlich globalem Ausmaß. So waren im Vergleich zur ersten Sitzung die Region des Precuneus im Parietallappen, inferiore Anteile der Sehrinde im Okzipitallappen, inferiore und superiore Gebiete des Temporallappens sowie Teile der Basalganglien (Putamen) und des Thalamus nicht mehr signifikant aktivitätsgesteigert.

3.3.3 NoGo > Baseline in Session 1

Im Folgenden werden Gehirnareale tabellarisch aufgeführt, welche während der NoGo-Bedingung am ersten Untersuchungstag signifikante Aktivitätssteigerungen in Kontrast zur Ruhebedingung zeigten. Siehe hierzu **Tabelle 12**. Im Anschluss zeigen die **Abbildungen 8 und 9** einzelne, für diese Bedingung representative Gehirnaktivierungen in morphometrischer Oberflächendarstellung.

Tabelle 12: Darstellung der Gehirnareale mit signifikanter Aktivitätssteigerung für den Kontrast NoGo > Baseline in Session 1.

Region	Hemi- sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	y	Z	NoGo > Baseline
Frontallappen					
Gyrus precentralis	links	-36	-12	58	5.10(76)
	rechts	56	6	40	5.24(41)
		36	-10	56	5.38(98)
		58	-2	48	4.68(1)
		56	-4	52	4.69(2)
MFG	links	-2	8	56	6.01(406)
		-36	-12	58	5.10(76)
	rechts	42	40	34	4.94(36)
		56	6	40	5.24(41)
		36	-10	56	5.38(98)
		-2	8	56	6.01(406)
SFG	links	-2	8	56	6.01(406)
	rechts	42	40	34	4.94(36)
		-2	8	56	6.01(406)
Parietallappen					
IPL	links	-36	-60	56	5.82(55)
	rechts	40	-48	56	5.40(35)
SPL	links	-36	-60	56	5.82(55)
	rechts	34	-80	22	6.53(863)
Precuneus	links	-26	-72	34	4.84(29)
	rechts	34	-80	22	6.53(863)
Occipitallappen					
IOG	links	-36	-90	10	6.71(1032)
MOG	links	-39	-90	10	6.71(1032)
	rechts	44	-68	0	4.93(9)
		34	-80	22	6.53(863)
SOG	links	-36	-90	10	6.71(1032)
	rechts	34	-80	22	6.53(863)
Gyrus lingualis	links	-36	-90	10	6.71(1032)
	rechts	30	-56	-10	6.13(467)
Temporallappen					
ITG	links	-36	-90	10	6.71(1032)
	rechts	44	-68	0	4.93(9)
MTG	links	-36	-90	10	6.71(1032)
	rechts	44	-68	0	4.93(9)
		34	-80	22	6.53(863)
Gyrus fusiformis	links	-36	-90	10	6.71(1032)
	rechts	30	-56	-10	6.13(467)
Weitere Regionen					
Cerebellum	rechts	30	-56	-10	6.13(467)
Thalamus	rechts	6	-16	4	4.71(6)
PHG	rechts	30	-56	-10	6.13(467)

Anmerkungen: MFG = Gyrus frontalis medialis, SFG = Gyrus frontalis superior, IPL = inferiorer Parietallappen, SPL = superiorer Parietallappen, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MOG = Gyrus occipitalis medialis, SOG = Gyrus occipitalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, MTG = Gyrus temporalis medialis, PHG = Gyrus parahippocampalis.

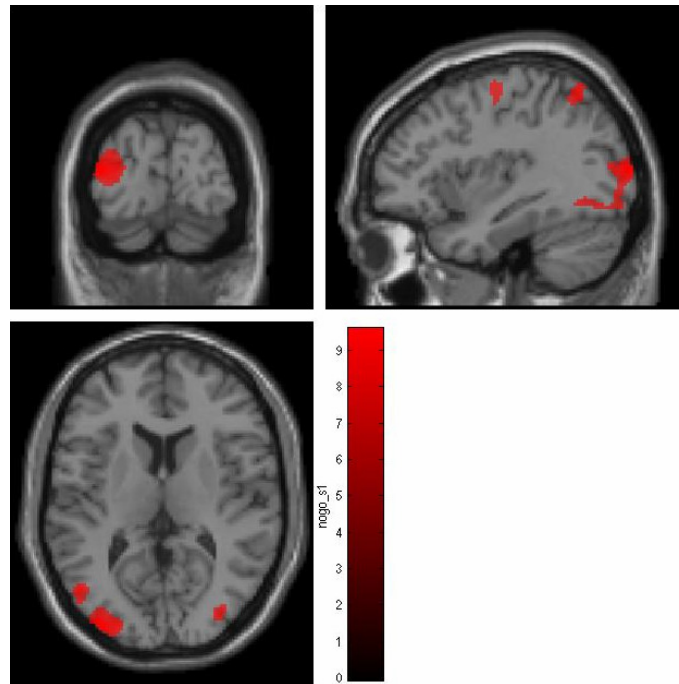


Abbildung 8: Kontrast NoGo > Baseline in Session 1: Signifikant erhöhte Aktivität im Bereich des okzipitalen Kortex sowie im Gyrus temporalis inferior und medialis..

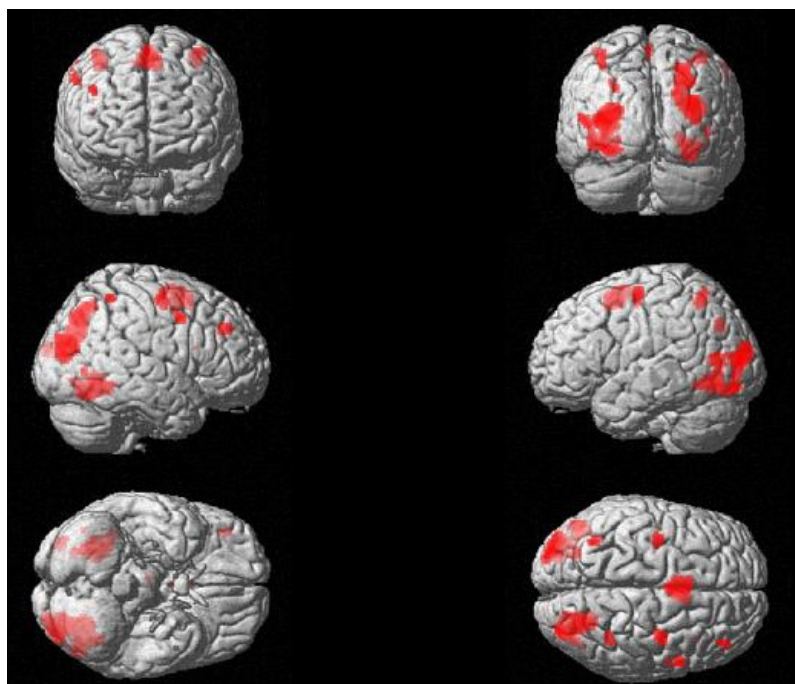


Abbildung 9: Signifikant aktive Gehirnareale für den Kontrast NoGo > Baseline während der ersten Sitzung sind in roter Farbe dargestellt. Intensivere Farbe weist darauf hin, dass die Aktivierung näher bei der Oberfläche liegt. Unter anderem zeigt sich deutliche Aktivität im okzipitalen, temporalen und parietalen Kortex, jedoch auch in frontalen Kerngebieten.

Auch im Rahmen der NoGo-Bedingung während Session 1 konnte im Kontrast zur Ruhebedingung eine deutliche Aktivierung in vielen Hirnarealen nachgewiesen werden. Im Bereich des Parietallappens konnte im Vergleich zu den Messungen während der Go-Bedingung keine signifikante Aktivierung des postzentralen Gyrus dargestellt werden, was durch die NoGo-Bedingung selbst erklärbar ist, weil durch das Unterlassen des Tastendrucks keine sensorischen Informationen des drückenden Fingers zum Kortex geleitet werden. Zudem zeigte sich vergleichend keine signifikante Aktivitätssteigerung im Bereich der Inselrinde, des Gyrus cinguli und des Putamen, dafür aber eine ähnlich deutliche BOLD-Antwort in der Sehrinde des okzipitalen Kortex und in Anteilen von Parietal- und Temporallappen.

3.3.4 NoGo > Baseline in Session 2

Es folgt eine analoge Auflistung aktivierter Hirnregionen für den Kontrast NoGo > Baseline am zweiten Sitzungstag in **Tabelle 13**.

Tabelle 13: Signifikant aktivitätsgesteigerte Gehirnareale für den Kontrast NoGo > Baseline an Untersuchungstag 2.

Untersuchungstag: 27.

