

Aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Abteilung Allgemeine Neurologie
Komm. Leiter: Professor Dr. A. Melms

**Der Einfluss von Stromrichtung und Strompulsform der
neuronavigierten transkraniellen Magnetstimulation
auf die Wahrnehmung von Phosphenen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Vorweg

aus
Gera

2010

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. T. Haarmeier

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. C. Plewnia

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Entwicklung der Magnetstimulation	4
Stereotaktische Neuronavigation	4
Technische Grundlagen der TMS	5
Neuronale Aktivierungsfunktion.....	8
Stimulation des motorischen Kortex.....	9
Stimulation des visuellen Kortex	10
Fragestellung und Zielsetzung	12
Material und Methoden	15
Versuchspersonen	15
Magnetstimulation	15
Neuronavigation	17
Die mechanische Positionierungsanlage.....	18
MRT-Datenverarbeitung	19
Die optische Positionierungsanlage.....	20
Messung der Phosphenschwellen.....	23
Berechnung der Phosphenschwellen.....	27
Auswertung der anatomieunabhängigen Daten	28
Auswertung der neuroanatomisch bezogenen Daten	29
Ergebnisse	33
Phosphene	33
Experiment 1	34
Experiment 2	36
Deskriptive Statistik und Reproduzierbarkeit.....	41
Diskussion.....	47
Strompulsformen	47
Stromrichtungen	50
Kortikale Anisotropie	55
Anisotropie des motorischen Kortex.....	55
Anisotropie des visuellen Kortex.....	63
Methodik.....	68
Magnetstimulatoren und Magnetspulen.....	72

Neuronavigation.....	72
Schwellenbestimmung.....	74
Versuchspersonen.....	77
Zusammenfassung.....	79
Literaturverzeichnis.....	81
Danksagung.....	91
Lebenslauf.....	93
Eidesstattliche Erklärung.....	95

Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nichtinvasive Methode der Stimulation der Gehirnrinde durch den nicht geöffneten Schädel hindurch.

Das *physikalische* Prinzip der TMS beruht auf elektromagnetischer Induktion. Eine am Kopf anliegende Magnetspule erzeugt transkraniell ein magnetisches Wechselfeld, welches seinerseits ein elektrisches Feld in schädelnahen Gehirnbereichen induziert (Barker 1985).

Das *biophysiologicalische* Prinzip der TMS beruht auf der Auslösung neuronaler Aktionspotentiale. Die Stimulation der Hirnrinde mit einzelnen Magnetfeldpulsen kann dort prompte exzitatorische (erregende) und inhibitorische (hemmende) Wirkungen zeigen (Hallett 2000; Moliadze et al. 2003). Die repetitive Magnetstimulation kann kortikale Aktivität auch über die Stimulationsdauer hinaus nach oben und unten modulieren (Amassian et al. 1998; Wassermann & Lisanby 2001). Dies macht die TMS zu einer Untersuchungsmethode, mit der man die kortikale Exzitabilität untersuchen kann.

Gegenstand der Untersuchungen mit Magnetstimulation waren bis heute zumeist das motorische und das visuelle System. Die Stimulation des motorischen Kortex führt zu Muskelkontraktionen mit leicht messbaren Summenmuskelaktionspotentialen (SMAP; Barker et al. 1985), aber auch zu Inhibition des motorischen Kortex (Fuhr et al. 1991; Inghilleri et al. 1993; Kujirai et al. 1993; Tergau et al. 1999; Orth & Rothwell 2004). Ebenso führt die Stimulation des visuellen Kortex sowohl zu wahrnehmbaren Phosphenen (Barker 1985; Meyer et al. 1991; Kammer et al. 2005a), als auch zu messbaren Skotomen (Amassian et al. 1989; Kammer 1999; Kammer et al. 2005b).

Eine Messgröße der Untersuchungen mit Magnetstimulation am motorischen Kortex ist die motorische Schwelle als jene Stimulationsintensität, die gerade eben ein SMAP auslösen kann. Dieser Schwellenwert hängt von mehreren Faktoren ab. Neben den elektrotechnischen Spuleneigenschaften (Barker et al. 1991; Kammer et al. 2001), der kortikalen Erregbarkeit und dem genauen Stimulationsort konnte auch eine Abhängigkeit von der Stimulationsrichtung

nachgewiesen werden. Es konnte im motorischen Kortex gezeigt werden, dass die optimale Stimulationsrichtung senkrecht zum Sulcus centralis in posteriorer Richtung verläuft (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992). Die motorische Schwelle in dieser Stimulationsrichtung ist signifikant niedriger als in anderen Richtungen. Weiterhin kommt es durch Variation von Stimulationsrichtungen und Stimulationsintensitäten zu unterschiedlichen Mustern von Antwortpotenzialen in Ableitungen von der Pyramidenbahn als auch von den muskulären Effektoren, weshalb angenommen wird, dass mit unterschiedlichen Stimulationsmodi unterschiedliche zelluläre Subpopulationen stimuliert werden (Werhahn et al. 1994; Ziemann & Rothwell 2000; Di Lazzaro et al. 2004).

Es konnten, neben dem motorischen Kortex, auch in weiteren Hirnregionen Hinweise für elektromagnetische Anisotropie gefunden werden, die die Vermutung nahe legen, dass es sich um ein generelles Phänomen des zerebralen Kortex handelt. Im Bereich der präfrontalen Gehirnrinde konnte beispielsweise die Bedeutung der Stimulationsrichtung auf die Fähigkeit gedächtnisgesteuerter Blickrichtungs-Sakkaden nachgewiesen werden (Hill et al. 2000).

Die Ursache dieser elektromagnetischen Anisotropie der Gehirnrinde könnte in der histologischen Feinstruktur des Kortex zu liegen. Bestimmte zelluläre Strukturen von Zellpopulationen umschriebener neuronaler Netzwerke, die eine optimale räumliche Ausrichtung und Ausdehnung aufweisen, sind das Angriffsziel der transkraniellen Magnetstimulation am Schwellenwert. Aus dem Biot-Savart-Gesetz der Elektrodynamik lässt sich ableiten, dass der kortikal induzierte Strom parallel zur Spulenebene fließt. Mehr noch ist die induzierte Stromrichtung, der Lenz'schen Regel folgend, der Spulenstromrichtung genau entgegengesetzt. Die Stärke des induzierten elektrischen Gradienten fällt von der Entfernung von der Magnetspule annähernd quadratisch ab, woraus sich die Stimulationstiefe abschätzen lässt (Thielscher & Kammer 2002, 2004). Zusammengenommen kann man die elektrodynamischen Feldeigenschaften im Kortex abschätzen. Auf der hirnanatomischen Seite sind weniger Einzelheiten bekannt. Insbesondere über den kortikalen, horizontal zur Oberfläche der

Hirnwindungen ausgerichteten, Faserverlauf des komplexen Netzwerkes der Neuronen der Hirnrinde liegen keine detaillierten Erkenntnisse vor. Im zellulären Bereich konnten an Einzelzelluntersuchungen an isolierten Axonen peripherer Nerven optimale Angriffspunkte der TMS identifiziert werden (Maccabee et al. 1993): es sind vor allem Axone, die eine Biegung aufweisen. Daraus wurde die weit verbreitete These abgeleitet, dass die Wirkung der TMS auf Stimulation der zellkörpernahen Axone von Pyramidenzellen zurückzuführen sei. Doch das Verhalten der Pyramidenzellen ist nicht zwangsläufig auf das komplexe kortikale Netzwerk aus multiformen Interneuronen, Gliazellen und andere der vielfältigen spezialisierten Zellen übertragbar. Weiterhin kann vom Verhalten einer einzelnen stimulierten Zelle nicht auf das Verhalten des komplexen zellulären Netzwerkes mit dessen Subpopulationen und Rückkopplungsmechanismen geschlossen werden, weder auf lokaler Ebene, noch auf globaler.

Noch fehlen, vor allem für die Sehrinde, genaue histologische Untersuchungen, die zelluläre Substrukturen nach deren Wachstumsrichtung in Bezug auf die makroskopische Anatomie auflösen, die die Überlegungen zur elektromagnetischen Anisotropie überprüfbar machen würden. Für die Sehrinde gilt bislang, dass medio-laterale Stromrichtungen monophasischer Strompulsformen die niedrigsten Stimulationsintensitäten erfordern, um Phosphene auszulösen (Meyer et al. 1991; Kammer et al. 2001). Latero-mediale Stromrichtungen hingegen zeigten eine signifikant höhere Phosphenschwelle. Unklar ist bislang, ob eine vertikale Stromrichtung eine noch niedrigere Schwelle besitzt, da sich die Ergebnisse verschiedener Arbeiten einander widersprechen (Kammer et al. 2001; Sparing et al. 2005).

Eine systematische Untersuchung des Einflusses der Stimulationsrichtung auf die Auslösung von Phosphenschwellen, in anderen Worten die Systematik der kortikalen Anisotropie des visuellen Kortex, soll in der vorliegenden Arbeit erfolgen.

Entwicklung der Magnetstimulation

Erste transkranielle Magnetstimulationen gelangen dem Arzt und Physiker Arsène d'Arsonval (d'Arsonval 1896) an der französischen Wissenschaftsakademie in Paris. Er konnte nachweisen, dass ein sich änderndes Magnetfeld in menschlichen Geweben einen Stromfluss induziert. In der Folgezeit wurden physiologische Reaktionen auf magnetische Wechselfelder weiter erforscht (Thompson 1910; Dunlap 1911; Magnusson & Stevens 1911). Die Spulen wurden von Stromstärken bis zu 500 Ampère gespeist und umfassten dabei den Kopf der Versuchsperson auf beiden Seiten (Helmholtz-Spule), oder gar komplett (Magnusson & Stevens 1911). Die Versuchspersonen erlebten lebhafte Phosphene, aber auch Schwindel bis hin zu kurzen Episoden von Bewusstlosigkeit.

Fokussierte Stimulationen und vollständige Kartierungen der Gehirnrinde *in vivo* wurden am offenen Schädel von Patienten mit Hilfe *elektrischer Stimulation* vorgenommen (Penfield & Rasmussen 1950; Brindley & Lewin 1968; Dobbelle & Mladejovsky 1974). Auch die elektrische Stimulation durch den nicht geöffneten Schädel hindurch ist möglich (Merton & Morton 1980), konnte sich jedoch wegen ihrer ausgeprägten Schmerzhaftigkeit nicht in der klinischen Routine durchsetzen.

Die technische Entwicklung leistungsfähiger starkstromkompatibler Kondensatoren und Schalter-Elemente (Thyristoren) ermöglichte die Entwicklung neuartiger Stimulatoren durch Barker und seine Kollegen an der Universität Sheffield ab Ende der 1970er Jahre, und konnte 1985 der Öffentlichkeit präsentiert werden (Barker 1985). Die Stimulation des schädelnahen Kortex war erstmals nahezu ohne Unannehmlichkeiten für die Probanden verbunden und technisch „simplicity itself“.

Stereotaktische Neuronavigation

Die stereotaktische Neuronavigation ist eine Methode, die vor allem in der Neurochirurgie entwickelt wurde, und minimalinvasive Operationen ermöglicht (Roessler et al. 1997; Alp et al. 1998; Pell & Brennan 1998). Intraoperativ werden durch eine Positionierungsanlage die Position des Patientenkopfes und

der Operationsinstrumente stetig elektronisch überwacht und graphisch dargestellt. Der Darstellung werden zuvor erhobene Daten überlagert, zumeist kernspintomographische Aufnahmen des Patientenkopfes. Dem Neurochirurgen ist es so beispielsweise möglich, bildgesteuert eine Sonde millimetergenau an jeder gewünschten Stelle zu platzieren, ohne die Schädelkalotte großflächig zu eröffnen. Mit der Entwicklung moderner Methoden der Bildgebung werden die Möglichkeiten der stereotaktischen Neuronavigation mehr und mehr erweitert, da auch funktionelle Bilder mit abgebildet werden können. So ist es beispielsweise möglich, in der Nähe funktionell wichtiger Hirnregionen wie dem Sprachzentrum schonend zu operieren, da dieses durch funktionelle Kernspintomographie oder Magnetenzephalographie bestimmt, und dem Chirurgen über das Operationsmikroskop visuell dargestellt wird (Grummich et al. 2006).

Die Neuronavigation eröffnet interessante Möglichkeiten für neurowissenschaftliche Fragestellungen, da sie eine fokale zerebrale Manipulation mit geeigneten Mitteln gezielt anatomisch erlaubt (Herwig et al. 2001). Ein solches Mittel ist die Magnetstimulation, die durch eine rasche technische Weiterentwicklung der Spulengeometrie eine sehr umschriebene Stimulation erlaubt. Diese Fokalität kann mit Hilfe der stereotaktischen Neuronavigation genutzt werden, um gezielte Hirnareale und –windungen zu stimulieren mit dem Ziel, gewonnene neuroanatomische und neurophysiologische Thesen an gesunden Probanden nebenwirkungs- und risikoarm zu überprüfen (Kammer & Nusseck 1998).

Technische Grundlagen der TMS

Die transkranielle Magnetstimulation nutzt das Prinzip der elektromagnetischen Induktion, um elektrische Energie schmerzlos durch Kopfhaut und Schädel zu übertragen. Ein Magnetstimulator besteht aus einem Kondensator, einem Starkstromschalter (Thyristor), einer Magnetspule und setzt ein leistungsfähiges Netzteil voraus. Der Kondensator, der auf bis zu 5000 Volt geladen werden kann, entlädt einen Strom von bis zu 10000 Ampère. Zwischen Kondensator und Magnetspule wird ein elektrischer

Schwingstromkreis aufgebaut, der je nach Kapazität des Kondensators (ca. 100-200 μF) und Spuleninduktivität (ca. 15 μH) eine Frequenz um 2000-4000 Hz aufweist, was etwa 250-500 μs entspricht (Kammer & Thielscher 2003). Die tangential an der Schädelkonvexität angelegte Magnetspule wird von diesem kurzen starken Strompuls durchflossen und erzeugt ein Magnetfeld mit einer magnetischen Flussdichte von bis zu 3 Tesla.

Nach dem Induktionsgesetz baut die zeitliche Änderung eines Magnetfeldflusses $d\Phi/dt$ in einer Spule mit n Windungen die Induktionsspannung U_{ind}

$$U_{\text{ind}} = -n \frac{d\phi}{dt} \quad (1)$$

auf. Sie wirkt nach der Lenz'schen Regel so, dass ihr eigenes Magnetfeld das die Induktion hervorrufende Magnetfeld abschwächt, ihm also entgegengesetzt ist, und besitzt deshalb ein negatives Vorzeichen. Die Richtung des kortikal induzierten Stromflusses ist deshalb dem induzierenden Spulenstromfluss genau entgegengesetzt. Der Magnetfeldfluss Φ ist seinerseits von der materialkonstanten Induktivität L und der Stromstärke I des die Spule durchfließenden Stromes abhängig

$$\phi = L I \quad (2)$$

Es ergibt (2) in (1)

$$U_{\text{ind}} = -n L \frac{dI}{dt} . \quad (3)$$

Es ist die induzierte elektrische Feldstärke der Anzahl der Spulenwindungen und der Veränderung des Spulen-Stromflusses über die Zeit proportional, die Feldrichtung im Kortex der Feldrichtung in der Spule entgegengesetzt.

Betrachtet man magnetische und elektrische Felder als Vektorfelder, haben diese definitionsgemäß eine Richtung und einen Betrag. Die Richtungen der induzierenden und induzierten elektrischen Feldvektoren sind einander entgegengesetzt und zur Richtung des magnetischen Feldvektors senkrecht. Die elektrischen Feldvektoren liegen parallel zur Spulen-Ebene, der magnetische senkrecht dazu. Während der Betrag des elektrischen Spulenvektors zum Betrag des magnetischen proportional ist, folgt der Betrag

des kortikal induzierten elektrischen der zeitlichen Veränderung des magnetischen Feldvektors. Anders gesagt ist die Funktion des sich über der Spule aufbauenden Magnetfeldbetrages dem Stromflussbetrag in der Spule proportional, wohingegen der zeitliche und räumliche Verlauf des induzierten elektrischen Feldbetrages der ersten Ableitung des Magnetfeldflussbetrages nach der Zeit folgt.

Die magnetische Feldstärke fällt mit Entfernung von der Spule annähernd quadratisch ab (Thielscher & Kammer 2002, 2004), und erreicht ihre maximalen Stärke in einer geschätzten kortikalen Tiefe zwischen 1,5 und 2,1 cm (Epstein et al. 1990; Rudiak & Marg 1994; Epstein & Zangaladze 1996). Ort und Größe des induzierten elektrischen Feldes, sowie des magnetstimulierten Gewebevolumens lassen sich in der Größenordnung von Millimetern abschätzen (Thielscher & Kammer 2002).

Elektrotechnisch werden bei den gängigen Magnetstimulatoren grundsätzlich monophasische von biphasischen Schaltungen unterschieden. Ein Schwingstromkreis wird von einem hochspannungsfähigen Kondensator gespeist und über einen starkstromkompatiblen Gleichrichterschalter (Thyristor) geschlossen. Nach einer halben Schwingung kehrt sich die Stromrichtung des Schwingkreises um.

In der biphasischen Schaltung wird der Kondensator vom zurück schwingenden Strom über eine gleichrichtende Diode auf eine submaximale Kapazität wieder aufgeladen. In der monophasischen Schaltung wird der Strom hingegen über eine Diode an einen Lastwiderstand abgeleitet und exponentiell vermindert. In der Spule resultiert daher in der biphasischen Schaltung ein Strom aus zwei Halbwellen mit Polaritätswechsel, ähnlich einer einzelnen gedämpften Sinus-Vollschwingung. In der monophasischen Schaltung entsteht hingegen ein exponentiell abklingender Strom ohne Polaritätswechsel.

Um eine bessere Fokalität der Spule bezüglich des Stimulationsortes zu erreichen, werden zumeist Doppelspulen verwendet. Diese bestehen aus zwei sich tangierenden oder überlagernden Rundspulen. Der Stromfluss ist in beiden Spulenhälften entgegengesetzt, sodass die Stromrichtung im sich überlagernden Teil gleich ist. Die magnetische Feldstärke, und folglich auch die

induzierte elektrische Feldstärke, addieren sich in diesem Bereich zu einem räumlich lokalen Maximum, welches eine effiziente fokale Stimulation mit minimierten Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen für die Probanden ermöglicht.

Neuronale Aktivierungsfunktion

In Ruhe erzeugen Nervenzellen durch energieverbrauchende Na^+/K^+ -ATPasen einen transmembranalen chemischen Ionengradienten. Kalium wird im Austausch gegen Natrium in die Zelle hineintransportiert. Passive selektive K^+ -Kanäle lassen einen Teil des positiv geladenen Kaliums entlang des chemischen Gradienten aus der Zelle herausströmen, wodurch ein elektrischer Gradient aufgebaut wird. Dies geschieht so lange, bis chemische und elektrische Gradienten ein Gleichgewicht erreichen. Bei etwa 70 mV stabilisiert sich ein so genanntes Ruhemembranpotential, an dessen Aufbau und Aufrechterhaltung neben Natrium und Kalium auch andere Ionen, vor allem Kalzium und Chlorid beteiligt sind.

Kommt es an der Zellmembran des Zellkörpers oder entlang eines Axons zu einer regionalen Depolarisierung, so öffnen sich bei Überschreiten eines Schwellenpotentials lokale spannungsabhängige Na^+ -Kanäle. Es kommt durch einen schnellen transversalen Na^+ -Einstrom zu einer longitudinalen transmembranalen Depolarisationsausbreitung. Während sich bereits geöffnete Na^+ -Kanäle nach einer kurzen Zeit von einigen Millisekunden schließen und in einen Refraktärzustand übergehen, werden in einer Kettenreaktion weitere regional angrenzende spannungsabhängige Natriumkanäle aktiviert. Auf diese Weise wird eine Depolarisationswelle entlang des Axonverlaufes ausgelöst, ein so genanntes Aktionspotential.

Die Magnetstimulation initiiert transkranial Aktionspotentiale, wobei der genaue Mechanismus aktuell noch unverstanden ist. Ab einer bestimmten Magnetfeldstärke wird ein ausreichend großes elektrisches Feld induziert, um Neuronen, vermutlich axonal und am Axonhügel, zu depolarisieren. Verläuft das induzierte elektrische Feld in Verlaufsrichtung des Axons, so erreicht die zur Depolarisation nötige Magnetfeldstärke ein Minimum (Maccabee et al.

1993). Im Gegensatz zum transversalen Ionenstrom des physiologischen Aktionspotentials ist also bei der Magnetstimulation der longitudinale elektrische Gradient der entscheidende Faktor für eine axonale Depolarisation, die transversale Stimulation erfordert deutlich stärkere Stimulationsintensitäten (Roth & Basser 1990).

Der Ort der Depolarisation am über mehrere Zentimeter geradlinig verlaufenden Axon liegt an der Stelle der stärksten Magnetfeldänderung, mathematisch ausgedrückt an den Extremstellen der ersten Ableitung des Magnetfeldflusses nach der Zeit. Diese sind mit dem Ort der maximalen Magnetfeldstärke nicht identisch, sondern weichen bei handelsüblichen Magnetspulen einige Zentimeter davon ab (Maccabee et al. 1993). Es zeigt sich jedoch, dass Axonbiegungen, sowie Nervenenden und -verzweigungen eine besonders niedrige Erregbarkeitsschwelle im Bereich der maximalen Magnetfeldstärke aufweisen (Maccabee et al. 1993; Nagarajan et al. 1993). Je spitzwinkliger die Axonbiegungen im Magnetfeld, umso niedriger ist die Schwelle, und umso näher liegt der Ort der neuronalen Erregung am Ort der maximalen Magnetfeldstärke. Da in der stimulierten Großhirnrinde Axone nicht langstreckig geradlinig verlaufen, befindet sich der Ort der transkraniellen kortikalen Stimulation am Ort der größten Magnetfeldstärke (Thielscher & Kammer 2002). Diese These konnte durch Motormapping-Versuche untermauert werden (Wassermann et al. 1992; Wilson et al. 1993; Classen et al. 1998; Thielscher & Kammer 2002). Wie anhand von Modellierungen gezeigt werden konnte, kommt es bei leichter Verkipfung der Spule zu einer Verziehung der Feldgeometrie hin zur Schädeloberfläche mit nur gering messbarer Veränderung der Depolarisationsschwelle. Auch bei tangentialen Verschiebungen der Spule bis 2 cm kommt es zu nur geringen Schwellenänderungen von unter 10 Prozent (Thielscher & Kammer 2002).

Stimulation des motorischen Kortex

Die Auslösung motorisch evozierter Potentiale ist heute eine Routineanwendung in der neurologischen Diagnostik. Hierbei wird der motorische Kortex magnetisch stimuliert und über den muskulären Effektoren

ein so genanntes Summenmuskelaktionspotential (SMAP) abgeleitet. Latenz und Amplitude dieser SMAP erlauben Rückschlüsse auf axonale oder demyelinisierende neurologische Erkrankungen der Pyramidenbahn (Boylan & Sackeim 2000).

Um ein SMAP auslösen zu können muss mindestens mit einer bestimmten Magnetfeldstärke stimuliert werden, die man *motorische Schwelle* nennt. Sie unterliegt großen interindividuellen Schwankungen und ist von der Stärke des im Kortex induzierten elektrischen Feldes, der Strompulsform und der induzierten Stromrichtung abhängig. Die Stärke des elektrischen Feldes im Kortex an der motorischen Schwelle lässt sich abschätzen und liegt zwischen 0,3 V/cm (Marg & Rudiak 1994), und 1,3 V/cm (Epstein et al. 1990; Thielscher & Kammer 2002). Biphasische Strompulsformen besitzen eine niedrigere motorische Schwelle als monophasische (Kammer et al. 2001). Da senkrecht zum Sulcus centralis im Kortex induzierte Stromrichtungen in antero-posteriorer Richtung stärkere SMAP als andere auslösen (Mills et al. 1992), ist die lokale kortikale elektromagnetische Anisotropie ein weiterer wichtiger Faktor bezüglich der Höhe der Schwelle.

Stimulation des visuellen Kortex

Die TMS des visuellen Kortex führt sowohl zu wahrnehmbaren Phosphenen, als auch zu messbaren Skotomen. Beide eignen sich zur nichtinvasiven Untersuchung der Exzitabilität der menschlichen Sehrinde. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Untersuchungen beispielsweise mit Blinden und Migränepatienten vorgenommen, von denen einige über die Wahrnehmung von Phosphenen berichten.

Phosphene sind Lichtwahrnehmungen, die nicht durch Licht, sondern durch andere Stimuli erzeugt werden (*griech. phos = Licht, phainein = zeigen*). Dies beinhaltet sowohl Wahrnehmungen durch Halluzinationen, physikalischen Druck auf die Netzhaut, als auch elektrische oder magnetische Stimulation der Sehorgane.

Die intraoperative direkte elektrische Stimulation (DES) des visuellen Kortex wacher Patienten führt zur Wahrnehmung von farbigen oder farblosen

Lichtblitzen in Fleck- oder Streifenform (Penfield & Rasmussen 1950). Die Applikation von Stromimpulsen über in den Okzipitallappen blinder Patienten implantierte Elektroden führt zur Wahrnehmung von Phosphenen (Brindley & Lewin 1968). Phosphene durch transkranielle Magnetstimulation visueller Areale werden als helle oder dunkle, wolken- oder wurmförmige, äußerst kurzlebige, meist farblose Flecken wahrgenommen und entsprechen qualitativ denen durch direkte elektrische Stimulation hervorgerufenen Effekten (Marg & Rudiak 1994). Zur Auslösung eines Phosphens ist eine Mindeststromstärke notwendig. Diese wird *Phosphenschwelle* genannt und zumeist in Prozent der Stimulatorleistung angegeben. Phosphene sind so stabil, dass Versuchspersonen, die aufgefordert werden, die Wahrnehmungen zu zeichnen, die Entwurfszeichnung mit den Phosphenen weiterer Stimulationen an dem selben Ort vergleichen, und gegebenenfalls korrigieren können (Kammer 1999; Kammer et al. 2005a).

