

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein

**Der Einfluss der transkraniellen Magnetstimulation auf die
Aufmerksamkeitsleistung und auf die Musikalitätsparameter**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
You, Ji-Hyun
aus Samcheok, Süd-Korea
2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Dipl.-Psych. Ingrid Galow

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein
Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
Koreferent: PD Dr. med. Dipl.-Psych. Ingrid Gralow

Zusammenfassung

Der Einfluss der transkraniellen Magnetstimulation auf die
Aufmerksamkeitsleistung und auf die Musikalitätsparameter
You, Ji-Hyun

8 gesunde Probanden (24 bis 27 Jahre alt) wurden rekrutiert, um den Einfluss der transkraniellen Magnetstimulation auf die Konzentrationsleistung und auf Parameter der Musikalität zu untersuchen. Nach Bestimmung der individuellen motorischen Reizschwelle wurden zwei Testreihen durchgeführt. Appliziert wurde bei einer Testreihe die sogenannte „single“ transkranielle Magnetstimulation (sTMS) und bei der zweiten Testreihe die sogenannte repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). Zur Kontrolle erfolgte die Durchführung einer Placebostimulation in der bewährten Form. Stimuliert wurde über dem linken präfrontalen Kortex mit einer Intensität nahe an 100% der motorischen Schwelle. Bei der sTMS wurde eine Stimulationsfrequenz von 1 Hz über 2 Minuten appliziert. Bei der rTMS wurden trains mit Reizsalven von 20 Hz über 5 Minuten appliziert, wobei zwischen den trains 60 Sekunden lagen.

Nach Stimulation erfolgte die Durchführung des D2-Tests und des Seashore-Tests zur Erfassung von Musikalität, um den Einfluss der Magnetstimulation quantitativ und qualitativ zu erfassen.

Es zeigten sich signifikante Verbesserungen nach Verumstimulation beim D2-Test. Die Ergebnisse des Seashore-Tests zeigten keine signifikanten Ergebnisse, aber einen Trend ($p < 0,1$) zugunsten einer Verbesserung der Testleistung nach sTMS.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2006

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Testung der Musikalität	1
1.2	Das physikalische Prinzip der TMS	2
1.3	Nebenwirkungen	5
1.4	Anwendungsgebiete der TMS – Historische	6
1.5	Zielsetzungen der Arbeit	14
2.	STICHPROBE UND METHODE	15
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2	Beschreibung der Stichprobe	16
2.3	Stimulationsbedingungen und –kriterien	16
2.4	Testmethoden	18
2.4.1	Der D2-Test	18
2.4.2	Der Seashore-Test	20
3.	ERGEBNISSE	22
3.1	Ergebnisse des D2-Tests	22
3.1.1	Ergebnisse des D2-Tests nach sTMS	22
3.1.2	Ergebnisse des D2-Tests nach rTMS	25
3.2	Ergebnisse des Seashore-Tests	27
3.2.1	Ergebnisse des Seashore-Tests nach sTMS	28
3.2.2	Ergebnisse des Seashore-Tests nach rTMS	30
3.3	Vergleich der Ergebnisse von sTMS und rTMS	32
3.3.1	Vergleich der Ergebnisse des D2-Tests nach sTMS und rTMS	32
3.3.2	Vergleich der Ergebnisse des Seashore-Tests nach sTMS und rTMS	33
4.	DISKUSSION	35

5.	ZUSAMMENFASSUNG	42
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45
7.	DANKSAGUNG	59
8.	LEBENS LAUF	60

1. Einleitung

1.1 Testung der Musikalität

Eingangs soll kurz auf die Testverfahren zur Musikalität eingegangen werden. Musiktests wie der Seashore-Test oder auch andere Testverfahren, wie z. B. der Bentley-Test, sollen musikalische Fähigkeiten bzw. Begabungen messen. Zumeist wird jedoch das musikalische Gedächtnis getestet. Zum Beispiel basiert die Reproduktion von Musik auch auf Gedächtnisprozeduren. Man muss sich an die erste Reizfolge erinnern, um den Zusammenhang herstellen zu können. Dabei hilft das deklarative Wissen, also verbalisierbares Wissen über musikalische Strukturen, bei der Durchführung von Musiktests. Auch das prozedurale Wissen, die Verarbeitungsprozeduren für tonale Zusammenhänge, wird abgefragt (Bruhn et al., 1993).

Es werden also im Prinzip mit den musikalischen Testverfahren Variablen gemessen, die bereits mit den Begriffen Gedächtnis und Wissen abgedeckt sind.

Das deklarative Wissen über Musik lässt sich zumeist schnell aneignen. Das prozedurale Wissen erfordert dagegen langjähriges Üben. Insofern kann nur eingeschränkt davon gesprochen werden, dass die Testverfahren überwiegend Musikalität messen, auch wenn Tests konstruiert würden, welche Elemente beinhalten, die als notwendig für die musikalische Fähigkeit erachtet werden (Wyke, 1977).

Eines der beliebtesten Verfahren ist der Seashore-Test, der initial 1919 veröffentlicht wurde. Seashore hatte die Ansicht, dass musikalisches Talent sich manifestieren könnte in einer Vielzahl von Mustern, auf den sechs Dimensionen basierend. Darauf wird in Kapitel 2.4 näher eingegangen.

1.2 Das physikalische Prinzip der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive, schmerzlose, neurophysiologische Methode zur Stimulation umschriebener Kortexareale. Die TMS ermöglicht es, die Aktivität kortikaler Zellverbände nicht-invasiv und gleichzeitig reversibel zu beeinflussen. Die Entladung eines Kondensators erzeugt einen Stromfluss, durch den innerhalb von 200 bis 600 μsec . ein Magnetfeld um den Spulendraht induziert wird. Es entsteht dabei ein Stromfluss in der Spule von bis zu 15 000 Ampere. Das so erzeugte Magnetfeld bewirkt temporäre Reizeffekte in einem bestimmten Kortexareal in unmittelbarer Nachbarschaft dieser Spule (Brandt et al., 1997). Das Magnetfeld kann nahezu ungehindert den Skalp, die Schädeldecke und den Liquorraum durchdringen und die darunter liegenden kortikalen Strukturen erreichen. Der zur Schädeldecke parallel ausgerichtete Stromfluss depolarisiert vorwiegend horizontale, kortikale Interneurone. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Ausrichtung der Spule wird ein motorisches Aktionspotential in den kortikalen Pyramidenzellen ausgelöst, das dann zur Kontraktion entsprechender kontralateraler Muskelgruppen führt. Diese Wirkung wird zur Bestimmung der individuellen Reizschwelle verwendet.

Die Induktion der elektrischen Felder im Kortex erfolgt durch schnelle Änderung eines Magnetfeldes in der Umgebung der Stimulatorspule. Das rasch wechselnde magnetische Feld führt im angrenzenden Hirnareal zu einer Erregung kortikaler Neurone, wobei Frequenzen von mehr als 10 Hz ein aktivierender Effekt zugeschrieben wird und niedrigeren Frequenzen als 1 Hz ein hemmender Effekt (Pascual-Leone et al., 1994a, Wassermann et al., 1996).

Die Eindringtiefe des magnetischen Feldes wird sowohl bestimmt durch die Geometrie, Windungszahl und Durchmesser der Spule als auch durch die Kapazität des Hochspannungskondensators. Die Stärke des Magnetfeldes fällt exponentiell mit dem Abstand von der Spule ab. Dabei lässt sich ein magnetisches Feld durch ein zu durchdringendes Gewebe deutlich weniger

abschwächen als ein elektrisches. Betrachtet man die Studien hierzu, gehen die Vermutungen über die erreichbaren Eindringtiefen mittels einer einzelnen transkraniellen magnetische Stimulation weit auseinander. Laut Rudiak et al. zum Beispiel ist die physiologisch wirksame Eindringtiefe auf etwa 2 cm begrenzt (Rudiak et al., 1994, Cohen et al., 1990).

Von der Geometrie der verwendeten Spule hängen Form und Stärke des entstehenden Magnetfeldes ab. Eine kleine Spule, die ein großes oberflächliches magnetisches Feld produziert, ist eher geeignet für die Stimulation oberflächlicher Nerven, wogegen große Spulen mit einer Intensität des magnetisches Feldes in die Tiefe eher für die Stimulation tiefer gelegener Neuronen geeignet ist (Jalinous, 1991).

Es sind in der Regel zwei Spulentypen gebräuchlich. Eine runde Spule mit einem torusförmigen Magnetfeld und eine so genannte Ziffer-8-förmige Spule mit einem Magnetfeld mit maximaler Feldstärke über dem Mittelpunkt. Die Spulen haben einen Durchmesser von 70 bis 90 mm und erzeugen ein Magnetfeld von bis zu 2,5 Tesla. Dieses Magnetfeld bewirkt parallel zur Spulenebene einen Stromfluss entgegengesetzt der Flussrichtung der Spule.

Die Ziffer-8-förmige Spule, die in dieser Studie verwendet wurde, besteht aus zwei zirkulären Spulen, die so orientiert sind, dass der Strom beider Spulen durch die Kreuzung im Zentrum der Ziffer-8-förmigen Spule in die gleiche Richtung fließt, resultierend in einem erhöhten induzierten Strom in dieser Region. Diese Eigenschaft der Ziffer-8-förmigen Spule macht sie nicht nur brauchbar für das Fokussieren von maximaler transkranieller Magnetstimulation über einem kleinen Areal, sondern ermöglicht auch die Änderung der induzierten Stromorientation durch Rotation der Spule.

In den Anfangszeiten umfasst die Applikation von transkranieller Magnetstimulation die Gabe eines einzelnen magnetischen Impulses mit einer

geschätzten Dauer von einer ms alle paar Sekunden. Dabei liegt der Energietransfer zwischen 11 und 50 μC (Höflich et al., 1993, Zyss, 1994).

Die sogenannte single TMS (sTMS) über dem Kortex hat zwei Haupteffekte. Zum einen wird eine synchrone Depolarisation in einer Neuronensubpopulation unterhalb der Spule produziert, wobei die Anzahl der depolarisierten Neuronen abhängig ist von der Stimulusintensität. Das Endresultat der Depolarisation ist dabei die Unterbrechung eines Musters einer Aktivität, die zu diesem Stimulationszeitpunkt vonstatten geht (Fuhr et al., 1991, Ziemann et al., 1996).

Zum anderen bewirkt die synchrone Aktivierung vieler Zellen eine Freisetzung eines verlängerten/prolongierten GABAergen inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP) wodurch es zu einer Verzögerung weiterer Aktivitäten um 50 bis 250 ms kommt (Fuhr et al., 1991, Ziemann et al., 1996). Abhängig von der Anzahl der beteiligten Neurone kann der Stimulus zu einer vorübergehenden Unterbrechung von Funktionen führen über einen Zeitraum von bis zu 250 ms.

Der Effekt der TMS ist also eine physiologische und biochemische Unterbrechung der normalen neuronalen Aktivität über bestimmte Zeiten in einem relativ begrenztem Areal des Gehirns (Fitzpatrick et al., 2000, Walsh et al., 2000) bevorzugt im Bereich unmittelbar unterhalb der Spule.

Seit den achtziger Jahren sind durch technische Weiterentwicklungen sogenannte repetitive transkranielle Magnetstimulationen (rTMS) möglich. Dabei werden als repetitive TMS rasch und regelmäßig aufeinander folgende Einzelstimuli bezeichnet. Neuere Geräte ermöglichen solche Reizsalven mit einer Dauer von 10 Sekunden und Stimulationen mit einer Frequenz von bis zu 60 Hz. Eine rTMS mit 1 Hz Frequenz wird als niederfrequente rTMS und eine Stimulation mit > 1 Hz als hochfrequente rTMS bezeichnet.

Die Reizsalven können eine verlängerte Unterbrechung der Hirnfunktion bewirken und höhere Frequenzen ermöglichen. Zusätzlich zu der Frequenz

können weitere Parameter, wie die Seriedauer oder auch Pausen zwischen den einzelnen Serien, variiert werden.

Es muss allerdings die Frage noch geklärt werden, ob die Wirkung von wiederholten Stimulationen bzw. Reizsalven höher ist als die Summe von Einzelstimulationen. Eine Studie mit Tieren, in der elektrische Stimulationen verabreicht worden sind, lässt vermuten, dass der Effekt von Reizsalven wahrscheinlich sich weiter ausbreitet als ein einzelner Stimulus, so dass die räumliche Präzision reduziert ist (Jankowska et al., 1975).

1.3 Nebenwirkungen

In den neueren Studien werden immer häufiger mögliche Nebenwirkungen beschrieben, die nicht außer Betracht gelassen werden dürfen. Zusammengetragen wurden die möglichen Nebenwirkungen von Wassermann et al. 1998. Bei zu intensiver und zu schneller Reizung können z. B. epileptische Anfälle ausgelöst werden (Wassermann et al., 1998). Die Gefahr einer Anfallsauslösung hängt dabei entscheidend vom Intervall zwischen den einzelnen Reizserien ab (Brandt et al., 1997). Außerdem werden vorübergehende Kopfschmerzen, unangenehme Missempfindungen, vorübergehende Veränderungen der Hörschwelle und auch ein transienter Tinnitus (Counter et al., 1990) beschrieben. Auch Kurzzeiteffekte auf die Stimmung und auf neuropsychologische Leistungen sind in der Literatur erwähnt (Brandt et al., 1997). Zur Vermeidung der oben genannten Nebenwirkungen gibt es Empfehlungen zur Anwendungssicherheit. Es sollte rTMS angewandt werden mit Reizparametern, die zur Beantwortung der Fragestellung reichen. Es sollte die möglichst niedrigste Reizstärke, geringste mögliche Frequenz, kürzeste mögliche Dauer der Reizserie und eine möglichst langes Intervall zwischen den Reizserien beachtet werden.

