

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

---

Das Phänomen der umgekehrten Bahnung:  
Neue Erkenntnisse durch den Einsatz  
transkranieller Magnetstimulation.

Eine EEG-basierte TMS-Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

– **Aus der Medizinischen Fakultät** –

vorgelegt von  
Thomas Kötter  
aus Herten

Lübeck 2007

1. Berichtstatter: Prof. Dr. rer. soc. Rolf Verleger

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Uwe Kehler

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2007

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 23.05.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

„[Medicine is] entering an era when new methods will be available for the modification of brain circuitry and function of normal or disordered types by means of painless extracranial techniques that seem to be without obvious detriment to neuronal populations...” (R. G. Bickford, 1987)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Unbewusste visuelle Wahrnehmung . . . . .	9
1.1.1	Visuelle Maskierung . . . . .	11
1.1.2	Bahnung . . . . .	14
1.1.2.1	Umgekehrte Bahnung . . . . .	14
1.2	Das motorisch evozierte Potential . . . . .	17
1.3	Das ereigniskorrelierte Potential . . . . .	18
1.3.1	Das lateralisierte Bereitschaftspotential . . . . .	18
1.3.1.1	Umgekehrte Bahnung, untersucht mittels LRP . . . . .	21
1.4	Transkranielle Magnetstimulation . . . . .	22
1.4.1	Einführung . . . . .	22
1.4.1.1	Geschichte . . . . .	22
1.4.1.2	Technische Grundlagen / Wirkung . . . . .	24
1.4.1.3	Sicherheit / Risiken und Nebenwirkungen . . . . .	27
1.4.2	Anwendung . . . . .	28
1.4.2.1	TMS-Forschung . . . . .	28
1.4.2.2	Klinische Anwendung . . . . .	29
1.4.3	Messung der kortikalen Erregbarkeit mittels TMS . . . . .	29
1.5	Hypothesen und Fragestellung . . . . .	30
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>37</b>
2.1	Experiment 1 . . . . .	37
2.1.1	Versuchspersonen . . . . .	37
2.1.2	Versuchsaufbau . . . . .	37
2.1.3	Stimuli und Versuchsdurchführung . . . . .	39
2.1.4	Datenaufnahme . . . . .	41
2.1.5	Datenauswertung . . . . .	42
2.2	Experiment 2 . . . . .	43
2.2.1	Versuchspersonen . . . . .	43
2.2.2	Versuchsaufbau . . . . .	43
2.2.3	Stimuli und Versuchsdurchführung . . . . .	44
2.2.4	Datenaufnahme . . . . .	45

---

2.2.5	Datenauswertung . . . . .	45
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>47</b>
3.1	Experiment 1 . . . . .	47
3.1.1	Verhalten . . . . .	47
3.1.2	Erregbarkeit des motorischen Kortex . . . . .	50
3.2	Experiment 2 . . . . .	52
3.2.1	Verhalten . . . . .	52
3.2.2	Erregbarkeit des motorischen Kortex . . . . .	55
3.2.3	Lateralisierte Bereitschaftspotentiale . . . . .	57
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1	Methoden . . . . .	60
4.2	Die Mechanismen der umgekehrten Bahnung . . . . .	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>A</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>B</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>77</b>
<b>C</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>78</b>
<b>D</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

„Ich weiß ehrlich nicht, was die Leute meinen, wenn sie von der Freiheit des menschlichen Willens sprechen. Ich habe zum Beispiel das Gefühl, dass ich irgend etwas will; aber was das mit Freiheit zu tun hat, kann ich überhaupt nicht verstehen. Ich spüre, dass ich meine Pfeife anzünden will und tue das auch; aber wie kann ich das mit der Idee der Freiheit verbinden? Was liegt hinter dem Willensakt, dass ich meine Pfeife anzünden will? Ein anderer Willensakt? Schopenhauer hat einmal gesagt: 'Der Mensch kann tun was er will; er kann aber nicht wollen was er will.' ” (Albert Einstein)<sup>1</sup>

Kann unser Verhalten von sensorischen Informationen beeinflusst werden, die nicht bewusst wahrgenommen werden? Nur wenige Themen in der (neuro-)psychologischen Forschung werden so kontrovers diskutiert wie die Frage, in wie weit unser Bewusstsein kognitive Prozesse und die Kontrolle willkürlicher Handlungen beeinflussen kann.