Schwellenmessungen mit verschiedenen Strompulsformen konnten zeigen (Meyer et al. 1991), dass Phosphenschwellen mit der Anzahl der Phasen der Spulenströme niedriger werden. So zeigt die biphasische Stimulation stets niedrigere Schwellen als die monophasische. Außerdem konnte für Einzelimpulse gezeigt werden, dass im visuellen Kortex induzierte elektrische Felder in latero-medialer Ausrichtung eine niedrigere Schwelle besitzen als in medio-lateraler Richtung (Kammer et al. 2001). Im Gegensatz dazu konnte mit Doppelimpulsen eine niedrigere Phosphenschwelle für latero-mediale Ströme gezeigt werden (Sparing et al. 2005). Der Einfluss weiterer, auch nichthorizontaler induzierter Stromrichtungen auf die Phosphenschwellen wurde bis heute noch nicht systematisch untersucht und ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Der genaue Stimulationsort zur Auslösung von Phosphenen bleibt trotz intensiver Forschung weiterhin unklar. Mögliche Strukturen sind isotrop geordnete, in einer Richtung verlaufende Bahnen wie periphere Teile der Radiatio opticae und schädelnah, tangential zur Schädelkonvexität liegende Axone von Neuronen des primären und sekundären visuellen Kortex, aber auch rückprojizierende Fasern der höheren visuellen Areale (Moliadze et al.

2003; Kammer et al. 2005a). Der striäre Kortex selbst ist dabei für eine ausführliche Untersuchung nur zum kleinen Teil zugänglich, da sich der größte Teil in der Tiefe des Interhemisphärenspaltes oder der Hirnfurchen (Sulci) befindet und dort für die Magnetstimulation unerreichbar ist.

Ähnlich der Wirkung im motorischen Kortex kann die TMS der Sehrinde auch messbare inhibitorische Veränderungen bewirken. Diese äußern sich in Form von temporären Gesichtsfeldausfällen, so genannten Skotomen (Amassian et al. 1989). Form und Lage der Skotome entsprechen dabei denen der Phosphene (Kammer 1999). Über die Stimulusintensität, die zur Auslösung eines Phosphens im Vergleich zu einem Skotom notwendig ist, gibt es widersprüchliche Angaben in der Literatur (Amassian et al. 1989; Kammer 1999; Kammer et al. 2005a), sie ist jedoch stets höher als jene, die zur Auslösung von Phosphenen notwendig ist. Skotome können einen guten Einblick in die zeitlichen Eigenschaften der Reizverarbeitung im visuellen Kortex bieten, da sie nur in einem gewissen Zeitfenster auftreten. Präsentiert man Versuchspersonen einen visuellen Reiz, kann man dessen Wahrnehmung mit TMS nach 80-100 ms hemmen (Amassian et al. 1998). Skotome sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die TMS über dem Okziput erlaubt eine teilweise Kartierung des visuellen Kortex. Phosphenortungen nach Veränderungen der Spulenposition folgen dessen retinotoper Organisation, wobei mediale Positionen beidseitige, lateralere Lagen Phosphene im kontralateralen Gesichtsfeld auslösen.

Fragestellung und Zielsetzung

Mehrere Fragen werden aufgeworfen: Sind jene Ergebnisse replizierbar, dass latero-medial induzierte Ströme mit niedrigerer Schwelle Phosphene induzieren als jene in medio-lateraler Richtung? Wie verhält es sich mit vertikal induzierten Strömen? Sind optimale Stromrichtungen monophasischer Strompulsformen jenen biphasischer entgegengesetzt? Lassen sich optimale Stromrichtungen aus anatomischen Eigenschaften des visuellen Kortex ableiten, oder anders gefragt, existiert eine kortikale elektromagnetische Anisotropie auch im visuellen Kortex?

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, diese Fragen zu beantworten. Dazu sollen zwei Experimente durchgeführt werden. Ein erstes Experiment soll Phosphenschwellen vergleichen, die in horizontalen und vertikalen Stromrichtungen mit jeweils monophasischen und biphasischen Strompulsformen auftreten. Ein zweites Experiment soll einen zusätzlichen anatomischen Bezug herstellen, und Stromrichtungen mit anatomischen Daten korrelieren. Dazu soll die MR-tomographisch erhobene individuelle Anatomie jeder Versuchsperson zugrunde gelegt werden, um einzelne Hirnwindungen in 8 verschiedenen Stromrichtungen zu stimulieren, wobei dazu ebenfalls monophasische und biphasische Stromrichtungen verwendet werden sollen.

Material und Methoden

Versuchspersonen

An den Versuchen nahmen insgesamt 14 Versuchspersonen von durchschnittlich 26,7 Jahren (21 bis 40, davon vier männliche) teil. Keine der Versuchspersonen litt an einer neurologischen, psychiatrischen oder schweren internistischen Erkrankung. Ausgeschlossen wurden Probanden mit Epilepsie, Migräne, häufig auftretenden Kopfschmerzen, Einnahme von Psychopharmaka, Drogenabusus oder Alkoholismus in der Anamnese, Schwangerschaft, Schrittmacherimplantaten oder Metallimplantaten im Kopfbereich wie etwa nach dentalchirurgischen Eingriffen, sowie MR-tomographisch zur Darstellung kommenden asymptomatischen Raumforderungen (Aufklärungs- und Anamnesebogen siehe Anhang).

Die Versuche wurden im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von einem positiven Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen begleitet. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an den Versuchen, bestätigten die Aufklärung über mögliche Risiken der Versuche, und wurden für ihren entstandenen Aufwand finanziell entschädigt.

Die Versuchspersonen saßen während der gesamten Studienteilnahme in einem bequemen Sessel in einem leicht beleuchteten Raum und blickten auf eine weiße Leinwand, auf dem ein Fixationspunkt deutlich markiert war. Der Kopf lag mit dem Kinn einer Kinnstütze auf, und mit der Stirn an einer Stirnhalterung an, um während der Versuche eine bequeme aber stabile Kopfposition zu ermöglichen.

Magnetstimulation

Als Magnetstimulator diente ein *Medtronic Dantec MagPro* (Skovlunde, Dänemark, Baujahr 1995) mit einer schmetterlingsförmigen Doppelspule *Dantec MC-B70*. Diese Spule besteht aus zwei sich überlappenden Rundspulen mit jeweils 10 Windungen, hat einen Innenradius von 10mm und

einem Außenradius von 50mm. Die Ebene der beiden Teilspulen ist in einem Winkel von 140° leicht geneigt, um eine Anpassung an die äußere Schädelform zu erreichen.

Die *Stromrichtung* war in beiden Teilspulen gegensinnig, im überlappenden Teil jedoch gleichsinnig vom Griff wegführend. Die Stromrichtung konnte auf Knopfdruck am Stimulator umgekehrt werden, sodass für entgegengesetzte Stromrichtungen die Spulenposition nicht verändert werden musste. Die *Strompulsform* wurde mittels Schalter an der Stimulator-Frontseite zwischen der monophasischen und der phasenumkehrenden biphasischen Form gewechselt. Die *Stimulusintensität* konnte am Magnetstimulator mit einem



Abbildung 1: Versuchsaufbau, hier mit optischer Positionierungsanlage. Links im Bild ist das Gestänge für die Magnetspule zu sehen, die sich im Bild über dem Okzipitalpol der Versuchsperson befindet. Rechts ist die Leinwand mit Fixationspunkt abgebildet.

Potentiometer eingestellt werden, wobei als Einheit die Stimulusintensität in Prozent der Stimulator-Leistung (engl. Percent Stimulator Output Intensity, %SOI) verwendet wurde. Am äußeren Gehäuse um den Potentiometer-Drehknopf waren Intensitäten von 0 bis 100 %SOI in 5 %SOI-Schritten

aufgedruckt. Kleinere Zwischenschritte mussten abgeschätzt werden. Die Intensitätseinstellung wurde stets manuell vorgenommen. Die maximale *Stimulationsfrequenz* wurde auf 0,25 Hertz beschränkt, um Wirkungsinterferenzen der einzelnen Stimuli untereinander zu vermeiden.

Neuronavigation

Es wurden Positionierungsanlagen verwendet, um Spulen- und Kopfstellungen im Raum zu bestimmen, geeignete Spulenpositionen digital abzuspeichern, anhand der gespeicherten Positionsdaten bereits stimulierte Bereiche wieder aufzufinden, eine Konstanthaltung der Spulenpositionen zu ermöglichen, und Daten zu erhalten, die eine Visualisierung der stimulierten Gehirnstrukturen erlaubte.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Positionierungsanlagen verwendet. In Experiment 1 diente eine mechanische, in Experiment 2 eine optische Positionierungsanlage der Kontrolle des Stimulationsortes, sie werden einzeln weiter unten ausführlich erläutert. Beide Positionierungsanlagen spannten individuell für jede Versuchsperson ein Koordinatensystem auf, das als X-Achse eine Linie zwischen den Ohrmuscheln (genauer: am Tragus) der Versuchspersonen verwendete („Ohr-Punkte“), als Y-Achse die Senkrechte dazu durch das Nasion (die Nasenwurzel), als Z-Achse die Senkrechte zur XY-Ebene. In dieses Koordinatensystem wurde ebenfalls die Spule eingemessen, wobei der Spulen-Mittelpunkt und die Spulenebene referenziert wurden. Ort und Bewegung der Spule und des Probandenkopfes wurden mit Hilfe der Positionierungsanlage innerhalb des aufgespannten Koordinatensystems bestimmt und durch den Versuchsleiter visuell überwacht.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit, im Folgenden Experiment 1 genannt, sollte der Einfluss von horizontalen und vertikalen Stromrichtungen auf die Auslösung von Phosphenschwellen untersucht werden. Dazu wurde ein Stimulationsort aufgesucht, an dem zuverlässig Phosphene ausgelöst werden konnten. Dieser Ort sollte für alle Messungen in allen Stimulationsintensitäten, Stimulationsrichtungen und Strompulsformen (im Folgenden zusammenfassend *Stimulationsmodi* genannt) konstant bleiben. In Experiment

1 wurde eine mechanische Positionierungsanlage verwendet, die eine exakte Positionierung der Magnetspule relativ zum Probandenkopf ermöglichte. In Experiment 1 wurde keine anatomische Bildgebung verwendet.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit, im Folgenden Experiment 2 genannt, sollte der Einfluss der Stromrichtungen um Richtungen in 45°-Schritten erweitert werden. Zudem sollte die Stimulation an einer individuellen, anatomisch prominenten Hirnwindung erfolgen, die einen möglichst langstreckig geradlinigen Verlauf aufweisen sollte. Ein geeigneter Stimulationsort sollte mit Hilfe einer hochauflösenden zerebralen MRT und einer stereotaktischen Neuronavigation aufgefunden, und für alle Stimulationsmodi konstant gehalten werden können. Hierzu wurde eine optische Positionierungsanlage verwendet.

Die mechanische Positionierungsanlage

Die mechanische Positionierungsanlage diente der Auffindung und Konstanthaltung des Stimulationsortes ausschließlich in Experiment 1.

Die *Hardware* der mechanischen Positionierungsanlage bestand aus einem stabilen Gestänge von zwei, in allen sechs möglichen räumlichen Freiheitsgraden (Verschiebung in den räumlichen Dimensionen und Rotation um die räumlichen Achsen) frei beweglichen Präzisions-Armen (MicroScribe 3DX, Immersion Corporation, San José, USA), die fest an der Raumwand angeschraubt waren. Durch Registrierung der Gelenkstellungen beider Arme wurde die relative Position der Armspitzen zueinander bestimmt. Einer der Arme wurde mit Hilfe eines Gummibandes und einer daran befestigten Halterung aus (nicht-magnetischem) Kunststoff am Kopf des Probanden fixiert und folgte dessen Kopfbewegungen. Dabei lag das Band vorne an der Stirn und am Hinterkopf in Höhe des Inion (protuberantia occipitalis externa) straff an. Der zweite Arm war an der Magnetspule befestigt, und folgte deren Bewegungen. Die Spule wurde von einer stabilen, eigens zu diesem Zweck entworfenen dreifüßigen Halterung gehalten. Der Kopf der Versuchsperson wurde durch eine Kinnstütze und verbale Anweisung durch den Versuchsleiter in einer stabilen Position gehalten.

Die *Software* der mechanischen Positionierung wurde im Max Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen speziell für diesen Zweck entwickelt (Kammer und Nusseck 1998). Vor jedem Versuch wurde die Positionierungsanlage geeicht. Es wurden dann Spule und Probandenkopf in ein gemeinsames Koordinatensystem eingemessen, welches relativ zum Probandenkopf wie oben beschrieben aufgespannt wurde. Der zweite Arm wurde an der ebenfalls eingemessenen Spule fixiert. Die aus den Gelenkstellungen der Messarme während der Experimente erhaltenen Daten wurden permanent registriert und erlaubten eine ständige Bestimmung der relativen Position der Magnetspule zum Probandenkopf. Die aus dieser Registrierung erhaltenen Daten wurden auf einen Bildschirm sofort und durchgehend ausgegeben, sowohl als absolute Werte, als auch durch Visualisierung mit einem weißen Quadrat, das die Spulenebene symbolisierte. Jede Spulenposition konnte abgespeichert, und als zusätzliches Quadrat auf dem Bildschirm dargestellt werden, sodass dann zwei Quadrate als tatsächliche Spulenposition, sowie als gespeicherte Position gleichzeitig zu sehen waren. Jede Abweichung der aktuellen Spulenposition konnte als numerischer Absolutwert abgelesen und gegebenenfalls korrigiert werden, wobei die Korrektur der Position durch die beiden Quadrate erleichtert wurde. Für kleinere Korrekturen erfolgte eine mündliche Anweisung der Versuchsperson durch den Versuchsleiter, für größere Abweichung wurde die Spule manuell rejustiert.

MRT-Datenverarbeitung

Für jede Versuchsperson, die an Experiment 2 teilnahm, wurde eine hochauflösende T1-gewichtete MRT angefertigt (TR=1,3 s, TE=3,22 ms, TI=660 ms, flip angle=15°, 192 sagittale Schichten, 1mm³ Voxel, 256x256 Matrix; Magnetom Vision, 1,5 Tesla und Magnetom Allegra, 3 Tesla, beide Siemens, Erlangen). Aus den Aufnahmen wurde die individuelle Kortexoberfläche segmentiert (*BrainVoyager* 2000, Brain Innovation B.V., Maastricht, Niederlande), und in dreidimensionaler Form rekonstruiert. Segmentation und Rekonstruktion erfolgten mit automatisierten Routinen der Software

BrainVoyager. Als Segmentationsgrenze diente der Übergang der grauen zur weißen Hirnsubstanz. Die Gyrierung wurde hell unterlegt, die Sulci dunkel markiert, um eine möglichst plastische Darstellung zu erreichen. Mit Hilfe der Software *BrainVoyager* wurden in den Bildern auch Punkte an der individuellen Kopfoberfläche, sowie markante Ohr-Punkte und Nasion bestimmt und in einer Oberflächenpunkte-Datei gespeichert.

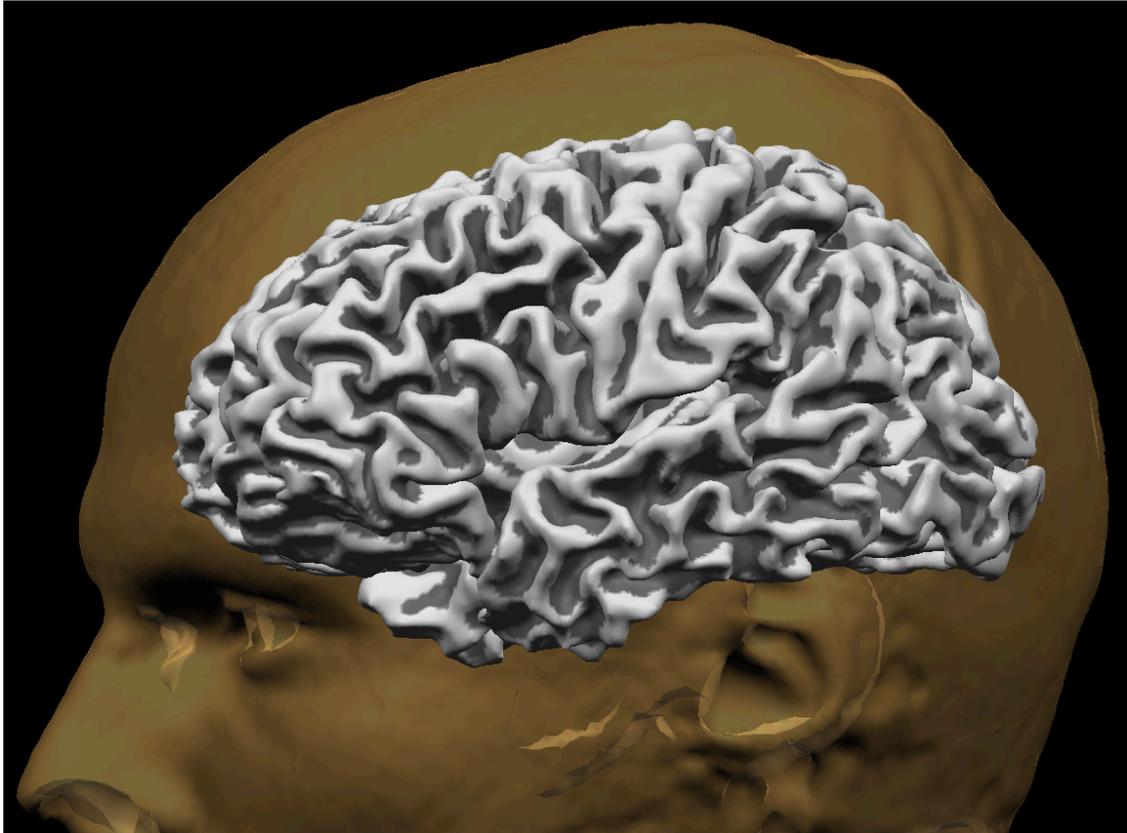


Abbildung 2: MRT-Datenverarbeitung, hier Darstellung des segmentierten Kortex.

Die optische Positionierungsanlage

Die optische Positionierungsanlage diente der Auffindung von Stimulationsorten unter Kontrolle MR-tomographischer anatomischer Daten und die Konstanthaltung derselben ausschließlich in Experiment 2 der vorliegenden Arbeit.

Die *Hardware* der optischen Positionierungsanlage bestand aus einer Infrarotkamera (Image Guided Technologies Inc., Boulder, CO, USA), die das Licht punktförmiger IR-Leuchtdioden (LED) auffing, die jeweils am Griff der

Magnetspule, am Kopf des Probanden, und einem Zeiger fest fixiert waren. Wurden von der Kamera einzelne dieser Lichtpunkte nicht aufgefangen (etwa weil sich ein Gegenstand zwischen Lampe und Kamera befand), so gab der überwachende Computer ein visuelles Signal in Form einer symbolisierten roten Lampe, sowie einen Warnton aus. Die Kopfhalterung bestand aus einem Gummiband und einer daran fixierten (nichtmagnetischen) Kunststoffarmatur mit drei Infrarotlampen, einem so genannten Bird, das allen Kopfbewegungen



Abbildung 3: Kamera der optischen Positionierungsanlage und visuelle Darstellung. Auf dem Bildschirm dargestellt ist die linke Gehirnhälfte einer Versuchsperson mit Blick von dorsal. Die Linien symbolisieren die Spulenposition über dem Okzipitalpol, die gelbe Linie entspricht der Achse des Spulengriffes.

des Probanden folgte. Am Spulengriff waren über ein Gestell zwei Birds mit jeweils drei Infrarotlampen in einem rechten Winkel zueinander befestigt, die alternativ Signale an die Kamera abstrahlten, um so eine größere Bewegungsfreiheit der Spule zu erreichen. Aufgrund der relativen Position der aufgefangenen Lichtpunkte zueinander wurde mit Hilfe eines Messcomputers deren Entfernung voneinander, sowie ihre Lage im Raum bestimmt und,

analog zum Vorgehen mit der mechanischen Anlage, in ein Koordinatensystem umgesetzt.

Die *Software* der optischen Positionierungsanlage *BrainView* wurde in Zusammenarbeit des Fraunhofer Instituts für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA) in Stuttgart, der Uniklinik für Psychiatrie in Ulm und dem Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen eigens für den Zweck der neuronavigierten TMS entwickelt. Sie lief auf einem Windows-PC, der eine Open-GL Grafikkarte steuerte. In einem ersten Schritt musste, analog zur mechanischen Positionierungsanlage, die Spule und der Probandenkopf in ein gemeinsames Koordinatensystem eingemessen werden. Am Probandenkopf wurden Ohrpunkte und Nasion, sowie weitere Punkte der Kopfoberfläche bestimmt und in einer Datei abgespeichert. In einem zweiten Schritt wurde diese Datei mit der aus den MRT-Daten erhaltenen Oberflächenpunkte-Datei der Software *BrainVoyager* durch automatische Routinen von *BrainView* überlagert. Auf einem Monitor war jetzt das Probandehirn in dreidimensionaler, sowie in den drei zweidimensionalen Ebenen in koronarer, sagittaler und horizontaler Ausrichtung sichtbar. Jede Kopf- oder Spulenbewegung führte zu einer prompten Anpassung der Abbildung auf dem Monitor, was durch die kurzen Latenzzeiten der leistungsstarken Open-GL Grafikkarte möglich wurde. In einem dritten Schritt wurde nun, unter visueller Kontrolle der anatomischen Daten, ein geeigneter Stimulationsort aufgesucht. Jeder dieser Stimulationsorte wurde durch die Software gespeichert, und konnte jederzeit wieder aufgesucht werden. Wenn die Spule in Kopfnähe kam, so wurde sie symbolisch mit abgebildet. Das Spulensymbol konnte frei gewählt werden, für die Versuche wurde ein dreidimensionales Koordinatensystem verwendet, dessen Achsen farblich kodiert für die drei Dimensionen Griff der Magnetspule, Querdurchmesser der Spule und Richtung des magnetischen Feldes dargestellt wurden. Da der Spulenstrom entweder in Richtung des Spulengriffes, oder davon weg gerichtet war, konnte an der Achse des Spulengriffes im Spulensymbol die induzierte Stromrichtung direkt abgeleitet werden. Eine bereits gespeicherte Spulenposition konnte geladen und mit abgebildet werden. Diese Position

konnte mit der Spule wieder aufgesucht werden, indem das aktuelle Spulensymbol dem gespeicherten überlagert wurde.

Messung der Phosphenschwellen

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss von Strompulsform und Stromrichtung der transkraniellen Magnetstimulation auf die Auslösung von Phosphenen. Es wurden zwei Experimente durchgeführt. In *Experiment 1* wurde der Einfluss horizontaler und vertikaler Stromrichtungen monophasischer und biphasischer Strompulsformen untersucht. In *Experiment 2* wurde über einer ausgewählten okzipitalen Hirnwindung die Stromrichtung systematisch in 45°-Schritten in einer tangential zur Schädelkonvexität liegenden Ebene variiert, um mögliche Vorzugsrichtungen für Phosphenschwellen zu eruieren. Es wurde in Experiment 2 darauf geachtet, die Hirnwindung möglichst longitudinal und transversal zu stimulieren. Analog zu Experiment 1 wurden monophasische und biphasische Strompulsformen verwandt.

In *Experiment 1* wurden, unabhängig vom individuellen neuroanatomischen Situs, horizontale und vertikale Stromrichtungen mit monophasischen und biphasischen Strompulsformen variiert. Bei vier möglichen Stromrichtungen und zwei Pulsformen ergeben sich 8 *Stimulationsmodi*, für die jeweils durch eine Messung mit 100 Magnetstimulationen Phosphenschwellen bestimmt wurden. Der Stimulationsort wurde über alle 8 Messungen bei jeder Versuchsperson mit Hilfe der mechanischen Positionierungsanlage wie oben beschrieben konstant gehalten. Zunächst wurde ein optimaler Stimulationsort gesucht. Dieser sollte ein kräftiges Phosphen auf der rechten Seite des Gesichtsfeldes mit einer möglichst niedrigen Schwelle haben. Stimuliert wurde bei allen Probanden ausschließlich die linke Hemisphäre. Zunächst wurde eine beliebige Stelle über dem linken Okziput mit einer niedrigen Intensität stimuliert. Dann wurde die Intensität langsam gesteigert, bis die Versuchsperson die Wahrnehmung eines Phosphens bestätigte. Dann wurde, ausgehend von diesem Punkt und der eingestellten Intensität, die Spule über den linken okzipitalen Schädel mäandert, wobei die Versuchsperson die

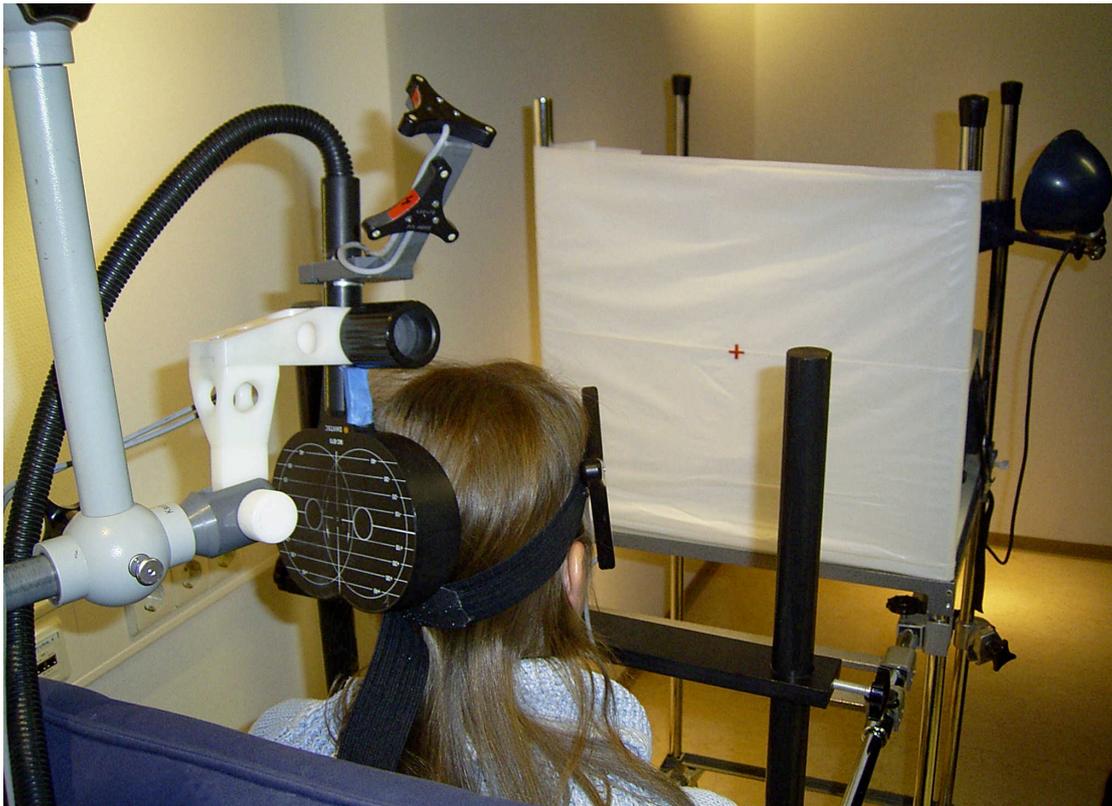


Abbildung 4: Versuchsaufbau. Im Bild deutlicher zu sehen ist die Magnetspule am linken Hinterkopf der Versuchsperson. Am Spulengriff sind zwei dreiarmlige „Birds“ angebracht, die als Teil der optischen Positionierungsanlage die Lage der Spule im Raum bestimmbar machen.

wahrgenommenen Phosphene mit dem ersten vergleichen sollte. Die Position mit dem kräftigsten Phosphen wurde ausgewählt, dessen Koordinaten abgespeichert und bei jedem Versuchsdurchlauf aufgesucht, möglichst genau rejustiert und konstant gehalten.