Neben den Nebenwirkungen sind auch genaue Kontraindikationen beschrieben. Dazu gehören metallische Objekte im Kopf, Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, erhöhter intrakranieller Druck, Schädel-Hirn-Traumen, Infarkte, neurochirurgische Eingriffe, Epilepsie in der Vorgeschichte und auch Schwangerschaften auf Grund der fehlenden Erfahrungswerte (Wassermann et al., 1998).

1.4 Anwendungsgebiete der TMS – Historische Entwicklung

In den sechziger Jahren gelang es, die aktuelle Gehirnaktivität sichtbar zu machen mittels radioaktiv markierter Substanzen. Sie zeigten an, welche Hirnregionen bei bestimmten motorischen oder mentalen Leistungen eine erhöhte Durchblutung, einen höheren Energieverbrauch oder die Freisetzung neuronaler Botenstoffe aufweisen. Allerdings ist nicht absolut sicher, ob es sich dabei tatsächlich um eine Ursache-Wirkungsbeziehung oder lediglich um das zufällige gleichzeitige Auftreten voneinander unabhängiger Ereignisse handelt.

Anfang der sechziger Jahre erfolgte zum ersten Mal die Stimulation von Nerven beim Menschen durch magnetische Felder (Blickford et al., 1965). Da diese Methode schmerzhaft war, erwies sie sich für den routinemäßigen Gebrauch als wenig geeignet.

Mitte der achtziger Jahre erfolgte dann die Vorstellung einer Methode mit der Möglichkeit der schmerzfreien, nicht-invasiven kortikalen Stimulation durch magnetische Felder, beruhend auf der Anwendung einzelner magnetischer Impulse (Barker et al., 1985). Es wurden mittels Magnetfelder Ströme erzeugt, die die Hirnaktivität regional verändern, stimulieren oder auch vorübergehend ausschalten, während die Testpersonen motorische oder mentale Aufgaben lösen. Es zeigten sich so die funktionellen Zusammenhänge unmittelbar.

Die TMS wurde von Anthony Barker erstmals angewandt zur Stimulation des motorischen Kortex und wird mittlerweile in der neurologischen Diagnostik eingesetzt, um die Integrität der motorischen Bahnen zu untersuchen und die Latenz motorisch evozierter Potentiale (MEP) zu messen. Die schmerzfreie und nicht-invasive Methode macht eine breite Anwendung an gesunden Probanden und an Patienten möglich.

In den ersten Jahren wurde die transkranielle Magnetstimulation hauptsächlich eingesetzt, um den motorischen Kortex, die Korrelation von Anatomie und Funktion, zu erforschen. Der motorische Kortex ist auf Grund seiner niedrigen Reizschwelle und der gut quantifizierbaren motorischen Antwort in Form der exzitatorischen Muskelsummenaktionspotentiale am besten untersucht. Jeder einzelne Stimulus erzeugt eine sichtbare Muskelkontraktion kontralateral, welche durch z. B. einen Elektromyographen (EMG) aufgezeichnet werden kann (Barker et al., 1985).

Anfangs wurde ausschließlich Einzelpulsmagnetstimulation (sTMS) verwendet. Seit den neunziger Jahren werden, ermöglicht durch technische Weiterentwicklungen, Stimulationen mit höheren Frequenzen mit der Möglichkeit der Anwendung von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) durchgeführt. Zunächst erfolgte die Anwendung beider Stimulationsformen rein zu diagnostischen Zwecken und zu Forschungszwecken.

So kann mit der rTMS die Funktion eines Kortexareals zu definierten Zeitpunkten, z. B. eines Lernvorgangs, untersucht werden. Der Reizerfolg erlaubt Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung dieses Areals zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der Interaktion mehrerer an der Gesamtleistung beteiligter Hirnareale.

Die Hauptanwendungsgebiete in der klinischen Diagnostik sind der Nachweis demyelinisierender Läsionen der Pyramidenbahnen z. B. in der Diagnostik der Multiplen Sklerose oder in der Diagnostik von Myelopathien (Brandt et al., 1997).

Der Einsatz der TMS zu Forschungszwecken erfolgt insbesondere an den motorischen Bahnen. Dabei wurden besonders Bewegungsstörungen, hier bevorzugt das Parkinson-Syndrom näher untersucht. Die rTMS über dem motorischen Kortex mit der Schwellenreizstärke zeigt unter anderem in einer Studie von Pascual-Leone et al. 1994 eine Abnahme der Reaktionszeiten und eine Zunahme der Bewegungsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Fehlerrate. Dieser Effekt hielt mehrere Stunden an (Pascual-Leone et al., 1994b-e, 1995).

Im Laufe der Zeit erfolgten Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation in Zusammenhang mit immer komplexeren Bewegungsmustern. Schulter et al. z. B. untersuchten die Beeinflussung der Bewegungsauswahl nach der TMS über dem motorischen Kortex (Schulter et al., 1998). Cohen et al. untersuchte die Wirkung der TMS auf das motorische Kortex, indem er die Probanden auf einer Tastatur drei verschiedene Folgen von Fingerbewegungen durchführen ließ: das repetitive Anschlagen, das sequentielle Anschlagen und die komplexe Tonfolge. Störungen der komplexen Bewegungen, nicht der repetitiven und der sequentiellen waren das Resultat (Cohen et al., 1996).

Das primäre visuelle Kortex ist neben dem motorischen Kortex der zweite Bereich, der genau untersucht worden ist. Die Stimulation an diesem Ort kann Phosphene im visuellen Feld hervorrufen, vergleichbar mit den Muskelkontraktionen hervorgerufen durch Stimulation des motorischen Kortex (Jahanshahi et al., 2000). Die Lokalisation der Phosphene reflektiert dabei die Position der Spule im Bezug auf die retinotopische Organisation des primären visuellen Kortex. Amassian et al. zeigten in ihrer Studie 1989, dass Stimulationen, die zu schwach waren, um Phosphene hervorzurufen, in der Lage waren, das visuelle Wahrnehmungsvermögen für kurze Zeit zu

unterbrechen (Amassian et al., 1989). Sie ließen drei Buchstaben kurz auf einem Computerbildschirm aufblitzen. Wenn der occipitale Kortex 80 bis 130 ms nach Aufblitzen der Buchstaben stimuliert wurde, wurde die Aufmerksamkeit kurzfristig unterbrochen. Wenn man den zeitlichen Zusammenhang betrachtet, scheint es, dass der Stimulus den Verlauf des Signals in den primären visuellen Kortex gestört hat.

Day et al. demonstrierten 1989 ähnliche unterbrechende Wirkung auf den motorischen Kortex. Die transkranielle Magnetstimulation nach Präsentation eines imperativen Stimulus verlängerte die Reaktionsgeschwindigkeit um bis zu 150 ms, abhängig von der Intensität der Stimulation (Day et al., 1989). Dabei wurde die Reaktion nicht gänzlich unterbrochen, sondern lediglich verzögert.

Beide Versuche zeigen, dass ein einzelner Stimulus nicht nur den Kortex aktivieren kann, normale Funktionen nachzuahmen, sondern auch laufende Aktivitäten/Funktionen unterbrechen kann im Moment des Stimulus (Jahanshahi et al., 2000).

In ihrer Studie 1993 zeigten Amassian et al. (Amassian et al., 1993), dass Reizsalven die unterbrechende Wirkung erhöhen. Zusammenfassend kann man also sagen, dass die TMS kortikale Prozesse unterbrechen kann, dass aber kurze Reizsalven effektiver sind.

Das Spektrum der Untersuchungsbereiche mittels der transkraniellen Magnetstimulation ist inzwischen weit gefächert. Sie wird mittlerweile auch zur Erforschung psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt.

Anfang der neunziger Jahre erfolgten erste Untersuchungen mit der rTMS bei depressiven Störungen (Pascual-Leone et al., 1996a, George et al., 1997). Die Untersuchungen zeigten anhaltende Remissionen der depressiven Symptomatik bei zwei von sechs sonst medikamentös therapieresistenten Patienten nach wiederholter links frontaler rTMS mit unterschwelligen Reizserien (George et al., 1995). Neben der depressiven Störung (Bellmaker et

al., 2000, George et al., 1995 und 1996, Lisanby et al., 2000) wurde auch die Wirkung der transkraniellen Magnetstimulation auf Angststörungen (Greenberg et al., 1997 und 2000, McCann et al., 1998) und auf die schizophrenen Erkrankungsformen (Puri et al., 1996, Davey et al., 1997, Geller et al., 1997) untersucht.

Mit der Möglichkeit der rTMS wurden auch die Effekte der Stimulationen in der Ferne untersucht. Eine Studie mit Tieren von Jankowska et al. 1975 ließ bereits vermuten, dass der Effekt von Reizsalven sich weiter ausbreitet als ein einzelner Stimulus (Jankowska et al., 1975). Dies fand Bestätigung in den Studien von Ferbert et al. 1992 und auch DiLazzaro et al. 1999. Es erfolgte die Stimulation einer Hemisphäre, die sich in einer Hemmung der Aktivität in dem homologen Bereich des kontralateralen Kortex äußerte (Ferbart et al., 1992, DiLazzaro et al., 1999). Die Hemmung dauerte ungefähr 30 ms, und es wurden Reflexe und auch willkürliche Aktivitäten unterbrochen, die in diesem Augenblick der Stimulation durch den Kortex liefen. Dies zeigt, dass die unterbrechende Funktion der TMS nicht nur unmittelbar unterhalb der Spule auftritt, sondern auch scheinbar in fernerer Regionen hervorgerufen werden kann durch Stimulation eines bestimmten Kortexareals.

Es folgten über die Jahre Studien über Wirkungen der TMS über bestimmten Hirnarealen, wie in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Beispiele von Untersuchungen der Effekte der transkraniellen Magnetstimulation über dem präfrontalen, prämotorischen, parietalen, temporalen und okzipitalen Kortex

Kortexareal	Aufgabe	Autoren
Präfrontaler Kortex	Die Handauswahl in einer Reaktionszeit-aufgabe mit zwei Wahlmöglichkeiten Programmieren von periodischen Sakkaden Arbeitsgedächtnis in einer verzögerten Reaktionsaufgabe Freies Abrufen von verbalen Materialien Implizites Lernen während einer seriellen Reaktionszeitaufgabe Kontrollierte Aufmerksamkeit während einer visuellen Suchaufgabe mit verbaler oder non-verbaler Stimuli Entstehung von endogenen Sakkaden Entstehung von Zufallsantwort Linguistischer Prozess in einer Bild-Wort Erkennungsaufgabe	Ammon und Gandevia (1990) Beckers et al. (1992) Pascual-Leone et al. (1994a) Grafman et al. (1994) Pascual-Leone et al. (1996b) Sabatino et al. (1996) Ro et al. (1997) Jahanshahi et al. (1998), Jahanshahi et al. (1999) Flitman et al. (1998)
SMA und prämotorischer Kortex	Ausführung von erlernten sequentiellen Fingerbewegungen Ausführung von Sequenzen von durch das Gedächtnis gesteuerte Sakkaden Antwortauswahl	Amassian et al. (1991); Gerloff et al. (1997) Muri et al. (1995, 1996) Schulter et al. (1998)
Parietaler Kortex	Programmieren von periodischen Sakkaden Visuelle Auslöschung von kontralateralen visuellen Stimuli Verbindungssuche Neue gegen erlernte serielle Verbindungssuche	Beckers et al. (1992) Pascual-Leone et al. (1994b) Ashbridge et al. (1997) Walsh et al. (1998)
Temporaler Kortex	Freies Abrufen von verbalen Materialien Aufhalten von Sprache mit fronto-temporaler TMS Bahnung von Bildbenennung	Grafman et al. (1994) Pascual-Leone et al. (1991); Jennum et al. (1994) Topper et al. (1998)
Okzipitaler Kortex	Identifikation von Buchstaben Farbwahrnehmung Identifikation von Buchstaben Trigramme und Gedächtnisüberprüfung Programmieren von periodischen Sakkaden Visuelle Wahrnehmung von Bewegung Interhemisphärischer Transfer	Amassian et al. (1989) Maccabee et al. (1991) Beckers et al. (1991) Beckers et al. (1992) Beckers et al. (1995) Marzi et al. (1998)

Quelle: Transcranial magnetic-stimulation studies of cognition: an emerging field (Jahanshahi M, Rothwell J, (2000)

RTMS über dem links frontalen oder parietalen Kortex führt zu einer Einmischung in die sprachliche Verarbeitung, welches sich in der ansteigenden Fehlerzahl in einer Bild-Wort Erkennungsaufgabe äußert („picture-word verification task“). Insgesamt werden dabei die Abfrage niederfrequenter Wörter mehr beeinflusst als die der hochfrequenten Wörter (Flitman et al., 1998).

Die TMS über dem prämotorischen Kortex führt zu einer Beeinflussung der Bewegungsauswahl („movement selection“) (Schulter et al., 1998).

Die TMS über dem okzipitalen Kortex führt zu einer Störung der visuellen Buchstabenerkennung (Amassian et al., 1989, Beckers et al., 1991), zu einer Störung der visuellen Farbwahrnehmung (Maccabee et al., 1991) und auch zu einer Störung/Unterdrückung der Wiedererkennung von visuellen Objekten (Kammer et al., 1997).