Eine Reihe von neueren Studien hat gezeigt, dass Antworttendenzen von Reizen ausgelöst werden können, die unter der Schwelle zu bewusster Wahrnehmung präsentiert werden [2] [3] [4] [5] [6] [7]. In diesen Experimenten zu *unterschwelliger Bahnung* wurden maskierte Bahnungsreize vor einem antwortrelevanten Zielreiz präsentiert. In kompatiblen Versuchsbedingungen forderten Bahnungs- und Zielreize die gleiche Antwort, in inkompatiblen Versuchsbedingungen verschiedene Antworten [7]. Obwohl die Probanden die Bahnungsreize nicht bewusst wahrnehmen konnten, waren ihre Antworten auf den Zielreiz schneller und häufiger richtig, wenn diese die gleiche Antwort wie der Bahnungsreiz gefordert hatten, als wenn sie die andere Antwort gefordert hatten.

Traditionelle Vorstellungen von der Verbindung zwischen Wahrnehmung und Motorik gehen im Widerspruch zu diesen Erkenntnissen stehend davon aus, dass Wahrnehmung und Antwortprozesse in voneinander getrennten Prozessen streng seriell verarbeitet werden. Danach ist die bewusste Wahrnehmung Voraussetzung für die Vorbereitung einer Antwort [8]. Neuere Modelle eines kontinuierlichen Informationsflusses vom sensorischen zum motorischen System kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass Antwortprozesse von sensorischen Informationen bereits aktiviert werden können, bevor der Prozess der bewussten Wahrnehmung überhaupt vollendet ist [9]. Mehr noch: sogar Stimuli,

---

<sup>1</sup>Aus [1], S. 176.

die unter der Schwelle zu bewusster Wahrnehmung präsentiert werden, sind in der Lage, Antwort-Aktivierungsprozesse auszulösen [2] [5]. Diese unterschwellige Aktivierung motorischer Antworten könnte direkte Verbindungen zwischen sensorischem und motorischem System widerspiegeln. Diese könnten es wahrgenommenen Informationen erlauben, das motorische System zu beeinflussen, ohne notwendigerweise bewusst wahrgenommen werden zu müssen. Diese Interpretation würde den o.g. experimentellen Befund der Verkürzung der Reaktionszeit bei Präsentation von unbewusst wahrgenommenen kompatiblen Bahnungsreizen bestätigen [8]. Zum Beispiel könnte die Antwort auf einen Pfeil, der nach rechts zeigt, durch einen unbewusst wahrgenommenen Pfeil, der in die gleiche Richtung zeigt, *vorbereitet*, also gebahnt werden und somit die Antwort beschleunigen.

Reaktionen auf Pfeile, denen identische, aber nicht bewusst wahrzunehmende Pfeile vorausgehen, können in bestimmten experimentellen Paradigmen aber auch verzögert sein (Maskierung des Bahnungspfeils durch eine Maske übereinanderliegender Pfeile, SOA<sup>2</sup> von mehr als 100 ms (s.u.)) [4]. Dieser zunächst ungewöhnlich erscheinende umgekehrte Bahnungseffekt könnte die Hemmung unreifer motorischer Aktivierung darstellen, die besonders dann zum Tragen kommt, wenn die Pfeil-Bahnungsreize nur unbewusst wahrgenommen werden (*Hemmungs-Hypothese*, [3]). Alternativ könnte umgekehrte Bahnung auf Bahnungsreiz-Masken-Wechselwirkungen zurückzuführen sein welche die Wahrnehmung eines zweiten Bahnungsreizes in die Gegenrichtung auslösen und damit die alternative Reaktion aktivieren (*Gegenläufige-Aktivierung-Hypothese*, [10] [11] [12]).