Region	Hemi-sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	y	Z	NoGo > Baseline
Frontallappen					
Gyrus precentralis	rechts	46	-6	62	4.80(6)
MFG	links	-2	8	56	5.27(131)
	rechts	-2	8	56	5.27(131)
SFG	links	-2	8	56	5.27(131)
	rechts	-2	8	56	5.27(131)
Occipitallappen					
MOG	links	-36	-88	10	5.61(99)
	rechts	32	-80	20	5.45(52)
SOG	rechts	32	-80	20	5.45(52)
Gyrus lingualis	links	-32	-72	-12	4.66(2)
	rechts	30	-58	-10	4.99(25)
Temporallappen					
MTG	links	-48	-68	10	4.96(5)
	rechts	32	-80	20	5.45(52)
Gyrus fusiformis	rechts	30	-58	-10	4.99(25)
Weitere Regionen					
PHG	rechts	30	-58	-10	4.99(25)

Anmerkungen: MFG = Gyrus frontalis medialis, SFG = Gyrus frontalis superior, MOG = Gyrus occipitalis medialis, SOG = Gyrus occipitalis superior, MTG = Gyrus temporalis medialis, PHG = Gyrus parahippocampalis.

Ähnlich zu den Kontrasten Go > Baseline für beide Untersuchungstage zeigt sich auch für den Vergleich der NoGo-Bedingung zur Ruhebedingung eine insgesamt in Ausmaß und Lokalisation geringer ausgeprägte Gehirnaktivierung am zweiten Sitzungstag. Vergleichend konnte hier keine verstärkte neuronale Aktivierung im linken Gyrus precentralis dargestellt werden, auch der gesamte Parietallappen, Teile des Okzipital- und Temporallappens, das beiderseitige Kleinhirn und der Thalamus zeigten keine signifikante BOLD-Antwort mehr.

3.3.5 Vergleich der Sitzungen, Kontrast S1 > S2

Die dargestellten Ergebnisse für den Kontrast der Einzelbedingungen zur Ruhebedingung lieferten bereits Hinweise auf eine vergleichend weniger stark ausgeprägte neuronale Aktivität am zweiten Untersuchungstag. In **Tabelle 14** werden diejenigen Gehirnregionen präsentiert, welche am ersten der beiden Untersuchungstage signifikant aktiver waren als am zweiten. Hierbei wurden keine Einzelbedingungen verglichen, sondern mittels Anova nach globalen Differenzen zwischen beiden Sitzungen gesucht. Analog zu 3.3.3 zeigen die **Abbildungen 10 und 11** morphometrische Oberflächendarstellungen repräsentativer Gehirnaktivierungen.

Tabelle 14: Darstellung jener Gehirnareale, welche am ersten Untersuchungstag signifikant aktiver waren.

Region	Hemi-sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	y	Z	S1 > S2
Frontallappen					
Gyrus precentralis	rechts	46	44	28	3.90(377)
PCL	links	-18	-48	52	4.75(320)
MFG	rechts	46	44	28	3.90(377)
SFG	rechts	46	44	28	3.90(377)
Parietallappen					
Gyrus postcentralis	links	-18	-48	52	4.75(320)
Precuneus	links	-18	-48	52	4.75(320)
Occipitallappen					
Gyrus lingualis	links	12	-74	-30	3.52(266)
Weitere Regionen					
Cerebellum	links	-12	-74	-30	3.52(266)
	rechts	10	-32	-20	4.74(411)
Gyrus cinguli	links	-18	-48	52	4.75(320)
Thalamus	rechts	10	-32	-20	4.74(411)
PHG	rechts	10	-32	-20	4.74(411)

Anmerkungen: PCL = Lobulus paracentralis, MFG = Gyrus frontalis medialis, SFG = Gyrus frontalis superior, PHG = Gyrus parahippocampalis.

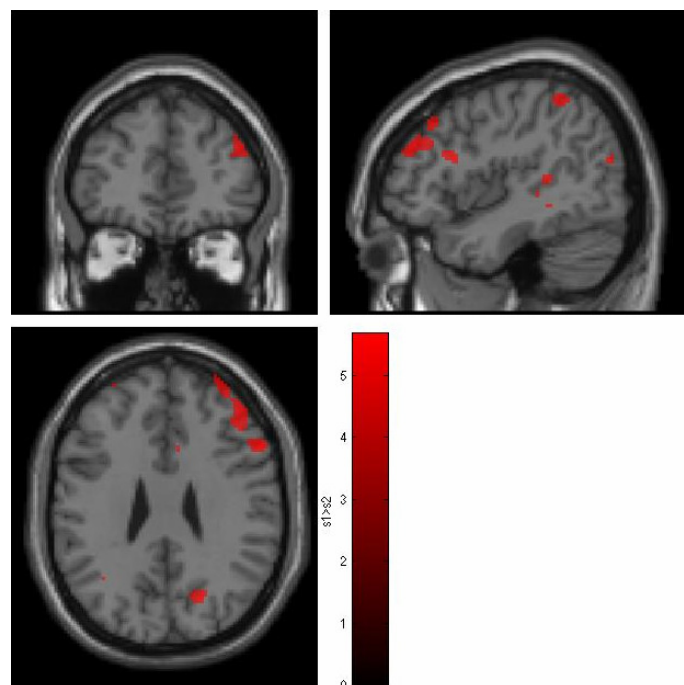


Abbildung 10: Am ersten Untersuchungstag signifikant stärkere Gehirnaktivierung im rechten Gyrus precentralis und im medialen und superioren frontalen Gyrus.

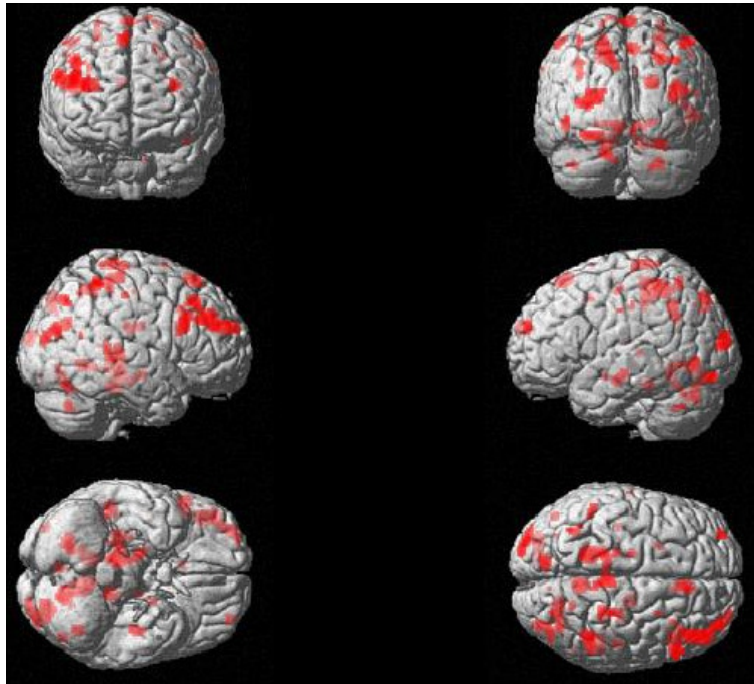


Abbildung 11: Am ersten Untersuchungstag signifikant verstärkte Aktivität in vielerlei Gehirnarealen beider Hemisphären, so z.B. im rechten Gyrus frontalis und precentralis oder auch im linken Gyrus postcentralis und Precuneus. Weitere signifikante Aktivitätssteigerungen beidseits cerebellär und im Bereich des linken Gyrus cinguli.

Die Anova zeigte für den globalen Vergleich der beiden Sessions eine signifikant stärkere Aktivierung des (vor allem rechtsseitigen) frontalen und motorischen Kortex, des linksseitigen somatosensiblen Gyrus postcentralis, des Precuneus, des Gyrus lingualis des Okzipitallappens sowie des Cerebellum, Thalamus und Gyrus parahippocampalis während Session 1.

Dagegen konnten keine Gehirnareale aufgezeigt werden, welche an Untersuchungstag 2 aktiver waren als an Untersuchungstag 1. Dies deckt sich mit den Messungen der weiter oben aufgeführten Kontraste (z.B. der Go- oder der NoGo-Bedingung gegenüber der Baseline am zweiten Untersuchungstag), welche auch Hinweise für eine tendenziell geringere Hirnaktivierung am zweiten Untersuchungstag im Vergleich zum ersten Tag lieferten.

Auch ein auf Go- oder NoGo-Bedingung bezogener, nicht globaler Vergleich beider Sessions lieferte keine weiteren signifikanten Ergebnisse, weder für die Kontraste $S1 > S2$, noch für $S2 > S1$.