Viele der oben genannten Studien wurden primär durchgeführt, um die Seite der Unterbrechung und um das Zeitfenster zu identifizieren, das essentiell ist während der „performance“ (Muri et al., 1996).

Seit mehreren Jahren gibt es auch Studien, die die TMS in Verbindung mit bestimmten Aspekten der kognitiven Funktionen untersuchen. Viele dieser Studien zu diesem Thema zeigten eine negative Auswirkung der Stimulation.

Pascual-Leone et al. zeigen z. B. eine Zunahme von fehlerhaften Antworten (Pascual-Leone et al., 1994a). Die Stimulation ebenfalls über dem präfrontalen Kortex zeigt auch eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses (Grafman et al., 1994). Ein Einfluss auf das aktive Gedächtnis wurde ebenfalls beschrieben. Die Störungen traten auf, wenn die transkranielle Magnetstimulation appliziert wurde während der Lösung einer Aufgabe (Pascual-Leone et al., 1994a).

Negative Effekte auf die Zählfähigkeit und Schreibfähigkeit wurden ebenfalls beschrieben (Jahanshahi et al., 1998 und 1999).

Positive Wirkungen beschreibt z. B. Topper et al., der in seiner Studie nach transkranieller Magnetstimulation über dem Wernicke-Gebiet eine Reduktion und somit eine Verbesserung in der Zeitspanne von „picture naming recall“ beschrieb (Topper et al., 1998). Pascual-Leone et al. und Wassermann et al. beschrieben eine Verbesserung beim „story recall“ (Pascual-Leone et al., 1993, Wassermann et al., 1996).

Eine Studie von Evers et al. zeigte eine signifikante Verbesserung der P300-Latenz und der „mean choice reaction time“ (Evers et al., 2001).

Demgegenüber steht eine Studie von Jing et al., die eine Verlängerung des „auditory p3 latency“ zeigte (Jing et al., 2000). Beide Studien sind zwar vom Aufbau her ähnlich, unterscheiden sich allerdings bezüglich der Reizstärke, dem Intervall und bezüglich des Stimulationsortes.

Die Effekte der TMS auf die kognitiven Funktionen unabhängig ob positiv oder negativ kann bis zu einer Stunde dauern abhängig von der Stimulationsseite und der Stimulationsfrequenz (Jahanshahi et al., 2000).

Des Weiteren erfolgten Studien über neurologische Erkrankungen, z. B. über Epilepsie (Caramia et al., 1996, Lisanby et al., 2000), Stottern (Ingham et al., 2000, Ziemann et al., 1997), Mapping von Hirnfunktionen (Pascual-Leone et al., 1994b) und über Behandlungen von Bewegungsstörungen (Greenberg et al., 1997 und 2000, McCann et al., 1998). Inzwischen gibt es auch Studien, die die Wahrnehmung (Greenberg et al., 1997), die Aufmerksamkeit (Ashbridge et al., 1997, Walsh et al., 1998), das Lernen (Pascual-Leone et al., 1994b) und die Sprache (Pascual-Leone et al., 1991, Epstein, 1998) betreffen.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die differierenden Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten sind, da die Studien unter verschiedenen Stimulationskriterien stattfanden. Sowohl Stimulationsort, Stimulationsfrequenz, Stimulationsintensität, als auch Stimulationsintervalle unterschieden sich. Auch die Frage ob nun der stimulierte Ort wesentlich für die untersuchte Aufgabe ist,

ist nicht vorher geklärt worden, so dass die Aussagekraft, ob nun tatsächlich relevante Verbesserungen eingetreten sind oder nicht, fraglich ist.

1.5 Zielsetzungen der Arbeit

Mittlerweile existieren etliche Studien, die den Einfluss der transkraniellen Magnetstimulation auf die kognitive Funktion untersuchen, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen. Von daher sollte in erster Linie so viel Erfahrung wie möglich mit dieser Behandlungsmöglichkeit gesammelt werden, zumal sie eine nicht-invasive und schmerzfreie Methode ist und damit auch an einer breiten Masse zu Studienzwecken eingesetzt werden könnte.

Wie bereits oben in den Beispielen erwähnt, gibt es keine einheitlichen Ergebnisse, und es ist immer noch offen, welche Stimulationskriterien und auch welche Stimulationsintensität die optimale in bestimmten Stimulationen bzw. bei bestimmten Erkrankungsformen ist. Es wurden einige Hirnareale untersucht, aber man ist noch weit entfernt davon, sie bestimmten Funktionen exakt zuzuordnen. Auch die Frage, inwieweit der positive oder negative Effekt reproduzierbar ist, ist noch offen.

Es existieren Studien die eine hemmende Wirkung der transkraniellen Magnetstimulation bei bestimmten kognitiven Aufgaben wie z. B. Gedächtnisaufgaben zeigen (Grafman et al., 1994). Eine Studie von Sackheim et al. zeigte eine Störung der Aufmerksamkeit (Sackheim et al., 1992). Es existieren aber ebenfalls Studien, die einen positiven Effekt zeigen (Topper et al., 1998, Evers et al., 2001). Diese Studie ist ein Versuch, eine der beiden Effekte zu unterstützen bzw. zu widerlegen.

2. Stichprobe und Methodik

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme an dieser Studie wurden gesunde erwachsene Probanden rekrutiert, die keinerlei neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen aufwiesen. Dabei musste eine Reihe von Krankheiten besonders beachtet werden. Der Proband durfte zum Beispiel nicht an einer Epilepsie leiden wegen der potentiell anfallsauslösenden Eigenschaft der TMS. Zu den möglichen Nebenwirkungen, die in den neueren Studien erwähnt werden, wird in folgenden Kapiteln noch eingegangen.

Der regelmäßige Gebrauch von Medikamenten, besonders derer, die die Anfallsbereitschaft erhöhen (z. B. Neuroleptika), stellte ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar, auf Grund der bereits oben erwähnten anfallsauslösenden Eigenschaft. Eine Ausnahme stellte die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei den weiblichen Teilnehmern dar.

Die Probanden stammen außerdem alle aus dem europäischen Raum und waren Rechtshänder. Die Rechtshändigkeit wurde vor dem Beginn der Testreihen mit dem „Edinburgh Inventory“ zur Einteilung der Händigkeit überprüft.

Um die Eignung der Probanden für diese Studie zu überprüfen, wurde vor Durchführung dieser eine Anamnese bezüglich der geforderten Kriterien durchgeführt. In dieser Anamnese wurde auch nach anderen Gegebenheiten gefragt, welche eventuell Einfluss auf die geplanten Stimulationen nehmen könnten. So wurde zum Beispiel nach bereits durchgeführten Konzentrationstests, sowie nach musikalischer Ausbildung gefragt. Dabei wurden professionelle Musiker aus dieser Studie ausgeschlossen.

Alle Probanden wurden über die Durchführung der Tests und eventuell auftretender Nebenwirkungen, wie z. B. Kopfschmerzen, informiert und unterschrieben vor Beginn der Studie eine Einverständniserklärung.

2.2 Beschreibung der Stichprobe

An der Studie nahmen acht gesunde Probanden im Alter zwischen 24 und 27 Jahren teil. Darunter waren vier Frauen und vier Männer, die alle die unter Kapitel 2.1 genannten Kriterien erfüllten.

Unter den Teilnehmern befanden sich drei Teilnehmer ohne jegliche Erfahrung mit Musikinstrumenten. Die restlichen Teilnehmer hatten vor mehreren Jahren Unterricht, wobei zwei von ihnen weiterhin ihr Musikinstrument ausüben, jedoch keiner von ihnen professionell.

Sieben der Probanden hatten zuvor bereits einmalig einen vergleichbaren Konzentrationstest durchgeführt, wobei dies allerdings mindestens 6 Jahre zurücklag.

2.3 Stimulationsbedingungen und -kriterien

Für die Stimulation der Probanden wurde das Magnetstimulationsgerät MagPro der Firma DANTEC verwendet. Das Gerät ermöglicht sowohl eine interne Stimulation mit der Möglichkeit dem Probanden Reizsalven von 0,2 bis 10 Sekunden bei Salvenfrequenzen von 5 bis 30 Impulsen zukommen zu lassen, als auch eine manuelle Bedienung und die Verwendung von externen Triggern von der in dieser Versuchsreihe Gebrauch gemacht wurde.

Die applizierte Stromstärke angezeigt in der Einheit A/ μ s konnte individuell bestimmt werden mit der Möglichkeit, die motorische Schwelle numerisch darzustellen.

Von den zwei gängigen Spulentypen wurde hierbei die sogenannte Achterspule verwendet. Die Drähte liegen umgeben von Silikon in einer PVC-Umhüllung zum Schutz vor der möglichen Hitzeentwicklung. Ein eingebauter Thermosensor kontrolliert ebenfalls die Hitzeentstehung und verhindert eine mögliche Triggerung bei Übersteigen einer bestimmten Temperatur.

Stimuliert wurde ambulant in einem ruhigem Raum und in sitzender Position. Nach den neuesten Studienerkenntnissen wurde links präfrontal stimuliert. Zunächst wurde bei jedem Probanden die individuelle motorische Reizschwelle bestimmt. Dazu wurde im Einzelreizmodus die jeweilige Stimulusintensität solange verändert, bis gerade noch eine motorische Entladung der rechten Hand bzw. des rechten Daumens durch Stimulation des M. abductor pollicis brevis gesehen werden konnte. Als Stimulusstärke wurde eine Intensität knapp unter 100 % des zuvor visuell durch Annähern bestimmten Wertes verwendet. Eine Studie von Pridmore et al. hatte ergeben, dass die visuelle Methode zur Bestimmung der motorischen Schwelle dem Verfahren mittels elektromyografischer Ableitung durch Oberflächenelektroden an der rechten Hand nicht unterlegen ist (Pridmore et al. 1998).

Es wurden zwei Testreihen durchgeführt. Appliziert wurde bei einer Testreihe die sogenannte „single“ transkranielle Magnetstimulation (sTMS) und bei der zweiten Testreihe die sogenannte repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). Bei beiden Testreihen wurde zur Kontrolle eine Placebostimulation in der bewährten Form durchgeführt. Dabei wird die Spule während der Stimulation in einem Winkel von 90° zum Skalp gehalten. Der akustische output war während der Placebostimulation und bei der TMS gleich.

Appliziert wurde bei der sTMS eine Stimulationsfrequenz von 1 Hz kontinuierlich und, soweit manuell möglich, gleichmäßig über 2 Minuten.

Bei der zweiten Testreihe wurden trains mit Reizsalven von 20 Hz über 5 Minuten appliziert, wobei zwischen den einzelnen trains 60 Sekunden lagen. Beide Stimulationsformen erfolgten einmalig und zwischen den einzelnen Testreihen lagen mindestens zwei Wochen.

Sowohl nach den Placebostimulationen als auch nach den Verumstimulationen mussten die Probanden im direkten Anschluss den D2-Test und den Seashore-Test durchführen. Jeder Test wurde also inklusive der Durchführung der Test zur Bestimmung des Ausgangswertes insgesamt fünf mal von jedem Probanden durchgeführt.

Aufgrund der wiederholten Durchführung ist zu vermuten, dass ein gewisser Lerneffekt eintritt, worauf in dem Kapitel Diskussion näher eingegangen werden soll.

2.4 Testmethoden

2.4.1 Der D2-Test

Der D2-Test ist ein Verfahren, das eine Schätzung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung einzelner zulässt, indem es die Geschwindigkeit, Richtlinienbefolgung und die Qualität der Leistung misst. Es wird als das Standardinstrument zur Messung der Konzentrationsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit angesehen und wurde 1962 zum ersten Mal veröffentlicht (Brickenkamp et al., 1998). Seitdem wurde der Test verbessert und erweitert, um die empirische und klinische Eignung zu festigen, und wird seither in zahlreichen Bereichen wie in der Psychiatrie, Psychologie etc. eingesetzt. Die Zuverlässigkeit des Tests ist sehr hoch und die Durchführung und die Gültigkeit des Tests sind bestätigt worden durch eine Anzahl von Studien.

Der D2-Test ist seiner Konstruktion nach als streng objektives Diagnostikum angelegt und ist im Wesentlichen von der Intelligenz unabhängig. Die Testergebnisse korrelieren demnach nur geringfügig mit der Intelligenz bzw. mit Intelligenzprüfverfahren. Der Test ist im Einzel- oder Gruppenversuch anwendbar.

Die Durchführung des Tests erfolgte strikt nach Anleitung des Testmanuals. Der Test verlangt von den Probanden eine rasche und sichere Unterscheidung ähnlicher Einzelheiten. Dabei mussten alle d's mit zwei Strichen unter d`s und p`s mit ein bis vier Strichen erkannt und markiert werden.

Folgende Parameter wurden in der vorliegenden Studie zur Auswertung herangezogen:

- Der Messwert GZ als quantitative Leistungsvariable bezeichnet die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen, unabhängig von ihrer Richtigkeit.
- Der Messwert GZ-F wird als sogenannte Gesamtleistung bezeichnet und misst die einfach fehlerkorrigierte Leistungsmenge, d. h. GZ minus der Summe aller Fehler. GZ-F ist ein hoch reliables Kriterium des Bearbeitungstempos, wobei der quantitative Leistungsaspekt stärker gewichtet wird als der qualitative Aspekt.
- Der Messwert F steht für den Fehlerrohwert und gibt die Summe aller Fehler an. Er setzt sich aus sogenannten Auslassungsfehlern (Typ F1) und den selteneren Verwechslungsfehlern (Typ F2) zusammen.
- Der Messwert KL steht für den Konzentrationsleistungswert und ist im Gegensatz zu GZ-F verfälschungsresistent. Er kann zum Beispiel durch nicht Befolgen der Instruktionen nicht erhöht werden. Der Konzentrationsleistungswert wird gebildet aus der Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen abzüglich der Verwechslungsfehler, so dass z. B. beliebiges Durchstreichen aller Zeichen nicht belohnt wird. KL ist normal verteilt und hoch reliabel.