Um entscheiden zu können, ob die umgekehrte Bahnung auf die Hemmung der durch den Bahnungsreiz unbewusst vorbereiteten Antwort oder auf die Aktivierung der alternativen Antwort zurückzuführen ist, haben wir den Zustand der Motorkortizes zu definierten Zeitpunkten nach der Darbietung der Bahnungsreize untersucht, indem wir Magnetimpulse über beiden Seiten applizierten und die Amplituden der durch die transkranielle Magnetstimulation evozierten motorischen Potentiale maßen. In einem zweiten Experiment haben wir zusätzlich gleichzeitig das lateralisierte Bereitschaftspotential aufgezeichnet, um retrospektiv zu überprüfen, ob wir die Zeitpunkte für die Magnetimpulse korrekt gewählt hatten.

Klinische Relevanz besitzt diese Forschung vor allem in Bezug auf das neurologische Phänomen *Hemineglect* oder die Fähigkeit zum *Blindsehen* (siehe Kapitel 1.1). Bei beiden Phänomenen ist die bewusste visuelle Wahrnehmung durch Schädigung der Großhirnrinde gestört, gewisse zielgerichtete motorische Handlungen sind aber dennoch möglich. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass auch hier die direkten Verbindungen

---

<sup>2</sup>SOA = stimulus-onset asynchrony; Zeit zwischen Präsentation der Maske und des Zielreizes.

zwischen Wahrnehmung und motorischem System für die Restleistungen verantwortlich sind [13]. Die weitere Aufklärung neurophysiologischer Mechanismen der bewussten und unbewussten visuellen Wahrnehmung und pathophysiologischer Mechanismen dieser Erkrankungen verspricht also auch neue Erkenntnisse für die Behandlung dieser und anderer neurologischer Erkrankungen.

In den folgenden Abschnitten führe ich kurz und auf unsere Experimente zugeschnitten in die angewandten neurophysiologischen Methoden und die neurowissenschaftlichen Grundlagen zum Verständnis der Arbeit ein. Vor der Beschreibung der Experimente und deren Ergebnisse lege ich unsere Hypothesen und die darauf basierende Fragestellung der Experimente dar. Die kritische Diskussion der – zum Teil zum ersten Mal in einer solchen Fragestellung - angewandten Methoden und der Ergebnisse folgt schließlich in Kapitel 4.

## 1.1 Unbewusste visuelle Wahrnehmung

„Seit Don etwa 14 Jahre alt war, hatte er starke, langandauernde Kopfschmerzen. Dazu kamen sensorische Ausfälle im linken Gesichtsfeld, die ihn stark behinderten. Im Alter von 34 Jahren entschloss er sich zu einer neurochirurgischen Operation. Dabei sollte ein kleiner Teil des rechten Okzipitallappens entfernt werden. Tatsächlich beseitigte der Eingriff auf Dauer Dons Kopfschmerzen, aber er erblindete in der linken Hälfte seines Gesichtsfeldes vollständig, weil die entfernte Hirnregion auch das primäre Sehzentrum enthielt. Die Folge war, dass er beispielsweise einen hellen Lichtfleck, der links von seinem Fixationspunkt gezeigt wurde, einfach nicht wahrnahm. Dennoch wurde Don von den ihn untersuchenden Psychologen gebeten, mit dem linken Zeigefinger auf den Ort des Lichtflecks zu zeigen.

Das Ergebnis war beeindruckend: Bei dieser Aufgabe war Don im „blinden“ linken Gesichtsfeld fast genauso gut wie im intakten rechten Gesichtsfeld! Weitere Experimente zeigten, dass er auch beurteilen konnte, ob eine Linie im „blinden“ linken Gesichtsfeld vertikal oder horizontal verlief, und ob es sich bei einem dargebotenen Buchstaben um ein X oder ein O handelte. Wohlgemerkt: Während dieser Tests war sich Don der Präsenz der Flecken, Linien und Buchstaben nicht bewusst! Er ging davon aus, dass er nur (im wortwörtlichen Sinne) blind raten würde. Als ihm Videoaufnahmen von den Untersuchungen gezeigt wurden, war er verwundert, sich selbst auf Lichtflecken zeigen zu sehen, die er nicht bemerkt hatte.”<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup>Aus [14] (S. 126f.), Originalarbeit von Weiskrantz et al. [15].