In *Experiment 2* wurde eine ausgewählte Hirnwindung des visuellen Kortex in möglichst longitudinaler, senkrechter und den dazwischen liegenden 45°-Schritten monophasisch und biphasisch stimuliert.

Bei acht möglichen Stromrichtungen und zwei Strompulsformen ergeben sich 16 *Stimulationsmodi*. Der Stimulationsort wurde über die 16 Messungen mit Hilfe der optischen Positionierungsanlage ausgewählt und konstant gehalten. Jede Versuchsperson wurde vor jeder Messung in die Navigationsanlage eingemessen. Vor Beginn der Versuche wurde ein optimaler Stimulationsort aufgesucht. Dieser sollte sowohl ein deutliches Phosphen provozieren, als auch über einem prominenten, langstreckig gerade verlaufenden Gyrus liegen.

Stimuliert wurde, wie in Experiment 1, ausschließlich die linke Hemisphäre. Die Position des Spulenmittelpunktes dieses optimalen Stimulationsortes wurde abgespeichert und bei jeder neuen Messung wieder aufgesucht und möglichst exakt rejustiert. Zur Variation der induzierten Stromrichtung wurde auf eine Spulendrehung in der Tangentialebene zur Kopfoberfläche um den Spulenmittelpunkt geachtet, wobei der Spulenmittelpunkt selbst, und damit der Stimulationsort, nicht verändert wurde. Diese optimale Spulenposition wurde über die gesamte Versuchsdauer in Echtzeit auf einem Monitor im Rücken der Versuchsperson angezeigt und kontrolliert. Wenn nötig, wurde die Versuchsperson zu einer Korrektur der Kopfhaltung aufgefordert, oder die Spule von Hand nachjustiert.

In *beiden Experimenten* saßen die Versuchspersonen in einem leicht abgedunkelten Raum in einem bequemen Sessel, einen Meter vor einer

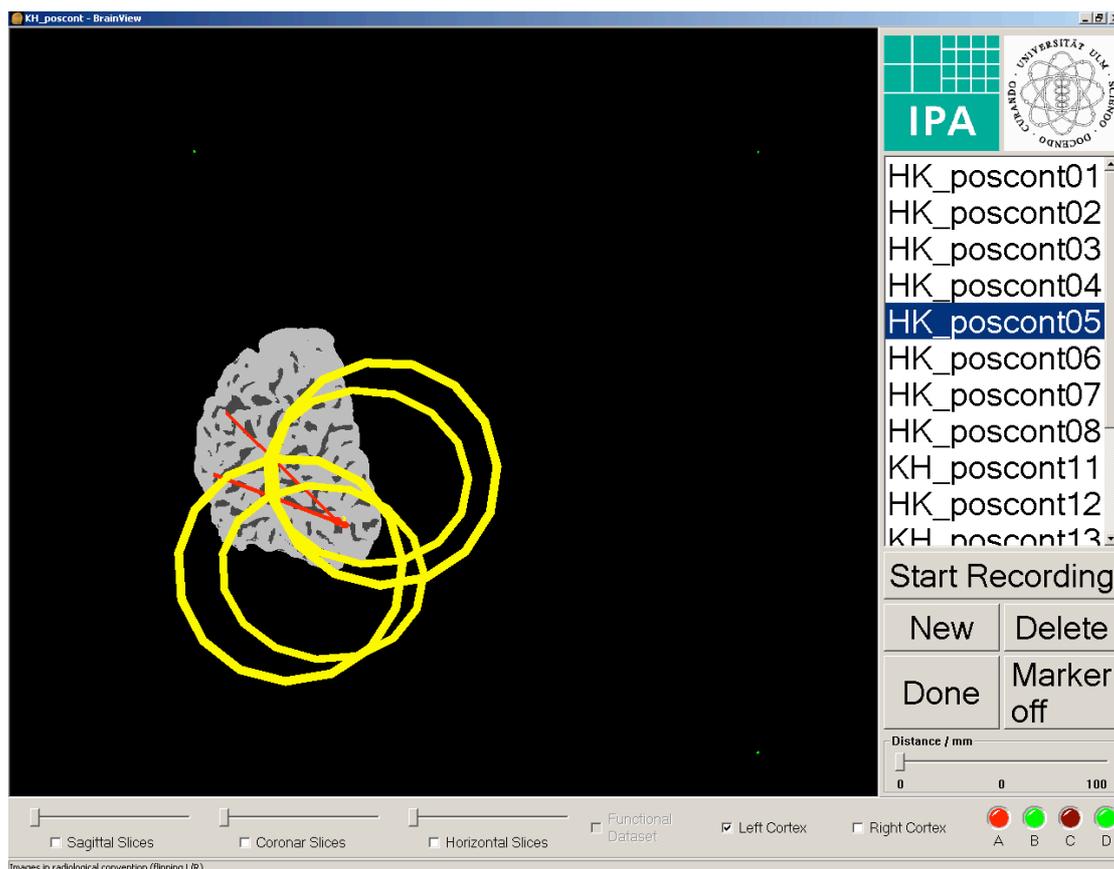


Abbildung 5: Visueller Vergleich gespeicherter und aktueller Spulenpositionen. Die Magnetspule ist durch zwei gelbe Ringe dargestellt. Eine der Spulensymbole stellt dabei eine abgespeicherte Spulenposition dar, die andere die aktuelle Spulenposition.

weißen Leinwand mit Fixpunkt und lösten die TMS selbst aus. Dazu hatten sie eine Tastatur vor sich, über die sie nach jeder Stimulation durch Tastendruck angeben mussten, ob sie ein Phosphen wahrgenommen hatten, oder nicht (*two-alternative forced choice*). Nach einer definierten Verzögerungspause von 4000ms hörten sie einen Signalton, der ihnen mitteilte, dass sie den nächsten Stimulus auslösen konnten.

Die Phosphenschwellen für jeden Stimulationsmodus wurden jeweils vor Beginn eines jeden Versuches in einem Suchdurchgang geschätzt. Dazu wurde während einiger Stimulationen die Intensität vom Versuchsleiter in Schritten von 5%SOI gesteigert bis die Versuchsperson durch Tastendruck die Wahrnehmung eines Phosphens bestätigte. Dann wurde von einem überschwelligen Wert aus die Intensität langsam gesenkt, bis die Wahrnehmungsschwelle wieder unterschritten wurde. Aus den beiden Werten wurde eine mittlere Schwelle für den Stimulationsmodus geschätzt. Konnte an einer Position kein Phosphen ausgelöst werden, dann wurde an einer anderen Position gesucht.

Nachdem sich die Versuchsperson mit dem Versuchsaufbau und –ablauf vertraut gemacht hatte, begannen die eigentlichen Versuche. Für jeden Magnetstimulus wurde, randomisiert durch eine eigens für diese Arbeit programmierte Software, auf einem Monitor im Rücken der Versuchsperson und somit für diese nicht sichtbar, eine Stimulationsintensität numerisch ausgegeben. Dieser Wert wurde vom Versuchsleiter abgelesen und manuell am Stimulator eingestellt. Grenzen und Schritte der Randomisierung wurden vorher in der Randomisierungssoftware festgelegt. Standardmäßig wurde in allen Versuchen die Intensität in zehn Schritten von drei Prozent Stimulatorleistung variiert, wodurch sich ein Intensitätsfenster von 27 Prozent Stimulatorleistung ergibt. Niedrigste und höchste Intensitäten dieses Fensters wurden so gewählt, dass die geschätzte Schwelle etwa in der Mitte zwischen beiden lag, sodass über- und unterschwellige Stimuli appliziert wurden. In jeder dieser 10 Intensitäten erfolgten 10 Stimulationen. Somit wurde jede Schwelle für jeden Stimulationsmodus in beiden Experimenten mit jeweils 100 einzelnen Magnetstimuli bestimmt (*method of constant stimuli*). Um den Einfluss einer

Gewöhnung der Versuchspersonen an die Magnetstimulation auszuschließen, wurde die Reihenfolge, in der die Stimulationsmodi untersucht wurden, pseudorandomisiert.

Berechnung der Phosphenschwellen

Jede Antwort der Versuchsperson während der Untersuchung eines Stimulationsmodus wurde zusammen mit der am Stimulator des Gerätes eingestellten Intensität in eine Datei abgespeichert. Nach Ende des Versuches wurde für jede der 10 Intensitäten die Zahl der positiven Antworten gezählt, in Prozent der applizierten Stimuli in Form einer Tabelle ausgegeben und ebenfalls in die Datei abgespeichert.

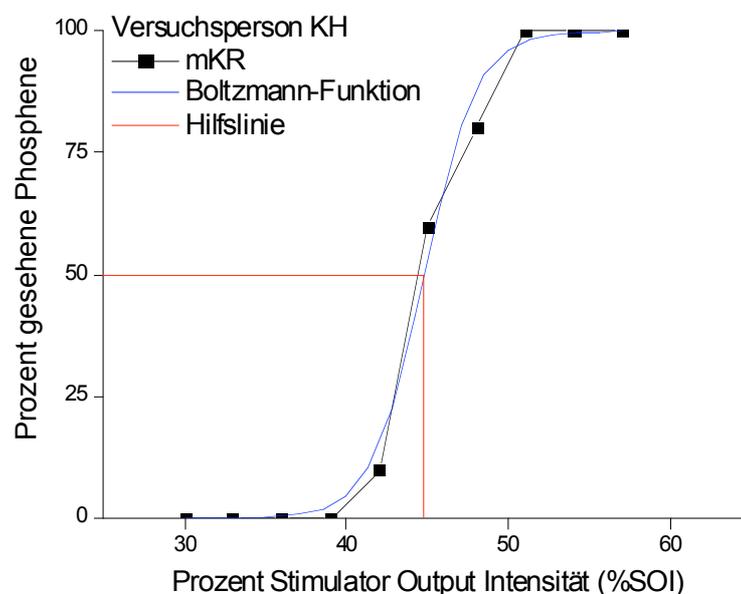


Abbildung 6: Anpassung der sigmoidalen Funktion. Quadratsymbole repräsentieren einzelne Messergebnisse, die blaue Funktion ist die rechnerisch angepasste Sigmoidal-funktion, die rote horizontale Linie schneidet die Kurven bei 50% gesehenen Phosphenen (an der Ordinate aufgetragen), die senkrechte rote Linie schneidet die Abszisse bei der dazugehörigen Stimulationsintensität (%SOI).

Die so entstandenen Daten wurden mit Hilfe der Datenverarbeitungssoftware Origin 6.0 (Microcal™ Software Incorporation, USA) verarbeitet. Zunächst wurde anhand der Tabelle ein Punktdiagramm erstellt, mit Prozent der positiven Antworten als Abszisse, und den 10 Intensitäten in der Ordinate.

Dann wurde an den Punktverlauf in einem iterativen Verfahren die sigmoidale Funktion (Boltzmann-Funktion)

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x-x_0)/dx}} - A_2 \quad (4)$$

angepasst (Microcal™ Origin 6.0), mit A_1 der oberen, A_2 der unteren asymptotischen Grenze (festgelegt auf 0 und 100%) und x_0 Wendepunkt der Funktion. Der Wendepunkt dieser sigmoidalen Funktion markiert die Stimulusintensität, an dem bei 50% der Stimuli ein Phosphen wahrgenommen würde, und wurde als Phosphenschwelle definiert. Die Steigung am Schwellenwert $x_0 = (A_2 - A_1)/4dx$ wurde mitberechnet und ging in die Auswertung mit ein. Sie stellt ein Maß für die Schärfe der Schwelle dar. Schwankt eine Versuchsperson bei einer größeren Anzahl von Stimulusintensitäten in der Wahrnehmung von Phosphenen, dann wird die Steigung der Sigmoidalfunktion geringer und umgekehrt.

Auswertung der anatomieunabhängigen Daten

In *Experiment 1* wurden die Schwellen der verschiedenen Stimulationsmodi mit einer zweistufigen Varianzanalyse mit Messwiederholung getestet (ANOVA; Statistika, Version 6.1, StatSoft Inc., USA). Gesucht wurde nach den Haupt- und Interaktionseffekten der Strompulsform und der induzierten Stromrichtung. Die Variable Versuchsperson wurde als Zufallsfaktor deklariert, um eine Verzerrung durch die erheblichen Unterschiede der interindividuellen Schwellenniveaus zu verhindern. Aus dem gleichen Grund wurden in den zugehörigen Abbildungen die standardnormalisierten (relativen) Schwellen verwendet. Dabei wurde jede Schwelle am Mittelwert aller Schwellen der jeweiligen Versuchsperson und der dazugehörigen Standardabweichung normalisiert. Post hoc wurde für alle Stimulationsmodi ein multipler Vergleichstest der kleinsten signifikanten Differenzen (LSD=Least Significant Difference) durchgeführt, um paarweise zu untersuchen, welche Schwellen welcher Stimulationsmodi sich unterscheiden.

Auswertung der neuroanatomisch bezogenen Daten

Experiment 2 wurde durchgeführt, um Phosphenschwellen für 16 Stimulationsmodi über einer ausgesuchten okzipitalen Hirnwindung zu bestimmen. Der Versuchsaufbau erlaubte es, Daten zu erheben, die neben den Phosphenschwellen exakte Daten der stereotaktischen Positionierungsanlage, sowie darauf beziehbare hochauflösende MRT-Daten der Probandenhirne einschloss. Die Darstellung der komplexen Ergebnisse wurde mit Abbildungen von Polardiagrammen über dem stimulierten Kortex realisiert. Die Auswertung der erhobenen Daten gelang mit der Software Matlab (R14, The MathWorks, Natick, USA).

Die Positionierungsanlage gab neben dem Stimulationsort für jeden

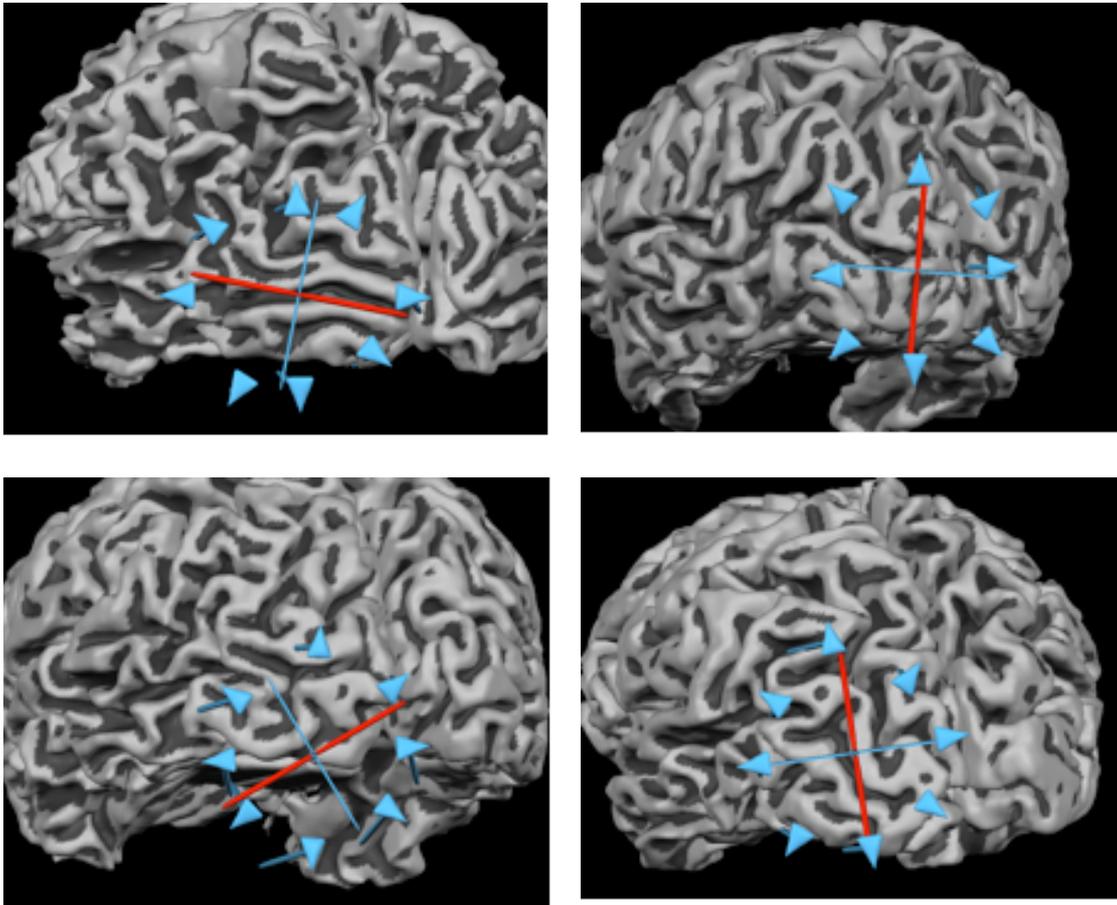


Abbildung 7: Auswertung und Darstellung der neuroanatomisch bezogenen Daten. Die rote Linie entspricht dem ersten Eigenvektor, die blaue Linie dem zweiten Eigenvektor. Der zweite Eigenvektor entspricht der optimalen Stimulationsrichtung, also jener mit den niedrigsten Schwellenwerten.

Stimulationsmodus einen Richtungsvektor aus. Dieser liegt in der Spulenebene und zeigt in Richtung des Stromflusses in der Spule. Für Stromrichtungen, die durch Umkehr des Spulenstromes ohne Veränderung der Spulenposition gemessen wurden, wurde nachträglich der Richtungsvektor um 180° gedreht. Zunächst wurde der Spulenmittelpunkt durch Mittelung der Daten der Stimulationsorte aller Stimulationsmodi berechnet. In einem zweiten Schritt wurde nun, ausgehend vom gemittelten Stimulationsort als Mittelpunkt ein Polardiagramm aufgespannt, in dem in allen Stimulationsrichtungen anhand der Richtungsvektoren Diagrammvektoren aufgetragen wurden, die der entsprechenden Phosphenschwelle proportional sind. Zur statistischen Auswertung wurde aus den berechneten Eckpunkten des Polardiagrammes eine Kovarianzmatrix mit 3 zueinander orthogonalen Eigenvektoren bestimmt. Der erste Eigenvektor beschreibt jene berechnete Stimulationsrichtung mit der niedrigsten Phosphenschwelle, der zweite Eigenvektor jene mit der höchsten Schwelle. Der dritte Eigenvektor beschreibt die Varianz der Spulenebene der Einzelmessungen, da aufgrund von Ungenauigkeiten der manuellen Spulenausrichtung die Spulenebene minimal von der zur Schädelkonvexität tangentialen idealen Spulenebene abweicht. Aus erstem und zweitem Eigenvektor wurde ein Gradient berechnet, der das Verhältnis von höchster zu niedrigster Schwelle, und somit die Asymmetrie der Eigenvektoren, abbildet.

Die Koordinaten der Polardiagrammecken und deren Ausrichtungen wurden in Koordinaten der Positionierungsanlage rücktransformiert, so dass sie in einem letzten Schritt den dreidimensionalen Rekonstruktion der Kortexoberflächen der Versuchspersonen überlagert dargestellt werden konnten. Die Darstellung der Polardiagrammeckpunkte mit zugehöriger Stimulationsrichtung gelang als Pfeilspitzen-Symbole, die Eigenvektoren der Kovarianzmatrix wurden als Linien abgebildet. Die Ausrichtung des Verlaufes der Hirnwindung wurde durch manuelles Einzeichnen einer Linie in das MRT-Bild über dem stimulierten Gyrus hervorgehoben.

Die räumliche Anordnung der Gyruslinie und des zweiten Eigenvektors wurden als Winkel zur Horizontalen in der Spulenebene bestimmt, wobei

Drehungen entgegen des Uhrzeigersinnes positive Winkelgrade ergaben, im Uhrzeigersinn dementsprechend negative Werte. Die Winkel des Gyrusverlaufes und der Stromrichtung mit der niedrigsten Phosphenschwelle konnten nun verglichen werden.

Analog zur statistischen Auswertung in Experiment 1 wurden die Schwellen der verschiedenen Stimulationsmodi aus Experiment 2 einer zweistufigen Varianzanalyse mit Messwiederholung unterzogen (ANOVA; Statistika, Version 6.1, StatSoft Inc., USA). Gesucht wurde nach den Haupt- und Interaktionseffekten der Strompulsform, dem Gyrusverlauf, der Stromrichtung, sowie auch für monophasische versus biphasische Pulsformen in entgegengesetzten Stromrichtungen.

Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der transkraniellen Magnetstimulation auf den visuellen Kortex zu untersuchen. Dabei wurden Stromrichtung und Strompulsform in der Magnetspule variiert. Ausgehend von Erfahrungen im motorischen Kortex wurde der Einfluss horizontaler und vertikaler Stromrichtungen in Experiment 1 untersucht. Um die Bedeutung von der individuellen Anatomie des visuellen Kortex der Versuchspersonen zu bestimmen, wurden in Experiment 2 Stromrichtungen in 45°-Schritten in einer Tangentialebene zum Verlauf einer einzelnen okzipitalen Hirnwindung variiert.

Phosphene

Alle stimulierten Versuchspersonen nahmen Phosphene wahr. Anfängliche Unsicherheiten konnten durch Übungsdurchgänge ausgeräumt werden, sodass jede Versuchsperson eigene interne Kriterien festlegte, ob die Wahrnehmung an Schwellenintensitäten einem Phosphen entsprach, oder nicht. Form und Lage der Phosphene waren in jedem Versuchsdurchlauf stabil und reproduzierbar. Zwei Versuchspersonen berichteten über Phosphene ipsilateral zur stimulierten Hemisphäre, und wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, alle zwölf anderen beschrieben kontralaterale Effekte. Die Position der Phosphene im Gesichtsfeld variierte mit Veränderung der Spulenposition, wobei sich mit Entfernung des Stimulationortes vom Okzipitalpol die Position des Phosphens vom Zentrum in Richtung Peripherie des Gesichtsfeldes verschob. Phosphene wurden als kreisrunde, keil- oder amöbenförmige Flecken wahrgenommen. Bei einer Versuchsperson (HK) konnten bei Stimulusintensitäten über 60%SOI (Stimulus Output Intensität) farbige Phosphene ausgelöst werden, diese waren von gelber, grüner oder roter Farbe. Alle anderen Versuchspersonen beschrieben homogene farblose weiße oder graue Erscheinungen. Eine Versuchsperson (EHO) berichtete über Phosphene mit gestreifter oder kariierter Musterung. Keine Versuchsperson berichtete über bewegte oder sich verändernde visuelle Wahrnehmungen oder Erscheinungen über den Moment der Stimulation hinaus.

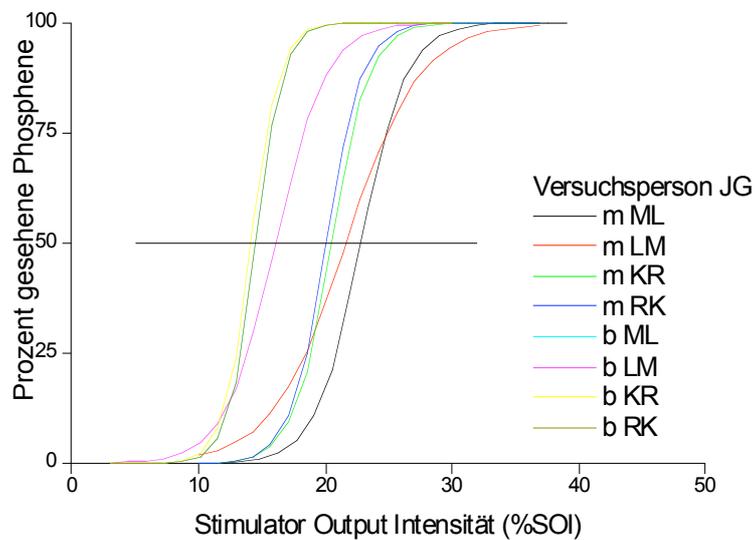


Abbildung 8: Sigmoidale Funktionen für alle 8 Stimulationsmodi der Versuchsperson JG aus Experiment 1. Im Diagramm ist die Stimulationsintensität (%SOI, Abszisse) gegen die Häufigkeit der wahrgenommenen Phosphene (Prozent) aufgetragen. Die Abkürzungen der Legende sind: m = monophasische Stimulation, b = biphasische Stimulation, ML = medio-lateral, LM = latero-medial, KR = kaudo-rostral, RK = rostro-kaudal.

Experiment 1

Experiment 1 untersuchte den Einfluss horizontaler und vertikaler Stromrichtungen in mono- und biphasischen Strompulsformen auf Phosphenschwellen. Mit Hilfe einer Positionierungsanlage wurden die Stimulationsorte konstant gehalten. Im Kortex induzierte Stromrichtungen wurden durch Drehung der Spule um den Spulenmittelpunkt tangential zur Schädeloberfläche in 90°-Schritten variiert.

Experiment 1 wurde mit 9 Versuchspersonen durchgeführt. Alle Versuchspersonen nahmen in allen Stimulationsmodi Phosphene wahr, für die sich jeweils Phosphenschwellen bestimmen ließen. An alle Rohdatendarstellungen ließ sich eine sigmoidale Funktion anpassen (siehe Abbildung 8). Für die Faktoren Stromrichtung (LM, ML, KR, RK) und Strompulsform (monophasisch, biphasisch), sowie für die Interaktion beider Faktoren wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Dabei zeigte sich für den Faktor Stromrichtung kein signifikanter Haupteffekt ($F(1, 3)=1,11$;

$p=0,365$). Signifikant ist der Haupteffekt der Strompulsformen ($F(1, 8)=13,39$; $p<0,007$), wobei biphasische Stimulation in allen Stromrichtungen niedrigere Schwellen produziert als monophasische Stimulation. Für die Interaktion beider Faktoren zeigte sich ein hochsignifikanter Effekt ($F(3, 24)=7,04$; $p<0,0015$).