2.4.2 Der Seashore-Test

Der Seashore-Test untersucht die Grundlagen der musikalischen Begabung, insbesondere die sensorischen Fähigkeiten des Gehörs. Diese bilden die Voraussetzung für das musikalische Empfinden, Verarbeiten, Einprägen und vieles mehr. Ein Mangel an sensorischen Fähigkeiten würde sich insgesamt hindernd auswirken. Der Test versucht das Wahrnehmungsvermögen für Töne auf Grund der akustischen Prinzipien zu erfassen. Durch die einzelne Darbietung der akustischen Elemente wird versucht die individuelle Gehörwahrnehmungen genauestens zu prüfen. Die akustischen Elemente werden einzeln in Tests dargeboten. Diese Tests beinhalten sechs Elemente:

- Unterscheidung der Tonhöhe: Fünfzig Einzelaufgaben, bestehend aus zwei aufeinanderfolgenden, unterschiedlich hohen Tönen, die in der Frequenz zwischen 17 und 2 Hz variieren. Jeder Ton dauert 0,6 Sekunden. Der Proband muss bestimmen ob der zweite Ton höher oder tiefer ist als der erste.
- Unterscheidung der Lautstärke: Fünfzig Einzelaufgaben, die in der Intensität zwischen 4,0 und 0,5 Dezibel variieren. Der Proband bestimmt ob der zweite Ton lauter oder leiser ist als der erste.
- Unterscheidung der Tonlänge: Fünfzig Einzelaufgaben bestehend aus je zwei aufeinanderfolgenden Tönen unterschiedlicher Länge. Die Tonlänge variiert dabei zwischen 0,3 bis 0,5 Sekunden. Der Proband entscheidet ob der zweite Ton länger oder kürzer ist als der erste.
- Unterscheidung der Klangfarbe: Der Test besteht aus fünfzig Einzelaufgaben mit je zwei aufeinanderfolgenden Tönen. Jeder Ton besteht aus einem Grundton von 180 Doppelschwingungen und seine ersten fünf Obertönen. Die Veränderung der Klangfarbe erfolgt durch Verstärkung des vierten Obertons und gleichzeitiger Abschwächung des dritten. Der Proband entscheidet ob die beiden Töne gleich oder unterschiedlich sind.
- Rhythmusgefühl: Der Test besteht aus dreißig Einzelaufgaben mit je zwei aufeinanderfolgenden rhythmischen Strukturen. Der Proband entscheidet ob beide Tonfolgen identisch oder unterschiedlich sind.

- Gedächtnis für Tonfolgen: Der Test besteht aus dreißig Einzelaufgaben, die ersten zehn bestehend aus je zwei Motiven von drei Tönen, die nächsten zehn bestehend aus je zwei Motiven von vier Tönen und die letzten zehn schließlich bestehend aus fünf Tönen. Bei jeder Einzelaufgabe weicht jeweils ein Ton (erste, zweite, dritte,...) gegenüber dem Ton in der ersten Folge ab. Der Proband entscheidet welcher Ton abweicht.

Die Durchführung und Auswertung erfolgte analog des Testmanuals.

Die Daten wurde im Anschluss mit Hilfe des Statistik-Programm-Systems „SPSS für Windows“ ausgewertet. Dabei wurden nicht-parametrische Testverfahren für Berechnung der Signifikanzen eingesetzt.

3. Ergebnisse

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Ergebnisse der Tests nach den verschiedenen Stimulationsformen zusammengefasst und gegenübergestellt.

3.1 Ergebnisse des D2-Tests

Die Auswertung des Tests erfolgte anhand des Testbuches. Es wurden verschiedene Werte vor und nach transkranieller Stimulation bestimmt.

3.1.1 Ergebnisse des D2-Tests nach sTMS

Tabelle 1: Vergleich der Mittelwerte nach Placebostimulation und sTMS

	Ausgangswert	nach Placebo	nach sTMS
GZ	567,4 +/- 49,3	567,1 +/- 45,6	625,5 +/- 27,9
F	65,9 +/- 33,6	67,9 +/- 33,8	27,6 +/- 20,5
GZ-F	504 +/- 86,3	499,3 +/- 78,6	597,9 +/- 47,6
KL	233,1 +/- 33,6	231,4 +/- 33,5	271,4 +/- 20,5

In der obigen Tabelle wurden die Ergebnisse des D2-Tests in Form des Mittelwertes nach Placebostimulation und nach sTMS dem Ausgangswert gegenübergestellt. Eine statistische Analyse erfolgt im Abschnitt 3.3.

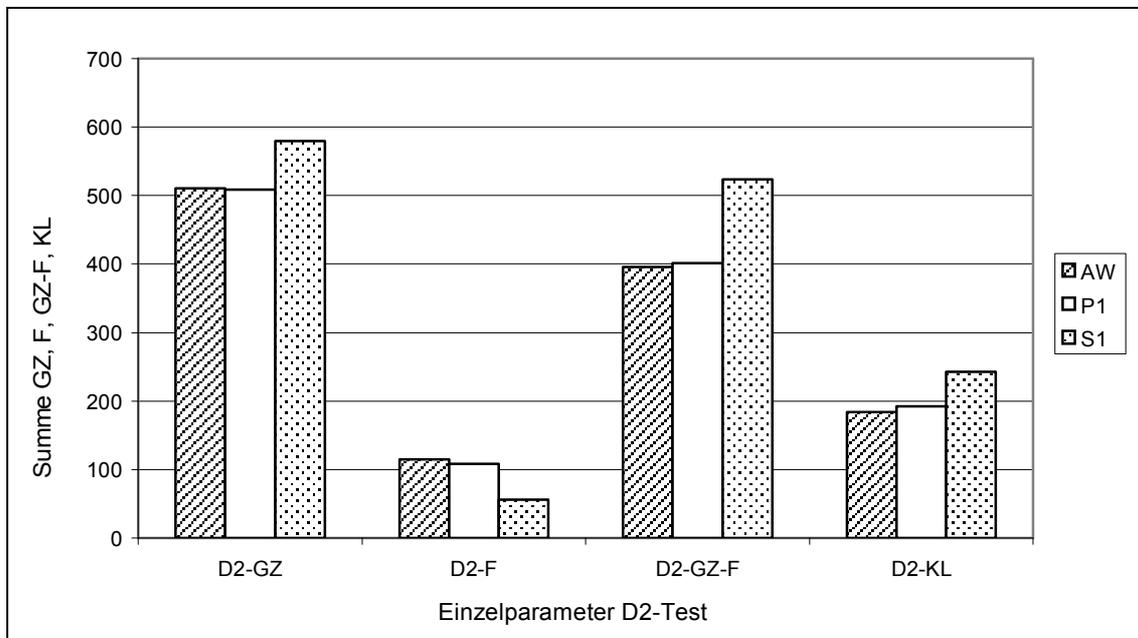
Beim Messwert GZ sieht man nach der Placebostimulation einen fast identischen Wert mit 567,1 im Vergleich zum Ausgangswert mit 567,4 während nach der sTMS die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zahlen deutlich angestiegen ist auf 625,5. Ähnlich verhält es sich mit dem GZ-F-Wert und dem Konzentrationsleistungswert. Die Fehlerrate sinkt nach der sTMS auf 27,6 und ist minimal nach der Placebostimulation angestiegen auf 67,9 im Vergleich zum Ausgangswert mit 65,9.

Betrachtet man nun die Einzelergebnisse der Probanden sieht man bei drei der Probanden eine unwesentliche Verschlechterung im GZ-Wert von maximal 2 Punkten nach der Placebostimulation im Vergleich zum Ausgangswert und eine deutliche Besserung des Wertes nach der Verumstimulation von bis zu 72 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Abb. 1). Der Fehlerrohwert sank um bis zu maximal 59 Punkte.

Grafisch sind diese Ergebnisse zusammenfassend dargestellt anhand der Ergebnisse von Proband 4 in Abb. 1.

Abb. 1: Einzelergebnisse von Proband 4

AW = Ausgangswert, P1 = Placebostimulation vor sTMS, S1 = sTMS

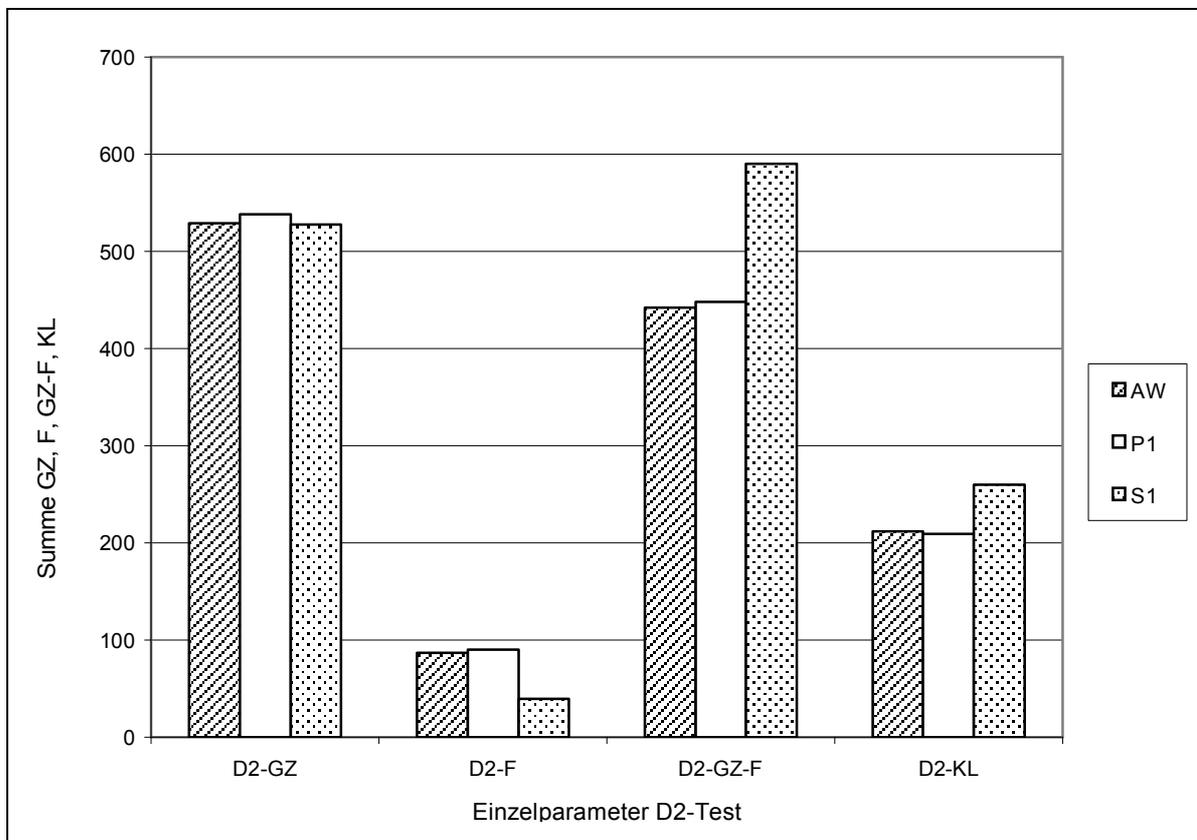


Bei weiteren drei Probanden zeigten sich nach der Placebostimulation eine geringe Verschlechterung des GZ-Wertes von bis zu 6 Punkten und ebenfalls eine deutliche Besserung des Wertes nach der Verumstimulation zwischen 5 und 46 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert. Die Messwerte GZ-F und KL verhielten sich weitestgehend gleich. Der Fehlerrohwert nahm ebenfalls nach der Verumstimulation ab um maximal 43 Punkte.

Bei den restlichen zwei Probanden stieg der GZ-Wert nach der Placebostimulation um bis zu 12 Punkte und nach der Verumstimulation um bis zu 75 Punkte. Der Konzentrationsleistungswert sinkt nach der Placebostimulation unwesentlich um maximal 9 Punkte und steigt nach der Verumstimulation um maximal 48 Punkte (siehe Abb. 2). Der Fehlerrohwert nimmt auch bei diesen zwei Probanden nach der Verumstimulation ab um bis zu 48 Punkte. Die Ergebnisse werden nachfolgend grafisch in Abbildung 2 anhand der Ergebnisse von Proband 5 dargestellt.

Abb. 2: Einzelergebnisse von Proband 5

AW = Ausgangswert, P1 = Placebostimulation vor sTMS, S1 = sTMS



Der Fehlerrohwert sank bei drei Probanden mit jeder Durchführung des Tests. Bei vier Probanden stieg der gleiche Wert nach der Placebostimulation um maximal 10 Punkte und sank nach der Verumstimulation um maximal 49 Punkte.

Bei drei Probanden ist die Änderung des GZ-Wertes nach der Placebostimulation unwesentlich (maximal 2 Punkte) und nach der Verumstimulation eindeutig. Bei einem Probanden steigt der GZ-Wert mit jeder Durchführung.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Proband 5 der eine Besserung des GZ-Wertes nach der Placebostimulation zeigt und eine Verschlechterung nach der Verumstimulation wenn auch nur um 1 Punkt. Allerdings zeigt sich bei Proband 5 auch eine deutliche Besserung des Fehlerrohweres.