Letzteres Ergebnis lässt sich unter Würdigung des globalen Sitzungsvergleichs, welcher am ersten Untersuchungstag signifikante Mehraktivität in mehreren Gehirnarealen zeigte, auf den ersten Blick als Widerspruch deuten. Zusammenschauend lässt sich aber vermuten, dass es sich bei diesen am ersten Untersuchungstag signifikant stärker aktivierten Gehirnarealen (frontaler und motorischer Kortex, linker Gyrus postcentralis, Precuneus, Gyrus lingualis sowie Cerebellum, Thalamus und Gyrus parahippocampalis) um hinsichtlich der Go- bzw. NoGo-Bedingung unspezifische Regionen handelt, welche am ersten Untersuchungstag aber für eine „Gewöhnung“ an Experiment und Paradigma vonnöten sind. Der schnelle Lerneffekt unserer Probanden könnte daher zu der entsprechenden Minderaktivierung dieser Gehirnareale am zweiten Untersuchungstag geführt haben (siehe Diskussion).

3.3.6 Differentielle Kontraste für beide Einzelsitzungen

Außerdem wurden differentielle Kontraste der beiden Paradigma-Einzelbedingungen (Go- und NoGo-Bedingung) für beide Sitzungen getrennt berechnet. Konkret kann hiermit bestimmt werden, welche Gehirnareale z.B. während der Go-Bedingung am Untersuchungstag 1 aktiver waren als während der NoGo-Bedingung (bzw. vice versa). Betrachtet man nun beide Sitzungen getrennt, so lieferte jeweils nur der differentielle Kontrast Go > NoGo Cluster mit signifikant erhöhter Aktivität. Die **Tabellen 15 und 16** zeigen die jeweils zugeordneten aktivierten Hirnregionen, die **Abbildungen 12 bis 15** erneut exemplarische Gehirnaktivierungen in graphischer Darstellung.

Tabelle 15: Gehirnareale mit signifikanter Aktivität in Session 1 für den Kontrast Go > NoGo.

Region	Hemi-sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	y	Z	Go > NoGo (S1)
Frontallappen					
Gyrus precentralis	links	-42	-16	66	4.21(1235)
MFG	links	-2	-8	58	3.99(182)
Parietallappen					
Gyrus postcentralis	links	-42	-16	66	4.21(1235)
IPL	links	-42	-16	66	4.21(1235)

Anmerkungen: MFG = Gyrus frontalis medialis, IPL = inferiorer Parietallappen.

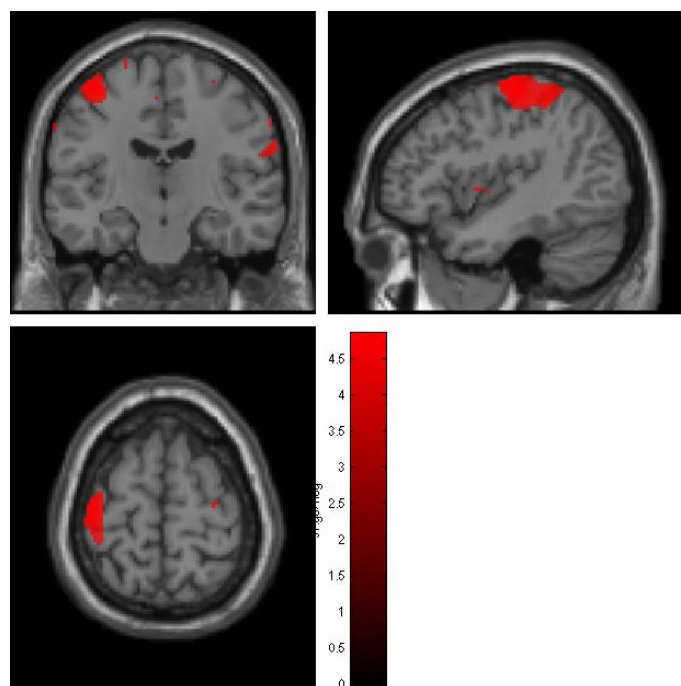


Abbildung 12: Kontrast Go > NoGo am 1. Untersuchungstag: Gehirnakтивierung im superioren und präzentralen frontalen Gyrus.

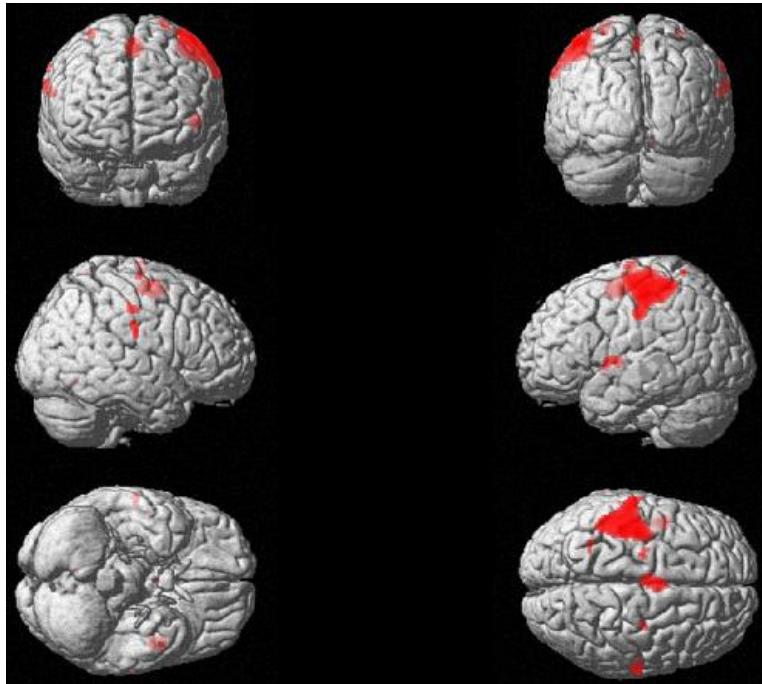


Abbildung 13: Kontrast Go > NoGo am 1. Untersuchungstag: Deutliche Gehirnaktivierung im Bereich des linken Frontallappens und insbesondere des präzentralen Gyrus.

Tabelle 16: Gehirnareale mit signifikanter Aktivität in Session 2 für den Kontrast Go > NoGo.

Region	Hemi-sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Werte und Clustergröße (in Anzahl der Voxel)
		x	y	Z	Go > NoGo (S2)
Frontallappen					
Gyrus precentralis	links	-40	-14	64	4.97(2280)
MFG	links	-2	-6	58	3.94(325)
	rechts	-2	-6	58	3.94(325)
SFG	links	-40	-14	64	4.97(2280)
		-2	-6	58	3.94(325)
	rechts	-2	-6	58	3.94(325)
Weitere Regionen					
Gyrus cinguli	links	-2	-6	58	3.94(325)

Anmerkungen: MFG = Gyrus frontalis medialis, SFG = Gyrus frontalis superior.

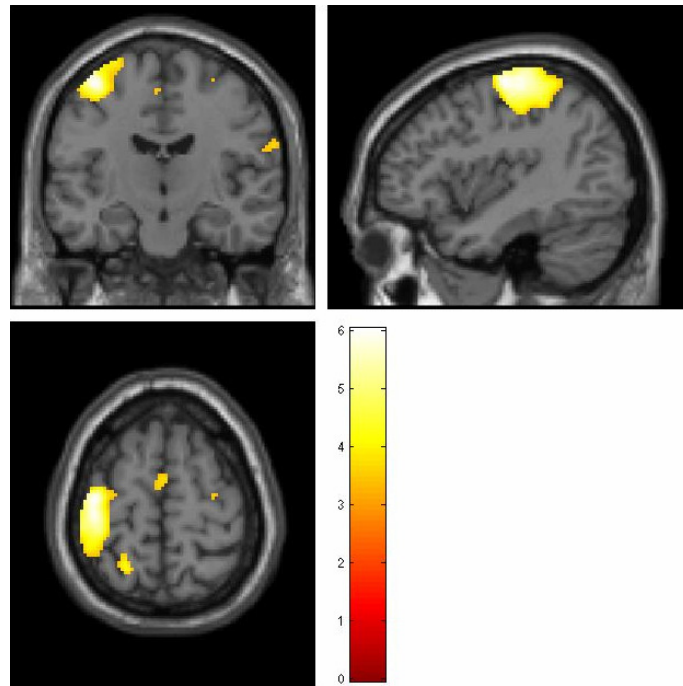


Abbildung 14: Kontrast Go > NoGo am 2. Untersuchungstag: Signifikant erhöhte Aktivität im Gyrus frontalis medialis und inferior rechts sowie im Gyrus precentralis der linken Hemisphäre.