Für alle Stimulationsmodi wurde post-hoc ein paarweiser multipler Vergleichstest der kleinsten signifikanten Differenzen (LSD=Least Significant Difference) durchgeführt (siehe Tabelle 1). Darin wurden differenziertere Interaktionseffekte zwischen einzelnen Stromrichtungen aufgedeckt. In den monophasischen Strompulsformen unterscheiden sich die horizontalen Stromrichtungen ($p<0,001$), die vertikalen nicht ($p>0,42$). Die niedrigste Schwelle wurde in latero-medialer Stromrichtung gemessen, die sich signifikant von der Gegenrichtung unterschied ($45,3\%SOI$ gegenüber $49,9\%SOI$, $p<0,001$). Die Schwelle in latero-medialer Stromrichtung unterschied sich auch von den vertikalen Stromrichtungen (kaudo-rostral $50,2\%SOI$, $p<0,001$; rostro-kaudale Richtung $51,2\%SOI$, $p<0,001$).

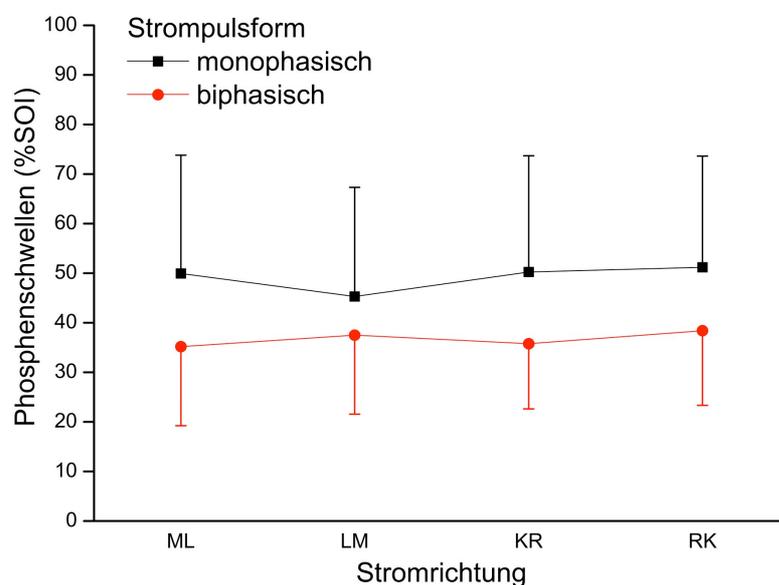


Abbildung 9: Phosphenschwellen aus Experiment 1 mit Standardabweichung. Auf der X-Achse sind Stimulationsmodi gegen Stimulationsintensitäten (%SOI) auf der Y-Achse aufgetragen.

Die höchste Schwelle der monophasischen Stimulationsmodi, die rostro-kaudale, unterschied sich nur von der niedrigsten, der latero-medialen (51,2%SOI gegenüber 45,3%SOI, $p < 0,001$). In den biphasischen Strompulsformen verhielt es sich umgekehrt. Die Schwellen der horizontalen Stromrichtungen in medio-lateraler und latero-medialer Richtung unterschieden sich nicht signifikant (35,2%SOI gegenüber 37,5%SOI, $p > 0,069$), wohingegen für vertikale Strompulsformen eine signifikante Differenz gezeigt werden konnte (rostro-kaudal 38,4%SOI gegenüber kaudo-rostral 35,8%SOI, $p < 0,04$). Die niedrigste Schwelle der biphasischen Stimulationsmodi war die medio-laterale, die sich nur von der höchsten Schwelle in rostro-kaudaler Stromrichtung signifikant unterschied (35,2%SOI gegenüber 38,4%SOI, $p < 0,05$).

Tabelle 1: p-Werte aus LSD post hoc Analyse
m = monophasisch, b = biphasisch, ML = medio-lateral, LM = latero-medial, KR = kaudo-rostral, RK = rostrokaudal

	m ML	m LM	m KR	m RK	b ML	b LM	b KR	b RK
m ML		0,0008	0,8215	0,3087	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
m LM	0,0008		0,0005	0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
m KR	0,8215	0,0005		0,4248	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
m RK	0,3087	0,0001	0,4248		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
b ML	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,0699	0,6459	0,0142
b LM	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0699		0,1650	0,4717
b KR	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,6459	0,1650		0,0393
b RK	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0142	0,4717	0,0393	

Experiment 2

Experiment 2 untersuchte Phosphenschwellen in Abhängigkeit des neuroanatomischen Situs einer ausgewählten Hirnwindung des visuellen Kortex. Mithilfe einer stereotaktischen Positionierungsanlage wurden geeignete Stimulationsorte des individuellen visuellen Kortex der Versuchspersonen durch simultane computergestützte Darstellung des dreidimensionalen Gehirns der Versuchspersonen und der Magnetspule aufgesucht und kontrolliert. Stimuliert wurden Gyri des visuellen Kortex mit möglichst geradem Verlauf. Der Stimulationsort wurde mittels Positionierungsanlage konstant gehalten, und nur

die induzierte Stromrichtung in 45°-Schritten tangential zur Schädeloberfläche variiert.

Neun Versuchspersonen nahmen an Experiment 2 teil, 5 davon hatten bereits an Experiment 1 teilgenommen. Aufgrund Datenverlustes sind nur von 5 Versuchspersonen vollständige Datensätze für monophasische Stimulationsmodi, und von 7 Versuchspersonen für biphasische Modi vorhanden und gingen in die Auswertung ein. Alle Versuchspersonen nahmen in allen Stimulationsmodi Phosphene wahr, für die sie sich stets Phosphenschwellen bestimmen ließen. An alle Rohdaten ließen sich sigmoidale Funktionen anpassen. Da die kortikal induzierte Stromrichtung entgegengesetzt zu jener in der Spule ist, und gemeinsam mit der Spulenorientierung mit aufgezeichnet wurde, ließen sich die erhaltenen Phosphenschwellen mit der induzierten Stromrichtung, und durch die stereotaktische Positionierung direkt auf den Verlauf der stimulierten Hirnwindung beziehen. Anhand der Schwellenwerte wurden Polardiagramme in Kovariantenmatrizen mit 3 Eigenvektoren berechnet. Die beiden ersten

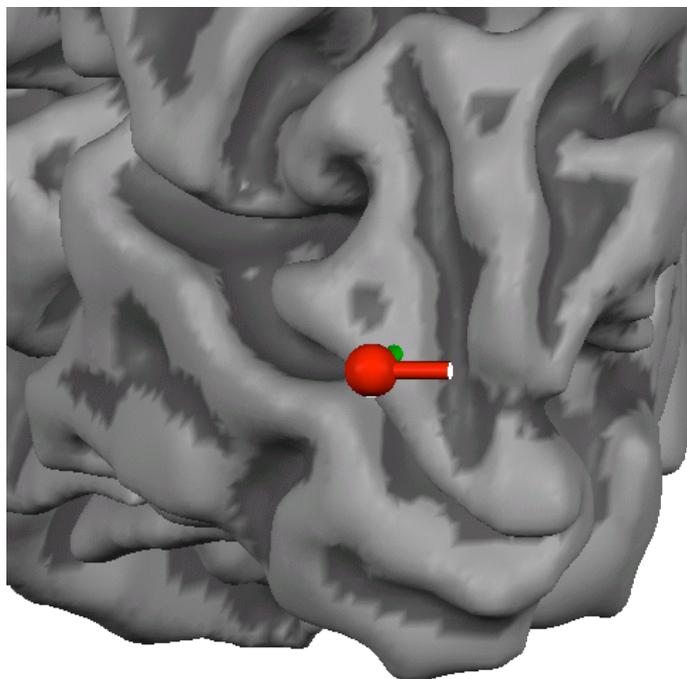


Abbildung 10: Beispiel eines aufgesuchten Stimulationsortes. Der stimulierte Gyrus sollte einen möglichst geraden Verlauf aufweisen. Die grüne Linie (auf die Hirnwindung zugerichtet) zeigt auf den Stimulationsort. Die rote Linie symbolisiert die induzierte Stromrichtung.

Eigenvektoren repräsentieren die berechneten Stromausrichtungen, die der größten (erster Eigenvektor) und kleinsten (zweiter Eigenvektor) Phosphenschwelle der stimulierten Hirnwindung entsprachen. Der dritte Eigenvektor beschrieb die Varianz der Lage der Spulenebene zwischen den einzelnen Messungen, die infolge manueller Spuleneinstellung leicht variierte. Die räumliche Anordnung der stimulierten Hirnwindung und des zweiten Eigenvektors wurden als Winkel zur Horizontalen in der Spulenebene bestimmt, wobei Drehungen entgegen des Uhrzeigersinnes positive Winkelgrade ergaben, im Uhrzeigersinn dementsprechend negative Werte. Die Winkelgrade konnten nun verglichen werden.

Die räumliche Orientierung der stimulierten Hirnwindungen der Versuchspersonen unterschied sich beträchtlich und lag zwischen -20° und 100° (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Phosphenschwellen, Gyrusorientierung und Eigenvektoren mit Abweichung m = monophasisch, b = biphasisch, %SOI = Stimulationsstärke in Prozent Output Intensität						
VP	Pulsform	Phosphenschwelle (%SOI)	Gyrus-Orientierung (°)	Erster Eigenvektor (°)	Abweichung (°)	Gradient
JM	b	29,8	97	98	1	1,07
HK	m	61,1	48	50	2	1,10
SR	m	29,9	0	6	6	1,13
SR	b	28,6	0	6	6	1,09
JM	m	33,7	95	111	16	1,06
HK	b	54,2	48	30	-18	1,09
AB	b	28,2	9	-12	-21	1,06
AB	m	31,0	9	-15	-24	1,11
MV	m	53,3	100	74	-26	1,04
MV	b	40,4	100	74	-26	1,04
EG	b	48,7	23	86	63	1,06
JG	b	19,1	-20	62	82	1,08

Der zweite Eigenvektor als Indikator der niedrigsten Phosphenschwelle war bei 10 von 12 Versuchspersonen (83%) annähernd senkrecht zum Verlauf der stimulierten Gehirnwindung mit einer absoluten Abweichung von 1 bis 26° (mittlere Abweichung $14,6^\circ$).

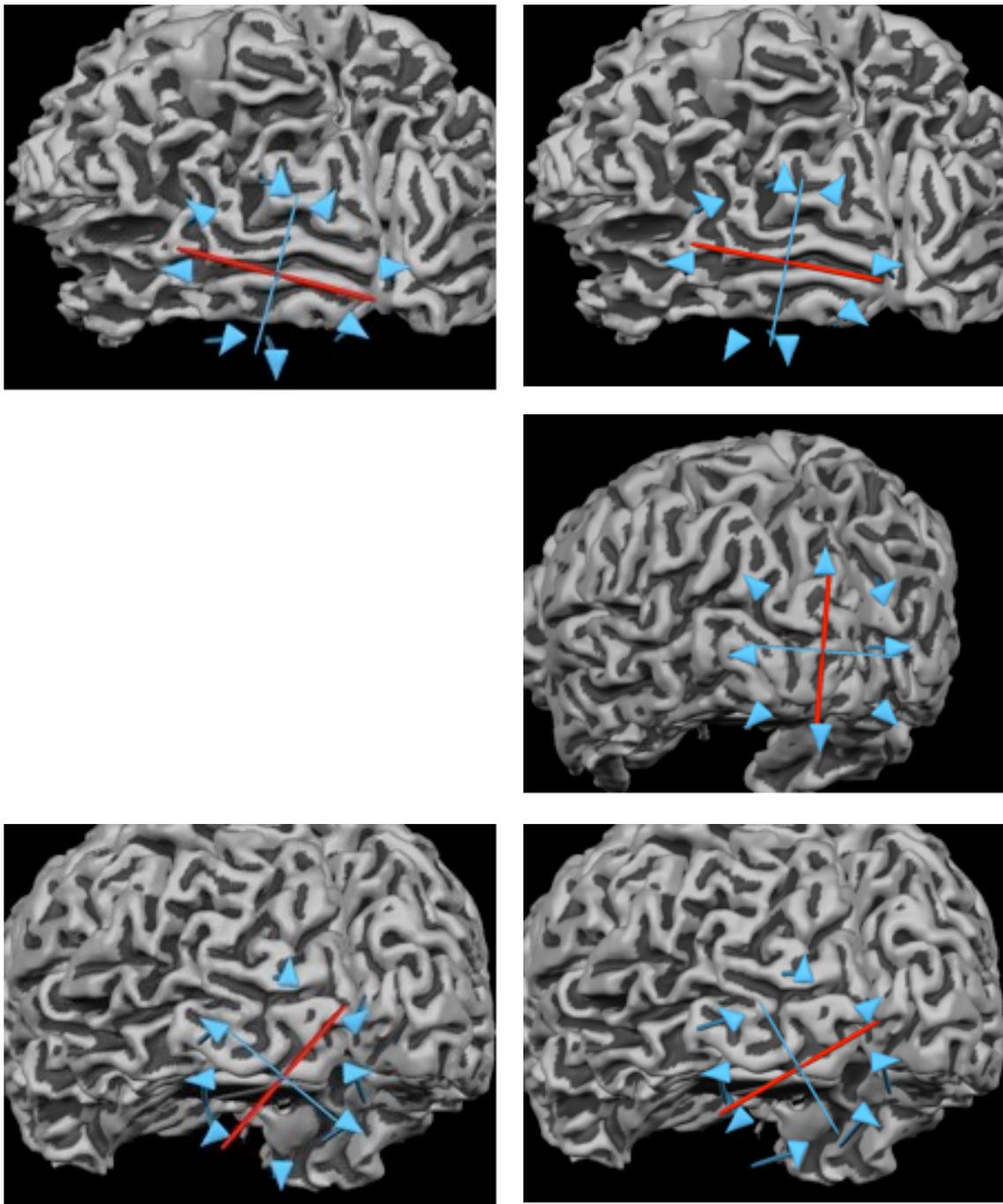


Abbildung 11: Polardiagramme der Versuchspersonen AB (erste Zeile), EG (nur biphasische Daten infolge Datenverlust) und HK (letzte Zeile). Links Darstellung der monophasischen Daten, rechts der biphasischen Daten. Jede blaue Pfeilspitze steht für eine Phosphenschwelle, wobei der Pfeil in die Richtung des induzierten Stromes zeigt. Die Entfernung der Pfeilspitze vom Mittelpunkt der Ovale ist proportional zur Phosphenschwelle, die in dieser Stimulationsrichtung bestimmt wurde. Das Oval besitzt eine lange Achse (rot), sowie eine kurze Achse (blau). Stromrichtungen entlang der blauen Achse weisen niedrigere Schwellen auf, als jene entlang der roten Achse. Direkt unter dem Schnittpunkt der beiden Achsen liegt der Stimulationort, dessen Gyrierung gut erkennbar ist.

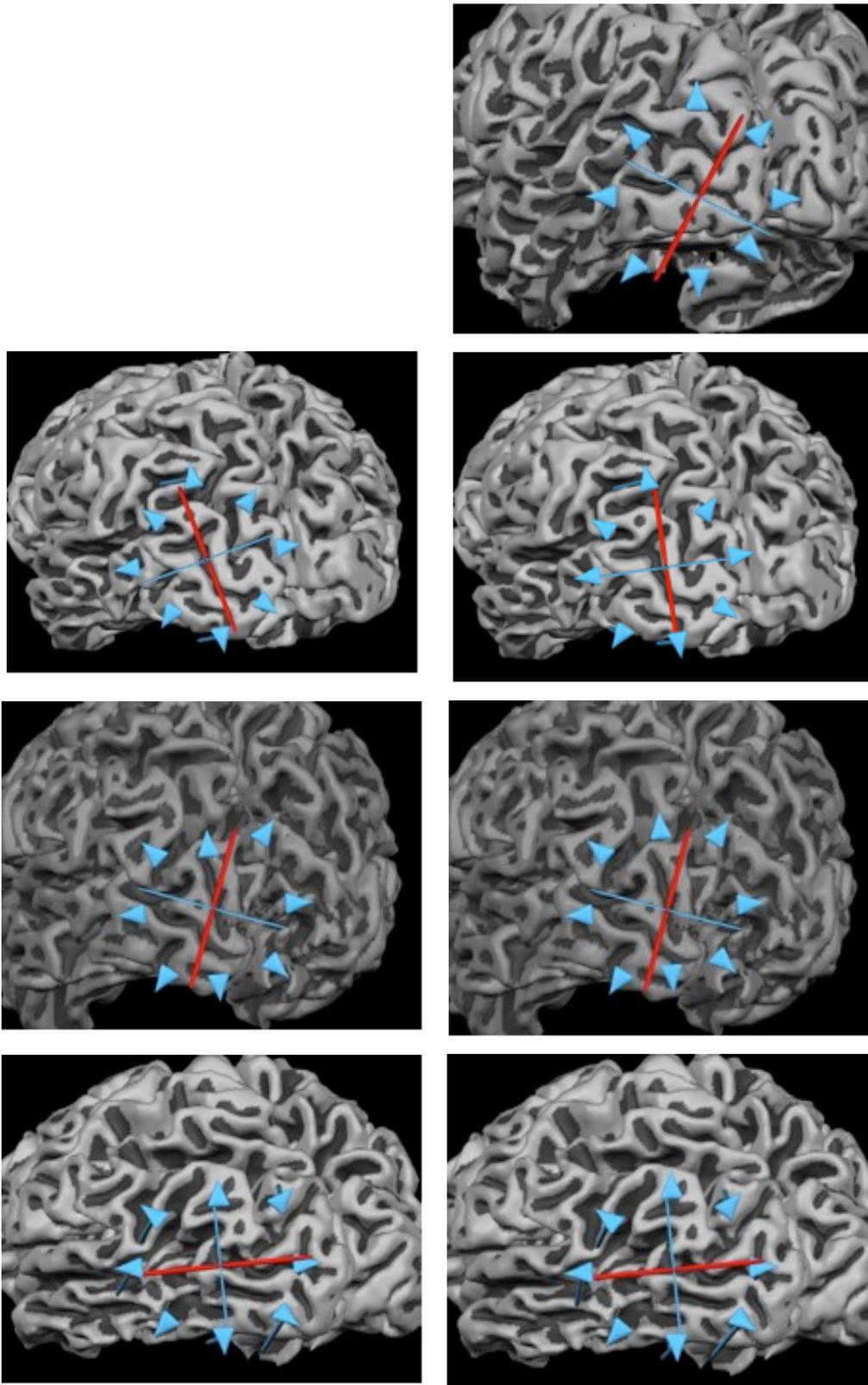


Abbildung 12: Polardiagramme der Versuchspersonen JG (erste Zeile), JM (zweite Zeile), MV (dritte Zeile) und SR. Zur Beschreibung siehe Abbildung 11.

Bei zwei Versuchspersonen (EG und JG, jeweils im biphasischen Stimulationsmodus) zeigte der zweite Eigenvektor jedoch eine Stromrichtung an, die eher in paralleler Richtung zum stimulierten Gyrus verläuft, mit Abweichungen von 63° und 82° (EG und JG, jeweils im biphasischen Stimulationsmodus). Der Quotient der Eigenwerte der beiden Eigenvektoren, der Gradient, diente als Maß des Unterschiedes der größten zur kleinsten berechneten Phosphenschwelle und lag zwischen 1,04 und 1,13 (Mittelwert 1,08). Er diente als Maß der kortikalen Anisotropie.

Aus den Phosphenschwellen, die sich am nächsten zum zweiten Eigenvektor befanden, wurden für monophasische und biphasische Strompulsformen in entgegengesetzter Stromrichtung Varianzanalysen durchgeführt, die für die Faktoren Strompuls und entgegengesetzte Stromrichtungen einen signifikanten Effekt zeigten ($F(1, 6)=11,1$; $p<0,05$). Aus der Varianzanalyse der Phosphenschwellen für die Faktoren Stromrichtung und Gyriusausrichtung war kein signifikanter Zusammenhang nachzuweisen ($p=0,55$).

Deskriptive Statistik und Reproduzierbarkeit

Die Phosphenschwellen aller Messungen unterlagen starken Schwankungen zwischen 12,1 bis 89,7 Prozent der maximalen Stimulatorleistung (siehe Tabelle 3.3). Die Phosphenschwellen-Niveaus der Versuchspersonen, errechnet als Mittelwerte aller Schwellen einer Versuchsperson, schwankten interindividuell von 18,0 bis 66,6 %SOI (siehe Abbildung 14).

Die Schwellen-Varianz, d.h. die Schwellen-Schwankung aller Schwellen einer Versuchsperson, ist zum Schwellen-Niveau proportional (Lineare Regression, Experiment 1: $p<0,01$; siehe Abbildung 14). Der Einfluss der Versuchserfahrung ist nicht signifikant (Lineare Regression, $p>0,3$). Die Schwellen aller Stimulationsmodi aus Experiment 1 ließen sich in Experiment 2 gut reproduzieren (Lineare Regression, Steigung 0,90; $p<0,0001$; siehe Abbildung 15). Dabei ist zu bemerken, dass Stimulationsorte und induzierte Stromrichtung zwischen Experiment 1 und 2 neu gewählt wurden.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik Zahlenwerte entsprechen Schwellenwerten in %SOI		
	Experiment 1	Experiment 2
Minimale Schwelle	14,1	12,1
Maximale Schwelle	89,7	78,0
Mittelwert aller Schwellen	42,9	41,5
Standardabweichung	19,58	15,99
Standardfehler	18,36	14,85

Die mit Hilfe der post-hoc Analyse in Experiment 1 bestimmte Vorzugsrichtung ließ sich in Experiment 2 weder für monophasische noch für biphasische Stimulationsmodi bestätigen. Mit monophasischer Stimulation konnte eine Tendenz zur latero-medialen Vorzugsrichtung bestätigt werden, in der biphasischen jedoch waren beide horizontal bestimmten Schwellen gleich.

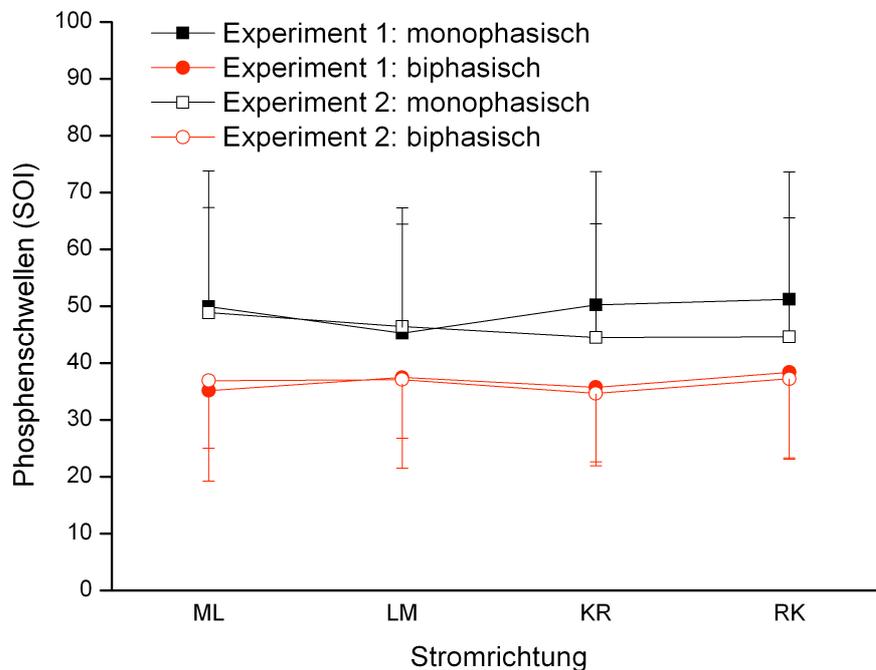


Abbildung 13: Vergleich der Schwellen aus Experiment 1 und Experiment 2.

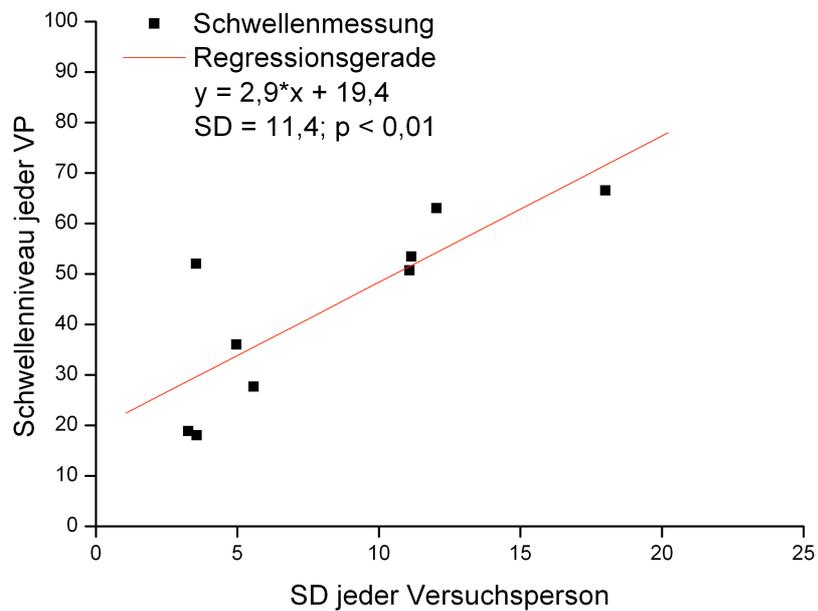
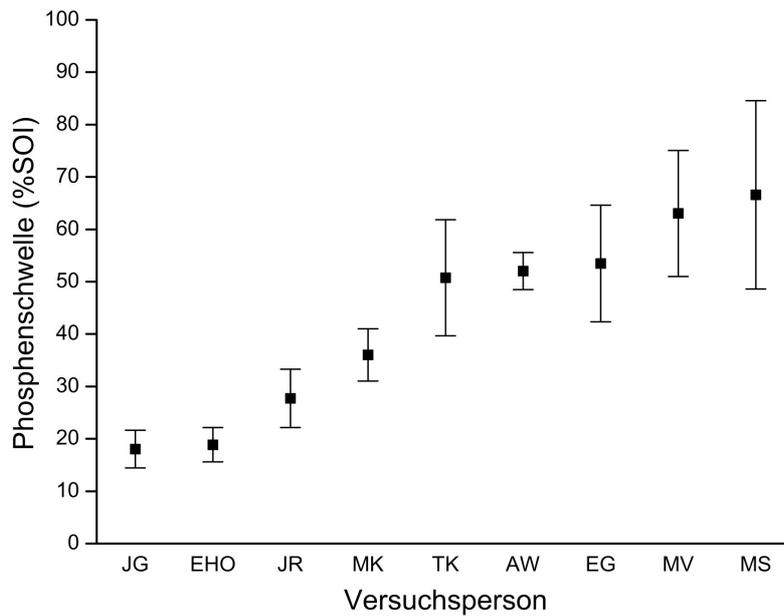


Abbildung 14: Das Schwellenniveau der 9 Versuchspersonen aus Experiment 1 ist mit Standardabweichungen dargestellt (oben). Aus den Daten lässt sich eine Regressionsgerade berechnen, die im unteren Bild rot dargestellt ist. Abkürzungen der Legenden: %SOI = Stimulationsstärke in Stimulator Output Intensität, Balken in der oberen Abb. entsprechen einer Standardabweichung. VP = Versuchsperson, SD = Standardabweichung. Erklärung siehe Text.