In einer sich ständig ändernden Umwelt muss der menschliche Organismus, um sein Verhalten adäquat zu kontrollieren, mit ausreichend Informationen über diese Umwelt versorgt werden. Er muss in der Lage sein, relevante Informationen schnell aufzunehmen, eine passende Antwort auszuwählen und auszuführen. Auch eine schnelle Unterbrechung ausgeführter motorischer Handlung muss im Falle eines plötzlichen Wechsels der Umgebung und der damit verbundenen Notwendigkeit der Veränderung der Antwort möglich sein.

Dafür nehmen wir mit unseren sensorischen Systemen Informationen auf, verarbeiten sie und nehmen sie als integrierte Objekte und zusammenhängende Ereignisse wahr. Die sensorischen Systeme sind also für eine kontinuierliche Umwandlung des sensorischen Inputs in ein bewusstes Erlebnis unserer Umwelt verantwortlich. Für jede kontrollierte Handlung scheint dieses bewusste Erlebnis eine unabdingbare Voraussetzung sein: wenn wir zum Beispiel einen Gegenstand in die Hand nehmen wollen, müssen wir ihn korrekt identifizieren, seine Position, Richtung, Form bestimmen, die passende Handbewegung vorbereiten und vieles mehr. Eine der wichtigsten Quellen für diese Information ist für uns Menschen die visuelle Wahrnehmung. Menschen planen ihre Handlungen auf der Basis visueller Information, bereiten diese vor und führen diese, geleitet durch visuelle Information, aus. Häufig werden auch die Auswirkungen der Handlung mittels visueller Informationen beobachtet und ggf. korrigiert. Aber was bedeutet vor diesem Hintergrund *visuelle Wahrnehmung*? Normalerweise würde man sagen, dass visuelle Wahrnehmung gleichbedeutend mit dem bewussten Erlebnis der Außenwelt durch eine integrierte Repräsentation der Objekte und Ereignisse im menschlichen Gehirn ist. Und dass also die bewusste Wahrnehmung von Objekten und Ereignissen eine notwendige Bedingung für die Kontrolle der visuomotorischen Leistungen ist. Vieles deutet jedoch darauf hin, dass diese Sichtweise nicht ganz korrekt ist [16].

Als Beispiel eignet sich das oben im Fallbeispiel beschriebene Phänomen des Blindsehens sehr gut. Hierbei können Patienten mit kortikaler Blindheit, die von einer Beschädigung des kontralateralen primären visuellen Kortex herrührt, sehr wohl von visuellen Informationen aus ihrem blinden Halbfeld beeinflusst werden (können z.B. Augenbewegungen oder Zeigebewegungen zu einem präsentierten Reiz ausführen) [15]. Dabei berichten sie jedoch, dass sie diese Information überhaupt nicht wahrnehmen (vgl. Fallbeispiel).

Diese Beobachtungen, die in ähnlicher Weise auch bei anderen neurologischen Defiziten (z.B. Neglect) sowie bei gesunden Personen gemacht wurden [16], stellen die Notwendigkeit einer bewussten visuellen Wahrnehmung für eine visuomotorische Leistung in Frage.

Neuere Forschungsergebnisse haben den Verdacht genährt, dass die Hypothese von zwei

visuellen Systeme eine plausible Erklärung ist. Milner und Goodale [16] ziehen aus Messungen aus dem visuellen Kortex von Affen und aus Beobachtungen an neurologischen Patienten den Schluss, dass es zwei unterschiedliche Systeme für die visuelle Wahrnehmung und die visuomotorische Kontrolle gibt, die auf getrennten Wegen arbeiten. Sie postulieren, dass die visuelle Wahrnehmung auf dem ventralen Pfad, der den primären visuellen Kortex mit Regionen im inferotemporalen Kortex verbindet, generiert wird, während die visuomotorische Kontrolle durch den dorsalen Pfad organisiert wird, der vom primären visuellen Kortex über den posterioren parietalen Kortex und den frontalen prämotorischen Kortex zum motorischen Kortex zieht. Unter dieser Annahme wären die oben beschriebenen Dissoziationen nicht überraschend. Sie sollten sogar nicht nur dann vorkommen, wenn die visuelle Wahrnehmung beschädigt ist (wie bei neurologischen Patienten) oder überlistet wird (indem visuelle Illusionen vorgeführt werden), sondern auch dann, wenn die bewusste Wahrnehmung eines relevanten Reizes vollständig verhindert wird [4].