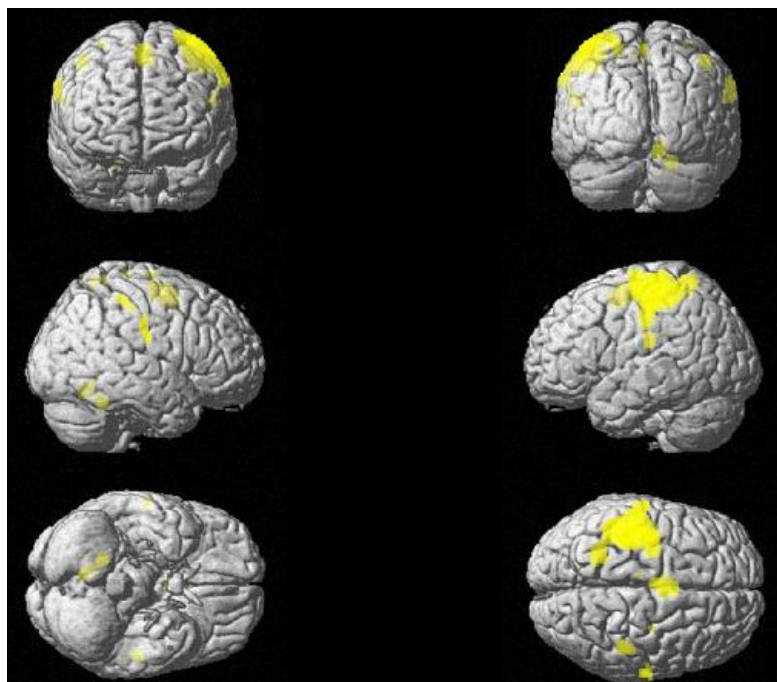


Abbildung 15: Kontrast Go > NoGo am 2. Untersuchungstag: Signifikant erhöhte Gehirnaktivität vor allem im Bereich des linken frontalen Kortex und Gyrus cinguli.

An beiden Untersuchungstagen zeigte sich der linksseitige Gyrus precentralis wie auch mittlere und obere Anteile des beiderseitigen Frontallappens während der Go-Bedingung signifikant stärker aktiviert als während der NoGo-Bedingung. In Session 1 war für den Kontrast Go > NoGo zusätzlich der Gyrus postcentralis und inferiore Anteile des linken Parietallappens, in Session 2 der linksseitige Gyrus cinguli signifikant aktiv. **Abbildung 16** zeigt eine sitzungsübergreifende Darstellung analoger Gehirnaktivierungen in der rechten Zentralregion.

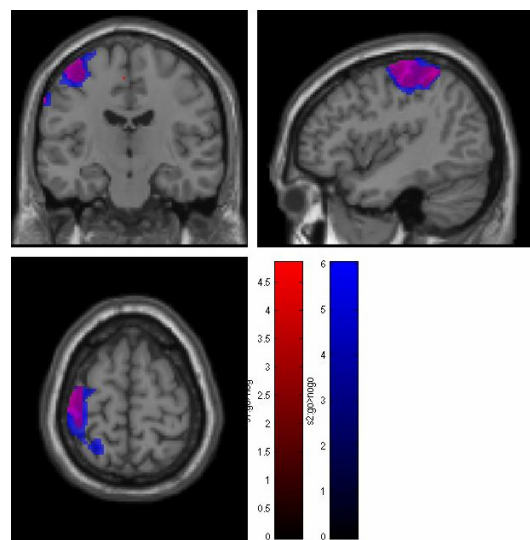


Abbildung 16: Darstellung signifikant aktiver Areale im linken Frontallappen während beider Sitzungen für den Kontrast Go > NoGo. In Session 1 aktive Gehirnareale sind rot, in Session 2 blau dargestellt. Überlappende Areale sind violett eingefärbt.

Für den umgekehrten Kontrast NoGo > Go konnten für keine der beiden Sitzungen signifikant aktive Gehirnareale aufgezeigt werden.

4. Diskussion

Im Folgenden werden die wiederum nach Methodik gruppierten Ergebnisse diskutiert

4.1 TMS

4.1.1 Test-Retest-Reliabilität der TMS-Messparameter

Durch Berechnung der Korrelationen nach Pearson wurde die Test-Retest-Reliabilität von den an beiden Tagen analog erhobenen Messparametern bestimmt. Hierbei zeigten nur die Inhibitionsmessungen während der Ruhebedingung des Paradigmas sowie während der NoGo-Bedingung an beiden Untersuchungstagen eine ausreichend hohe und mit hoher statistischer Signifikanz versehene Test-Retest-Stabilität, nicht aber die Doppelpulsmessungen der kortikalen Inhibition vor Bearbeitung des Paradigmas und während der Go-Bedingung. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Inhibitionsmessungen vor Beginn des Paradigmas sowie während der Go-Bedingung an beiden Tagen deutlich unterschiedliche Messergebnisse lieferten, sodass die Resultate unter diesen Bedingungen nicht ausreichend testreliabel zu sein scheinen.

Dem beschriebenen Sachverhalt könnte ein methodischer Fehler der TMS-Messungen zugrunde liegen, wie etwa eine sich verändernde Spulenposition während der Untersuchungen. Da aber die Messungen während der verschiedenen Bedingungen nicht nacheinander erfolgten, sondern sich die Bedingungen während der jeweiligen Messung in pseudorandomisierter Reihenfolge immer wieder abwechselten, ist nicht davon auszugehen. Zudem zeigten sich ja auch zwei der vier beobachteten Bedingungen des Go/NoGo-Paradigmas als ausreichend testreliabel, sodass eine Validität dieser Ergebnisse angenommen werden kann.

Vorgängerarbeiten, in welchen die Reliabilität der TMS-Methodik untersucht wurde, zeigten zumeist eine hohe Test-Retest-Stabilität der Messungen von motorisch evozierten Potentialen, so etwa Christie et al. (2007). Malcolm et al. (2006) sowie Cacchio et al. (2009) wiesen ebenfalls eine hohe Test-Reliabilität von motorisch

evozierten Potentialen in mehreren verschiedenen Muskelgruppen nach. Maeda et al. (2002) untersuchten die Test-Retest-Stabilität der TMS-Doppelpulsanwendung und kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen: So zeigten sich insbesondere die intrakortikalen Inhibitionsmessungen, deutlicher als die Fazilitationsmessungen (mit längerem ISI), als ausgesprochen testreliabel.

Des Weiteren könnte auch der Versuchsaufbau selbst sowie die Eigenart des Go/NoGo-Paradigmas zu diesen Ergebnissen beigetragen haben. Die Probanden wurden an zwei direkt aufeinander folgenden Tagen untersucht, sodass sie am zweiten Tag noch gut mit dem Versuchsaufbau vertraut waren. An das beabsichtigt leicht zu bearbeitende Paradigma konnten sich die Probanden auch binnen kurzer Zeit gewöhnen, was auch die Ergebnisse der Verhaltensanalyse des Paradigmas sowie die Gehirnaktivitätsmessungen der funktionellen Kernspintomographie an beiden Tagen vermuten lassen (siehe unten). So konnte bei den Versuchspersonen durchaus am zweiten Tag ein deutlich geringeres Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration vorhanden und auch vonnöten gewesen sein, was die Messungen der kortikalen Exzitabilität mutmaßlich beeinflusst und zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen an beiden Untersuchungstagen geführt haben könnte. Diesbezüglich könnten erneute Messungen mit einem zeitlich gestreckten Versuchsaufbau und Untersuchungsintervallen von mehreren Wochen sowie ein anspruchsvolleres Paradigma Sinn ergeben.

4.1.2 Einfluss der Go- und NoGo-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition sowie die Amplitudenhöhe von Test-MEPs

Neben der Reliabilitätsbestimmung der erhobenen TMS-Messparameter wurde auch der Einfluss der verschiedenen Paradigma-Bedingungen auf das Maß der kortikalen Inhibition sowie auf die Amplitudenhöhe unkonditionierter Test-MEPs untersucht. Hierbei konnte weder für die Go- noch für die NoGo-Bedingung des Paradigmas ein statistisch signifikanter Einfluss auf die bestimmten Parameter festgestellt werden. Dies überrascht, zeigten doch Vorgängerarbeiten zu dieser Fragestellung meist einen deutlichen Einfluss von Go- und NoGo-Bedingung auf die Amplitudenhöhe von mittels Single-Puls ausgelösten Test-MEPs. Leocani et al. (2000) wiesen einen

fazilitierenden Einfluss der Go-Bedingung und einen inhibierenden Einfluss der NoGo-Bedingung auf die Amplitudenhöhe von Test-MEPs nach. Yamanaka et al. (2002) erzielten analoge Ergebnisse. Waldvogel et al (2000) konnten unter Anwendung der Doppelpulsmethodik bei zwei von vier Probanden eine gesteigerte kortikale Inhibitionsfähigkeit während der NoGo-Bedingung in ihrem Paradigma feststellen.