Die Ergebnisse lassen einen Übungseffekt vermuten, worauf in diesem Kapitel nicht näher eingegangen werden soll.

3.1.2 Ergebnisse des D2-Tests nach rTMS

Tabelle 2: Vergleich der Mittelwerte nach Placebostimulation und rTMS

	Nach Placebo	nach rTMS
GZ	605,1 +/- 43,3	637,0 +/- 20,5
F	40,5 +/- 32,6	17,0 +/- 17,5
GZ-F	564,6 +/- 75,3	620,0 +/- 37,6
KL	256,0 +/- 29,9	279,5 +/- 16,5

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse nach der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation im Vergleich zur Placebostimulation dargestellt. Auch hier erfolgt die statistische Analyse in Abschnitt 3.3.

Im Wesentlichen zeigt sich die gleiche Tendenz wie nach der sTMS. Der GZ-Wert verbesserte sich nach der Placebostimulation um 37,7 und nach der Verumstimulation sogar um 79,6 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, während sich die Fehlerrohwerter gegenläufig verhielten und somit auch eine Verbesserung darstellen. Der Fehlerrohwerter sank nach der Placebostimulation um 25,4 und nach der Verumstimulation um 48,9 Punkte. Auffällig ist, dass die

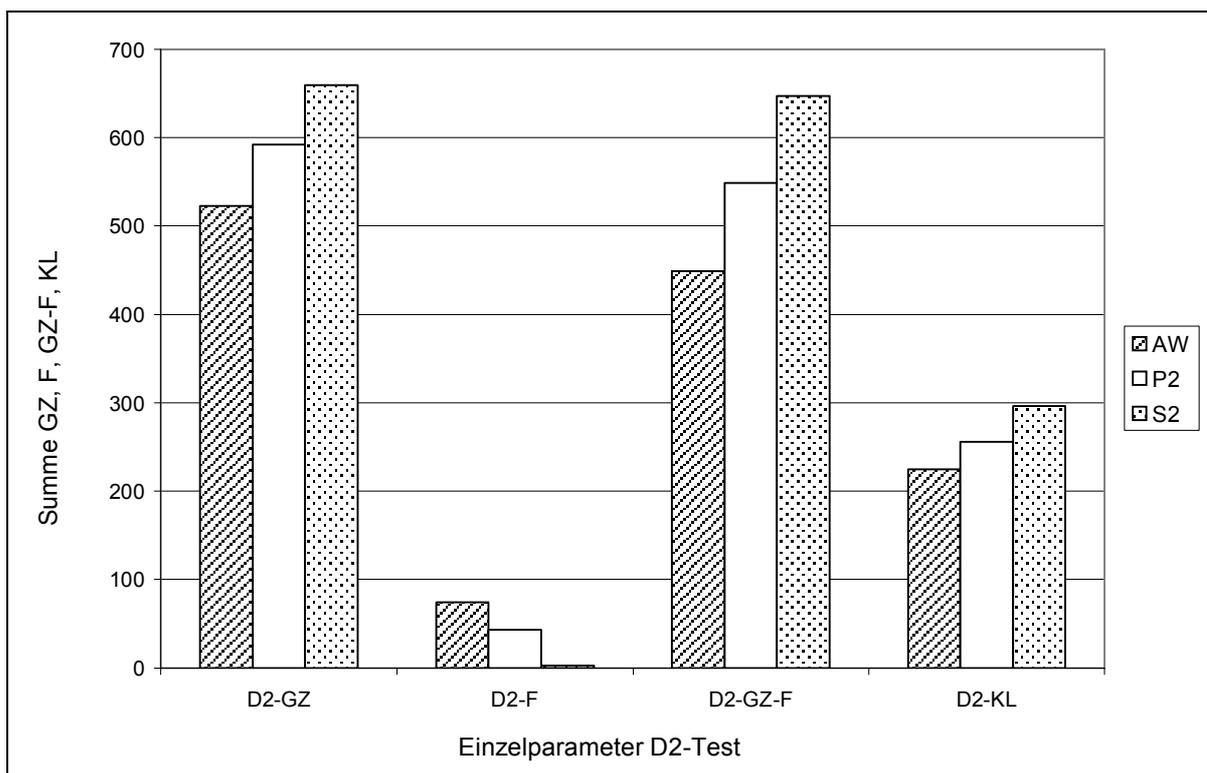
Ergebnisse nach der zweiten Placebostimulation deutlich besser sind als nach der ersten.

Betrachtet man nun wieder die Einzelergebnisse aller Probanden sieht man, dass bei vier Probanden der GZ-Wert nach jeder Durchführung um bis zu 136 Punkte steigt unabhängig von der Placebostimulation oder der Verumstimulation. Mit den GZ-F-Werten und den KL-Werten verhält es sich genauso. Der Fehlerrohwert sinkt sogar bei sieben Probanden mit jeder Durchführung. Bei Proband 8 bleibt der Fehlerrohwert konstant.

In Abbildung 3 ist diese Tendenz am Beispiel von Proband 7 mit der sich gegenläufig verhaltenden F-Werten gut zu sehen. Man sieht die Verbesserung des GZ-Wertes, GZ-F-Wertes und des KL-Wertes nach jeder erneuten Durchführung des D2-Tests.

Abb. 3: Einzelergebnisse nach rTMS von Proband 7

AW = Ausgangswert, P2 = Placebostimulation vor rTMS, S2 = rTMS



Bei einem Proband trat weder nach der Placebostimulation noch nach der Verumstimulation eine Verbesserung oder Verschlechterung ein. Hier verschlechterte sich sogar der Fehlerrohwert nach der Verumstimulation um 18 Punkte.

Betrachtet man nun die Messwerte der Placebostimulation im Rahmen der rTMS im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 1) zeigt sich da schon eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse. Auch auf diesen Aspekt soll in den folgenden Kapiteln näher eingegangen werden.

Betrachtet man nun alle Einzelwerte also Ausgangswert, Ergebnisse der Placebo- und Verumstimulation beider Stimulationsformen so sieht man eine kontinuierliche Verbesserung der Testergebnisse wobei geklärt werden muss, in welchem Maße die Stimulation eine Rolle gespielt hat und welche Auswirkung der Übungseffekt auf die Testergebnisse hatte.

3.2 Ergebnisse des Seashore-Tests

Nach Durchführung der Seashore-Tests wurden anhand eines Lösungsbogens die Ergebnisse ausgewertet und anschließend die Fehler addiert. Die Tabellen geben die Anzahl der Fehler nach den Stimulationsformen im Vergleich zum Ausgangswert wieder.

Der Seashore-Test besteht aus sechs Untertests, in der verschiedene Parameter getestet werden. Dabei steht TH für Tonhöhe, LA für Lautstärke, RH für Rhythmus, TL für Tonlänge, KF für Klangfarbe und GD für Gedächtnis.

3.2.1 Ergebnisse des Seashore-Tests nach sTMS

Tabelle 3: Vergleich der Mittelwerte nach der Placebostimulation und sTMS

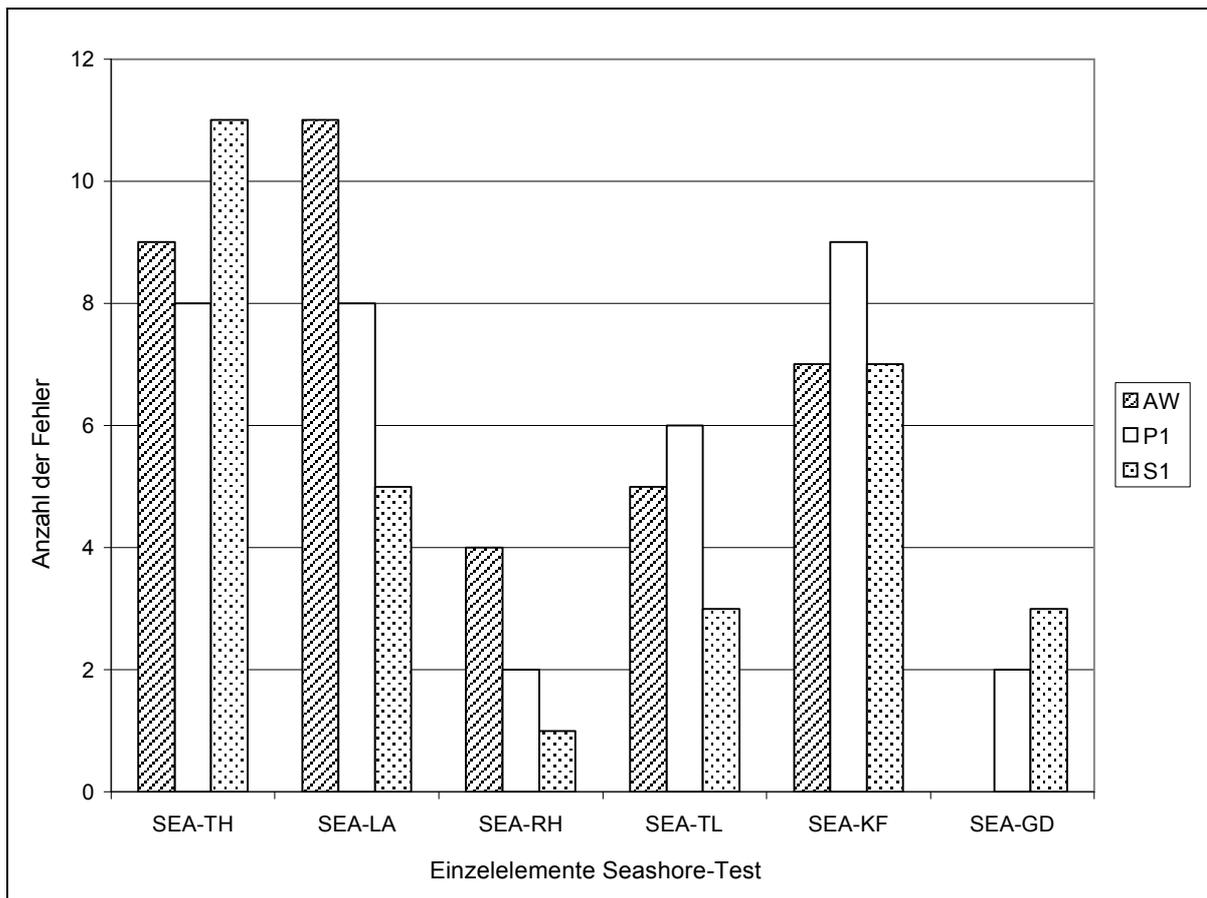
	Ausgangswert	nach Placebo	Nach sTMS
TH	9,1 +/- 4,5	10,1 +/- 5,4	7,6 +/- 4,4
LA	8,9 +/- 2,9	8,5 +/- 4,3	5,6 +/- 2,1
RH	2 +/- 1,3	1,6 +/- 1,3	2,4 +/- 1,7
TL	6,6 +/- 3,3	7,1 +/- 4,2	7,5 +/- 5,1
KF	7 +/- 2,9	6,9 +/- 2,2	6,6 +/- 2,6
GD	2,5 +/- 2,8	3,1 +/- 3,4	3,4 +/- 2,9
Gesamtscore	36,1 +/- 12,0	37,5 +/- 12,4	33,1 +/- 13,2

In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse des Seashore-Test nach Placebostimulation und nach sTMS dargestellt im Vergleich zum Ausgangswert. Eine statistische Analyse erfolgt in Abschnitt 3.3.

Betrachtet man repräsentativ die Einzelergebnisse des Probanden 7 in Abbildung 4, so zeigen sich sowohl minimale Verbesserungen nach der Placebostimulation um bis zu 4 Fehlerpunkte, z. B. bei der Prüfung der Lautstärke, und auch nach der Verumstimulation um bis zu 6 Fehlerpunkte z. B. bei der Prüfung der Tonlänge, als auch minimale Verschlechterungen der Fehlerpunkte nach der Placebostimulation um bis zu 3 Fehlerpunkten bei der Prüfung der Tonlänge, und nach der Verumstimulation um bis zu 4 Fehlerpunkten bei der Prüfung der Tonhöhe.

Abb. 4: Einzelergebnisse nach sTMS von Proband 7

AW = Ausgangswert, P1 = Placebostimulation vor sTMS, S1 = sTMS



Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang erkennen.

Die Einzelergebnisse der restlichen Probanden sind weitestgehend vergleichbar.

Lediglich ein Proband zeigt eine Verbesserung in allen Untertests sichtbar an

den verringerten Fehlerzahlen von 1 bis maximal 7 Punkten.