Eine direkte Verbindung zwischen sensorischen Informationen und einer motorischen Antwort, die nicht von bewusster Wahrnehmung vermittelt wird, könnte als Funktion des visuomotorischen Systems interpretiert werden: aufgrund von schneller Verarbeitung im dorsalen Pfad sind Informationen, die für die Antwort-Vorbereitung nötig sind, schon für das motorische System verfügbar, auch wenn sie im ventralen Pfad noch nicht ausreichend verarbeitet worden sind, um bewusst wahrgenommen zu werden. Demnach kann die passende Antwort auf einen Reiz zumindest teilweise früher als und unabhängig von der bewussten Wahrnehmung des Reizes aktiviert werden [16]. Ein im Zusammenhang dieser Arbeit wichtiges Beispiel unbewusst wahrgenommener visueller Reize, die in der Lage sind, das Handeln eines Menschen zu beeinflussen, ist das Phänomen der Bahnung. Hierbei werden zielgerichtete motorische Reaktionen auf bestimmte Zielreize (z.B. Pfeile in verschiedene Richtungen) durch vor diesem Reiz präsentierte, aber nicht bewusst wahrnehmbare Bahnungsreize (z.B. Pfeile, die entweder in die gleiche oder die entgegengesetzte Richtung zum Zielreiz zeigen) beeinflusst. Hierbei kann sowohl die Reaktionszeit als auch die Fehlerquote durch die Bahnungsreize beeinflusst werden [5] [17] [18] [19], wie im folgenden ausgeführt.

### 1.1.1 Visuelle Maskierung

Visuelle Maskierung ist ein etabliertes und oft angewandtes Mittel, um visuelle Prozesse zu studieren. Dabei wird – ganz allgemein gesprochen – die Sichtbarkeit eines Objektes durch die zeitnahe oder zeitgleiche Präsentation eines zweiten Objektes reduziert [17]. Zum Beispiel kann man einen visuellen Reiz, der sehr kurz präsentiert dennoch gut sichtbar ist, durch die darauf folgende Präsentation eines zweiten Reizes, der am gleichen

Ort oder ganz nah zum ursprünglichen Reiz gezeigt wird, unsichtbar machen. In der Fachliteratur ([10] [17]) werden solche Formen der visuellen Maskierung, bei denen die Maske nach dem zu maskierenden Reiz präsentiert wird, auch als *Rückwärtsmaskierung* (*backward masking*) bezeichnet.

Dieses *backward masking* unterteilt sich weiter in zwei Untergruppen (siehe Abbildung 1.1). Als *pattern masking* wird eine Art der Maskierung bezeichnet, die durch Präsentation einer Maske an gleicher Stelle wie der zu maskierende Reiz zustande kommt. Wenn die Maske aus den zu maskierenden Reiz zwar teilweise berührenden, aber ihn nicht überlagernden Elementen besteht, bezeichnet man die Prozedur als *Metakontrastmaskierung* [17] [18] [20]. Das *pattern masking* wirkt auf zwei unterschiedliche Weisen auf die visuelle Wahrnehmung: zum einen werden aufgrund unpräziser zeitlicher Auflösung beide Muster als Teile eines einzigen Reizes wahrgenommen. Man kann sich die Maskierung also als Addition eines visuellen „Rauschens“ zum visuellen Signal vorstellen. Diese Art der Maskierung, die als *integration masking* bezeichnet wird, wirkt maximal, wenn das Intervall zwischen Präsentation des Reizes und der Maske 0 ms beträgt und wird bei Intervallen über 100 ms unwirksam [17]. Die andere Wirkungsweise des *pattern masking* wird als *interruption masking* bezeichnet und beruht auf dem Phänomen, dass die Verarbeitung des Reizes durch einen zweiten Reiz (die Maske) unterbrochen wird [17]. Die Maske erscheint am gleichen Ort wie der Reiz, bevor dieser vollständig verarbeitet worden ist. Dabei sind nicht die frühen Verarbeitungsprozesse (für die Erkennung von Konturen) betroffen, sondern höhere Ebenen der Objektwahrnehmung.