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Effekt der NoGo- oder Go-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition oder die Amplitudenhöhe von Test-MEPs nachgewiesen werden. Dass dies Waldvogel et al. (2000) mithilfe von Doppelpulsmessungen auch nur bei der Hälfte der Versuchspersonen gelang, könnte für eine zu geringe Validität dieser Methodik in Bezug auf die konkrete Fragestellung hindeuten. Oben erwähnte Vorgängerarbeiten, in welchen Single-Puls-Messungen durchgeführt wurden, verwendeten unterschiedliche und zum Teil auch während der jeweiligen Experimente wechselnde Latenzzeiten zwischen dem Aufzeigen der Go- oder NoGo-Bedingung und dem Registrieren der Test-MEPs. Dabei konnte auch nur nach bestimmten und bei Vergleich der Studien keineswegs einheitlichen Latenzzeiten eine modulierte kortikale Exzitabilität nachgewiesen werden. Deshalb mag auch der starre Versuchsaufbau in unserer Arbeit mit einer stets fixen Latenzzeit von 200ms zu den beschriebenen Ergebnissen geführt haben. In einer nachfolgenden Arbeit könnte diese These folglich mit einem flexibleren Setting und variablen Latenzzeiten überprüft werden. Eine jeweils individuelle Bestimmung des maximalen Effekts der NoGo- oder Go-Bedingung könnte dies noch weiter verbessern.

4.2 Verhaltensanalyse des Paradigmas

Die Analyse der erbrachten Probandenleistungen bei der Bearbeitung des Go/NoGo-Paradigmas ergab für den zweiten Untersuchungstag eine im Vergleich signifikant kürzere mittlere Reaktionszeit sowie eine statistisch signifikant höhere Anzahl an richtig gelösten Aufgaben (Hits) am zweiten Untersuchungstag. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Versuchspersonen am zweiten Untersuchungstag deutlich erfolgreicher und dabei auch schneller reagiert haben. Für diese und auch nicht signifikant unterschiedliche Untersuchungsparameter der beiden Sessions (z.B.

Hits bei NoGo, False Alarms) konnten jeweils nur sehr geringe Fehlervarianzen ermittelt werden, sodass sich auch die individuellen Probandenleistungen nicht stark unterschieden. Dies könnte dem einfach gehaltenen und schnell zu erlernenden Paradigma geschuldet sein. Gleichzeitig spricht es aber auch für eine generell hohe Motivation und Fokussierung unserer gesunden Probanden auf die ihnen gestellten Aufgaben. Man kann vermuten, dass es aufgrund des kurzen (z.T. eintägigen) Intervalls zwischen beiden Untersuchungssitzungen bei unseren Probanden schon zu einem deutlichen Lerneffekt mit neuronaler Plastizität gekommen ist, weshalb für den zweiten Untersuchungstag ein deutlich geringeres Maß an Aufmerksamkeit, Konzentration und auch Gehirnaktivität für das erfolgreiche Bearbeiten des Paradigmas nötig gewesen sein könnte als am ersten Untersuchungstag.

Dies würde sich auch mit den Ergebnissen der funktionellen Kernspintomographie (siehe unten) und der transkraniellen Magnetstimulation (siehe oben) decken und könnte in einer nachfolgenden Studie durch Verwendung eines schwieriger zu bearbeitenden Paradigmas und Etablierung von längeren Untersuchungsintervallen zur Minimierung von Lerneffekten überprüft werden.

4.3 fMRT

4.3.1 Baseline-Kontraste der Go- und NoGo-Bedingungen in beiden Sessions

Die Messungen für den Kontrast Go > Baseline an beiden Untersuchungstagen lieferte in Zusammenschau übereinstimmend mit den Ergebnissen früherer Arbeiten (z.B. Liddle et al. 2001) breite Aktivitätsmuster in für die Motorik und damit auch für die Ausführung der durch die Go-Bedingung geforderten Fingerbewegung wichtigen Arealen des primär-motorischen Kortex, des Cerebellums und der Basalganglien. Die Aktivierung von inferioren und superioren Anteilen des Parietallappens sowie des Precuneus beschrieben auch Liddle et al. (2001). Auch Rubia et al. (2001) wiesen während der NoGo-Bedingung verschiedener Paradigmen eine vermehrte Aktivierung der Parietallappen nach. Aktivitätssteigerungen in der beiderseitigen Inselrinde sowie auch insbesondere des rechtshemisphärischen frontoparietalen

Kortex wurden auch von Garavan et al. (2006) während der NoGo-Bedingung beschrieben. Dies wurde bereits von Garavan et al. (1999) sowie von Konishi et al. (1998) als Hinweis auf das Vorliegen eines breit gestreuten und hauptsächlich rechtshemisphärisch lokalisierten Netzwerks von Kerngebieten und kortikalen Gehirnarealen, welche für die Entscheidungsfindung bezüglich der Ausführung oder Unterdrückung einer Handlung entscheidend sind, gewertet.

Genauso gut kann es aber auch durch eine generell hohe bzw. global erhöhte Gehirnaktivierung unserer Probanden zu diesen Ergebnissen gekommen sein. Der mutmaßlich hohe Motivationsgrad unserer Probanden (gefolgert aus der Verhaltensanalyse des Paradigmas) sowie deren Auseinandersetzung mit und die Integration von neuen Erfahrungen (z.B. die Testsituation in einem Kernspintomographen oder die TMS-Untersuchungen) lassen auf eine generell erhöhte Aktivität verschiedenster hierfür erforderlicher Gehirnareale bei voller Konzentration und Aufmerksamkeit schließen. Insbesondere gilt dies auch für die Aktivierung limbischer Areale des Gyrus parahippocampalis oder des Gyrus cinguli gelten, da auch Garavan et al. (1999) während der NoGo-Bedingung vermehrte Aktivität in limbischen Arealen vermerkten, Gehirnarealen, welchen eine besondere Rolle bei intellektuellen Leistungen, Lernen und Gedächtnisbildung zugeschrieben wird. Die Aktivitätssteigerungen in der beidseitigen Sehrinde des okzipitalen Kortex sind leicht durch den visuellen Charakter des Paradigmas und der damit verbundenen optischen Verarbeitung der Bildsignale erklärbar. Ebenso könnte die Aktivierung des somatomotorischen Kortex durch den sensorischen Input, ausgelöst durch den Tastendruck während der Go-Bedingung, bedingt sein. Gleiches beschrieben z.B. Yetkin et al. (1996) oder Singh et al. (1998).

Bei Betrachtung des Kontrastes NoGo > Baseline in beiden Sessions ergibt sich ein ähnliches Bild mit breit gestreuter Gehirnaktivierung in vielerlei Arealen, so besonders im Bereich des präfrontalen Kortex, was sich mit den Ergebnissen bisheriger Arbeiten (Nakato et al. 2007, Rubia et al. 2001, Garavan et al. 1999) deckt. Zheng et al. (2008) postulierten den mittleren präfrontalen Kortex gar als zentrale Schaltstelle der kortikalen Inhibition. Allerdings findet sich in dieser Arbeit auch während der Go-Bedingung signifikant hohe Aktivität in diesem Areal, was wiederum einer unspezifischen Aktivierung im Rahmen von Konzentration und

Aufmerksamkeit geschuldet sein kann. Jedoch zeigt die Gehirnaktivität im präfrontalen Kortex in dieser Studie wie auch bei Zheng et al. (2008), Garavan et al. (1999 und 2006) oder Konishi et al. (1999) eine gewisse Lateralisierung in die rechte Hemisphäre. Gleiches gilt für die Aktivierungen des präzentralen Gyrus, des Cerebellums sowie des Thalamus, sodass in Zusammenschau mit den oben erwähnten Vorgängerarbeiten die Hypothese einer besonderen Bedeutung der rechten Hemisphäre für die Unterdrückung motorischer Antworten gestützt werden kann. Garavan et al. postulieren hierbei ein Netzwerk aus rechtshemisphärischen Gehirnarealen unter Mitwirkung von präfrontalen, parietalen, subkortikalen, Mittelhirn- und Inselzentren, welche für eine erfolgreiche Inhibition von geplanten Handlungen verantwortlich sind.