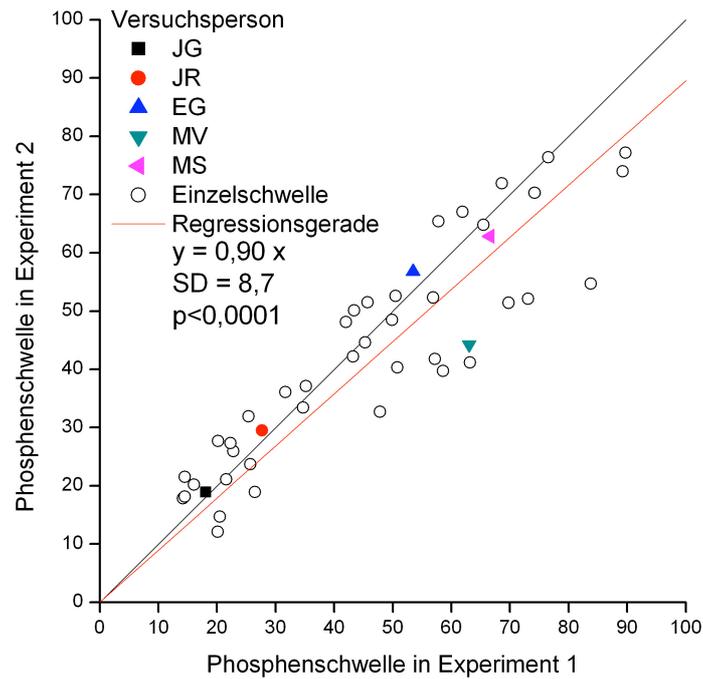
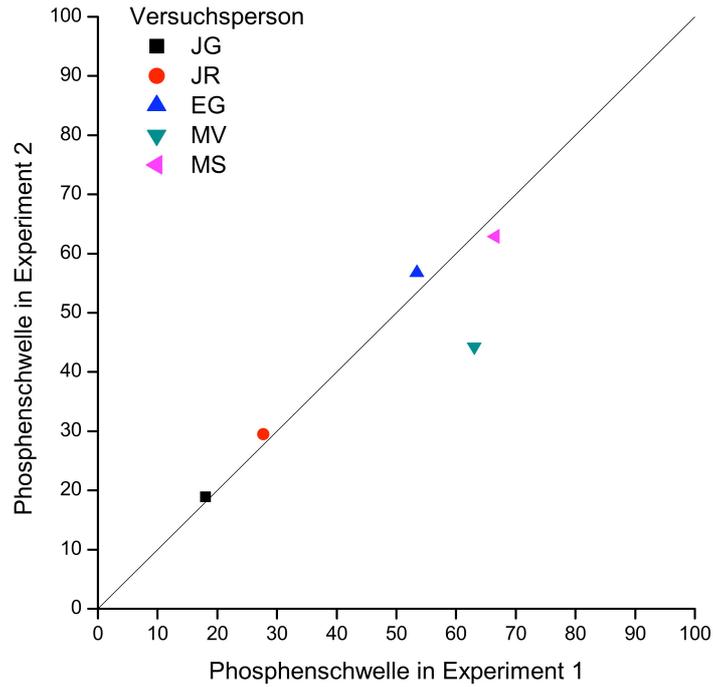


Abbildung 15: Die Schwellen jener Versuchspersonen, die sowohl in Experiment 1, als auch in Experiment 2 teilnahmen, konnten gut reproduziert werden (oben). Unten dargestellt sind alle Schwellen in je 8 Stromrichtungen dieser 5 Versuchspersonen (insgesamt 40 Messungen, dargestellt als schwarze Kreise) mit Regressionsgerade.

Die vertikal bestimmten Schwellen waren in Experiment 2 niedriger als die horizontalen, was ebenfalls den Ergebnissen aus Experiment 1 widerspricht. Es ist jedoch anzumerken, dass die Stimulation in Experiment 2 nicht streng in senkrechten und horizontalen Richtungen erfolgte, sondern sich nach der Orientierung der stimulierten Hirnwindung richtete.

Diskussion

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit sind: (a) mit der hier angewandten Methode der konstanten Stimulationsintensitäten in randomisierter Reihenfolge lassen sich reproduzierbar Phosphenschwellen bestimmen, (b) biphasische Strompulsformen erzeugen bei niedrigeren Stimulatorleistungen Phosphene als monophasische, (c) im Vergleich horizontaler und vertikaler Stromrichtungen ergeben sich uneinheitliche Ergebnisse, die in Experiment 1 mit monophasischen Strömen eine Vorzugsrichtung in latero-medialer Richtung aufzeigen, die jedoch aus den Daten aus Experiment 2 nicht reproduzierbar ist, (d) induzierte Stromrichtungen senkrecht zum Verlauf des stimulierten Gyrus zeigen die geringsten Schwellenwerte auf, und (e) optimale neuroanatomisch bezogene Stromrichtungen monophasischer Strompulsformen sind denen biphasischer Strompulsformen entgegengesetzt.

Im Folgenden sollen zunächst die einzelnen Teilaspekte der Ergebnisse diskutiert werden. In einem zweiten Schritt soll diskutiert werden, was der beobachtbaren kortikalen Anisotropie zugrunde liegen kann. Im dritten Teil sollen methodologische Unterschiede einer Reihe von Arbeiten in der Literatur herausgearbeitet und gegenübergestellt werden, die sich mit TMS des visuellen Kortex befassen, um dort Phosphene auszulösen.

Strompulsformen

Eines der Hauptergebnisse aus Experiment 1 ist, dass sich alleine durch Verwendung verschiedener Strompulsformen, hier monophasischer und biphasischer, die Phosphenschwelle beeinflussen lässt. Die biphasische TMS weist dabei niedrigere Schwellen auf als die monophasische. Diese Eigenschaft wurde bereits mehrfach beobachtet und beschrieben. Sie scheint eine generelle Eigenschaft darzustellen, die am visuellen wie am motorischen Kortex nachzuweisen ist, und darüber hinaus für exzitatorische und inhibitorische Effekte gleichermaßen zu gelten (Niehaus et al. 2000; Cowey & Walsh 2001; Di Lazzaro et al. 2001; Kammer et al. 2001; Antal et al. 2002;

Sommer et al. 2002; Di Lazzaro et al. 2003; Kammer & Thielscher 2003; Orth & Rothwell 2004).

Am *motorischen Kortex* konnte gezeigt werden, dass biphasische Strompulsformen effektiver Summenmuskelaktionspotenziale (SMAP) induzieren können als monophasische Ströme (Brasil-Neto et al. 1992). Ein Vergleich monophasischer und biphasischer Ströme am motorischen Kortex und am N. medianus konnte den Effekt auch für periphere Magnetstimulation nachweisen (Niehaus et al. 2000). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen liegt eine Studie vor, die mit repetitiver Magnetstimulation Daten ergeben hatte, nach denen die monophasische Stimulation zu einer stärkeren Hemmung des motorischen Kortex über die Stimulationsphase hinaus führte. Aufgrund der unterschiedlichen Schwellen der Einzelpulsstimulation für die monophasischen rTMS-Pulse wurde in der Studie jedoch eine deutlich höhere Intensität verwandt, worauf die Autoren auch hinweisen, sodass dieses Ergebnis fraglich ist (Sommer et al. 2002).

Da die Interpretationsversuche zur Physiologie der TMS generelle kortikale Mechanismen annehmen lag es nahe, die am motorischen Kortex beobachteten Ergebnisse auch am visuellen Kortex zu testen. Doch aus den motorischen Schwellenniveaus sind Phosphenschwellen nicht ableitbar, weshalb Ergebnisse aus Arbeiten am motorischen Kortex nicht direkt auf die Sehrinde übertragbar sind (Gerwig et al. 2003).

Vergleichende Untersuchungen bezüglich der Strompulsform am *visuellen Kortex* fehlten bislang. In den Studien wurde nur mit einer Strompulsform stimuliert, wodurch ein Vergleich der Phosphenschwellen für verschiedene Strompulsformen nicht erfolgte (Meyer et al. 1991; Marg & Rudiak 1994; Kammer et al. 2001). Die vorliegende Arbeit konnte die Vermutungen aus Untersuchungen am motorischen Kortex bestätigen, dass die biphasischen Strompulsformen effektiver in der Auslösung von Phosphenen sind als die monophasischen. Niedrigere Schwellen wurden dabei in allen gemessenen Stimulationsrichtungen erhoben. Darüber hinaus konnte in Experiment 1 erstmals nachgewiesen werden, dass die optimale Stimulationsrichtung mit monophasischen Strompulsformen der mit biphasischer Strompulsform genau

entgegengesetzt ist. Mit monophasischen Pulsen konnten die niedrigsten Schwellen in latero-medialer Orientierung gemessen werden, mit biphasischen Pulsen hingegen in medio-lateraler Richtung. Die Schwellen in den vertikalen Richtungen kaudo-rostral bzw. rostro-kaudal lagen höher als jene in horizontalen Orientierungen.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit jenen aus Studien am motorischen Kortex (Niehaus et al. 2000; Kammer et al. 2001). Weil die gemessenen optimalen Stromrichtungen beider Strompulsformen entgegengesetzt sind und somit die monophasische mit der zweiten Phase der biphasischen Stimulationsrichtung übereinstimmt erscheint die These plausibel, dass bei der biphasischen Strompulsform *die zweite Phase* effektiver als die erste ist. Ein so genannter „Rekrutierungseffekt“ wird angenommen, der während der ersten Phase zu einer Hyperpolarisierung refraktärer Neuronen führt, die dann für die zweite Phase erregbar werden. Diese Annahme geht auf eine Arbeit an isolierten peripheren Nervenfasern in vitro, sowie dem N. medianus in vivo zurück (Maccabee et al. 1998). Dabei scheint einerseits die „Umpolung“ während der Phasenumkehr, andererseits die größere Amplitude durch Summation beider Phasen von entscheidender Bedeutung zu sein, wie Modellrechnungen nahe legen (Hsu & Durand 2000). Gerade die Phasenumkehr in die Richtung der zweiten Phase scheint zu der stärkeren Effizienz der biphasischen Stimulation zu führen. Dennoch führen im motorischen, und wahrscheinlich auch im visuellen Kortex *beide* Phasen der biphasischen Stimulation zur Exzitation, weshalb neben den Effekten der Rekrutierung und der Phasenumkehr auch andere Mechanismen zu den niedrigeren Schwellen der biphasischen TMS beitragen dürften (Di Lazzaro et al. 2001, 2003). Diese Möglichkeiten schließen ein, dass entweder nur ein Teil der im stimulierten Hirngewebe liegenden Axone, der in optimaler räumlicher Ausrichtung verläuft, durch die beiden Impulsphasen in verschiedenen, entgegengesetzten Verlaufsrichtungen stimuliert werden und an der Kaskade der Wahrnehmung eines Phosphens teilhaben, oder dass durch die beiden Stimulationsrichtungen unterschiedliche kortikale Netzwerke stimuliert werden (Sakai et al. 1997). Zu einer Annäherung an eine Erklärung stellen sich die

Fragen, ob es für monophasische und biphasische Ströme eine optimale Stromrichtung (über horizontale und vertikale Stromrichtungen hinaus) gibt, ob diese, wie am motorischen Kortex zu beobachten, tatsächlich einander entgegengesetzt sind, ob hieraus eine bevorzugte Stimulation umschriebener Netzwerke abgeleitet werden kann, und ob hier ein anatomischer Bezug besteht.

Stromrichtungen

Der Einfluss der Stromrichtung auf die Auslösung von Phosphenen ist komplex. Die post-hoc Analyse der erhobenen Daten aus *Experiment 1* zeigt für monophasische Stromrichtungen an, dass die latero-mediale Vorzugsrichtung sich in der Wirksamkeit von allen Richtungen unterscheidet, alle anderen Richtungen hingegen keine jeweils statistisch unterscheidbaren Schwellen erzeugen. Für biphasische Strompulsformen ist aus den Daten zudem ablesbar, dass die niedrigste Schwelle in medio-lateraler Vorzugsrichtung nur zur höchsten Schwelle in rostro-kaudaler Richtung verschieden ist. Im Vergleich zu den monophasischen Ergebnissen bestand in den post-hoc Analysen für biphasische Strompulsformen ein deutlich niedrigeres Signifikanzniveau. Es unterscheiden sich die Schwellen bei monophasischer Stimulation viel stärker als in den biphasischen Stimulationsmodi, für die ein Signifikanzniveau verfehlt wurde. Überraschenderweise ließen sich mit den Daten aus *Experiment 2* diese Aussagen nicht reproduzieren. Die latero-mediale monophasische Stromrichtung führte *nicht* zu einer niedrigeren Schwelle als in den anderen Richtungen, wenngleich sie tendenziell niedriger als in der medio-lateralen Gegenrichtung war. In den biphasischen Strompulsformen war ebenso kein Unterschied in den horizontalen Stromrichtungen nachweisbar.

Für den *motorischen* Kortex konnte gezeigt werden, dass monophasische Ströme in kortikal postero-anteriorer Richtung die niedrigsten motorischen Schwellen aufweisen (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992; Kammer et al. 2001). Dieses Ergebnis wurde mehrfach reproduziert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass für biphasische Ströme die Vorzugsrichtung entgegengesetzt ist.

Dabei scheint die optimale Richtung genau senkrecht zur Verlaufsrichtung der präzentralen Windung des primären motorischen Kortex zu verlaufen. Diese Erkenntnisse wurden so diskutiert, dass bevorzugt Neuronen stimuliert werden, die sich an der dem Sulcus centralis zugewandten Seite des Gyrus praecentralis befinden, und deren Fortsätze in etwa tangentialer Richtung zur Schädeloberfläche, also in Richtung des induzierten elektrischen Feldes verlaufen. Dabei ist, wie bereits diskutiert, die biphasische Stimulation effektiver als die monophasische, und die Vorzugsrichtungen mono- und biphasischer Strompulsformen sind einander entgegengesetzt. Vergleicht man die motorischen Schwellen von *monophasischen* Strompulsformen, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied der optimalen Stromrichtung zur Gegenrichtung. Für *biphasische* Strompulsformen jedoch ist entweder kein signifikanter Unterschied nachweisbar (Niehaus et al. 2000), oder das Signifikanzniveau ist deutlich schlechter (Kammer et al. 2001). Insgesamt kann dennoch ein Zusammenhang mit dem anatomischen Verlauf der stimulierten Hirnwindung angenommen werden, der der Anisotropie im motorischen Kortex zugrunde liegt.

Am *visuellen* Kortex wurde der Effekt einer Stromrichtungspräferenz bei monophasischer Magnetstimulation bereits in einer der ersten systematischen Arbeiten über die TMS des visuellen Kortex beschrieben (Meyer et al. 1991). Die Autoren verwendeten eine Rundspule, stimulierten mit monophasischen Strompulsformen in horizontalen Stimulationsrichtungen und induzierten stärkere Phosphene mit latero-medial verlaufenden Strömen als in der Gegenrichtung. Auch für Skotome wurde diese Stromrichtungspräferenz beschrieben (Amassian et al. 1994). In anderen Studien wurden ohne Berücksichtigung dieser Erkenntnisse für das Studiendesign verschiedenste Stimulationsrichtungen eingesetzt, jedoch nicht miteinander verglichen. Obwohl einige Autoren vertikale Stromrichtungen für die Induktion von Phosphenen verwendeten (Boroojerdi et al. 2000; Stewart et al. 2001; Antal et al. 2002; Oliveri & Calvo 2003), wurde stets nur in einer Stromrichtung stimuliert. Ein systematischer Vergleich der vertikalen Stromrichtungen, oder ein Vergleich aller horizontal und vertikal induzierten Phosphenschwellen lag bislang nicht

vor. Eine Pilotstudie an drei Versuchspersonen unter Verwendung von Einzelimpulsen mit monophasischen Strompulsformen in horizontalen und vertikalen Stromrichtungen kam zu dem Schluss, dass die monophasische latero-mediale Stimulation des visuellen Kortex die niedrigsten Phosphenschwellen erzeugt (Kammer et al. 2001). Dabei traten für medio-laterale Stromrichtungen die höchsten Schwellen auf. Die Schwellen in den vertikalen Stromrichtungen lagen zwischen den horizontalen. Biphasische Strompulsformen wurden nicht getestet. Insgesamt konnte für monophasische Strompulsformen mehrfach die latero-mediale Stromrichtung als jene mit den niedrigsten Schwellen bestimmt werden, was auch in *Experiment 1* der vorliegenden Arbeit gelang. Wenn man, analog zu den Experimenten am motorischen Kortex einen Zusammenhang mit der lokalen Anatomie der stimulierten Hirnwindungen annimmt, ist diese Vorzugsrichtung nicht leicht zu verstehen, wenn man bedenkt dass der visuelle Kortex wesentlich stärker gewunden ist als der motorische (Stensaas et al. 1974; Amunts et al. 2000). Da durch die TMS neuronale Strukturen, am ehesten Axone, longitudinal stimuliert werden, müssten diese eine präferenziell horizontale Verlaufsform einnehmen. Doch diese Strukturen im visuellen Kortex aufzufinden ist nicht einfach wenn man bedenkt, dass im Vergleich zum motorischen Kortex eine deutlichere *interindividuelle* Variabilität des Gyrusverlaufes vorliegt. Die einzige sicher senkrechte Struktur ist der Interhemisphärenspalt, an dem häufig vertikal orientierte Hirnwindungen liegen, und wo sich am Okzipitalpol der primäre visuelle Kortex befindet (siehe Abb. 17 und 18). Doch eine Stimulation dieser mittelliniennahen Areale führt zur Auslösung bilateraler Phosphene, die nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind (Kammer et al. 2003).

Die fehlende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus *Experiment 1* aus den Daten von *Experiment 2* könnte daher durch die ausgeprägte *interindividuelle* anatomische Variabilität erklärt werden. Aus eben diesem Grund wurde in *Experiment 2* der vorliegenden Arbeit die Abhängigkeit der Phosphenschwellen von einer Stimulationsrichtung relativ zum Verlauf der stimulierten Hirnwindung untersucht. Tatsächlich konnte für 10 von 12 Versuchspersonen diese Abhängigkeit nachgewiesen werden. Es werden also mit der TMS Strukturen

erreicht, die senkrecht zum individuellen Verlauf der stimulierten Hirnwindung verlaufen. Dass die Abhängigkeit vom Verlauf des Gyrius nicht für alle 12 Versuchspersonen zutraf, könnte ebenfalls der starken individuellen Variabilität des visuellen Kortex angelastet werden, wenn man die Anatomie der beiden Versuchspersonen genauer betrachtet. Bedingung des Experimentes sollte sein, einen möglichst langstreckig gerade verlaufenden Gyrius zu stimulieren.

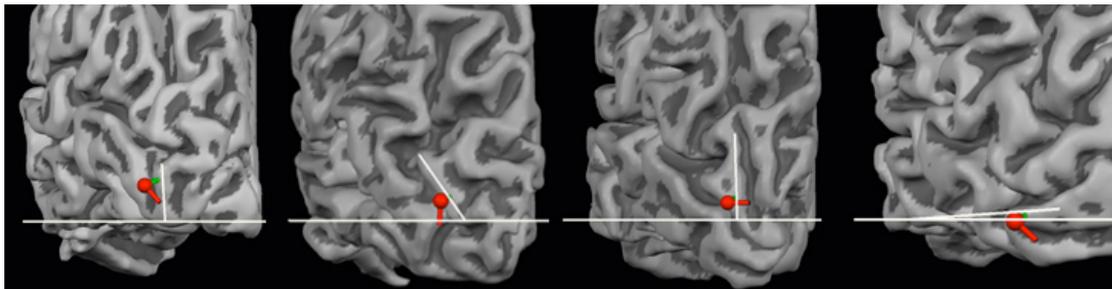


Abbildung 16: Die (inter-) individuelle kortikale Variabilität am Okzipitalpol und die Bestimmung des Winkels des Gyriusverlaufes (weiße Linien, Winkel zur Horizontalen). Die grüne Linie markiert den Stimulationsort, die rote Linie die kortikal induzierte Stromrichtung.

Doch der visuelle Kortex ist auch individuell gewunden und weist meist eine nur mäßig geeignete Anatomie auf. Der Verlauf der Hirnwindung wurde visuell beurteilt und manuell in die erhaltenen anatomischen Bilder vor Auswertung eingezeichnet (siehe Abbildung 15). Hier möglicherweise eine wichtige Fehlerquelle zu suchen. Dies gilt umso mehr, als das Signifikanzniveau der Ergebnisse von Schwellenmessungen am visuellen Kortex im Vergleich zum motorischen Kortex generell sehr niedrig ist. Die verschiedenen Stromrichtungen unterscheiden sich in ihren Phosphenschwellen im Vergleich zum motorischen Kortex nur schwach, weshalb sich methodische Ungenauigkeiten stärker ausprägen. Abzulesen ist das niedrige Signifikanzniveau an den in Experiment 2 erhaltenen Polardiagrammen. Die Darstellung der Schwellenwerte erfolgte als Entfernung vom Mittelpunkt eines Kreises, sodass die größere Schwelle in einer Richtung zu einer Ausbeulung des Kreises führen würde. Die Berechnung erfolgte als Oval, sodass sich eine lange Achse und eine kurze Achse berechnen ließ. Die kürzere Achse repräsentiert die Stromrichtung, die die geringeren Schwellenwerte ergeben hatte, und die bei 10 von 12 Versuchspersonen senkrecht zum Gyriusverlauf lag. Der Unterschied der Achsen wurde als Quotient mitberechnet, und stellt

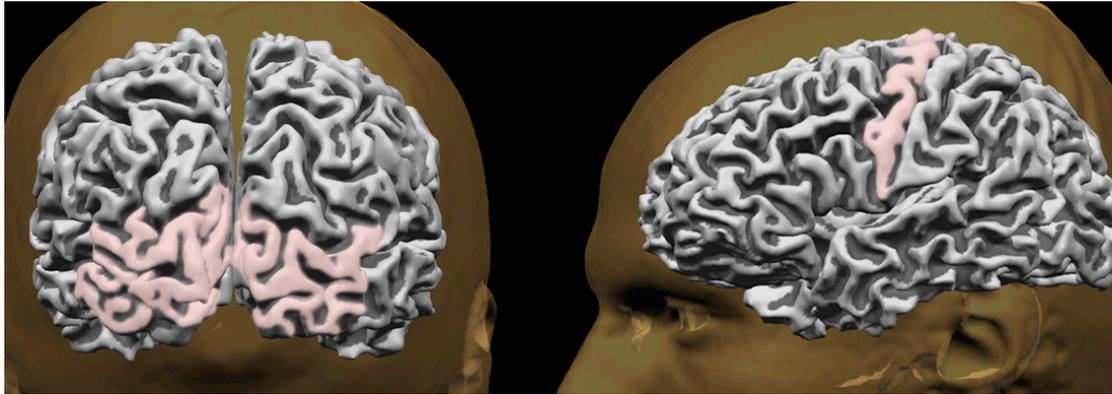


Abbildung 17: Die Variabilität der Hirnwindungen des visuellen (links) und motorischen Kortex, visuelle und primär-motorische Areale sind farblich hervorgehoben.

den Grad der elektromagnetischen Anisotropie dar, und lag zwischen 1,04 und 1,13 (Mittelwert 1,08). Damit war er im Vergleich zu jenen Polardiagrammen aus Arbeiten im motorischen Kortex nur sehr gering (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992).

Für die monophasische Stimulation wurde an der Sehrinde in der Literatur bislang die latero-mediale Stromrichtung als Vorzugsrichtung bestimmt, was in Experiment 1 repliziert werden konnte, nicht jedoch aus den Daten von Experiment 2. Die fehlende Replizierbarkeit könnte auf ein zufälliges Ergebnis in Experiment 1 hindeuten. Die Probandenzahl ist mit 9 Versuchspersonen niedrig. Denkbar wäre es, dass infolge der großen interindividuellen Variabilität des visuellen Kortex zufällig eine Subpopulation zufällig ausgewählt wurde, die einen eher senkrechten Verlauf der stimulierten Hirnwindungen aufwies, was das Ergebnis erklären könnte. In der Literatur scheint jene Tendenz zur latero-medialen Vorzugsrichtung jedoch ebenfalls häufiger vorzuliegen (Meyer et al. 1991; Kammer et al. 2001). Doch auch in diesen Arbeiten wurden nur wenige Probanden untersucht, von Meyer 15, sowie von Kammer et al. 6 Versuchspersonen. Demgegenüber wurde für die biphasische Strompulsform in Experiment 1 kein signifikanter Unterschied der verschiedenen Stromrichtungen gefunden, obwohl sich eine medio-laterale Vorzugsrichtung andeutete. Vergleichende anatomische Studien zur Variabilität des okzipitalen Gyrusverlaufes mit der Suche nach vertikal verlaufenden Windungen wurden jedoch bislang nicht gefunden. Sollten solche Strukturen gefunden werden,

könnte dies Beobachtungen am motorischen Kortex entsprechen, wo die Vorzugsrichtung senkrecht zum Verlauf des Sulcus centralis ausgerichtet ist. Der stimulierte Gyrus praecentralis ist zwar ebenfalls gewunden, jedoch verläuft er überwiegend parallel zum Sulcus centralis.

Kortikale Anisotropie

Anatomische Strukturen, die senkrecht zu den stimulierten Hirnwindungen verlaufen, sind das mutmaßliche Ziel der TMS mit Stimulationsintensitäten am Schwellenniveau. Die Abhängigkeit der Phosphenschwellen von der Stimulationsrichtung und der Strompulsform wurde bereits als kortikale Anisotropie bezeichnet (Kammer et al. 2003), weshalb diese Bezeichnung hier beibehalten werden soll. Die Eigenschaften dieser hier nachgewiesenen elektromechanischen Anisotropie sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

Anisotropie des motorischen Kortex

Die Beurteilung des Effektes transkranieller Magnetstimulation auf den visuellen Kortex, der zur Wahrnehmung von Phosphenen führt, ist für Versuchspersonen eine subjektive. Und obwohl Phosphene wahrgenommen, und sogar von Versuchspersonen aufgezeichnet werden können, ist die Erhebung objektiver Daten zur Beantwortung von Fragen stimulierter Strukturen, zeitlichem Verlauf, oder Rückschlüssen auf die Verarbeitung visueller Information insgesamt schwierig, da das neuronale Korrelat der Phosphenwahrnehmung, wie oben beschrieben, fehlt. Einfacher ist die Untersuchung des motorischen Kortex, da hier direkte Reaktionen des Kortex, der Pyramidenbahn und der muskulären Effektoren gemessen und beurteilt werden können.