Die Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Zeitverlauf unterscheidet sich deutlich von der des *integration masking*. *Interruption masking* kann nur auftreten, wenn die Maske *nach* dem Reiz gezeigt wird. Die Wirksamkeitskurve hat einen J-förmigen Verlauf. Ein weiterer Unterschied zwischen *integration masking* und *interruption masking* ist die Abhängigkeit der Wirksamkeit von physikalischen Eigenschaften der Maske wie zum Beispiel Kontrast: die Wirksamkeit von *integration masking* steigt wenn der Kontrast stärker ist, aber auf *interruption masking* hat der Kontrast keinen Einfluss [17]. Andersherum steigt die Wirksamkeit von *interruption masking* wenn man die Anzahl der möglichen Reize erhöht (z.B. durch Variation der Reizgröße), wohingegen dies keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von *integration masking* hat [17].

*Metakontrastmaskierung* tritt dann (und nur dann) auf, wenn die Masken genau um die Konturen des Reizes passen. Dabei ist die Wirksamkeit interessanterweise nicht nur aufgehoben, wenn das Intervall zwischen Reiz und Maske sehr lang, sondern auch, wenn es sehr kurz ist: Bei zeitgleicher Darbietung sieht man sowohl das innere, zu maskierende Objekt als auch die äußere Maske. Nur in mittleren Zeitintervallen von ca. 50-100 ms ist die Wahrnehmung des Reizes massiv gestört. Man nimmt an, dass

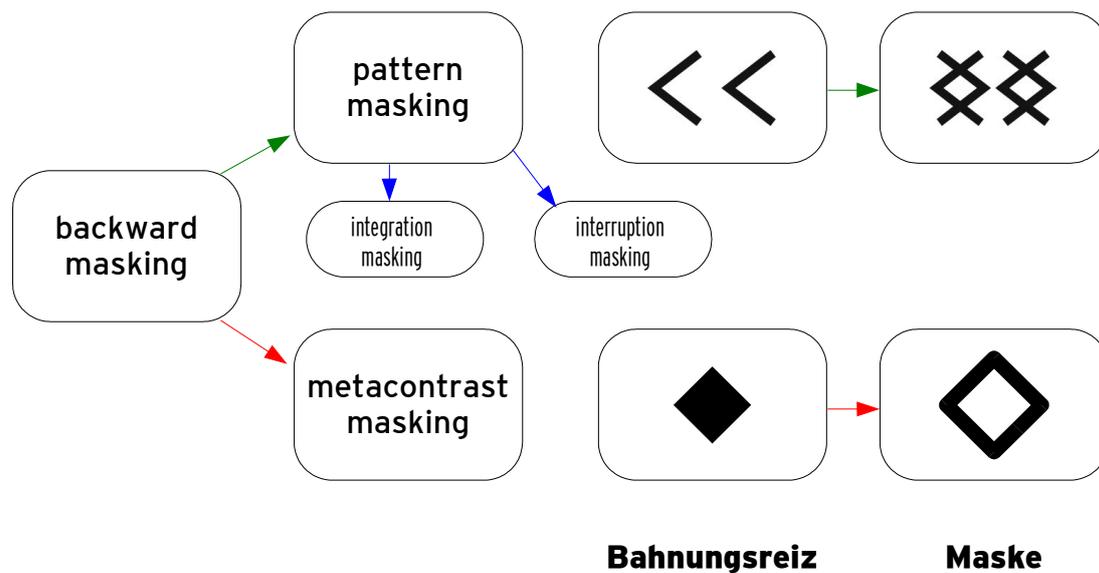


Abbildung 1.1: Schemazeichnung zur Veranschaulichung zweier unterschiedlicher Arten der visuellen Maskierung. *Integration masking* und *interruption masking* sind zwei unterschiedliche Wirkmechanismen des *pattern maskings* (siehe Text S. 12).

hemmende Interaktionen zwischen Neuronen, die die Konturen der Maske und des Reizes repräsentieren, für den Maskierungseffekt verantwortlich sind, dass also die Konstruktion des Reizes aus seinen äußeren Umrissen durch die Wahrnehmung (fast) derselben Kanten als den inneren Konturen der Maske erschwert wird. Eine Idee dabei [21] ist, dass es zwei Kanäle der Verarbeitung optischer Reize gibt: einen schnell arbeitenden Kanal, der sich verändernde Signale wie Reiz-Auftreten und Verschwinden verarbeitet und einen langsamen Kanal, der Merkmale wie Form und Farbe des Reizes verarbeitet. Demnach tritt *Metakontrastmaskierung* nur dann auf, wenn Signale auf dem schnellen Kanal die vom Auftreten der Maske herrühren, die Aktivität im langsamen Kanal, die vom Reiz hervorgerufen wurde, hemmen.