Bei Gegenüberstellung beider Untersuchungstage hinsichtlich der einzelnen Go- und NoGo-Kontraste zur Baseline ergibt sich ein einheitliches Bild: So zeigten sich am zweiten Untersuchungstag jeweils deutlich weniger Cluster und damit auch weniger Gehirnregionen signifikant intensitätsgesteigert als am ersten Untersuchungstag, sodass wir von einer generell geringeren Gehirnaktivierung unserer Versuchspersonen während des zweiten Untersuchungstages ausgehen. Ein Grund hierfür könnte wiederum die Gewöhnung der Probanden an das anfangs belastende Untersuchungssetup im Kernspintomographen und an die Bearbeitung des Paradigmas sein. Ebenso mag ein eventuell zwischenzeitlich eingetretener Lerneffekt für die vergleichsweise verminderte Gehirnaktivierung am zweiten Untersuchungstag verantwortlich sein. Ähnliches beschrieben auch Loubinoux et al. (2001). In einem zu unserem Untersuchungsaufbau ganz ähnlichem Setup stellten auch sie am zweiten von insgesamt drei Untersuchungstagen eine signifikant geringere Gehirnaktivierung der Probanden fest und erklärten dies mit der Habituation der Probanden an die Untersuchungsbedingungen mit konsekutiver Reduktion von Stress und Konzentration am zweiten Tag. Darüber hinaus stellten sie am dritten Untersuchungstag wieder eine tendenzielle Zunahme der generellen Hirnaktivität fest und führten hierfür einen eventuell zwischenzeitlich eintretenden Lerneffekt mit Integration der vom Paradigma erwarteten motorischen Handlung in Verbindung mit den Umgebungsbedingungen im Kontext in das motorische System an.

4.3.2 Bedingungsunabhängiger Vergleich der Einzelsitzungen

Wie unter 4.2.1 für den bedingungsabhängigen Vergleich der jeweils aktivierten Gehirnareale bereits festgestellt, ergibt sich auch für einen Gesamtvergleich der beiden Untersuchungstage unabhängig von den Einzelbedingungen des Paradigmas eine vergleichend deutlich höhere Gehirnaktivität am ersten Untersuchungstag. Dieser Unterschied war sogar so stark ausgeprägt, dass kein Gehirnareal aufgezeigt werden konnte, welches am zweiten Untersuchungstag signifikant aktiver war als am ersten Untersuchungstag. Ursächlich für die erheblichen Differenzen in Ausmaß und Lokalisation der aktivierten Gehirnareale bei Gegenüberstellung der beiden Untersuchungssitzungen könnte neben der bereits oben diskutierten Habituations- oder Lerneffekte eine ungenügende Test-Reliabilität der fMRT-Methodik sein.

Aron et al. (2006) untersuchten die Langzeit-Reliabilität von fMRT-Messungen mit einem Untersuchungsintervall von einem Jahr und bescheinigten der Methodik eine hohe Test-Retest-Stabilität. Auch Yetkin et al. (1996) errechneten für verschiedene fMRT-Scans während sensorischer Stimulation oder motorischer Leistungen der Probanden jeweils eine hohe Test-Retest-Präzision. Zudem attestierten auch Havel et al. (2006) den Ergebnissen von fMRT-Untersuchungen während Hand- und Fingerbewegungen eine hohe Reproduzierbarkeit. Dabei wurden 15 gesunde Probanden nach Einübung spezieller Finger- und Handbewegungen dreimalig bei Durchführung derselben mittels fMRT untersucht und dabei in allen drei Sessions signifikant aktivierte Voxel der primär- und supplementärmotorischen Kortex im Verhältnis zu jeweils nur in einzelnen Sitzungen aktivierten Voxeln korreliert. Dabei fanden sich durchweg hohe Korrelationskoeffizienten zwischen 0.62 und 0.78.

Im Übrigen tendieren die Ergebnisse unserer Studie auch stets in die Richtung einer geringeren Gehirnaktivierung am zweiten Untersuchungstag, sodass wohl auch in unserer Arbeit von validen fMRT-Daten ausgegangen werden darf. Bei gleichzeitiger Würdigung der TMS-Messungen sowie der Ergebnisse der Verhaltensanalyse bei Bearbeitung des Paradigmas deutet dies auf eine Habituation bzw. einen zwischenzeitlich bereits eingetretenen Lerneffekt der Probanden bezüglich der Umstände des Experiments und der Bearbeitung des Paradigmas hin. Zudem könnte auch ein bereits am ersten Untersuchungstag aufgetretener impliziter, also

spielerisch oder unbewusst erzielter Lerneffekt den Probanden am zweiten Tag ermöglicht haben, das Paradigma schneller (vermutet aufgrund von kürzeren mittleren Reaktionszeiten), besser (verdeutlicht durch eine höhere mittlere Anzahl der Hits) und mit einem geringeren Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration zu bearbeiten und damit kurzum effektiver gehandelt zu haben.

Vor dem Hintergrund dieses mutmaßlich bereits früh eingetretenen Lerneffekts stellt auch die Tatsache, dass im Gegensatz zum globalen Sitzungsvergleich in den differentiellen Go- und NoGo-Kontrasten aus beiden Sitzungen keine signifikant aktivierten Cluster aufgezeigt werden konnten, keinen Widerspruch dar. Vielmehr lässt sich vermuten, dass es sich bei den am ersten Untersuchungstag stärker aktivierten Arealen im rechten frontalen und motorischen Kortex, in Precuneus, Gyrus lingualis und parahippocampalis sowie in Cerebellum und Thalamus um hinsichtlich der Go- oder NoGo-Bedingung unspezifische Gehirnareale handeln könnte, welche aber zumindest anfangs für die Habituation an das Experiment und Erlernen des Paradigmas vonnöten sind. Ein zukünftiges Studiendesign könnte dahingehend generiert werden, um diesen vermuteten Lerneffekt und die damit verbundene neuronale Plastizität zu detektieren und zu quantifizieren.

4.3.3 Differentielle Kontraste aus den einzelnen Sitzungen und methodenübergreifende Diskussion des Effektes der NoGo-Bedingung auf die kortikale Exzitabilität

An beiden Untersuchungstagen zeigte der linke Gyrus präzentralis sowie weitere mediale und superiore Anteile des beiderseitigen Frontallappens jeweils während der Go-Bedingung eine signifikant stärkere Aktivierung als während der NoGo-Bedingung. Betrachtet man den linken Gyrus präzentralis, ist dieses Ergebnis durchaus plausibel, gilt er doch als Lagezentrum der primär-motorischen Rinde, welche naturgemäß durch den Tastendruck mit den Fingern der rechten Hand während der Go-Bedingung aktiviert werden sollte. Auch die Intensitätssteigerung in weiten Teilen des Frontallappens könnte auf eine vermehrte Gehirnaktivierung der ebenfalls für eine geregelte motorische Reaktion wichtigen prä- und

supplementärmotorischen Rinde hindeuten. Dies deckt sich auch weitgehend mit den Ergebnissen von Liddle et al. (2001).

Trotz identischer statistischer Schwellen konnten in dieser Arbeit keine während der NoGo-Bedingung (in Kontrast zur Go-Bedingung) stärker aktivierten Gehirnareale aufgezeigt werden. Waldvogel et al. (2000) konnten ebenfalls während der NoGo-Bedingung in ihrem Paradigma keine messbare Veränderung des BOLD-Signals feststellen. Damit könnten die im Kontrast der NoGo-Bedingung zur Ruhebedingung aufgezeigten Gehirnareale mit hoher Aktivität, wie von Waldvogel et al. (2000) postuliert, aufgrund einer generellen Gehirnaktivierung während Bearbeitung des Paradigmas und nicht aufgrund spezifischer kortikaler Inhibitionsmechanismen intensitätsgesteigert gewesen sein. Dies würde auch beispielsweise die Ergebnisse von Rubia et al. (2001) oder Nakata et al. (2007) in Frage stellen, welche insbesondere den präfrontalen Kortex, die prämotorische Rinde, vordere Bereiche des Gyrus cinguli oder auch inferiore Anteile des Parietallappens als Anteile des für die kortikale Inhibition verantwortlichen neuronalen Netzwerks vermuten. Da diese Areale zum großen Teil auch während der Go-Bedingung unseres Paradigmas aktivitätsgesteigert waren, können auch wir ihnen kein spezifisch inhibierendes oder fazitätierendes Potential zuschreiben.

Diesen Arealen könnte vielmehr, wie z.B. auch von Hampshire et al. (2010) postuliert, eine Bedeutung bezüglich der generellen Entscheidungsfindung zur Ausführung oder Unterdrückung einer Reaktion innewohnen. Dies stützt weiterhin die These von Waldvogel et al. (2000), welche der kortikalen Inhibition einen geringeren metabolischen Aufwand zuschreiben als der kortikalen Exzitation. Begründet wird dies durch die weitaus geringere Anzahl sowie strategisch bessere Anordnung von inhibitorischen Interneuronen (ca. 20 %) im Vergleich zu den im menschlichen Kortex deutlich stärker repräsentierten exzitatorischen Pyramidalzellen (ca. 80 %). Dies lässt folgern, dass die Unterdrückung der Weiterleitung eines neuronalen Aktionspotentials (Inhibition) deutlich effektiver gelingt als die aktive Weiterleitung desselben (Exzitation).