Stimuliert man den motorischen Kortex, so kann man durch direkte elektrische Stimulation des freiliegenden Kortex (DES), transkranielle elektrische Stimulation (TES) oder transkranielle magnetische Stimulation (TMS) Aktionspotenziale erzeugen, die exzitatorisch über die Pyramidenbahn verlaufend Effektoren erregen, welche wiederum zu einer muskulären Antwort

in Form einer Zuckung führen. Die Reizübertragung über die Pyramidenbahn lässt sich auf dem gesamten Weg mittels implantierter Elektroden direkt über der Pyramidenbahn, oder am Muskel mittels Elektromyographie (EMG) vermessen. Die Untersuchung dieser Art mit TMS wird in der neurologischen Diagnostik als MEP (motorisch oder magnetisch evoziertes Potenzial) bezeichnet und in der klinischen Routinediagnostik angewandt. Abgeleitet werden hier nicht einzelne Muskelfasern, sondern ganze Muskelfasergruppen, weshalb die erhaltenen Potenziale als Summenmuskelaktionspotenziale (SMAP) bezeichnet werden. Die Erkenntnisse, die man im neurologischen Alltag aus der MEP gewinnen will, sind vor allem zentrale Leitungszeiten und Amplituden zur Beurteilung der Integrität der Pyramidenbahn. In der Forschung gibt es weitere Fragestellungen, die mit Hilfe der MEP beantwortet werden können. Unter anderen ist die Frage nach den genauen Eigenschaften der Leitungsübertragung der Pyramidenbahn aufgekommen.

Eine erste Arbeit zur Beantwortung dieser Frage, durchgeführt an Katzen- und Affen-Hirn- und Rückenmarkspräparationen konnte interessante Leitungseigenschaften aufdecken (Patton & Amassian 1954). Die DES mit einzelnen Impulsen über dem primären motorischen Kortex führt nicht zu einer einzelnen, sondern zu einer Reihe von Potenzialen, die die Pyramidenbahn hinab laufen. Auffällig ist dabei, dass ein sehr frühes Potenzial auftritt, das aufgrund der kurzen Latenz als direkte Stimulation der Pyramidenbahn gewertet wurde, und daher als direkte oder D-Welle bezeichnet wird. Der D-Welle folgen einige (meist 1 bis 4) periodische Potenziale in einer Frequenz um 600-700 Hz, die als indirekte Stimulation der Pyramidenbahn durch kortikale Interneuronen interpretiert, und als indirekte oder I-Wellen bezeichnet werden. I-Wellen kann man durch Sedativa medikamentös unterdrücken, nicht jedoch D-Wellen, was die Annahme der transsynaptischen Entstehung der I-Wellen hervorbrachte (Patton & Amassian 1954).

Eine weitere Arbeit verglich muskuläre Ableitungen (EMG) nach Einzelimpulsen durch TES und TMS in verschiedenen kortikalen Stimulationsrichtungen (Day et al. 1989). Die Autoren etablierten ein Post-Stimulus-Zeit-Histogramm (PSTH) durch Zählen von EMG-Antworten des

ersten M. interosseus dorsalis der rechten Hand in Abhängigkeit der motorischen Latenz nach transkranieller Stimulation des linken Motorkortex. Die elektrische Stimulation wurde anodal und kathodal (entsprechend latero-medialer und medio-lateraler Richtung) vorgenommen (Vertex und 7 cm lateral davon). Die magnetische Stimulation erfolgte mit einer 9 cm durchmessenden Rundspule über dem Scheitel (Vertex), wobei Stromrichtungen in der Spule im Uhrzeigersinn oder umgekehrt, mit induzierten kortikalen Strömen in antero-posteriorer oder postero-anteriorer Richtung, verwendet wurden. Die Autoren beobachteten regelmäßig, dass die anodale TES (latero-mediale Stromrichtung) einzelne EMG-Antworten mit sehr kurzen Latenzen von 25 ms erbrachte, welche mit denen der D-Wellen nach DES übereinstimmen. Daher nehmen die Autoren an, dass die anodale TES direkt zur Exzitation der Pyramidenzellen führt. Durch kathodale TES, sowie durch TMS in beiden Richtungen wird hingegen ein komplexes EMG-Muster mit mehreren motorischen Impulsen herbeigeführt, die infolge der längeren Latenz und der Regelmäßigkeit des Auftretens als I-Wellen interpretiert, und als indirekte pyramidale Exzitation durch Stimulation verschiedener kortikaler Interneuronen erklärt werden. Diese I-Wellen werden durchnummeriert, und zeitlich der D-Welle folgend in periodischen Zeitintervallen nach 1-2 ms (I1), 2,5-3,5 ms (I2) und 4-5,5 ms (I3) beobachtet, was etwa einer Frequenz um 700 Hz entspricht. Interessanterweise konnte durch TMS nur dann eine D-Welle ausgelöst werden, wenn maximale Stimulationsintensitäten verwendet wurden, und die kortikal induzierte Stromrichtung in postero-anteriorer Richtung verlief. Diese Stimulationsrichtung erzielte sowohl in niedrigeren, als auch maximalen Intensitäten eine I2-, und eine I3-Welle. Die TMS in antero-posteriorer Richtung führte hingegen *nie* zu einer D-Welle, sondern zu einer I1-, und einer I3-Welle, und zeigte darüber hinaus *niedrigere* motorische Schwellen als in umgekehrter Richtung. Zur Auslösung einer muskulären Antwort war dabei eine D-Welle nicht erforderlich, die Intensität der motorischen Antwort hängt ohne D-Welle von der Anzahl der I-Wellen ab (Nakamura et al. 1996).

Eine weitere Forschungsgruppe untersuchte pyramidale Entladungsmuster nach TES und TMS mittels spinaler Ableitungen nach Elektroden-

Implantationen bei Patienten nach orthopädischen Wirbelsäulenoperationen (Di Lazzaro et al. 2003). Die Untersuchungen mit TMS wurden mit Doppelspulen durchgeführt, was eine fokale Stimulationen des motorischen Kortex in postero-anteriorer, antero-posteriorer und latero-medialer (medio-lateral nicht untersucht) Stromrichtung erlaubte. Die Autoren berichten, dass durch postero-anteriore und latero-mediale kortikal induzierte Ströme eine D-Welle mit maximaler Stimulusintensität induziert werden kann, wobei jeweils eine I1-Welle nachfolgte. In antero-posteriorer Richtung kam es zwar auch zu charakteristischen Erregungsmustern, die jedoch insgesamt eine etwas längere Latenz besaßen als in den anderen Stimulationsmodi, und von den Autoren dennoch als D-, I1- und I3-Welle bezeichnet wurden. Die Autoren beobachteten eine zunehmende Komplexität der Erregungsmuster in Form zusätzlicher I-Wellen von postero-anteriorer über latero-medialer zu antero-posteriorer Richtung.

I-Wellen können mit TMS offenbar leicht ausgelöst werden, wobei die Wahrscheinlichkeit mehrerer I-Wellen mit der TMS-Intensität ansteigt (Nakamura et al. 1996). Welche I-Wellen sich in welcher Reihenfolge entladen, wird von verschiedenen Autoren widersprüchlich berichtet und scheint keiner klaren Systematik unterworfen. Beispielsweise konnten manche Autoren I2- und I3-Wellen mit postero-anterioren Strömen, sowie I1- und I3-Wellen mit antero-posterioren auslösen (Day et al. 1989), andere durch postero-anteriore und latero-mediale Ströme I1-Wellen ohne I3-Wellen (Di Lazzaro et al. 2003). Darüber hinaus konnten I1-Wellen oder I3-Wellen auch isoliert ausgelöst werden (Day et al. 1989; Sakai et al. 1997; Ziemann & Rothwell 2000). Dennoch wurden verschiedene Modelle aufgestellt, die einen Stimulationsmechanismus erklären könnten (Ziemann & Rothwell 2000). Diese Modelle beschreiben Ketten kortikaler Interneuronen mit und ohne gegenseitige Abhängigkeit mit exzitatorischen und/oder inhibitorischen Eigenschaften, die je nach kumulativer transsynaptischer Übertragungszeit auf das Pyramidenbahnneuron eine frühere oder spätere I-Welle auslösen. Da durch Stimulation in verschiedenen kortikalen Richtungen unterschiedliche I-Wellen ausgelöst werden, wird die Annahme gestützt, dass hier verschiedene

solcher Interneuronenketten stimuliert werden. Da I-Wellen auch über kortikokortikale exzitatorische Afferenzen durch DES prämotorischer, supplementärmotorischer und somatosensorischer Areale, die die Hauptafferenzen des motorischen Kortex darstellen (DeFelipe et al. 1986), die Pyramidenbahn transsynaptisch erzeugt werden können (Patton & Amassian 1960), ergibt sich die These, dass die lokalen axonalen Endstrecken (und nicht zellkörpernahe Axonanteile) dieser Afferenzen die I-Wellen generieren (Ziemann & Rothwell 2000). Teil der durch diese Afferenzen erregten Neuronenketten könnten inhibitorische GABAerge Interneuronen, so genannte „fast spiking cells“ sein, die mit einer ähnlichen Entladungsfrequenz feuern können, wie I-Wellen hintereinander auftreten, namentlich ca. 600-700 Hz (McCormick et al. 1985; Ziemann & Rothwell 2000). Wenn lokale Netzwerke durch künstliche Ströme stimuliert werden, kommt es nach einer kurzen Exzitation aller Zellen tatsächlich zu einer nachfolgenden kurzen aber ausgeprägten Inhibition (McCormick et al. 1985). Für die These einer Teilhabe der GABAergen Zellen an der Initiierung von I-Wellen spricht auch die Erkenntnis, dass I-Wellen durch medikamentöses Ansprechen der schnellen GABA_A-Rezeptoren (durch Lorazepam) unterdrückt werden können, wohingegen Agonisten von langsamen GABA_B-Rezeptoren, oder Blockade von spannungsabhängigen Ionenkanälen oder NMDA-Rezeptoren keine ähnliche Wirkung zeigt (Ziemann et al. 1998; Di Lazzaro et al. 2000). Diese inhibitorischen Zellen könnten dabei die Rolle einer Verkürzung der Erregung der lokalen Netzwerke, und in der Folge der I-Wellen-Aktionspotenziale liegen, sodass nicht ein langdauerndes Entladungsmuster entsteht, sondern mehrere einzelne I-Wellen. Denkbar ist auch eine Enthemmung ebenfalls stimulierter exzitatorischer Interneuronen.

Doch da das zellphysiologische Korrelat der I-Wellen weiterhin unbekannt ist, bleiben die aufgestellten Modelle vorerst hypothetisch. Grenzen sind der Forschung vor allem durch die stark störende Wirkung der TMS auf elektrische Messinstrumente und die Beschränkung der Anzahl gleichzeitig verwendbarer Messsonden gesetzt. Daher wurde ein komplexes computer-gestütztes Modell des motorischen Kortex als neuronales Netzwerk aufgestellt, das über 33000

Neuronen mit über 5 Millionen Synapsen enthielt, wobei sich die Autoren eng an der bekannten Physiologie, Histologie und Zytologie des motorischen Kortex orientierten (Esser et al. 2005). Sie modellierten 3 kortikale Schichten (Schicht 2/3, Schicht 5 und Schicht 6), die den überwiegenden Teil der Zellen im motorischen Kortex enthielten, in kortextypischer Kolumnen-Organisation. Sie implementierten exzitatorische und inhibitorische Zellen mit AMPA, NMDA, GABA_A und GABA_B-Synapsentypen, zusätzlichen thalamischen, prämotorischen und somatosensorischen Afferenzen, einschließlich derer spezifischer zellphysiologischer Verhaltensweisen, soweit diese bekannt waren. Es gelang den Autoren mit diesem Modell, die Reaktion auf einen TMS-Impuls zu simulieren, und konnten mit postero-anteriorer Stromrichtung I-Wellen mit realistischem Verhalten einschließlich typischer Latenzen auslösen. Die Autoren konnten auch nach simulierter Aktivierung somatosensorischer Afferenzen I-Wellen induzieren, was jene Experimente in vivo unterstützt, denen gleiches gelang (Patton & Amassian 1960). Aus dem Verhalten des neuronalen Netzwerkes war abzulesen, dass nach dem TMS-Impuls alle Zellen des durch den Impuls erreichten Anteiles reagierten. Dabei kam es zu sofortiger Aktivität der exzitatorischen Neuronen in Schicht 2, 3 und 5, wohingegen Zellen in Schicht 6, sowie afferente Neuronen des Thalamus verzögert reagierten, woraus die Autoren schlossen, dass Schicht 6 und thalamische Neuronen indirekt durch die Reaktion der oberen Schichten erregt werden. Schließlich kommt es zu multiplen synchronen Entladungen von Neuronen in Schicht 5, die die Zellkörper der Pyramidenbahnneuronen enthält, den beobachteten I-Wellen. Inhibitorische Neuronen, insbesondere in den Schichten 2 und 3, weisen in diesem Modell niedrigere Erregungsschwellen auf als exzitatorische Zellen. Auch die Stimulation mit verschiedenen Stromrichtungen wurde modelliert. Die These, dass die antero-posteriore Stromrichtung schwellennah eine I3-Welle induziert, und postero-anteriore Richtung zu einer I1-Welle führt, wurde im Modell ebenfalls erklärt. Die *antero-posteriore* Stimulationsrichtung führe zur Erregung somatosensorischer Axone, die in den motorischen Kortex einbiegen und in der Biegung eine besonders niedrige TMS-Erregungsschwelle aufweisen. Sie enden an Interneuronen in

den Schichten 2 und 3, die schließlich Pyramidenbahnneuronen indirekt erregen und eine I3-Welle erzeugen. Stärkere TMS-Intensitäten führen zu zusätzlicher diffuser Depolarisierung von Axon-Endigungen an Synapsen, und generieren darüber zusätzlich zur I3-Welle eine I1-Welle. Die *postero-anteriore* Stimulation führe hingegen zur Depolarisation prämotorischer Axone, die direkt auf Pyramidenbahnneuronen projizieren und zu einer I1-Welle führen. Horizontale Stromrichtungen latero-medial und medio-lateral wurden nicht modelliert. Das Modell zeichnet auf diese Weise die Reaktion des motorischen Kortex auf TMS wirklichkeitsnah nach, wenngleich es ein Modell bleibt, das sich vom realen Kortex durch Vereinfachungen unterscheidet, und den motorischen Kortex nicht exakt nachbilden kann.

Festzuhalten ist dennoch, dass alle Arbeiten mit TMS in Schwellenintensitäten keine D-Wellen auslösen konnten, obwohl auch ohne D-Wellen eine motorische Antwort induziert werden kann, die dann durch I-Wellen generiert wird. Das Erregungsmuster der I-Wellen hängt wiederum neben der Stromrichtung auch von der Strompulsform ab, wobei *beide* Phasen der biphasischen Stimulation zur Exzitation führen (Di Lazzaro et al. 2001). Die TMS des motorischen Kortex führt, insbesondere in Schwellenintensitäten, zu einem komplexen Erregungsmuster indirekter pyramidalen Stimulation über kortikale Interneuronen und/oder intrinsische Aktivierung. Die Abhängigkeit des Erregungsmusters und der Erregungsschwellen von der induzierten Stromrichtung und Strompulsform wird hier als elektromagnetische Anisotropie des motorischen Kortex bezeichnet. Die Ausrichtungen von Zellfortsätzen wie Axonbündeln und Dendritenbäumen verschiedener Zellen mit exzitatorischen und inhibitorischen Eigenschaften scheinen dafür verantwortlich zu sein. Vor allem sind infolge der Hirnfaltung in Windungen und Furchungen diese Zellfortsätze entlang der Hirnoberfläche unterschiedlich räumlich ausgerichtet und für eine Stimulation unterschiedlich erreichbar. Zellen an der äußeren Konvexität der Windungen sind dabei für TMS mit schwelennahen Stimulationsintensitäten am leichtesten erreichbar. Infolge der homogenen Struktur des Neokortex sind die Zellfortsätze der verschiedenen Zellen vorrangig in bestimmten Schichten in bevorzugten Ausrichtungen angelegt.

Dies betrifft einerseits afferente Axone, andererseits die in großer Anzahl vorkommenden, horizontal verlaufenden Dendritenbäume der Interneuronen (Ziemann & Rothwell 2000), die durch dornentragende exzitatorische und dornenlose inhibitorische Sternzellen gebildet werden, sowie einen großer Teil derer Axone. Doch auch auf vertikal verlaufende neuronale Strukturen, die durch verschiedene Schichten verlaufen, trifft diese Eigenschaft zu, sofern diese zur Schädelkonvexität tangential ausgerichtet an der Seite einer Hirnwindung, der so genannten Bank, liegen. Aufgrund von Latenzunterschieden in der Auslösung von D- und I-Wellen kann geschlussfolgert werden, dass I1-Wellen durch monosynaptische Übertragung auf die Pyramidenbahn, also durch Stimulation von Interneuronen und nicht von Pyramidenzellen generiert werden (Day et al. 1989; Sakai et al. 1997; Ziemann & Rothwell 2000). Der Grund ist, dass I1-Wellen mit einer Latenz von 1-2 ms nach D-Wellen auftreten, was *einer* transsynaptischen Verzögerung entspricht. Für I2- und I3-Wellen ist eine solche Voraussage nicht möglich, da an jenen Interneuronen, die direkt auf die Pyramidenbahn projizieren, verschiedene Zelltypen enden, was Pyramidenzellen und Interneuronen gleichermaßen einschließt.

Die niedrigsten TMS-Intensitäten mit monophasischen Strompulsformen, mit denen ein SMAP ausgelöst werden kann, sind in *antero-posteriorer* Richtung, etwa senkrecht zum Verlauf des Gyrus praecentralis, der den primären motorischen Kortex enthält. Dies gilt sowohl für überschwellige Stimulation, als auch für Schwellenmessungen (Brasil-Neto et al. 1992; Mills et al. 1992; Balslev et al. 2007). Für diese Richtung ist bekannt, dass I1-Wellen ausgelöst werden. Ziel der TMS sind dabei am ehesten somatosensorische Afferenzen, die an Interneuronen der Schichten 2 und 3 enden, die wiederum auf die Pyramidenbahn projizieren (Esser et al. 2005). In der entgegengesetzten *postero-anterioren* Stromrichtung hingegen werden verschiedene Entladungsmuster aus I1, I2 und I3-Wellen ausgelöst, sowie in hohen Stimulationsintensitäten auch D-Wellen. Ziel der TMS sind dabei nach Modellberechnung prämotorische Nervenzellen, die schwelennah eine I1-Welle auslösen und direkt auf die Pyramidenbahn projizieren. Sie besitzen für

die postero-anteriore Richtung eine höhere Schwelle als die somatosensorischen Axone nach Stimulation in der antero-posterioren Gegenrichtung. Daher ist zu vermuten, dass für monophasische und biphasische Strompulsformen unterschiedliche Netzwerke von Neuronen stimuliert werden, was die unterschiedlichen Entladungsmuster gut erklären kann. Zudem ist anzunehmen, dass wie bereits diskutiert, die niedrigere Schwelle bei biphasischer Stimulation neben der Rekrutierung auch durch die Wirksamkeit beider Phasen mit Stimulation beider Netzwerke erklärt werden kann. Die Untersuchungen befassten sich überwiegend mit den Stromrichtungen in antero-posteriorer und postero-anteriorer Stromrichtungen, da diese nach monophasischer bzw. biphasischer Stimulation die niedrigsten Schwellen aufweisen. Die latero-medialen bzw. medio-lateralen Stromrichtungen sind nicht gut untersucht. Sie benötigen eine höhere Stimulationsintensität und führen dann, zumindest im latero-medialen monophasischen Stimulationsmodus zur Auslösung einer D-Welle, also einer direkten Wirkung auf die Pyramidenbahn.

Histologische Studien am menschlichen motorischen Kortex, die die axonale Verlaufsrichtung der Neuronen in Abhängigkeit vom Verlauf der Hirnwindung auflösen, sind rar. Eine Studie konnte mit Golgi-Färbung nachweisen, dass Axone vor allem in longitudinaler Achse der Hirnwindung verlaufen, und nicht senkrecht dazu (Meyer 1987). Daraus wäre zu erwarten, dass die niedrigste Schwelle für die TMS in longitudinaler Richtung verläuft, was nicht zutrifft. Ebenfalls nicht erklärbar ist, weshalb es senkrecht zur Hirnwindung nur eine Vorzugsrichtung gibt, und sich beide Richtungen in den monophasischen Stimulationsmodi unterscheiden. Der histologische Aufbau einer Hirnwindung sollte zumindest für die stimulierten Strukturen asymmetrisch aufgebaut sein, sich beispielsweise nur auf einer Seite der Hirnwindung befinden. Ein Hinweis für eine solche Asymmetrie liegt bislang nicht vor.

Anisotropie des visuellen Kortex

Da der primäre visuelle Kortex (V1) zum überwiegenden Teil im Interhemisphärenspalt liegt (Felleman & Van Essen 1991), und das periphere

Gesichtsfeld auf den interhemisphärischen striären Kortex projiziert (Holmes 1918), ist der primäre visuelle Kortex V1 für die TMS nicht zugänglich, wenn Phosphene, wie in der vorliegenden Arbeit, einseitig im kontralateralen Gesichtsfeld induziert werden sollen. Diese Überlegung wurde in zwei Arbeiten zur TMS über dem Okziput experimentell nachvollzogen, wobei die Stimulationsorte mittels stereotaktischer Neuronavigation stabil gehalten und neuroanatomisch zugeordnet werden konnten (Kammer et al. 2000, 2001). Für jede der Versuchspersonen der Studien wurden in einer zweiten Arbeit mittels funktioneller MRT die Grenzen der Visuellen Areale V1, V2, V3 und V3A markiert. Es zeigte sich, dass man dann einseitige kontralaterale Phosphene erhält, wenn man über den Arealen V2, V3 und V3A stimuliert, wohingegen die Stimulation von V1 zu bilateralen Phosphenwahrnehmungen führt. Die Suche nach dem Ort der *direkten* Wirkung der TMS konzentriert sich daher auf die großflächigen peristriären Areale V2, V3 und V3A der okzipitalen Hirnkonvexität (Meyer et al. 1991; Amassian et al. 1998; Kammer et al. 2003).

Aus den bekannten Reaktionen dieser visuellen Areale könnten sich Aussagen über Feinstrukturen und Physiologie der betroffenen Netzwerke ableiten lassen, ähnlich den im letzten Kapitel diskutierten differenzierten Aussagen zum motorischen Kortex. Ähnlichkeiten der Reaktionen beider kortikaler Regionen auf TMS sind nicht von der Hand zu weisen. Beide reagieren stärker auf die biphasische Strompulsform, sind monophasisch in einer konkreten Stromrichtung am effektivsten stimulierbar, reagieren stärker auf Ströme senkrecht zu den stimulierten Hirnwindungen, besitzen für monophasische und biphasische Stromrichtungen entgegengesetzte optimale Stimulationsrichtungen, zeigen diese Stromrichtungspräferenz für exzitatorische ebenso wie für inhibitorische Effekte, und beide zeigen für die biphasische Stimulation eine größere Effektivität der zweiten Phase auf. Schließlich ist zu bemerken, dass sich nach visueller oder motorischer TMS die monophasisch getesteten Stromrichtungen mit größerer Signifikanz unterscheiden als die biphasischen, bei denen das Signifikanzniveau für verschiedene Arbeiten sehr knapp erreicht oder gar unterschritten wird.

Wenn man die Erkenntnisse der Anisotropie des motorischen Kortex direkt auf den visuellen Kortex übertragen könnte, dann wären mehrere Voraussagen über die stimulierten Feinstrukturen der Sehrinde ableitbar. Prinzipiell würden alle Zellen und Zellstrukturen durch die TMS erfasst, und Neuronen könnten bei ausreichender Stimulationsintensität ein Aktionspotenzial generieren (Esser et al. 2005). In schwelennahen Intensitäten wären es jedoch entweder Strukturen der äußeren Konvexität oder der seitlichen Anteile von Hirnwindungen, die durch das exponential mit der Entfernung von der Spule über der Schädeloberfläche abfallende elektrische Feld noch durch die TMS erreicht würden. Aktionspotenziale würden hier am leichtesten ausgelöst, wenn myelinisierte Axone in orthodromer Richtung entweder zellkörpernah am Axonhügel oder zellkörperfern an den synaptischen Nervenendigungen stimuliert würden (Maccabee et al. 1993; Rattay 1998; Niehaus et al. 2000; Ziemann & Rothwell 2000). Die Axone sollten myelinisiert sein, wobei jedoch dem Axondurchmesser keine Bedeutung zugeschrieben werden könnte (Hsu & Durand 2000). Den größten Anteil der myelinisierten Axone könnten dabei intrinsische Verbindungen mit lokalen Interneuronen in Form von (inhibitorischen dornenlosen und exzitatorischen dornentragenden) Sternzellen und Pyramidenzellen stellen, sowie die Feedforward-Afferenzen aus V1 (Budd 1998). Vor allem Axone von Interneuronen, die monosynaptisch an efferenten Pyramidenzellen enden, wären Ziel der TMS in Schwellennähe senkrecht zum Verlauf der Hirnwindung. Afferente Axone enden im poststriären Kortex an weitverstreuten Dendritenbäumen, wo sie eine große Anzahl von synaptischen Nervenendigungen bilden, die hier ebenfalls für die TMS leicht erregbar wären (Ziemann & Rothwell 2000). Die Stimulierbarkeit der Dendriten selbst ist für die TMS nicht ausreichend untersucht, weshalb man eine axonale Stimulation der Nervenzellen annimmt. Die zellkörpernahe axonale Stimulation an den Axonhügeln von Interneuronen wäre daher der wahrscheinlichste Angriffspunkt für die TMS, wobei hier eher inhibitorische Neuronen in den Schichten 2 und 3, aber auch exzitatorische Neuronen in den Schichten 2, 3 und 5 erregt würden (Esser et al. 2005).