3.2.2 Ergebnisse des Seashore-Tests nach rTMS

Tabelle 4: Vergleich der Mittelwerte nach Placebostimulation und rTMS

	nach Placebo	nach rTMS
TH	6,9 +/- 4,9	9,0 +/- 6,6
LA	5,4 +/- 3,5	4,3 +/- 2,1
RH	2,6 +/- 2,1	2,4 +/- 2,2
TL	7,5 +/- 4,5	7,3 +/- 4,0
KF	7,1 +/- 5,0	6,3 +/- 3,6
GD	2,3 +/- 2,5	2,6 +/- 3,0
Gesamtscore	31,8 +/- 17,9	31,8 +/- 18,0

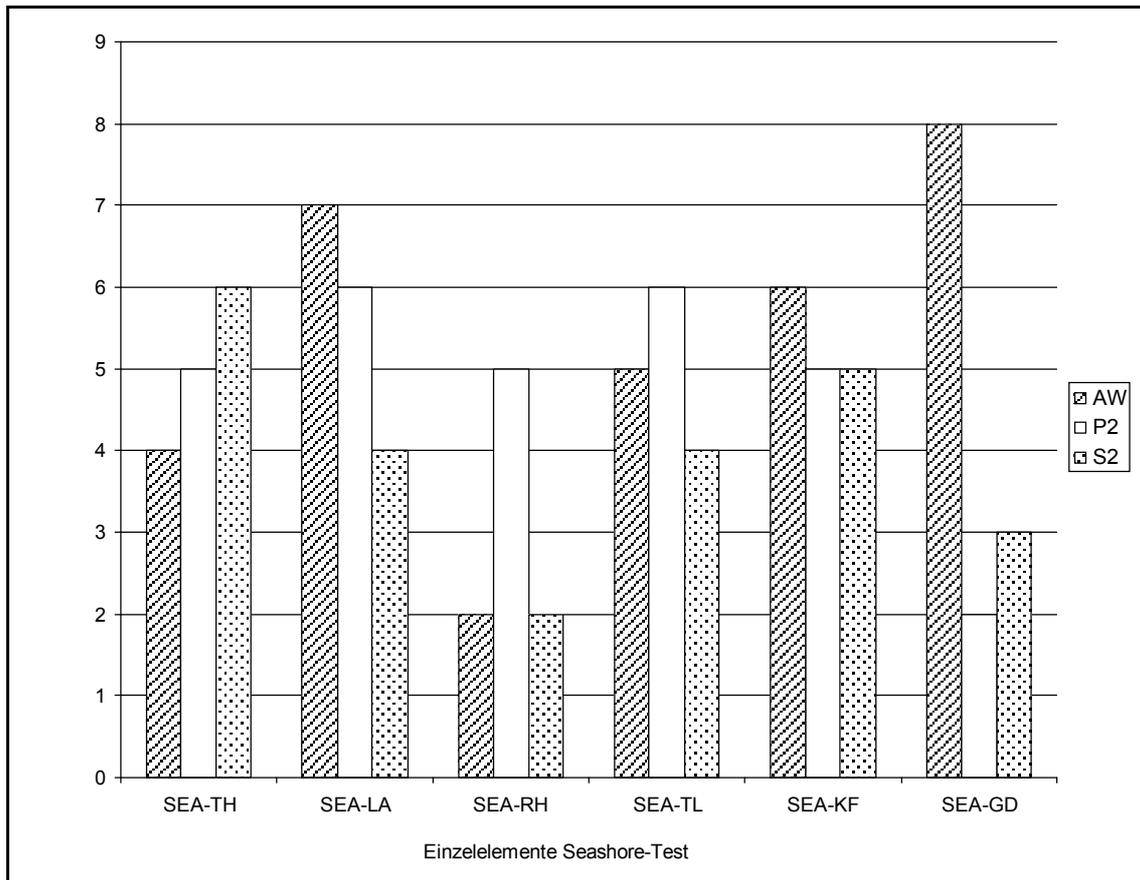
In Tabelle 4 sind die Ergebnisse des Seashore-Tests nach der repetitiven transkraniellen Stimulation dargestellt.

Es zeigen sich sowohl geringfügige Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Fehlerquote im Vergleich. Zum Beispiel ist bei der Prüfung der Tonhöhe eine Verschlechterung des Mittelwertes um 2,1 Punkte nach der Verumstimulation nachweisbar, allerdings zeigt sich bei der Prüfung der Lautstärke eine Verbesserung der Fehlerquote um 1,1 Punkte nach der Verumstimulation im Vergleich zur Placebostimulation. Hier finden sich keine signifikanten Veränderungen zwischen Placebo- und Verumstimulation.

Vergleicht man die Ergebnisse dargestellt in Tabelle 4 mit dem Ausgangswert aus Tabelle 3, sieht man ebenfalls Verbesserungen von bis zu 3,5 Punkten nach der Placebostimulation als auch Verschlechterungen von bis zu 0,6 Punkten. Nach der Verumstimulation kommt es zu Verbesserungen von bis zu 0,8 Punkten und zu Verschlechterungen von bis zu 2,4 Punkten.

Abb. 5: Einzelergebnisse nach rTMS von Proband 1

AW = Ausgangswert, P2 = Placebostimulation vor rTMS, S2 = rTMS



Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Einzelergebnissen wieder, grafisch dargestellt anhand der Ergebnisse von Proband1.

3.3 Vergleich der Ergebnisse von sTMS und rTMS

3.3.1 Vergleich der Ergebnisse des D2-Tests nach sTMS und rTMS

Tabelle 5: Veränderungen durch sTMS bzw. durch rTMS im Vergleich zur Placebostimulation

	Veränderung durch sTMS	Veränderung durch rTMS
GZ	+58,4, p=0,012	+31,9, p=0,027
F	-40,3, p=0,012	-23,5, p=0,018
GZ-F	+98,6, p=0,012	+55,4, p=0,018
KL	+40,0, p=0,012	+23,5, p=0,025

Vergleicht man nun die Veränderungen beim D2-Test durch die verschiedenen Stimulationsformen im Vergleich zur Placebostimulation, dann sieht man, dass insgesamt eine Verbesserung um bis zu 58,4 Punkten nach der sTMS sichtbar am GZ-Wert eingetreten ist, und sich auch dementsprechend der Fehlerwert insgesamt um 40,3 Punkte verringert hat. Die Verbesserung nach der rTMS betrug insgesamt 31,9 Punkte im Vergleich. Insgesamt ist eine gravierendere Verbesserung nach der TMS eingetreten. Sämtliche Vergleiche zwischen Placebo- und Verumstimulation sind signifikant. Dies bedeutet, dass nach echter TMS eine Verbesserung der Testleistungen erfolgte.

Da aber nahezu nach jeder erneuten Wiederholung des Tests eine Verbesserung der Leistung sowohl im Erreichen der Gesamtpunktzahl als auch im Konzentrationsleistungswert eingetreten ist, kann man schon sehr wahrscheinlich von einem Übungseffekt ausgehen. Dies ist auch im Handbuch zum Test erwähnt.

Tabelle 6: Veränderungen durch sTMS bzw. durch rTMS im Vergleich zum Ausgangswert

	STMS	RTMS
GZ	+58,1, p=0,012	+69,6, p=0,012
F	-38,3, p=0,012	-48,9, p=0,012
GZ-F	+93,9, p=0,012	+116, p=0,012
KL	+38,3, p=0,012	+46,4, p=0,012

Vergleicht man nun wie in Tabelle 6 die Ergebnisse mit dem Ausgangswert sieht man eine signifikante Verbesserung aller Testleistungen mit dem einen Unterschied, dass die Verbesserung der Leistung nach der rTMS größer ausfällt mit 69,6 Punkten als nach der sTMS mit 58,1 Punkten. Dafür sinkt der Fehlerrohwert, so dass insgesamt die Ergebnisse vergleichbar sind. Nimmt man nun alle Werte zusammen, ist auch hier ein Übungseffekt zu vermuten.

3.3.2 Vergleich der Ergebnisse des Seashore-Tests nach sTMS und rTMS

Tabelle 7: Veränderungen durch sTMS bzw. durch rTMS im Vergleich zur Placebostimulation

	Veränderung durch sTMS	Veränderung durch rTMS
TH	-2,5, p=0,049	+2,1, p=0,041
LA	-2,9, p=0,089	-1,1, p=0,325
RH	+0,8, p=0,347	-0,2, p=0,798
TL	+0,4, p=0,670	-0,2, p=0,944
KF	+0,3, p=0,680	-0,8, p=0,216
GD	+0,4, p=0,786	+0,3, p=0,480
Gesamtscore	-4,4 +/- 5,5, p=0,067	0,0 +/- 7,7, p=0,933

In der Tabelle 7 sind nun die Ergebnisse des Seashore-Tests nach der sTMS und der rTMS im Vergleich zur Placebostimulation dargestellt. Der Fehlerwert für die Tonhöhe sinkt signifikant nach der sTMS und steigt signifikant nach der rTMS. Für den Gesamtscore ergibt sich ein entsprechender Trend. Ansonsten ist hierbei insgesamt keine eindeutige Tendenz zu erkennen. Es sind sowohl Verbesserungen nach der sTMS und der rTMS, sichtbar z. B. am RH-Wert, als auch Verschlechterungen nach beiden Stimulationsformen, sichtbar am TH-Wert, eingetreten. Zum Beispiel ist die Fehlerquote bei der Bestimmung der Tonhöhe (TH) nach der sTMS geringer und nach der rTMS höher im Vergleich zur Placebostimulation, während es sich bei der Klangfarbe (KF) umgekehrt verhält.

Tabelle 8: Veränderungen durch sTMS bzw. durch rTMS im Vergleich zum Ausgangswert

	STMS	RTMS
TH	-1,5, p=0,168	-0,1, p=1,0
LA	-3,3, p=0,027	-4,6, p=0,011
RH	+0,4, p=0,671	+0,4, p=0,588
TL	+0,9, p=0,443	+0,7, p=0,734
KF	-0,4, p=0,671	-0,7, p=0,301
GD	+0,9, p=0,323	+0,1, p=0,731
Gesamtscore	-3,0, p=0,012	-4,4, p=0,012

In Tabelle 8 sind nun die Ergebnisse des Seashore-Tests im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt. Die Ergebnisse beider Stimulationsformen verhalten sich gleichsinnig. Es zeigen sich ebenfalls sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen. Die Veränderungen insgesamt bewegen sich in einem engen Rahmen von -3,3 bis +0,9.

4. Diskussion

Da die oben beschriebene Untersuchungsmethode noch relativ jung ist, gilt es gegenwärtig noch, möglichst viele Erfahrungen zu sammeln in Bezug auf therapeutische und diagnostische Möglichkeiten der transkraniellen Magnetstimulation, besonders da die transkranielle Magnetstimulation als eine nicht-invasive und nahezu schmerzfreie Methode beschrieben wird.

Wie bereits oben beschrieben sind einige Studien diesbezüglich gelaufen, jedoch meist mit geringer Probandenzahl. Darauf lassen sich die zum Teil auseinandergelassenen kritischen Einschätzungen der bisherigen Ergebnisse zurückführen (Haag et al., 1997, Markwort et al., 1997).

Die vorliegende Studie umfasst ebenfalls mit acht Personen eine geringe Probandenzahl und somit eine begrenzte Datenmenge, entspricht damit aber den meisten bisherigen Arbeiten.

Ein Vorteil der gesunden Probanden liegt in der Beurteilung der alleinigen Wirkung der transkraniellen Magnetstimulation. Man kann die alleinige Wirkung der Stimulation beurteilen, während bei z. B. anderen Studien neben der transkraniellen Magnetstimulation andere therapeutische Methoden wie z. B. Medikamente mitwirkten, und somit der Wert der Stimulation alleine nicht genau eruiert werden konnte. Allerdings lässt es sich dementsprechend auch begrenzt auf bestimmte Krankheiten übertragen.

Auch die subjektiven Parameter, die in diesen Tests nicht zu standardisieren sind, wie zum Beispiel die notwendige Aufmerksamkeit jedes einzelnen Probanden, müssen berücksichtigt werden. Die Tests sind also auch abhängig von der Tagesform und von der Aufmerksamkeit und der Kooperation jedes einzelnen Probanden, so dass eine manipulative Komponente, wenn auch unbewusst nicht ausgeschlossen werden kann. Daher scheint eine Studie in Kombination mit mehr objektiven Methoden, z. B. unter Anwendung von ERP (event-related potential), sinnvoll.

Es wäre interessant gewesen, zu vergleichen ob eine Kontrollgruppe mit verschiedenen kognitiven bzw. psychischen Erkrankungen eine wesentlich höhere Besserungstendenz aufgewiesen hätten, da dort die Verbesserungsspannbreite nach oben wesentlich ausgeprägter gewesen wäre.

Faktoren wie die akustische Stimulation dürfen ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden. Das Geräusch ist von den Probanden schwer zu ignorieren, so dass die Frage aufkommt, ob das Geräusch alleine nicht schon einen wesentlichen Effekt auf die Konzentrationsleistung hat. Des Weiteren gibt es auch einen taktilen Faktor auf den Skalp, der während der Stimulation auftritt. Beide Faktoren können durchaus störend sein. All diese sensorischen Inputs könnten die Durchführung der Aufgabe beeinflussen. Um einen signifikanten Einfluss auszuschließen, müssten Kontrollseiten bzw. Kontrollaufgaben durchgeführt werden, wie z. B. Jahanshahi et al. in ihren Studien zeigten (Jahanshahi et al., 1998 und 1999).

Die verwendeten Placebobedingungen (zumeist Kippung der Spule) wurden bislang nicht systematisch an Probanden evaluiert, wobei nach klinischer Erfahrung vermutet wird, dass die Patienten Verum und Placebo aufgrund der unterschiedlichen somatosensiblen Artefakte unterscheiden können.

Die Tatsache, dass die Magnetstimulation und anschließende Testdurchführung von ein und derselben Person durchgeführt wurde, stellt einen weiteren Kritikpunkt dar. Es droht eine positivere Bewertung. Es wurde aber größte Mühe zur objektiven Bewertung gegeben.

Die transkranielle Magnetstimulation gilt als eine schmerzlose nicht-invasive Methode, jedoch sind gerade in den neueren Studien Nebenwirkungen wie die Gefahr von epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen und Gedächtnislücken beschrieben (Wassermann et al., 1998).

Die Frage ob die transkranielle Magnetstimulation einen akkumulierenden Effekt ausübt auf kognitive oder andere Funktionen ist ebenfalls noch nicht

eindeutig geklärt. Unterschiedliche Neuronensubpopulationen könnten mehr oder weniger empfänglich für die Stimulation sein.