Die Zusammenschau der mittels transkranieller Magnetstimulation und funktioneller Kernspintomographie akquirierten Untersuchungsergebnisse legt die Vermutung nahe, dass auch ungeachtet aller möglicherweise interferierender Störeinflüsse (wie z.B. teils ungenügende Reliabilität der verwendeten Methoden, Lern- oder Habituationseffekte der Probanden oder der starre TMS-Versuchsaufbau mit fixen Latenzzeiten) im Sinne der von Waldvogel postulierten metabolisch und neuronal effizienteren kortikalen Inhibition ein signifikant messbarer Effekt der NoGo-Bedingung auf das Maß derselben nicht aufzuzeigen ist. Zukünftige Studien mit kombinierter TMS- und fMRI-Methodik, zeitlich stärker gestrecktem Versuchsaufbau mit komplexeren Paradigmen und variablen TMS-Untersuchungseinstellungen (z.B. jeweils individueller Bestimmung der Latenzzeiten für die maximale messbare kortikale Inhibition) könnten bezüglich dieser Vermutung weitere Aspekte liefern.

5. Zusammenfassung

Bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen lassen sich charakteristische neuroplastische Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) nachweisen. Häufig sind diese Studien jedoch durch eine hohe Heterogenität und fehlende Replikation ihrer Ergebnisse gekennzeichnet. Mögliche Ursache hierfür kann auf der einen Seite die Heterogenität des Krankheitsbildes selbst sein, auf der anderen Seite können aber auch methodische Aspekte wie beispielsweise eine ungenügende Test-Retest-Reliabilität dabei eine Rolle spielen. Zur Frage der Retest-Reliabilität der fMRT und der TMS liegen bisher jedoch nur wenige Daten vor, so dass dieser methodische Aspekt an einem einfachen Paradigma, dem Go/NoGo-Paradigma untersucht werden sollte. Mit Hilfe dieses Paradigmas lassen sich Defizite in inhibitorischen Mechanismen, wie sie beispielsweise bei der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) vorkommen, nachweisen.

Unter Verwendung dieses Paradigmas zeigten sich in der fMRT bei Patienten mit ADHD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Veränderungen der kortikalen Prozessierung in verschiedenen Gehirnregionen, wobei auch hier die Ergebnisse in der Literatur teilweise sehr heterogen sind und ein direkter Nachweis möglicherweise veränderter inhibitorischer Prozesse nicht möglich war. Mit Hilfe der TMS ist es in einer Studie gelungen, dies im Rahmen des Go/NoGo-Paradigmas nachzuweisen, wobei aber auch hier die Replikation noch aussteht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher die Test-Retest-Reliabilität des Go/NoGo-Paradigmas, einmal im Versuchsaufbau mit der fMRT (Nachweis kortikaler Aktivierungen) und einmal im Versuchsaufbau mit der TMS (Nachweis kortikaler Exzitabilität), bei gesunden Probanden untersucht. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich spezifisch inhibitorische Prozesse in der fMRT und/ oder der TMS nachweisen lassen.

Zehn gesunde Probanden absolvierten an zwei aufeinander folgenden Tagen ein Go/NoGo-Paradigma einmal im fMRT- und einmal im TMS-Versuchsaufbau. Zur Reliabilitätsbestimmung der TMS-Messungen wurden die Ergebnisse beider Sitzungen nach Pearson miteinander korreliert, die Inhibitions- und Einzelpulsmessungen mittels gepaarter T-Tests auf signifikante Einflüsse von Go- oder NoGo-Bedingung untersucht. Die fMRT-Daten wurden mit gängiger Bearbeitungssoftware ausgewertet, auf Single-Subject-Ebene verarbeitet und schließlich bei der Gruppenanalyse mit ein- und zweiseitigen T-Tests auf Clusterebene analysiert. Beide Sitzungen wurden darüber hinaus bedingungsunabhängig mit einem Anova-Modell hinsichtlich der Test-Retest-Stabilität untersucht. Letztlich wurden auch die erbrachten Probandenleistungen bei der Bearbeitung des Paradigmas sowie die mittleren Reaktionszeiten der Probanden aus beiden Sitzungen mittels gepaarter T-Tests auf signifikante Unterschiede untersucht.

Im TMS-Versuchsaufbau zeigte sich dabei eine nur unzureichende Test-Retest-Stabilität, da nur die Inhibitionsmessungen einiger Einzelbedingungen eine ausreichende Korrelation zeigten. Auch die fMRT-Messungen beider Untersuchungstage zeigten eine nur unbefriedigende Test-Reliabilität, da am zweiten Untersuchungstag eine in Ausmaß und Lokalisation deutlich geringere neuronale Aktivität erkennbar war. Verantwortlich für die analogen Ergebnisse in beiden Modalitäten könnte das einfach konzipierte, schnell erlernbare Paradigma sein. Hierfür sprechen auch die Resultate der Verhaltensanalyse, da die Probanden am zweiten Untersuchungstag schneller und erfolgreicher gearbeitet haben. In zukünftigen Arbeiten sollten daher komplexer aufgebaute Go/NoGo-Paradigmen verwendet werden, um Habituation und implizite Lerneffekte bei den Probanden als mögliche Störvariablen zu minimieren. Für TMS-Doppelpulsanwendungen ergibt sich daraus auch die Notwendigkeit einer weiteren Überprüfung ihrer Test-Reliabilität, dies ist insbesondere für ihre Nutzbarkeit in Längsschnittuntersuchungen, wie beispielsweise die Bestimmung von Medikamenteneffekten auf die kortikale Exzitabilität, von großer Bedeutung.

Weiterhin konnte kein signifikanter Effekt von Go- oder NoGo-Bedingung auf die Intensität der kortikalen Inhibition oder die Amplitudenhöhe unconditionierter Test-MEPs aufgezeigt werden und somit die Ergebnisse der Vorarbeiten nicht repliziert werden. Auch hierfür könnten möglicherweise methodische Gründe eine Rolle spielen. So wurde in dieser Studie die Latenz zwischen Go- und NoGo-Signal verwendet, welche in der Vorarbeit zu einer maximalen Inhibition im Motorkortex geführt hat. Möglicherweise zeigen sich aber auch hier stärkere individuelle Schwankungen, so dass ggf. eine individuelle Bestimmung der optimalen Latenz in zukünftigen Arbeiten notwendig erscheint.

Die fMRT-Messungen zeigen übereinstimmend mit früheren Studien eine besondere Bedeutung der rechten Hemisphäre für die Planung, Ausführung oder Unterdrückung einer motorischen Handlung. Dagegen konnten wie auch in früheren Arbeiten keine ausschließlich inhibitorisch tätigen Gehirnareale aufgezeigt werden. Wie in Vorgängerarbeiten vermutet, dürfte die deutlich höhere metabolische Effizienz von kortikalen Inhibitionsmechanismen kein selektiv diesen Vorgängen entsprechendes BOLD-Signal erkennen lassen.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Arbeit eine unzureichende Test-Retest-Reliabilität sowohl im Versuchsaufbau mit fMRT, als auch mit TMS bei der Untersuchung kortikaler Prozesse, die an der Bearbeitung eines Go/NoGo-Paradigmas beteiligt sind. Insbesondere bei der Planung von Longitudinalstudien, wie beispielsweise die Untersuchung der Veränderung kortikaler Prozesse unter Medikationseinfluss, ist dies zu berücksichtigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aron AR (2006): Long-term test-retest reliability of functional MRI in a classification learning task. *Neuroimage* 2006. Feb 1; 29(3): 1000-6
2. Bajbouj M (2006): Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar Major depression. *Biol Psychiatry* 2006. Mar 1; 59(5): 395-400
3. Bellgrove MA (2004): The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia* 2004. 42(14): 1910-6
4. Bernhardt JH (1998): Prevention of health risks in the use of MRI procedures. Recommendations of the Radiation Protection Commission. *Radiologe* 1998. Sep; 38(9): 737-42
5. Cacchio A (2009): Reliability of transcranial magnetic stimulation-related measurements of tibialis anterior muscle in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 2009. 120: 414-9
6. Cantello R (1992): Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992. 42: 1951-9
7. Casey BJ (1997): Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997. Mar; 36(3): 374-83
8. Chen R (1998): Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor system excitability. *J Neurophysiol* 1998. 80: 2870-81
9. Christie A (2007): Reliability of motor-evoked potentials in the ADM muscle of older adults. *J Neurosc Methods* 2007. 164: 320-4