Doch die Untersuchungen, die zu diesen Ergebnissen führten wurden am motorischen Kortex erhoben und sind nicht automatisch und direkt auf den poststriären visuellen Kortex übertragbar. Der histologische Aufbau (im 6-Schichten-Modell des Neokortex) der sensorischen Areale unterscheidet sich deutlich vom motorischen Kortex. Während innerhalb der sensorischen Areale, auch dem visuellen Kortex, Schicht 4 sehr stark ausgeprägt ist, ist Schicht 5 kaum vorhanden. Im motorischen Kortex hingegen verhält es sich eben umgekehrt. Die Ursache ist einfach, denn in Schicht 4 enden die afferenten Axone in den sensorischen Arealen, die vor allem thalamischen Ursprungs sind, während in Schicht 5 Pyramidenzellen entspringen, die zu extrakortikalen Arealen ziehen und im motorischen Kortex die Pyramidenbahn bilden. Anders ausgedrückt befasst sich der visuelle Kortex mehr mit afferenten Informationen, der motorische Kortex überwiegend mit Efferenzen. Der Unterschied kann kaum überbewertet werden, gibt doch Schicht 4 durch die mit bloßem Auge erfassbare Streifung dem primären visuellen Kortex seinen Namen „striärer“ (gestreifter) Kortex, wohingegen das Fehlen dieser Schicht dem motorischen Kortex die Bezeichnung des „agranulären“ Kortex eingebracht hat. Demgegenüber sind die Pyramidenzellen (die größten im menschlichen Kortex bekannten Pyramidenzellen, die Betz'schen Riesenzellen kommen hier vor) in den Schichten 5 und 6 des motorischen Kortex so zahlreich wie in keiner anderen kortikalen Region, wohingegen im visuellen Kortex Schicht 5 kaum vorhanden ist. Der histologische Unterschied spiegelt hier eine funktionelle Spezialisierung wider, die sich auf die zelluläre Zusammensetzung, und so auf die Stimulierbarkeit mit TMS in wesentlichem Maße auswirkt. Auch auf die Zahl und Richtung der Faserverbindungen und Neuronen- oder Synapsendichte wirken sich diese Eigenheiten aus. Aus histologischen Studien ist bekannt, dass sich zwar die Anzahl der Synapsen im visuellen Kortex nicht wesentlich von jener im motorischen Kortex unterscheidet, was im visuellen Kortex infolge der höheren Zelldichte zu einer geringeren Anzahl von Synapsen pro Neuron führt (Cragg 1967). Aus den aufgeführten Gründen können Erkenntnisse des Netzwerkaufbaues des motorischen Kortex, die sich aus Untersuchungen mit TMS ergeben, und die Rückschlüsse auf die Netzwerkstruktur und die

elektromagnetische Anisotropie des motorischen Kortex erlauben, *nicht* auf den visuellen Kortex übertragen werden.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den Ergebnissen des motorischen und des visuellen Kortex besteht in dem unterschiedlichen Grad der Anisotropie, der den Unterschied zwischen höchster und niedrigster Schwelle beschreibt und für den motorischen Kortex deutlich stärker ausgeprägt ist. Dies könnte einerseits der stärkeren Variabilität des Verlaufes der Hirnwindungen zuzuschreiben sein, andererseits an der unterschiedlichen Histologie mit einer höheren Dichte an Interneuronen und möglicherweise einer höheren Variabilität an Verlaufsrichtungen derer Zellfortsätze. Von verschiedenen Autoren wurden weitere Erklärungsmodelle herangezogen. Wenige schreiben die TMS-Wirkung der Stimulation des okzipitalen Anteils der Sehstrahlung beim Eintritt in den striären Kortex, also am Übergang von der weißen zur grauen Substanz, zu (Marg & Rudiak 1994). Für diese These spricht die Beobachtung, dass die Axone der Sehstrahlung überwiegend exzitatorischen Neuronen mit hoher Synapsendichte angehören, die eine suffiziente Erregung des natürlichen Pfades der visuellen Verarbeitung erlauben würden (Garey & Powell 1971; Peters et al. 1994). Doch für das periphere Gesichtsfeld verläuft dieser Teil der Sehstrahlung in der Tiefe der weißen Substanz, und ist auch trotz der von den Autoren berechneten Wirtiefe der TMS von bis zu 1,3 cm für diese nicht zugänglich. Zudem waren, wie bereits diskutiert, nicht V1 sondern die Areale V2, V3 und V3A Ziel der TMS in der vorliegenden Arbeit. Möglicher Angriffspunkt sind daher die Afferenzen dieser Areale beim Eintritt in die graue Substanz. Diese These wird gestützt durch das Fehlen der Erregungsmuster, die nach Stimulation des motorischen Kortex in Form von D- und I-Wellen auslösbar sind. Durch TMS des primären visuellen Kortex narkotisierter Katzen konnte eine lokale Exzitation von bis zu 500 ms mit inhibitorischer Nachwirkung von mehreren Sekunden (!) gezeigt werden, es trat jedoch kein rhythmisches Entladungsmuster auf (Moliadze et al. 2003). Eine Arbeit, die das induzierte elektrische Feld mit Hilfe der Finite-Elemente-Methode berechneten, und dabei heterogenes Gewebe und anisotrope elektrische Eigenschaften modellierten, kam zu dem Schluss, dass afferente Axone beim Eintritt in die graue Substanz

des visuellen Kortex abknicken und dort für die TMS leicht erregbar wären (Miranda et al. 2003). Dieser Knick wäre bei jenen Axone zu finden, die an der Seite des Gyrius, der so genannten Bank, ein- und austreten. Dort würden diese auch eine kleine Strecke senkrecht zum Verlauf der Hirnwindung verlaufen, was einen weiteren Vorteil in der Erregbarkeit darstellen würde. Dennoch erscheint es nicht plausibel, dass am visuellen Kortex mit der deutlich geringeren Dichte an Pyramidenzellen und der größeren Anzahl der Interneurone die Wirkung an den Pyramidenzellen erfolgen soll. Diese Inkonsistenz könnte Ziel zukünftiger Arbeiten werden, die ein genaueres Bild von den lokalen elektrischen Eigenschaften des Kortex zeichnen.

Methodik

Die noch junge Methode der transkraniellen Magnetstimulation befindet sich aktuell im Stadium der Grundlagenforschung, weshalb bislang keine einheitliche Methodik der TMS etabliert werden konnte. Nicht zuletzt aus diesem Grund unterscheiden sich die Ergebnisse der Arbeiten zum Teil sehr stark (siehe Tabelle 4). Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten ist es sinnvoll, methodische Unterschiede zu vermeiden oder zumindest in die Interpretation von Ergebnissen einzubeziehen. Inhalt dieses Kapitels soll es sein, die unterschiedlichen Methoden der TMS über dem visuellen Kortex aufzuzeigen, den Einfluss dieser Unterschiede auf die vorliegende Arbeit zu diskutieren, und eine geeignete Methode der Stimulation vorzuschlagen.

Für die transkranielle Magnetstimulation benötigt man einen Stimulator, eine Magnetspule und ein Stimulationsobjekt. Jede dieser drei Notwendigkeiten besitzt verschiedene Parameter, die es zu berücksichtigen gilt. Stimulatoren gibt es von verschiedenen Herstellern. Grundsätzlich besteht jeder Stimulator aus einem Kondensator, einem Schalter und einem Ausgang, in den die Magnetspule eingesteckt werden kann. Zusätzlich jedoch gibt es Schalter und Regler, die die Ladungsstärke des Kondensators, die Richtung der Entladung in der Spule, oder die Strompulsform einzustellen vermögen. Alle diese Parameter können bei den verschiedenen Herstellern leicht variieren.

Tabelle 4: Methodische Unterschiede in der Literatur							
SP = verwendete Spule; RS = Rundspule; DS = Doppelspule; SD = Spulendurchmesser; SR = Stimulationsrichtung; Puls = Strompulsform; SP = Einzelpuls; RP = Repetitiver Puls; PP = Paired Puls (Doppel-Puls); b = biphasisch; m = monophasisch; Schw = Phosphenschwelle in %SOI (Stimulator-Output-Intensity); PQnt = Phosphenquantität in Versuchspersonen; „-“ = von den Autoren nicht angegeben.							
Autor	Stimulator	SP	SD	SR	Puls	Schw	PQnt
Meyer et al. 1991	Magstim 200	RS	12	-	SP m	40-60	10/15
Amassian et al. 1994	Cadwell	RS	14	-	-	-	5/5
		DS	10	-	-	-	5/6
Marg & Rudiak 1994	Digitimer D-190	RS	12	-	SP m	-	11/16
		DS	12	-	SP m	-	11/16
	Cadwell Rapid Rate	RS	8	-	RP b	-	11/16
		DS	4	-	RP b	-	0/16
Kastner et al. 1998	Dantec MagPro	RS	12,5	-	SP b	40-60	17/18
Ray et al. 1998	Cadwell	DS	7,5	-	RP b	34,3	20/20
Kammer 1999	Dantec MagPro	DS	10	-	SP b	40-60	10/10
Borojerdj et al. 2000	Cadwell Rapid Rate	DS	7,5	KR	SP, PP	52-63	9/16
Kammer et al. 2001	Dantec MagPro	DS	9,6	LM, ML, KR, RK	SP m	45-75	6/6
	Magstim 200	DS	9,1	LM, ML, KR, RK	SP m	35-60	6/6
Stewart et al. 2001	Magstim 200	DS	9	KR	SP	35-85	15/15
Antal et al. 2002	Dantec MagPro	DS	-	KR, RK	RP b, m	-	11/15
Sparing et al. 2002	Magstim Bistim module	DS	10	ML	PP	30-65	16/20
Gerwig et al. 2003	Dantec MagPro	DS	6	ML	SP b	61,4	30/32
Oliveri & Calvo 2003	Esaote (Florenz, Italien)	DS	7	KR	SP b	ca. 80	20/20
Rauschecker et al. 2004	Magstim SuperRapid	DS	7	-	SP b	38-69	8/8
Kammer et al. 2005	Dantec MagPro	DS	9,6	-	SP b	-	4/4

Die Stärke der Entladung wird meist in Prozent des maximal resultierenden Stromes am Spulenausgang angegeben (%SOI; Percent Stimulus Output Intensity). Doch die Kapazität des Kondensators, und somit der Stromfluss in der Spule, und letztlich das induzierte Magnetfeld, kann für verschiedene Hersteller variieren, weshalb die Stimulatoren nicht zwingend miteinander verglichen werden können. Die zweite Notwendigkeit ist die Magnetspule. Diese besteht aus Windungen von Drähten mit verschiedenen Drahtdurchmessern, Windungsanzahlen, Spulendurchmessern und

Spulenformen. Letztere können Rundspulen sein oder Doppelspulen. Für die Doppelspulen können sich die beiden Spulenhälften aneinanderlegen oder leicht überlagern, sie können in einer Ebene liegen, oder zueinander leicht verkippt sein. Die dritte Notwendigkeit ist das Stimulationsobjekt, also zumeist ein Proband oder Patient. Der Proband kann gesund sein oder krank, jung oder alt, ausgeschlafen oder übernächtigt, aufmerksam oder abgelenkt. Der Proband kann in einem hellen oder dunklen Raum sitzen, mit und ohne Geräuschkulisse. Gerade jene Faktoren, die die Aufmerksamkeit beeinflussen, könnten für die Wahrnehmung der subtilen Phosphene wichtig sein.

Die stimulierten Strukturen, im Fall der vorliegenden Arbeit Hirnwindungen, können unter einer dicken oder dünnen Schädeldecke liegen, sie können durch Medikamente oder Erkrankungen leichter oder schwerer erregbar sein. Die Positionierung der Spule kann geschätzt werden, oder exakt mittels computergestützter stereotaktischer Neuronavigation sichergestellt sein.

Nachfolgend soll ein Vergleich der Methoden verschiedener Arbeiten erfolgen, die sich mit der TMS des visuellen Kortex befassen. Unterschiede der beschriebenen Parameter sollen aufgezeigt werden, und deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeiten diskutiert werden. Dieser Vergleich soll sich auf Untersuchungen beschränken, die sich mit Phosphenschwellen befassen, wohingegen andere Arbeiten, etwa zu Skotomen oder bewegten Phosphenen, *nicht* beleuchtet werden.

Magnetophosphene, oder kurz Phosphene, sind visuelle Wahrnehmungen, die durch TMS ausgelöst werden. Dabei kann die Wahrnehmung der Phosphene verschiedener Arbeiten quantitativ und qualitativ unterschiedlich sein. Nicht alle der nachfolgend diskutierten Untersuchungen konnten in jedem Fall Phosphene auslösen, zudem unterschieden sich die jeweils bestimmten Phosphenschwellen zum Teil sehr stark. Wahrnehmungshäufigkeit und Schwellenwert-Unterschiede gehen damit einher, dass unterschiedliche Magnetstimulatoren, Spulen, Spulendurchmesser, Stimulationsrichtungen, Strompulsformen, Stimulationsorte, Spulenpositionierungen und Schwellenbestimmungen zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 3).

Die Wahrnehmungshäufigkeit von Phosphenen schwankt zwischen 0% und 100%. Im Gegensatz zu vielen Studien nahmen alle Versuchspersonen der vorliegenden Studie Phosphene wahr, die qualitativ den in der Literatur beschriebenen entsprechen (Marg & Rudiak 1994; Kammer 1999). Eine Phosphenhäufigkeit von 100% wurde in verschiedenen anderen Studien ebenfalls erreicht (Kammer 1999; Cowey & Walsh 2000; Kammer et al. 2001; Stewart et al. 2001; Oliveri & Calvo 2003; Rauschecker et al. 2004; Kammer et al. 2005b). Andere Arbeiten konnten jedoch auch mit den stärksten Stimulationsintensitäten über dem visuellen Kortex nicht bei allen, oder bei keinen Versuchspersonen Phosphene auslösen (Beckers & Hömberg 1991; Meyer et al. 1991; Amassian et al. 1994; Marg & Rudiak 1994; Kastner et al. 1998; Aurora & Welch 1999; Boroojerdi et al. 2000; Corthout et al. 2000; Antal et al. 2002; Sparing et al. 2002; Gerwig et al. 2003).

Die Phosphenschwellen der vorliegenden Arbeit schwankten um die Mittelwerte von 42,9%SOI in Experiment 1 und 41,5%SOI in Experiment 2. Sie liegen damit zum Teil deutlich unter, zumindest jedoch im unteren Bereich der meisten in der Literatur beschriebenen (Meyer et al. 1991; Kastner et al. 1998; Kammer 1999; Boroojerdi et al. 2000; Kammer et al. 2001; Stewart et al. 2001; Sparing et al. 2002; Gerwig et al. 2003).

Die Unterschiede der Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten in Bezug auf Phosphen-Wahrnehmbarkeit und Schwellenniveaus wurde verschiedenen Faktoren angeschuldet. Dazu gehörten *technische Probleme* mit limitierten Stimulationstiefen unter Verwendung ungeeigneter Spulengeometrien (Amassian et al. 1989), *individuelle anatomische Variationen* des visuellen Kortex oder der zwischen Spule und Kortex liegenden Strukturen von Haut, Muskulatur und Schädelkalotte der teilnehmenden Versuchspersonen (Meyer et al. 1991), sowie *Unsicherheiten in der Wahrnehmung* der sehr flüchtigen und unscheinbaren Phosphene (Marg & Rudiak 1994). Diese und weitere Faktoren sollen im Folgenden diskutiert werden.

Magnetstimulatoren und Magnetspulen

Technische Probleme und fehlende Vergleichbarkeit verschiedener Stimulatorarten waren vor allem in ersten systematischen TMS-Studien am visuellen Kortex vorhanden. Im Verlauf kamen kommerzielle Stimulatorarten und Spulengeometrien auf den Markt, die vergleichbar wurden. Dass die Verwendung verschiedener Magnetstimulatoren zu Schwellendifferenzen führen kann, wurde mehrfach gezeigt (Claus et al. 1990; Kammer et al. 2001). Im Vergleich der beiden bislang am häufigsten verwendeten Stimulatorarten MagStim und Dantec MagPro konnten Schwellenunterschiede signifikant nachgewiesen werden, wobei alle der Versuchspersonen dieser Studie bei Stimulation mit beiden Stimulatorarten die Wahrnehmung von Phosphenen bestätigte (Kammer et al. 2001). Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Versuchsaufbau mit dem Stimulator Dantec MagPro und der Doppelspule MC-B70 wurde neben dieser Studie in einer weiteren Arbeit angewandt, die mit mono- und biphasischen Strompulsformen und vertikalen Stimulationsrichtungen nur bei 11 von 15 Versuchspersonen Phosphene auslösen konnten (Antal et al. 2002). Weitere Unterschiede dieser Arbeit zur vorliegenden sind, dass zur Bestimmung der Phosphenschwellen in vertikalen Stromrichtungen stimuliert wurde, der Stimulationsort 3-5 cm über dem Inion über der Mittellinie lag, und die Versuchspersonen die Augen geschlossen hielten, wobei die Art der Schwellenbestimmung nicht angegeben wurde. Daraus folgt, dass die Wahl des Magnetstimulators ein Faktor ist, der die Schwelle beeinflussen kann, aber weitere Parameter für eine Vergleichbarkeit herangezogen werden müssen.

Neuronavigation

Ein Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass es wichtig ist welche Strukturen stimuliert werden. In beiden Experimenten wurde eine Region stimuliert, die am ehesten den visuellen Arealen V2, V3 und V3A entsprach. Mehr noch konnte nachgewiesen werden, dass ohne Kenntnis der Anatomie latero-medial induzierte Stromrichtungen mit monophasischen Strompulsformen die Tendenz zu niedrigeren Schwellen aufweisen, und bei Kenntnis der Anatomie eine

Hirnwindung senkrecht zu deren Verlauf stimuliert am leichtesten Phosphene generiert. Die Art der Positionierung der Spule über dem Probandenkopf kann daher einen erheblichen Einfluss auf die Auslösbarkeit und Schwellenwerte von Phosphenen darstellen. Die Verwendung einer Neuronavigation kann hier hilfreich sein. Ein weiterer Vorteil der Neuronavigation besteht darin, dass die Position der Spule über dem Probandenschädel konstant gehalten werden kann, und Spulenpositionen gespeichert werden können, um diese zu einem späteren Zeitpunkt erneut anzusteuern. Dies gilt zunächst für die anatomieunabhängige Stimulation. Um eine anatomiegebundene TMS zu ermöglichen, ist eine Neuronavigation hingegen zwingend notwendig.

Zwar wurden bereits neuronavigierte TMS-Untersuchungen vorgenommen, jedoch war der Zweck der Neuronavigation meist, funktionale Areale zu bestimmen und diese zu stimulieren (Herwig et al. 2001; Sack & Linden 2003). Bislang existiert noch keine einheitliche Methode der Positionierung der Spule über dem Kortex, die Neuronavigation erscheint als eine Möglichkeit unter vielen. Einige Autoren platzierten die Spule manuell (Amassian et al. 1994; Marg & Rudiak 1994), andere nach dem aus der Elektroenzephalographie bekannten 10-20 System (Meyer et al. 1991; Kastner et al. 1998; Sparing et al. 2002; Oliveri & Calvo 2003), wieder andere Autoren führen ein eigenes System ein, das sich an Punkten auf einer Badekappe orientiert (Boroojerdi et al. 2000; Stewart et al. 2001; Gerwig et al. 2003). Abweichungen der Spulenposition sind auf diese Weise möglicherweise nicht leicht wahrzunehmen und schwierig zu korrigieren. Zwar führen leichte Spulenabweichungen zu nur kleinen Schwellenfehlern, die sich jedoch insbesondere bei längeren Messdurchgängen summieren können.

Die hier vorgestellte Neuronavigation erlaubt durch die ununterbrochene Bestimmung der aktuellen Positionen von Magnetspule und Probandenkopf in allen sechs räumlichen Freiheitsgraden, und die Verknüpfung dieser Information mit der individuellen Anatomie (durch MRT bestimmt) die selektive Stimulation einzelner Hirnwindungen in verschiedenen Richtungen. Durch Speichern der Positionsdaten während jeder einzelnen Stimulation ist es möglich, den genauen Ort der Stimulation, die dort vorherrschende Anatomie,

die dort induzierte Stromrichtung und den erhaltenen Schwellenwert zu verknüpfen, auszuwerten und graphisch darzustellen. Der Einfluss einer exakten Position scheint dennoch klein zu sein, denn für Spulenabweichungen von bis zu 20 mm (!) vom Ziel der Stimulation (gemessen am motorischen Kortex) müssen Schwellendifferenzen von nur etwa 10 Prozent toleriert werden (Classen et al. 1998; Thielscher & Kammer 2002), was im visuellen Kortex ebenfalls gezeigt werden konnte (Kammer et al. 2001).

Fehleranfällig ist die Bestimmung des Verlaufes der Hirnwindung, da diese manuell erfolgen muss. Die ideale Hirnwindung für die vorliegende Arbeit ist eine über mehrere Zentimeter geradlinige. Aufgrund des stark gewundenen visuellen Kortex kann eine solche jedoch nicht immer gefunden werden, sodass die Bestimmung der Verlaufsrichtung als Kompromiss erfolgen muss. Durch die TMS werden dann Neuronen in verschiedenen Anteilen von Hirnwindungen verschiedener Verlaufsrichtungen stimuliert, woraus sowohl ein Einfluss auf die Phosphenschwellen als auch auf die bevorzugte Stimulationsrichtung ableitbar ist. Tatsächlich könnte diese Fehlerquelle, wie bereits diskutiert, für die Ergebnisse der beiden Versuchspersonen JG und EG wichtig gewesen sein, für die die optimale Stimulationsrichtung nicht in senkrechter Richtung bestimmt werden konnte, sondern schräg dazu oder gar nahezu parallel.

Schwellenbestimmung

Eine weitere Fehlerquelle könnte die Art der Schwellenbestimmung sein. Während in der vorliegenden Arbeit die Methode der konstanten Stimulationsintensitäten (*method of constant stimuli*) verwendet wurde, wurden in der Literatur weitere Verfahren verwendet. Manche Autoren gaben das Verfahren nicht an (Meyer et al. 1991; Antal et al. 2002). Einige Autoren steigerten die TMS-Intensität kontinuierlich bis die Versuchspersonen Phosphene beschrieben (Kastner et al. 1998; Ray et al. 1998; Boroojerdi et al. 2000; Sparing et al. 2002; Oliveri & Calvo 2003), andere senkten die überschwellige Intensität, bis die Probanden keine Phosphene mehr beschrieben (Antal et al. 2002). Weiterhin in Verwendung ist ein „Stair-Case“-

Algorithmus mit Steigerung der Intensität bis Phosphene wahrgenommen werden, und nachfolgender Senkung unter die Wahrnehmungsschwelle, und schließlich einer erneuten Steigerung bis zu erneuter Phosphene Wahrnehmung, wobei der letzte Wert als Schwelle deklariert wurde (Stewart et al. 2001). Eine Weiterentwicklung dieser Methode ist der „Stair-Case“-Adaptationsalgorithmus („modified binary search“; MOBS), bei dem die Schwellenbestimmung durch wiederholte Steigerung und Senkung der Intensität um den Schwellenwert nach einem Algorithmus erfolgt, der nach einem definierten Umkehrpunkt abgebrochen wird (Rauschecker et al. 2004). Andere Autoren verwendeten eine gemischte Methode. Sie schätzten die Phosphenschwelle durch Steigerung der Intensität bis zur Wahrnehmung eines Phosphens, und führten dann um diesen geschätzten Schwellenwert eine randomisierte Stimulation in klein gestuften Intensitäten von 2%SOI durch, ohne die Berechnung der Phosphenschwellen aus diesen Daten näher zu beschreiben (Gerwig et al. 2003).

Ein Vergleich der Verfahren ist bislang nicht erfolgt, eine größtmögliche Randomisierung ist jedoch durch das Verfahren der konstanten Stimulationsverfahren zu erreichen, das deshalb in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Zuerst wurde überschwellig eine geeignete Position gesucht, die sicher ein Phosphen generiert. Dann wurde durch Senken der Stimulationsintensität die Schwelle geschätzt. In einem dritten Schritt, dem eigentlichen Verfahren der konstanten Stimulationsintensitäten, wurde um diese geschätzte Schwelle herum in 10 TMS-Intensitäten in Schritten von 3%SOI jeweils 10-mal stimuliert. Dabei kam es bei niedrigen Intensitäten zu keinen, bei hohen Intensitäten stets zur Auslösung von Phosphenen. Die verschiedenen Intensitäten wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge appliziert. Das Verfahren geht mit dem Nachteil einher, dass mit 100 Stimuli pro Schwelle sehr oft stimuliert werden muss, wohingegen beispielsweise durch die MOBS-Methode Schwellen bereits nach minimal 6 Stimulationen bestimmt werden konnten (Rauschecker et al. 2004). Infolge der langen Versuchsdurchläufe ist es daher empfehlenswert, eine stereotaktische Neuronavigation zu verwenden, um Abweichungen der Spulenposition im

langen Versuchsverlauf, der sich über mehrere Tage erstrecken konnte, effektiv zu minimieren und gegebenenfalls verlässlich korrigieren zu können (siehe oben).

Die erhaltenen Daten der vorliegenden Arbeit bestanden aus pseudorandomisierten Stimulationsintensitäten mit der Antwort des Patienten, die „Ja“ (Phosphen wahrgenommen) oder „Nein“ (kein Phosphen wahrgenommen) sein konnte. Da in jeder Stimulusintensität pro Versuchsdurchgang 10-mal stimuliert wurde, ergab sich für jede der Intensitäten eine aufsummierte Häufigkeit von „Ja“-Antworten, die in einem Diagramm dargestellt werden konnten. Es gelang, für jeden Stimulationsmodus (mono- oder biphasisch für jede Stimulationsrichtung) an diese Daten eine sigmoidale Funktion anzupassen. Die Schwelle wurde definiert als 50% „Ja“-Antworten für diese Stimulusintensität. Am Punkt des Schwellenwertes besaß jede sigmoidale Funktion eine Steigung. Diese Steigung ist abhängig von der „Schärfe“ der Schwelle. Ist die Steigung zu flach, dann wurde das Messfenster zu knapp gefasst, sodass zu wenige über- wie unterschwellige Stimulationsintensitäten verwendet wurden. Ist die Schwelle hingegen zu steil, dann könnte durch ein zu weites Messfenster der Schwellenwert zu ungenau sein, da zu viele über- wie unterschwellige Stimulationsintensitäten verwendet wurden, und Werte in Schwellennähe fehlen, die eine genauere Schwelle ermöglichen würden. Die Steigungen lagen in Experiment 1 um 1,59 (kleinste Steigung 1,59; größte Steigung 3,88), in Experiment 2 um 2,0 (kleinste Steigung 1,54; größte Steigung 2,99). Die sigmoidalen Funktionen umfassten in jedem Fall überschwellige Werte, mit denen in allen 10 Stimulationen ein Phosphen ausgelöst werden konnte, als auch unterschwellige Werte, mit denen auch mit 10 Stimulationen kein Phosphen wahrgenommen werden konnte. Weiterhin wurden die Steigungen genutzt, um einen Einfluss der Versuchserfahrung zu bestimmen. Ist sich eine Versuchsperson im ersten Versuch bei der Wahrnehmung eines Phosphens unsicher, dann wäre die Steigung am Schwellenpunkt flacher, wohingegen sie im Verlauf der Versuche zunehmend steiler werden würde. Ein solcher Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Nachdem mehrere der Stimulationsmodi wiederholt

gemessen wurden, konnte ein Vergleich der erhaltenen Schwellen für zwei unabhängige Versuchsdurchläufe erfolgen. Dabei konnten die Schwellen für 5 Versuchspersonen gut repliziert werden, was die Qualität dieser Schwellenbestimmung unterstreicht. Gleichzeitig konnte auch dieses Teilergebnis eine Fehlerquelle nicht nachweisen: die Erfahrung der Versuchsperson. Die Fehlerquelle „Versuchsperson“ soll daher im nächsten Abschnitt diskutiert werden.