In Tierstudien führten wiederholte Applikationen der TMS zu dendritischem Sprießen im cerebralen Kortex von Ratten und zu einer Zunahme der Anzahl der Synapsen (Lisanby et al., 2000).

Die transkranielle Magnetstimulation bewirkt Änderungen im Neurotransmittersystem, wobei genaue Wirkungen noch erforscht werden müssen. Dies führt zu der Frage ob die TMS überhaupt als nicht-invasive Methode betrachtet werden sollte bzw. darf (Fitzpatrick et al., 2000), da eine Wirkung auf die elektrische Aktivität des Gehirns und der Gewichtung der Synapsen besteht.

Überhaupt weiß man derzeit noch nichts Verlässliches bezüglich der optimalen Stimulationsparameter wie Stimulationsdauer, -häufigkeit, -intensität und Frequenz. Bestimmte Faktoren müssen individuell angepasst werden. So zum Beispiel die Position der Spule, die Stimulationsintensität und der Stimulationszeitpunkt (Topper et al., 1998).

Die TMS-Antwortschwelle variiert ebenfalls individuell, so dass es einer vorsichtigen Interpretation der Daten bedarf und es schwierig ist, experimentelle Richtlinien zu entwickeln.

Die Stimulation über dem präfrontalen Kortex scheint sich durchzusetzen, allerdings gibt es zahlreiche Studien mit Stimulationen über verschiedensten Hirnarealen mit unterschiedlichsten Ergebnissen wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt.

Daher sollte nach Möglichkeit vor Applikation die Fragestellung und die Eignung der Patientengruppen eindeutig geklärt sein, so dass die möglichst geringste Stimulationsdauer, -häufigkeit und -intensität mit den möglichst größten Intervallen eingesetzt wird zur Klärung der Fragestellung.

Hill et al. beschreiben in ihrer Studie von 2000, dass die Stromflussrichtung ebenfalls eine wesentliche Komponente einnimmt. Dabei war die

Stromflussrichtung bedeutend für den unterbrechenden Effekt einer kognitiven Aufgabe (Hill et al., 2000).

Die Stimulationsseite, die Wahl der Kontrollseiten, die Anzahl der Reizsalven sind weitere Faktoren die in Erwägung gezogen werden sollten.

Generell muss also über eine Standardisierung nachgedacht werden. Die starke räumliche Abhängigkeit des induzierten elektrischen Feldes und deren rapide Abnahme der Intensität mit zunehmender Distanz der Spule und der Einfluss der Geometrie der Spule erfordert ebenfalls genaue Kontrollen dieser Variablen bei den Untersuchungen um die Ergebnisse hinterher vergleichen zu können.

Zu beachten ist auch die Wahl der richtigen Spule. Beispielsweise ist eine kleine Spule, die ein hohes oberflächliches magnetisches Feld produziert eher geeignet für die Stimulation von oberflächlichen Nerven. Große Spulen dagegen, die ein magnetisches Feld mit niedriger Intensität produzieren sind eher geeignet für die Stimulation von tiefer gelegenen Nerven (Jalinous 1991).

Die zur Zeit gängigen Spulen sind am besten geeignet für Untersuchungen des oberflächlichen Kortex. Die in dieser Studie verwendete Achterspule induziert mehr lokalisierten Strom, mit der Möglichkeit für eine selektivere Stimulation. Durch die Wahl der Spule, z. B. einer großen Spule, kann die zu hohe magnetische Exposition des Gehirns reduziert werden (Jalinous 1991).

Bei der Durchführung der TMS und der anschließenden Bewertung ist zu beachten, dass es noch nicht möglich ist, tiefe kortikale Neuronen oder subkortikale Nuklei zu depolarisieren ohne auch gleichzeitig die oberflächlichen zu depolarisieren (Fitzpatrick et al., 2000, Walsh et al., 2000). Dazu sind Studien erforderlich, die die räumlichen und auch temporären Faktoren unter verschiedenen Konditionen untersuchen.

Erste Studien mit PET und TMS zeigen, dass TMS neuronale Aktivität unmittelbar unterhalb der Spule induziert, aber auch Effekte auf anatomisch verbundene Seiten entfernt der Spule zeigt (Fox et al., 1997, Paus et al., 1997). Diese Studien könnten in der Zukunft bei Untersuchungen der Konnektivität des Gehirns von Bedeutung sein.

Die durch die TMS induzierte cerebrale Aktivierung kann mit funktionellen bildgebenden Verfahren dargestellt werden. Die Bildgebung kann vor, während oder nach der TMS zum Einsatz kommen. Die funktionelle Bildgebung vor einer geplanten TMS kann verwendet werden, um den optimalen Stimulationsort für die TMS zu definieren. Während der TMS erfasst sie akute Auswirkungen der TMS auf die Gehirnfunktion. Nach der Stimulation könnte sie angewandt werden, um die überdauernden funktionellen Effekte der TMS auf die Gehirnfunktionen zu erfassen.

Die allgemein kurze Intervention schließt mögliche strukturelle Neuorganisationen oder andere Kompensationsmaßnahmen wie z. B. Entwicklung neuer Strategien, die bei länger dauernden Schädigungen des Hirns auftreten, aus. PET und fMRI könnten ergänzend zeigen, ob ein bestimmtes Areal das Level der neuronalen Aktivität während einer Aufgabe ändert. Die vorübergehend durch die TMS hervorgerufenen „Läsionen“ bestimmter Bereiche können verwendet werden um spezifische Theorien über kognitive Funktionen zu testen. Sie könnte zeigen ob dieses Hirnareal von Bedeutung ist zur Durchführung einer bestimmten Funktion. Man könnte also Defizite vortäuschen. Allerdings kann die Kombination nicht zeigen, ob die Aktivität eines bestimmten Areals die spezifische Aufgabe beantwortet. Mit der rTMS kann also die Funktion eines Kortexareals zu definierten Zeitpunkten, z. B. eines Lernvorgangs, untersucht werden. Der Reizerfolg erlaubt dann Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung dieses Areals zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der Interaktion mehrerer an der Gesamtleistung beteiligter Hirnareale.

Durch die bereits oben erwähnten individuellen Faktoren ist es natürlich schwierig, einen gemeinsamen Konsens für alle Patienten etc. zu entwickeln. So zeigen die durchgeführten Studien mit vergleichbaren Themen unterschiedliche Ergebnisse. Die Studien von Loo et al. und Manes et al. zeigten keine Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumstimulation bei depressiven Erkrankungen (Loo et al., 1999, Manes et al., 2001). Die Studien von George et al., Moser et al. und Pascual-Leone et al. brachten dagegen positive Resultate hervor (George et al., 1997, Moser et al., 2002, Pascual-Leone et al., 1996b).

Die Studie von Siebner et al. mit rTMS hat keine persistierenden negativen Effekte erwiesen, sondern poststimulative Verbesserungen offenbart z. B. bezüglich Gedächtnis und Sprache (Siebner et al., 2001).

Die hier durchgeführte Studie zeigte sowohl signifikante Verbesserungen als auch signifikante Verschlechterungen nach beiden Stimulationsformen. Die signifikanten Unterschiede zeigen insgesamt eine Verbesserung durch rTMS. Damit bestätigt diese Studie positive Effekte, wie die oben erwähnte Studie von Siebner et al. die nach einer rTMS poststimulative Verbesserungen bezüglich Gedächtnis und Sprache offenbart hat oder auch die Studien von Topper et al. und Evers et al. die ebenfalls positive Wirkungen in Bezug auf Kognition beschreiben (Siebner et al. 2001, Topper et al, 1998, Evers et al. 2001).

Eine Studie zeigte dagegen eine Störung bei wiederum einer einzelnen Session mit sTMS (Koren et al., 2001).

Bei Studien mit rTMS bezüglich der Kognition über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigte sich eine temporäre Beeinträchtigung der Performance bestimmter neuropsychologischer Aufgaben (Pascual-Leone et al., 1994a). Diese Studien ist im Vergleich gewichtiger zu werten, da diese ausführlicher ist und mehr Studien beinhaltet. Es scheint daher eine weiterführende Testung in dieser Richtung durchaus sinnvoll.

Trotz der im Laufe der Jahre durchgeführten zahlreichen Studien sind noch sehr viele Fragen offen, die mit Hilfe der TMS gestellt und auch eventuell geklärt werden können. Speziell die kognitiven Funktionen betreffend sind noch einige Fragen offen, dessen Antwort besonders mit Hilfe der TMS möglicherweise zu klären wären. Beispielsweise ob ein bestimmtes Zielgebiet essentiell ist für eine bestimmte kognitive Aufgabe oder welche Hirnareale bei der Lösung einer Aufgabe mit involviert ist, oder auch zu welchem Zeitpunkt während der Aufgabe die Stimulation am besten ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die TMS als nicht-invasive Methode ein Potential mit sich bringt, dass noch weiter ausgeschöpft werden kann. Die TMS ist als Ergänzung zu funktionell bildgebenden Verfahren, zu anderen neuropsychologischen Methoden und zur klinischen Beobachtung, ein geeignetes Instrument für die Erforschung der Beziehungen kortikaler Funktionen und Struktur.

Vor einem klinisch-therapeutischen Einsatz sollte durch weitere Untersuchungen die Spezifität der durch TMS ausgelösten Effekte nachgewiesen und geeignete Stimulationsparameter erarbeitet werden, da die verwendeten Stimulationsparameter von Studie zu Studie variieren, und somit Rückschlüsse auf die Spezifität und Effektivität bzw. eine Bewertung des therapeutischen Nutzens verschiedener Stimulationsbedingungen bislang kaum möglich ist.

5. Zusammenfassung

Seit den achtziger Jahren gibt es die Möglichkeit der schmerzfreien, nicht-invasiven kortikalen Stimulation durch magnetische Felder, beruhend auf die Anwendung einzelner magnetischer Impulse (Barker et al., 1995). Es wurden mittels Magnetfelder Ströme erzeugt, die die Hirnaktivität regional verändern, stimulieren oder auch vorübergehend ausschalten, während die Testpersonen motorische oder mentale Aufgaben lösen. Es zeigten sich so die funktionellen Zusammenhänge unmittelbar. Die TMS wurde von Anthony Barker erstmals angewandt zur Stimulation des motorischen Kortex.

In den ersten Jahren war der motorische Kortex das Hauptuntersuchungsgebiet, wobei die Korrelation von Anatomie und Funktion erforscht wurden. Anfangs wurde ausschließlich Einzelpulsmagnetstimulation verwendet. Seit den neunziger Jahren sind Stimulationen mit höheren Frequenzen möglich.

Seit Durchführung der ersten Magnetstimulation hat sich der Einsatz der TMS stark erweitert und wird nun auch verwendet zu Forschungszwecken außerhalb des motorischen Kortex, wie z. B. in Zusammenhang mit dem visuellen Kortex (Jahanshahi et al., 2000) oder auch in Verbindung mit Kognition. Auch bei depressiven Störungen wird die TMS eingesetzt mit durchaus positiven Effekten.

Bei dieser Studie geht es um die Einwirkung der TMS auf die Konzentration, gemessen durch den D2-Test, und auf die Musikalität, objektiviert durch den Seashore-Test. Dazu wurden acht gesund Probanden rekrutiert. Es wurden zwei Testreihen durchgeführt mit Applikation der sTMS und der rTMS. Bei beiden Testreihen wurde zur Kontrolle eine Placebostimulation in der bewährten Form durchgeführt. Mit dem Test zur Bestimmung des Ausgangswertes wurde jeder Test also insgesamt fünf mal von jedem Probanden durchgeführt.

Die Ergebnisse des D2-Test zeigen eine signifikante Verbesserung sowohl nach der sTMS als auch nach der rTMS im Vergleich zur Placebostimulation. Im Vergleich zum Ausgangswert verhält es sich gleich, jedoch mit dem Unterschied, dass die Verbesserung nach der rTMS größer ausfällt.

Bei den Ergebnissen des Seashore-Tests zeigt sich eine signifikante Verbesserung nach der sTMS und eine Verschlechterung nach der rTMS sowohl im Vergleich zur Placebostimulation als auch im Vergleich zum Ausgangswert. Eine eindeutige Tendenz lässt sich hier nicht erkennen.

Bezüglich der Ergebnisse des D2-Tests kann man eine Übereinstimmung mit ähnlichen Studien, die eine signifikante Verbesserung zeigen in Bezug auf Kognition, wie z. B. Topper et al. oder auch Evers et al., nachweisen (Topper et al., 1998, Evers et al., 2001). Die Ergebnisse der Seashore-Tests spiegeln die kritischen Einschätzungen der bisherigen Ergebnisse wie bei z. B. Haag et al. wieder (Haag et al., 1997). Einige der bisherigen Arbeiten sind gelaufen, mit geringer Probandenzahl, wie auch die vorliegende Studie. Darauf lassen sich die zum Teil auseinandergelassenen Einschätzungen zurückführen.

Pascual-Leone et al. zeigte in Studien mit rTMS bezüglich der Kognition über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex eine temporäre Beeinträchtigung der Performance bestimmter neuropsychologischer Aufgaben (Pascual-Leone et al., 1994a). Diese Studie ist im Vergleich insgesamt deutlich gewichtiger zu werten, da diese ausführlicher ist und mehr Studien beinhaltet. Um also die erwähnten positiven Ergebnisse zu stützen, sind sicherlich weiterführende, ausführlichere Testungen sinnvoll.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die TMS als nicht-invasive Methode ein Potential mit sich bringt, das noch weiter ausgeschöpft werden kann. Es sollte vorher nur eine Standardisierung bestimmter Parameter wie z. B. Stimulationsintensität, -ort, etc. erfolgen, da die Stimulationsparameter von Studie zu Studie variierten, und somit Rückschlüsse auf die Spezifität und

Effektivität bzw. eine Bewertung des therapeutischen Nutzens verschiedener Stimulationsbedingungen bislang kaum möglich waren.