10. Cicinelli P (1997): Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 1997. 20: 535-42
11. Clifford R (2008): The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008. Apr; 27(4): 685-91
12. Delvaux V (2001): Reduced excitability of the motor cortex in untreated patients with de novo idiopathic "grand mal" seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001. Dec; 71(6): 772-6
13. van Elswijk G (2007): Expectancy Induces Dynamic Modulation of Corticospinal Excitability. *J Cogn Neuroscience* 2007. Jan; 19(1): 121-31
14. Garavan H (1999): Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999. Jul 6; 96(14): 8301-6
15. Garavan H (2002): Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage* 2002. Dec; 17(4): 1820-9
16. Garavan H (2006): Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Res* 2006. Aug 11; 1105(1): 130-42
17. Giesel FL (2005): MR-basierte Methoden der funktionellen Bildgebung des zentralen Nervensystems. *RöFo* 2005. Mai; 177(5): 714-30
18. Gilbert D (2004): Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004. Apr; 19(4): 416-25
19. Gilbert D (2005): Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 2005. Jun 15; 57(12): 1597-1600

20. Greenberg BD (1998): Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1998. Sep 12; 352(9131): 881-2
21. Greenberg BD (2000): Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000. Jan 11; 54(1): 142-7
22. Hampshire A (2010): The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *Neuroimage* 2010. Apr 15; 50(3): 1313-9
23. Havel P (2006): Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. *J Neurol* 2006. Apr; 253(4): 471-6
24. Karch S (2009): The free choice whether or not to respond after stimulus presentation. *Hum Brain Mapp* 2009. Sep; 30(9): 2971-85
25. Kaufman JN (2003): Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003. Aug 27; 23(21): 7839-43
26. Kinoshita H (2007): Preparatory suppression of the human primary motor cortex induced by repetition of simple and choice reaction time tasks: A transcranial magnetic stimulation study. *Brain Res* 2007. Dec 12; 1184: 132-40
27. Kleine BU (2001): Impaired motor cortical inhibition in Parkinson's disease: motor unit responses to transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001. Jun; 138(4): 477-83
28. Knölker U (2007): *Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie systematisch*. Uni-Med Verlag, Bremen
29. Konishi (1998): No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci* 1998. Mar; 10(3): 1209-13

30. Konishi S (1999): Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 1999. May; 122 (Pt 5): 981-91

31. Kujirai T (1993): Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993. Nov; 471: 501-19

32. Landgrebe M (2008): Neuronal correlates of symptom formation in functional somatic syndromes: a fMRI study. *Neuroimage* 2008. Jul 15; 41(4): 1336-44

33. Leocani L (2000): Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain* 2000. 123: 1161-73

34. Liddle PF (2001): Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 2001. Feb; 12(2): 100-9

35. Loubinoux I (2001): Within-session and between-session reproducibility of cerebral sensorimotor activation: a test-retest effect evidenced with functional magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001. May; 21(5): 592-607.

36. Maeda F (2002): Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol* 2002. Mar; 113(3): 376-82

37. Maeda F (2003): Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berlin)* 2003. Aug; 168(4): 359-76

38. Malcolm MP (2006): Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol* 2006. 117: 1037-46

39. Mars RB (2007): Effects of motor preparation and spatial attention on corticospinal excitability in a delayed-response paradigm. *Exp Brain Res* 2007. Sep; 182: 125–9
40. Mills KR (1997): Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 1997. 20: 570-6
41. Moll G (2001): Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: Excitability of the motor system in tic disorders and/or attention deficit hyperactivity disorders. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 29. Jg. (4): 312-23
42. Nakata H (2008): Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. *Neuroimage* 2008. Feb 15; 39(4): 1858-66
43. Ogawa S (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990. Dec; 87(24): 9868-72
44. Pena-Garijo J (2010): The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging. *Rev Neurol* 2010. Apr 16; 50(8): 477-85
45. Ridding MC (1995): The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1995. Sep 1; 487(Pt 2): 541-8
46. Rossini PM (1994): Non invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994. 91: 70-92
47. Rubia K (2001): Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage* 2001. Feb; 13(2): 250-61

48. Sandbrink F (2000): Motor cortex excitability in stiff-person syndrome. *Brain* 2000. Nov; 123(11): 2231-9
49. Singh LN (1998): Functional MR imaging of cortical activation of the cerebral hemispheres during motor tasks. *Am J Neuroradiol* 1998. Feb; 19(2): 275-80
50. Sohn YH (2002): Effect of Volitional Inhibition on Cortical Inhibitory Mechanisms. *J Neurophysiol* 2002. Jul; 88(1): 333-8
51. Suskauer SJ (2008): Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder: differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *J Cogn Neurosci* 2008. Mar; 20(3): 478-93
52. Tamm L (2004): Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004. Nov; 43(11): 1430-40
53. Tergau F (1999): Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999. Mar 23; 52(5): 1060-3
54. Waldvogel D (2000): The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature* 2000. 406: 995-8
55. Walsh V (2003): *Transcranial Magnetic Stimulation: A Neurochronometrics of Mind*. MIT Press Ltd., London
56. Walter H (2005): *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. Schattauer, Stuttgart
57. Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998. Jan; 108(1): 1-16.

58. Wassermann EM (2002): Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 1992. 113(7): 1165-71
59. Wohlschläger, Kellermann & Habel (2007): Datenanalyse: Vorverarbeitung Statistik und Auswertung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Heidelberg
60. Yamanaka K (2002): Human cortical activities during Go/NoGo tasks with opposite motor control paradigms. *Exp Brain Res* 2002. Feb; 142(3): 301–7
61. Yetkin FZ (1996): Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation. *Am J Neuroradiol* 1996. Jan; 17(1): 95-8
62. Zheng D (2008): The key locus of common response inhibition network for no-go and stop signals. *J Cogn Neurosci* 2008. Aug; 20(8): 1434-42
63. Ziemann U (1996): Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1996. Apr 26; 208(3): 187-190
64. Ziemann U (1996): Effects on antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996. 40: 367-437
65. Ziemann U (1997): Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997. 105(6): 430-7
66. Ziemann U (1997): Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997. Sep; 154(9): 1277-84

67. Ziemann U (1999): Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. Transcranial Magnetic Stimulation. Elsevier Science 1999. Kapitel 13: 127-36
68. Ziemann U (2001): Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. Clin Neurophysiol 2001. Jan; 112(1): 107-13
69. Ziemann U (2001): Transkranielle Magnetstimulation: Neue Einsatzmöglichkeiten zur Messung kortikaler und kortikospinaler Erregbarkeit. Akt Neurol 2001. 28: 249-64

7. Danksagung

Besonders danken möchte ich meinen Eltern Johann und Maria Halbritter für die langjährige Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Michael Landgrebe, Frau Dr. Katharina Rosengarth und Herrn PD Dr. Berthold Langguth, welche mir in allen Phasen dieser Arbeit stets hilfreich mit Rat und Tat zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Hajak danken, der mir die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichte.

8. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name:	Oliver Dominik Halbritter
Geburtstag:	19.07.1980
Geburtsort:	Kösching
Eltern:	Johann Halbritter, kfm. Angestellter i.R. Maria Halbritter, Arzthelferin
Familienstand:	ledig, keine Kinder
Wohnort:	Wiesenstraße 6 93336 Altmannstein Tel.: 09446/ 1023

Schulbildung

09/1987 – 07/1992	Grund- und Hauptschule Altmannstein
09/1992 – 07/2001	Christoph-Scheiner-Gymnasium Ingolstadt mit Abschluss Abitur

Ableistung des Zivildienstes

09/2001 – 06/2002	Pflegerische Tätigkeit im Senioren- und Pflegeheim Kurhaus Riedenburg
-------------------	--------------------------------------------------------------------------

Hochschulausbildung

10/2002 – 12/2008	Studium der Humanmedizin an Universität und Universitätsklinikum Regensburg
09/2004 – 10/2004	1. Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: „gut“
10/2008 – 12/2008	2. Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: „sehr gut“

Ausbildungsstätten des praktischen Jahres

08/2007 bis 12/2007	Innere Medizin,	Universitätsklinikum Regensburg
12/2007 bis 04/2008	Röntgendiagnostik,	Universitätsklinikum Regensburg
04/2008 bis 07/2008	Chirurgie,	Universitätsklinikum Regensburg

Tätigkeit als Assistenzarzt

seit 16.03.2009	Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie Klinikum Ingolstadt Direktor: Prof. Dr. Dierk Vorwerk
-----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------