Versuchspersonen

Mehrere Einflussfaktoren können bei Versuchspersonen Quantität und Qualität der Schwellen beeinflussen. Dazu gehört die Konstitution des Probanden oder Patienten während des Versuches. Ist der Patient ausgeschlafen, nicht abgelenkt und steht nicht unter Einfluss von Medikamenten, dann sollte er sich gut auf die Phosphenwahrnehmung konzentrieren können.

Mit Hilfe von Schwellenmessungen, meist am motorischen oder visuellen Kortex, wird mittels TMS unter anderem versucht, Rückschlüsse auf die kortikale Erregbarkeit zu erhalten (Boroojerdi 2002), sodass die Magnetstimulation infolge der komplikationsarmen und einfachen Anwendung rasch Verbreitung gefunden hat. Eine Fülle von Untersuchungen konnte nachweisen, dass verschiedenste Faktoren einen Einfluss auf die TMS-Schwellen haben. Dies gilt für Antidepressiva (Werhahn et al. 1998), Psychostimulanzien (Kirschner et al. 2003), Antiepileptika (Manganotti et al. 1999; Reis et al. 2002) oder Alkohol (Ziemann et al. 1995; Kahkonen et al. 2003). Weiterhin führen Erkrankungen, die die Erregbarkeit der Gehirnrinde beeinflussen, wie etwa die Migräne (Aurora et al. 1998; Werhahn et al. 2000; Ozturk et al. 2002; Aurora et al. 2003; Bohotin et al. 2003) oder das Chronic Fatigue Syndrom (Davey et al. 2003) zu Veränderungen der TMS-Schwellenwerte. Selbst für Schlafentzug (Civardi et al. 2001) oder das Alter des Probanden (Peinemann et al. 2001) wurden diese Wirkung nachgewiesen. Nur wenige Studien zeigen Faktoren auf, die keine Schwellenbeeinflussung zu verursachen vermögen. Dies trifft überraschenderweise gerade für die Hintergrundbeleuchtung während der Bestimmung von Phosphenschwellen zu

(Kammer & Beck 2002). Dennoch ist für eine Vergleichbarkeit der Studien eine sorgfältige Auswahl der Probanden notwendig.

Sind Unsicherheiten in der subjektiven Wahrnehmung der flüchtigen Erscheinungen für qualitative und quantitative Unterschiede der Phosphene verantwortlich (Marg & Rudiak 1994)? Die Wahrnehmung von Phosphenen ist keiner objektiven Messung zugänglich, was TMS-Studien des visuellen Kortex von Untersuchungen am motorischen Kortex prinzipiell unterscheidet. Phosphene unterliegen einer individuellen subjektiven Wahrnehmungsschwelle, wie sie für die Stimulation des motorischen Kortex nicht notwendig ist, denn die überschwellige Stimulation über dem motorischen Kortex führt zur Auslösung von Muskelkontraktionen, die mittels Oberflächenelektroden abgeleitet werden können. Die subjektive Wahrnehmungsschwelle für Phosphene ist dagegen durch Faktoren wie Gewöhnung, Wachheit oder Aufmerksamkeit beeinflussbar (Sparing et al. 2002). Keine der Versuchspersonen, die an der vorliegenden Arbeit teilnahmen, konnte bei der ersten Stimulation über dem visuellen Kortex ein Phosphen erkennen, und auch nach einer Reihe von überschwelligen Stimulationen konnten auch von erfahrenen Versuchspersonen hin und wieder keine Phosphene gesehen werden. Ein signifikanter Einfluss der Versuchserfahrung auf die Phosphenschwelle für Versuchspersonen aus Experiment 2, die bereits an Experiment 1 teilgenommen hatten, konnte jedoch retrospektiv nicht belegt werden, die Schwellenniveaus waren gleich geblieben.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die so genannte elektromechanische kortikale Anisotropie des visuellen Kortex nach transkranieller Magnetstimulation zur Phospheninduktion zu untersuchen. Diese beschreibt den Einfluss von Stromrichtung und Strompulsform von Magnetfeldern über der okzipitalen Schädeloberfläche, und dadurch in der Sehrinde ausgelöster Stromflüsse, auf die Auslösbarkeit von Lichtwahrnehmungen, so genannter Phosphene. Dazu wurden gesunde Versuchspersonen über dem visuellen Kortex stimuliert. Die induzierte Stromrichtung im visuellen Kortex, sowie die Strompulsform in der Magnetspule wurden variiert, während für jeden einzelnen Stimulationsmodus die Phosphenschwelle bestimmt wurde. Ausgehend von Erfahrungen im motorischen Kortex wurde der Einfluss horizontaler und vertikaler Stromrichtungen in Experiment 1 untersucht. Um die Bedeutung der individuellen Anatomie des visuellen Kortex der Versuchspersonen zu bestimmen, wurden in Experiment 2 Stromrichtungen in 45°-Schritten zum Verlauf einer einzelnen okzipitalen Hirnwindung variiert. Dazu wurden anatomische Bilddaten mittels MRT erhoben und in eine stereotaktische Positionierungsanlage gespeist.

Die Messungen umfassten in Experiment 1 monophasische und biphasische Strompulsformen in jeweils vier verschiedenen Stimulationsrichtungen, sodass sich insgesamt 8 Stimulationsmodi ergaben. Da in Experiment 2 die Spule in 45°-Schritten rotiert wurde, wurden Schwellen aus 16 Stimulationsmodi erhoben. Es wurde die Methode der konstanten Stimulationsintensitäten gewählt, die eine Randomisierung der einzelnen Stimulationsintensitäten ermöglichte. Für jeden Stimulationsmodus wurden 100 Einzelstimulationen in 10 Stimulationsintensitäten durchgeführt. Die räumliche Position der Magnetspule wurde mittels stereotaktischer Positionierungsanlagen in Echtzeit bestimmt, sodass Abweichungen während der Messungen erfasst und korrigiert werden konnten.

Es zeigte sich, dass mit der Verwendung der Methode der konstanten Stimulationsintensitäten und der stereotaktischen Positionierungsanlage

reproduzierbar Phosphenschwellen bestimmen ließen. Biphasische Strompulsformen wiesen niedrigere Schwellen auf als monophasische. In den monophasischen Stimulationsmodi konnte in Experiment 1 die niedrigste Phosphenschwelle in latero-medialer Stromrichtung induziert werden. Dieses Ergebnis ließ sich jedoch mit den in Experiment 2 erhaltenen Daten nicht reproduzieren. Die biphasische Stimulation führte in beiden Experimenten nicht zum Nachweis einer Vorzugsrichtung. Induzierte Stromrichtungen senkrecht zum Verlauf des stimulierten Gyrus wiesen die geringsten Schwellenwerte auf. Optimale neuroanatomisch bezogene Stromrichtungen der monophasischen Strompulsform waren der biphasischen entgegengesetzt.

Zunächst wurden Erklärungen über die stärkere Wirksamkeit der biphasischen Stimulation diskutiert. Hier werden die Effekte von neuronaler Rekrutierung durch Hyperpolarisation in der ersten Phase, sowie der Umpolung während der Phasenumkehr hervorgehoben. Zusätzlich wurde geschlussfolgert, dass sich die Effekte beider Phasen aufsummieren, wenn man davon ausgeht, dass durch jede Phase verschiedene neuronale Netzwerke stimuliert werden. Die niedrigeren Schwellenwerte, die in senkrechter Stimulationsrichtung zur stimulierten Hirnwindung messbar sind, lassen auf Zellstrukturen schließen, die tangential zur Spulenebene und parallel zur induzierten Stromrichtung verlaufen. Diese könnten axonale Endstrecken interkortikaler Projektionsneuronen, sowie Axonhügel und axonale Endstrecken lokaler Interneuronen sein, oder auch Pyramidenzellen die in die graue Substanz der stimulierten Region ein- und austreten und dort einen Knick aufweisen.

Schließlich wurden die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Qualität der Phosphenschwellen diskutiert. Wenn Phosphenschwellen verglichen werden, dann sollte auf vergleichbare Magnetstimulatoren, Magnetspulen, Spulenpositionierung und Schwellenberechnung geachtet werden. Die Unterschiede der verwendeten Methodik könnten dafür verantwortlich sein, dass in der Literatur stark variierende Qualitäten und Quantitäten von Phosphenen induziert wurden.

Literaturverzeichnis

- Alp MS, Dujovny M, Misra M, Charbel FT & Ausman JI (1998). Head registration techniques for image-guided surgery. *Neurological Research*, 20(1): 31-37.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP & Eberle L (1998). Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol*, 15(4): 288-304.
- Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB, Somasundaram M, Rothwell JC, Eberle L, Henry K & Rudell AP (1994). The polarity of the induced electric field influences magnetic coil inhibition of human visual cortex: implications for the site of excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(1): 21-26.
- 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. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 74: 458-462.
- Amassian VE, Hassan N, Cracco JB, Maccabee PJ, Cracco RQ & Henry K (1994). Combined magnetic stimulation of human frontal and calcarine cortex facilitates awareness of phosphenes. *Journal of Physiology*, 477P: 56-57P.
- Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T & Zilles K (2000). Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space - Where and how variable? *Neuroimage*, 11(1): 66-84.
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Demmer I, Sommer M & Paulus W (2002). Pulse configuration-dependent effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual perception. *Neuroreport*, 13(17): 2229-2233.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P & Ramadan NM (1998). Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*, 50(4): 1111-1114.
- Aurora SK & Welch KM (1999). Phosphene generation in migraine. *Annals of Neurology*, 45(3): 416-417.
- Aurora SK, Welch KM & Al-Sayed F (2003). The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia*, 23(4): 258-263.
- Balslev D, Braet W, Mcallister C & Miall R (2007). Inter-individual variability in optimal current direction for transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J Neurosci Methods*, 162(1-2): 309-313.
- Barker AT, Garnham CW & Freeston IL (1991). Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology - Supplement*, 43: 227-237.
- Barker AT, Freeston I. L., Jalinous R., Merton P.A., Merton H. B. (1985). Magnetic stimulation of human brain. *Journal of Physiology*, 369:

- Beckers G & Hömberg V (1991). Impairment of visual perception and visual short term memory scanning by transcranial magnetic stimulation of occipital cortex. *Experimental Brain Research*, 87: 421-432.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C & Schoenen J (2003). Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*, 23(4): 264-270.
- Boroogerdi B (2002). Pharmacologic influences on TMS effects. *J Clin Neurophysiol*, 19(4): 255-271.
- Boroogerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W & Cohen LG (2000). Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex*, 10(5): 529-534.
- Boylan LS & Sackeim HA (2000). Magnetolectric brain stimulation in the assessment of brain physiology and pathophysiology. *Clin Neurophysiol*, 111(3): 504-512.
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ & Hallett M (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9: 132-136.
- Brindley GS & Lewin WS (1968). The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *Journal of Physiology (London)*, 196: 479-493.
- Budd J (1998). Extrastriate feedback to primary visual cortex in primates: a quantitative analysis of connectivity. *Proc Biol Sci*, 265(1400): 1037-1044.
- Civardi C, Boccagni C, Vicentini R, Bolamperti L, Tarletti R, Varrasi C, Monaco F & Cantello R (2001). Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71(6): 809-812.
- Classen J, Knorr U, Werhahn KJ, Schlaug G, Kunesch E, Cohen LG, Seitz RJ & Benecke R (1998). Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales. *Journal of Physiology-London*, 512(1): 163-179.
- Claus D, Murray NMF, Spitzer A & Flügel D (1990). The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 75(4): 342-349.
- Corthout E, Uttl B, Juan CH, Hallett M & Cowey A (2000). Suppression of vision by transcranial magnetic stimulation: a third mechanism. *Neuroreport*, 11(11): 2345-2349.
- Cowey A & Walsh V (2000). Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport*, 11(14): 3269-3273.
- Cowey A & Walsh V (2001). Tickling the brain: studying visual sensation, perception and cognition by transcranial magnetic stimulation. *Prog Brain Res*, 134: 411-425.
- Cragg B (1967). The density of synapses and neurones in the motor and visual areas of the cerebral cortex. *J Anat*, 101(Pt 4): 639-654.
- D'arsonval MA (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Comptes rendus de seances de la Société de biologie et des ses filiales. C R Soc Biol (Paris)*, (May, 2.): 450-451.

- Davey NJ, Puri BK, Catley M, Main J, Nowicky AV & Zaman R (2003). Deficit in motor performance correlates with changed corticospinal excitability in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Clin Pract*, 57(4): 262-264.
- Day BL, Dressler D, Maertens De Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC & Thompson PD (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *Journal of Physiology (London)*, 412: 449-473.
- Defelipe J, Conley M & Jones E (1986). Long-range focal collateralization of axons arising from corticocortical cells in monkey sensory-motor cortex. *J Neurosci*, 6(12): 3749-3766.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, Accurso A, Tonali P & Rothwell JC (2001). Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res*, 141(1): 121-127.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P & Rothwell JC (2000). Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 111(5): 794-799.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Mazzone P, Insola A, Ranieri F & Tonali PA (2003). Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res*, 25(2): 143-150.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA & Rothwell JC (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(2): 255-266.
- Dobelle WH & Mladejovsky MG (1974). Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol*, 243(2): 553-576.
- Dunlap K (1911). Visual Sensations from the alternating magnetic field. *Science*, 33(837): 68-71.
- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR & Sudderth DB (1990). Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, 40(4): 666-670.
- Epstein CM & Zangaladze A (1996). Magnetic coil suppression of extrafoveal visual perception using disappearance targets. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 13(3): 242-246.
- Esser S, Hill S & Tononi G (2005). Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *J Neurophysiol*, 94(1): 622-639.
- Felleman DJ & Van Essen DC (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1(1): 1-47.
- Fuhr P, Agostino R & Hallett M (1991). Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 81: 257-262.
- Garey L & Powell T (1971). An experimental study of the termination of the lateral geniculo-cortical pathway in the cat and monkey. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 179(54): 41-63.

- Gerwig M, Kastrup O, Meyer BU & Niehaus L (2003). Evaluation of cortical excitability by motor and phosphene thresholds in transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 215(1-2): 75-78.
- Grummich P, Nimsky C, Pauli E, Buchfelder M & Ganslandt O (2006). Combining fMRI and MEG increases the reliability of presurgical language localization: a clinical study on the difference between and congruence of both modalities. *Neuroimage*, 32(4): 1793-1803.
- Hallett M (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792): 147-150.
- Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, Von Tiesenhäusen C, Thielscher A, Walter H & Spitzer M (2001). The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 108(2): 123-131.
- Hill AC, Davey NJ & Kennard C (2000). Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task. *Neuroreport*, 11(14): 3257-3259.
- Holmes G (1918). Disturbances of vision by cerebral lesions. *Br J Ophthalmol*, 2(7): 353-384.
- Hsu KH & Durand DM (2000). Prediction of neural excitation during magnetic stimulation using passive cable models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(4): 463-471.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G & Manfredi M (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *Journal of Physiology (London)*, 466: 521-534.
- Kahkonen S, Wilenius J, Nikulin VV, Ollikainen M & Ilmoniemi RJ (2003). Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 28(4): 747-754.
- Kammer T, Puls K, Erb M & Grodd W (2005a). Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res*, 160(1): 129-140.
- Kammer T, Puls K, Strasburger H, Hill N & Wichmann F (2005b). Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression. *Exp Brain Res*, 160(1): 118-128.
- Kammer T (1999). Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. *Neuropsychologia*, 37(2): 191-198.
- Kammer T & Beck S (2002). Phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation are insensitive to short-lasting variations in ambient light. *Exp Brain Res*, 145(3): 407-410.
- Kammer T, Beck S, Erb M & Grodd W (2001). The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 112(11): 2015-2021.
- Kammer T, Beck S, Puls K, Roether C & Thielscher A (2003). Motor and phosphene thresholds: consequences of cortical anisotropy. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56: 198-203.
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U & Topka H (2001). Motor thresholds in humans. A transcranial magnetic stimulation study comparing different pulseforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology*, 112(2): 250-258.

- Kammer T, Erb M, Beck S & Grodd W (2000). Multimodal mapping of the visual cortex: Comparison of functional MRI and stereotactic TMS. *European Journal of Neuroscience*, 12, Suppl 11: 192.
- Kammer T & Nüsseck HG (1998). A new method to measure and maintain the position of the magnetic coil with respect to the head. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 107: 74P.
- Kammer T & Thielscher A (2003). Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 22(4): 168-176.
- Kastner S, Demmer I & Ziemann U (1998). Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole. *Exp Brain Res*, 118(1): 19-26.
- Kirschner J, Moll GH, Fietzek UM, Heinrich H, Mall V, Berweck S, Heinen F & Rothenberger A (2003). Methylphenidate enhances both intracortical inhibition and facilitation in healthy adults. *Pharmacopsychiatry*, 36(2): 79-82.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P & Marsden CD (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471: 501-519.
- Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP & Cracco RQ (1993). Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol*, 460: 201-219.
- Maccabee PJ, Nagarajan SS, Amassian VE, Durand DM, Szabo AZ, Ahad AB, Cracco RQ, Lai KS & Eberle LP (1998). Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve. *J Physiol*, 513(Pt 2): 571-585.
- Magnusson CE & Stevens HC (1911). Visual sensations caused by changes in the strength of a magnetic field. *American Journal of Physiology*, 28: 124-136.
- Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Turazzini M & Fiaschi A (1999). Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: A study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia*, 40(3): 316-321.
- Marg E & Rudiak D (1994). Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci*, 71(5): 301-311.
- Mccormick D, Connors B, Lighthall J & Prince D (1985). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol*, 54(4): 782-806.
- Merton PA & Morton HB (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285: 227.
- Meyer BU, Diehl RR, Steinmetz H, Britton TC & Benecke R (1991). Magnetic stimuli applied over motor cortex and visual cortex: Influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology - Supplement*, 43: 121-134.
- Meyer G (1987). Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *J Comp Neurol*, 262(3): 402-428.

- Mills KR, Boniface SJ & Schubert M (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 85: 17-21.
- Miranda P, Hallett M & Basser P (2003). The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: a 3-D finite-element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy. *IEEE Trans Biomed Eng*, 50(9): 1074-1085.
- Moliadze V, Zhao Y, Eysel UT & Funke K (2003). Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *Journal of Physiology*, 553(2): 665-679.
- Nagarajan SS, Durand DM & Warman EN (1993). Effects of induced electric fields on finite neuronal structures - a simulation study. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 40(11): 1175-1188.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y & Tsuji H (1996). Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett*, 210(1): 45-48.
- Niehaus L, Meyer BU & Weyh T (2000). Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111(1): 75-80.
- Oliveri M & Calvo G (2003). Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(8): 1136-1138.
- Orth M & Rothwell JC (2004). The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology*, 115(5): 1076-1082.
- Ozturk V, Cakmur R, Donmez B, Yener GG, Kursad F & Idiman F (2002). Comparison of cortical excitability in chronic migraine (transformed migraine) and migraine without aura. A transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol*, 249(9): 1268-1271.
- Patton HD & Amassian VE (1954). Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 17(4): 345-363.
- Patton HD & Amassian VE (1960). The pyramidal tract: its excitation and functions. In: *The handbook of physiology*, S. 837-861. (American Physiological Society, Washington DC).
- Peinemann A, Lehner C, Conrad B & Siebner HR (2001). Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience Letters*, 313(1-2): 33-36.
- Pell MF & Brennan JW (1998). Computer-assisted and frameless stereotaxy - the initial Australian experience. *Journal of Clinical Neuroscience*, 5(1): 40-45.
- Penfield W & Rasmussen T (1950). *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization and function*. (Macmillan, New York).
- Peters A, Payne B & Budd J (1994). A numerical analysis of the geniculocortical input to striate cortex in the monkey. *Cereb Cortex*, 4(3): 215-229.
- Rattay F (1998). Analysis of the electrical excitation of CNS neurons. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(6): 766-772.

- Rauschecker AM, Bestmann S, Walsh V & Thilo KV (2004). Phosphene threshold as a function of contrast of external visual stimuli. *Experimental Brain Research*, 157(1): 124-127.
- Ray PG, Meador KJ, Epstein CM, Loring DW & Day LJ (1998). Magnetic stimulation of visual cortex: factors influencing the perception of phosphenes. *J Clin Neurophysiol*, 15(4): 351-357.
- Reis J, Tergau F, Hamer HM, Muller HH, Knake S, Fritsch B, Oertel WH & Rosenow F (2002). Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia*, 43(10): 1149-1156.
- Roessler K, Ungersboeck K, Dietrich W, Aichholzer M, Hittmeir K, Matula C, Czech T & Koos WT (1997). Frameless stereotactic guided neurosurgery - clinical experience with an infrared based pointer device navigation system. *Acta Neurochirurgica*, 139(6): 551-559.
- Roth BJ & Basser PJ (1990). A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37: 588-596.
- Rudiak D & Marg E (1994). Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 93(5): 358-371.
- Sack AT & Linden DE (2003). Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev*, 43(1): 41-56.
- Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T & Kanazawa I (1997). Preferential activation of different I wave by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental Brain Research*, 113(N1): 24-32.
- Sommer M, Lang N, Tergau F & Paulus W (2002). Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport*, 13(6): 809-811.
- Sparing R, Dambeck N, Stock K, Meister IG, Huetter D & Boroojerdi B (2005). Investigation of the primary visual cortex using short-interval paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neurosci Lett*, 382(3): 312-316.
- Sparing R, Mottaghy FM, Ganis G, Thompson WL, Töpper R, Kosslyn SM & Pascual-Leone A (2002). Visual cortex excitability increases during visual mental imagery - a TMS study in healthy human subjects. *Brain Research*, 938(1-2): 92-97.
- Stensaas SS, Eddington DK & Dobbelle WH (1974). The topography and variability of the primary visual cortex in man. *Journal of Neurosurgery*, 40(6): 747-755.
- Stewart LM, Walsh V & Rothwell JC (2001). Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia*, 39(4): 415-419.
- Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U & Paulus W (1999). Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 124(4): 447-454.

- Thielscher A & Kammer T (2002). Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage*, 17(3): 1117-1130.
- Thielscher A & Kammer T (2004). Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol*, 115(7): 1697-1708.
- Thompson SP (1910). A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 82: 396-399.
- Wassermann EM & Lisanby SH (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*, 112(8): 1367-1377.
- Wassermann EM, Mcshane LM, Hallett M & Cohen LG (1992). Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 85: 1-8.
- Werhahn KJ, Forderreuther S & Straube A (1998). Effects of the serotonin(1b/1d) receptor agonist zolmitriptan on motor cortical excitability in humans. *Neurology*, 51(3): 896-898.
- Werhahn KJ, Wiseman K, Herzog J, Forderreuther S, Dichgans M & Straube A (2000). Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. *Cephalalgia*, 20(1): 45-50.
- Werhahn K, Fong JK, Meyer B, Priori A, Rothwell J, Day BL & Thompson P (1994). The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93(2): 138-146.
- Wilson SA, Thickbroom GW & Mastaglia FL (1993). Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *Journal of the Neurological Sciences*, 118(2): 134-144.
- Ziemann U, Lonnecker S & Paulus W (1995). Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 118(Pt 6): 1437-1446.
- Ziemann U & Rothwell JC (2000). I-waves in motor cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17(4): 397-405.
- Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J & Paulus W (1998). Pharmacological control of facilitatory i-wave interaction in the human motor cortex - a paired transcranial magnetic stimulation study. *Electromyography and Motor Control-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(N4): 321-330.

Danksagung

Mein ganzer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Thomas Kammer, der mich über die lange Zeit der wissenschaftlichen Arbeit stets engagiert und gewissenhaft betreute.

Thomas Kammer beeinflusst nicht nur entscheidend die Qualität der vorliegenden Arbeit, sondern darüber hinaus in ausgeprägtem Maße meine wissenschaftliche Denkweise. Von der Idee und der Vorbereitung einer experimentellen wissenschaftlichen Arbeit mit großer Sachkompetenz, über die fantasievolle wie detaillierte Planung der Experimente, der strengen und gewissenhaften Durchführung derselben mit großem Durchhaltevermögen, bis hin zur neugierigen Einordnung der Ergebnisse in das bestehende Wissen ist er mir ein wichtiges Vorbild.

Darüber hinaus ist die Zusammenarbeit von entspannter und offener Freundschaft geprägt. Danke Thomas für die Vergabe des Themas, die zahllosen hilfreichen Gespräche und Diskussionen, den vielen grünen Tee, die Bereitstellung des Labors (Thomas' Kammer, "wo es richtig laut knallt und kracht") und dessen Betreuung, die Korrekturlesungen, sowie die freundschaftliche, lustige und inspirierende Atmosphäre.

Lebenslauf

Geboren: 11.03.1975 in Gera

Schulbildung: 1981 – 1989 Polytechnische Oberschule Gera-Lusan
1989 – 1995 Kepler Gymnasium Freudenstadt

Universitätsbildung: 1997 – 2003 Universität Tübingen
2003 – 2004 Universität Leipzig

Ärztliche Vorprüfung: 31. März 1999

1. Staatsexamen: 13. April 2000

2. Staatsexamen: 03. April 2003

3. Staatsexamen: 29. Oktober 2004

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel „**Der Einfluss von Stromrichtung und Stimpulsform der neuronavigierten transkraniellen Magnetstimulation auf die Wahrnehmung von Phosphenen**“ selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von Privatdozent Dr. Thomas Kammer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Universität Ulm erhalten.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert. Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.

Berlin, 09.10.09
Michael Vorweg