6. Literaturverzeichnis

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L (1989)
Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 74:458-462

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB (1991)
Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 43:3-28

Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L (1993)

Measurement of information-processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation.

Brain Res 605:317-321

Ammon K, Gandevia SC (1990)

Transcranial magnetic stimulation can influence the selection of motor programmes.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:705-707

Ashbridge E, Walsh V, Cowey A (1997)

Temporal aspects of visual search studied by transcranial magnetic stimulation.

Neuropsychologia 35:1121-1131

Barker AT, Jalinous R, Freseston I (1985)

Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex.

Lancet i:1106-1107

Beckers G, Hömberg V (1991)

Impairment of visual perception and visual short term memory scanning by transcranial magnetic stimulation of occipital cortex.

Exp Brain Res 87:421-432

Beckers G, Canavan AGM, Zangemeister WH, Hömberg V (1992)

Transcranial magnetic stimulation of human frontal and parietal cortex impairs programming of periodic saccades.

Neuroophthalmology 12:2879-2295

Beckers G, Zeki Z (1995)

The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception.

Brain 118:49-60

Bellmaker RH, Einat H, Levkovitz Y, Segal M, Grisaru N (2000)

In: Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry.

(eds George MS, Bellmaker RH) 163-172

American Psychiatric Press, Washington DC

Blickford RG, Fremming BD (1965)

Neural stimulation by pulsed magnetic field in animals and man.

Digest of the 6th international Conference on Medical Electronics and Biological Engineering.

Tokyo, Abstract 7-6

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU (1997)

Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte.

Nervenarzt 68:778-784

Brickenkamp R, Zillmer E (1998)
Der Test d2 der Aufmerksamkeit.
Hogrefe & Huber, Göttingen

Bruhn H, Oerter R, Rösing H (1993)
Lexikon Musikpsychologie.
Rowohlt's Enzyklopädie, Reinbek

Caramia MD, Gigli G, Iani C, Desiato MT, Diomedi M, Palmieri MG, Bernardi G
(1996)
Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 98:14-9

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J (1990)
Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation: technical
considerations.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 75:350-357

Cohen LG, Gerloff C, Wadhwa A, Hallett M (1996)
Disorganisation of future movements in a complex sequence by magnetic
stimulation delivered to fronto-central midline structures.
Mov Disord 11:232

Counter SA, Borg E, Lofqvist L, Brismar T (1990)
Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic
stimulation.
Neurology 40:1159-1162

Day BL, Dressler D, Maertens NA de, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989)

Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses.

J Physiol 412:449-473

Davey N, Puri BK (1997)

On electromyographic responses to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in schizophrenia.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:468-473

DiLazzaro V, Liviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1999)

Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation.

Exp Brain Res 124:520-524

Epstein CM (1998)

Transcranial Magnetic Stimulation: Language function.

J Clin Neurophysiol 15:325-332

Evers S, Böckermann I, Nyhuis P (2001)

The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study.

Neuroreport 12:2915-2918

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992)

Interhemispheric inhibition of the human motor cortex.

J Physiol 453:525-546

Fitzpatrick SM, Rothman DL (2000)

Meeting report: transcranial magnetic stimulation and studies of human cognition.

J Cog Neurosci 12:704-709

Flitman SS, Grafman G, Wassermann EM, Sooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, Hallett M (1998)

Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation.

Neurology 50:175-181

Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P (1997)

Imaging human intra cerebral connectivity by PET during TMS.

Neuroreport 8:2787-2791

Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991)

Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 81:257-262

Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM (1997)

Slow magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression and schizophrenia.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 21:115-110

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM (1995)

Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression.

Neuroreport 6:1853-1856

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM (1996)

Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex.

J Neuropsychiat Clin Neurosci 8:172-180

George MS, Wassermann EM, Kombrell TA (1997)

Mood improvement following daily left prefrontal repetitive magnetic stimulation in patients with depression; a placebo-controlled crossover trial.

Am J Psychiatry 154:1752-1756

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG (1997)

Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences.

Brain 120:1587-1602

Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, Nichelli P, Gomez Tortosa E, Hallett M (1994)

Induction of recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation.

Neuroreport 5:1157-1160

Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL (1997)

Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorders: a preliminary study.

Am J Psychiatry 154:867-869

Greenberg BD, Rausch SL (2000)

In: Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry.

(eds George MS, Bellmaker RH) 209-222

American Psychiatric Press, Washington DC

Haag C, Padberg F, Möller HJ (1997)

Transkranielle Magnetstimulation. Ein Diagnostikum aus der Neurologie als
Therapeutikum in der Psychiatrie?

Nervenarzt 3:274-278

Hill AC, Davey NJ, Kennard C (2000)

Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task.

Neuroreport 11:3257-3259

Höflich G, Kaspar S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ (1993)

Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant
major depression: a report of two cases.

Hum Psychopharmacol 8:361-365

Ingham RJ, Fox PT, Ingham JC, Collins J, Pridgen S (2000)

In: Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry.

(eds George MS, Bellmaker RH) 223-236

American Psychiatric Press, Washington DC

Jahanshahi M, Profice P, Brown RG, Ridding MC, Dirnberger G, Rothwell JC
(1998)

The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal
cortex on suppression of habitual counting during random number generation.

Brain 121:1533-1544

Jahanshahi M, Dirnberger G (1999)

The left dorsolateral prefrontal cortex and random generation of responses:
studies with transcranial magnetic stimulation.

Neuropsychologia 37:181-190

Jahanshahi M, Rothwell J (2000)

Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field.
Exp Brain Res 131:1-9

Jalinous R (1991)

Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation.
J Clin Neurophysiol 8:10-25

Jankowska E, Padel Y, Tanaka R (1975)

The mode of activation of pyramidal tract cells by intracortical stimuli.
J Physiol 249:617-636

Jennum P, Friberg L, Fuglsand-Frederiksen A, Dam M (1994)

Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation.
Neurology 44:269-273

Jing H, Takigawa M, Okamura H, Doi W, Fukuzako H (2000)

Original communication: Comparisons of event-related potentials after repetitive transcranial magnetic stimulation.
Journal of Neurology 248:184-192

Kammer T, Nusseck H-G (1997)

Are recognition deficits following occipital lobe TMS explained by raised detection thresholds?
Neuropsychologia 36:1161-1166

Koren D, Shefer O, Chistyakov A, Kaplan B, Feinsod M, Klein E (2001)

Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study.
J Clin Exp Neuropsychol 23:424-430

Lisanby SH, Sackheim HA (2000)

In: Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry.

(eds George MS, Bellmaker RH) 185-200

American Psychiatric Press, Washington DC

Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S (1999)

Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression.

Am J Psychiatry 156:946-948

Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle LP, Zemon V (1991)

Magnetic coil stimulation of human visual cortex: studies of perception.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 43:110-120

Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG (2001)

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a depression treatment in the elderly.

Int Psychogeriatr 13:225-231

Markwort S, Cordes P, Aldenhoff J (1997)

Die transkranielle Magnetstimulation als Behandlungsalternative zur Elektrokrampftherapie bei therapieresistenten Depressionen – Eine Literaturübersicht.

Fortschr Neurol Psychiat 65:540-549

Marzi CA, Miniussi C, Maravita A, Bertolasi L, Zanette G, Rothwell JC, Sanes JN (1998)

Transcranial magnetic stimulation selectively impairs interhemispheric transfer of visuo-motor information in humans.

Exp Brain Res 118:435-438

McCann DU, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW, Post RM (1998)

Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder.
Arch Gen Psychiatry 55:276-279

Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG (2002)
Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation.

Neurology 58:1288-1290

Muri RM, Rivaud S, Vermersch AI, Leger JM, Pierrot-Deseilligny C (1995)
Effects of transcranial magnetic stimulation over the region of the supplementary motor area during sequences of memory-guided saccades.

Exp Brain Res 104:163-166

Muri RM, Vermerch AL, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C (1996)
Effects of single pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortex during memory-guided saccades in humans.

J Neurophysiol 76:2101-2106

Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A (1991)

Induction of speech arrest and counting error with rapid rate transcranial magnetic stimulation.

Neurology 41: 697-702

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Valls-Sole J, Wassermann E, Hallett M (1993)

Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89:120-130

Pascual-Leone A, Hallett M (1994a)

Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex.

Neuroreport 5:2517-2520

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M (1994b)

Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge.

Science 263:1287-1289

Pascual-Leone A, Valls Sole J, Wassermann EM, Brasil Neto J, Hallett M (1994c)

Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.

Brain 117:847-858

Pascual-Leone A, Valls Sole J, Brasil Neto JP, Cohen LG, Hallett M (1994d)

Akinesia in Parkinson`s disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation.

Neurology 44:884-891

Pascual-Leone A, Valls Sole J, Brasil Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M (1994e)

Akinesia in Parkinson`s disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation.

Neurology 44:892-898

Pascual-Leone A, Catala MD (1995)

Lasting benefit effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson`s disease.

Neurology 45:550

- Pascual-Leone A, Wassermann E, Grafman J, Hallett M (1996a)
The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning.
Exp Brain Res 107:479-485
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996b)
Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression.
Lancet 348:233-237
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC (1997)
Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex.
J Neurosci 17:3178-3184
- Pridmore S, Filho JAF, Nahas Z, Liberatos C, George MS (1998)
Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: A comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method.
J ECT 14(1): 25-27
- Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH, Lewis SW (1996)
An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation.
Br J Psychiatry 169:690-695
- Ro T, Henil A, Machado L, Rafal RD (1997)
Transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex delays contralateral endogenous saccades.
J Cog Neurosci 9:433-440
- Rudiak D, Marg E (1994)
Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 93:358-371

Sabatino M, Di Nuovo S, Sardo P, Abbatte CS, La Grutta V (1996)
Neurophysiology of selective attention and magnetic cortical stimulation.
Int J Psychophysiol 21:83-89

Sackheim HA (1992)
The cognitive effects of electroconvulsive therapy in cognitive disorders:
pathophysiology and Treatment.
In: Cognitive disorders: Pathophysiology and treatment
(eds Moos WH, Gamzu ER, Thal LJ) 183-228
Marcel Dekker, Inc, New York

Schulter ND, Rushworth ME, Passingham RE, Mills KR (1998)
Temporary interferences in human lateral premotor cortex suggests dominance
for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation.
Brain 121:785-799

Siebner HR, Peller M, Takano B, Conrad B (2001)
Neue Einblicke in die Hirnfunktion durch Kombination von transkranieller
Kortexstimulation und funktioneller Bildgebung.
Nervenarzt 4:320-326

Topper R, Mottaghy FM, Brugmann M, Noth J, Huber W (1998)
Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of
Wernicke's area.
Exp Brain Res 121:371-278

Walsh, V, Ellison A, Battelli L, Cowey A (1998)
Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of
human visual area V5.
Proc R Soc Lond B265:537-543

Walsh V, Cowey A (2000)

Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience.

Nature Reviews, Neuroscience 1:73-79

Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollingdale C, Wild K, Clark K, Hallett M (1996)

Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 101:412-417

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.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108:1-16

Wyke MA (1977)

Musical ability: a neuropsychological interpretation in Music and the Brain.

William Heinemann Medical Books Ltd., London

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996)

Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study.

Ann Neurol 40:367-378

Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997)

Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation.

Am J Psychiatry 154:1277-1284

Zyss T (1994)

Deep magnetic brain stimulation – the end of psychiatric electroshock therapy?

Med Hypothesis 433:6974

7. Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers für seine Unterstützung und Geduld bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Seine pragmatische Art sowie sein Blick für das Wesentliche bei der Betreuung waren die Grundlage für das Gelingen.

Mein herzlicher Dank gilt selbstverständlich auch den Probanden die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Ohne ihre Mitarbeit wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Desweiteren möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die grenzenlose Unterstützung in allen Lebenslagen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ji-Hyun You
Adresse: Augustastraße 71
48153 Münster
Geburtsdatum: 05.04.1977
Geburtsort: Samcheok (S-Korea)
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Kwang-Yeal You, Rentner
Hwa-Ja You, geb. Youn, Hausfrau
Geschwister: Ji-Seun You, Diplomkauffrau

Schule:

1983-1987: Overberg-Grundschule in Kamp-Lintfort
1987-1992: Städt. Gymnasium in Kamp-Lintfort
1992-1996: Wechsel zum Grafschafter Gymnasium
in Moers
19.06.1996: Abschluss der Allgemeinen
Hochschulreife

Ausbildung und Studium:

Oktober 1996: Immatrikulation im Studiengang Medizin
an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in
Greifswald
März 1999: Physikum

April 1999:	Immatrikulation im Studiengang an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
März 2000:	1. Staatsexamen
April 2000:	2. Staatsexamen
Mai 2003:	3. Staatsexamen (Gesamtnote: gut)

Praktisches Jahr:

April 2002 – August 2002:	Clemenshospital in Münster im Fach Chirurgie
August 2002 – November 2002:	Clemenshospital in Münster im Fach Kinderheilkunde
Dezember 2002 – Januar 2002:	Clemenshospital in Münster im Fach Innere Medizin

Ärztliche Tätigkeit:

Seit Juli 2003:	Tätigkeit als Ärztin im Fach Innere Medizin im St. Marien-Hospital in Hamm
-----------------	--

Münster,