Bei unseren Experimenten nutzten wir das Phänomen des *pattern masking*, indem wir die als Bahnungsreize fungierenden Doppelpfeile mit Doppelpfeilen in die andere Richtung überlegten (siehe Abbildung 1.1), wie es Eimer und Schlaghecken (zum ersten Mal 1998) und seitdem einige andere Autoren taten. Ob diese Maske tatsächlich als nur solche wirksam war, oder noch zusätzliche Effekte produziert, wird kontrovers diskutiert [10] [11] [12]; hiervon wird später noch die Rede sein.

## 1.1.2 Bahnung

Unbewusst wahrgenommene Reize können unsere Wahrnehmung und Handlungen beeinflussen. Dies bestätigen viele frühere Forschungsergebnisse, die Merikle [22] in einem Review zum Thema *Unbewusste Wahrnehmung* zusammengefasst hat. Er berichtet von unzähligen Hinweisen darauf, dass unbewusste Wahrnehmung in der Tat existiert und unsere Handlungen und Kognitionen beeinflussen kann. Unbewusst wahrgenommene menschliche Gesichter, die entweder fröhlich oder wütend aussehen, können zum Beispiel die Interpretation eines danach gezeigten chinesischen Schriftzeichens beeinflussen.

Normalerweise bahnen unbewusst wahrgenommene Reize die Antwort auf ähnliche Reize [5] [17] [18] [19]. Dieses Phänomen wird als unbewusste Bahnung bezeichnet. Zum Beispiel wird auf ein gezeigtes Wort schneller und mit weniger Fehlern reagiert, wenn vorher (als Bahnungsreiz) ein Wort, das semantisch verwandt ist, gezeigt wurde und dessen bewusste Wahrnehmung durch einen „maskierenden“ Reiz völlig verhindert wird [2]. In einem anderen Paradigma ist die Antwort auf einen Pfeil, der nach rechts oder links zeigt und mit entsprechendem gleichseitigen Tastendruck beantwortet werden soll, von einem kongruenten, also in die gleiche Richtung zeigenden Pfeil beschleunigt und von einem inkongruenten, also in die Gegenrichtung zeigenden Pfeil verzögert, wobei auch hierbei die Bahnungsreize durch Maskierung unsichtbar sind [19]. Neutrale Bahnungsreize haben keinen Effekt auf die Geschwindigkeit und Fehlerquote der Antwort (schematische Darstellung dieses Paradigmas in Abbildung 1.2).

Die Verarbeitung der Bahnungsreize geschieht automatisch und wird weder bewusst wahrgenommen noch bewusst kontrolliert. Die Effekte der Bahnungsreize auf das motorische System und auf die bewusste Wahrnehmung sind dissoziiert, was zeigt, dass relevante Eigenschaften eines Reizes bis zur Ebene der Antwortkontrolle verarbeitet werden können, ohne bewusst wahrgenommen zu werden.

### 1.1.2.1 Umgekehrte Bahnung

Ganz andere, zunächst überraschende Ergebnisse erzielten Eimer und Schlaghecken 1998 [4]. Sie benutzten ebenfalls nach links und rechts zeigende Pfeile als imperative Stimuli<sup>4</sup>, die eine Antwort mittels gleichzeitigem Tastendruck erforderten. Diesen Pfeil-Zielreizen gingen maskierte Pfeile als Bahnungsreize voraus (siehe Abbildung 1.2).

Wenn die Bahnungsreize in die gleiche Richtung wie die Zielreize zeigten, waren die Antworten auf die Zielreize verspätet, was im Widerspruch zu vielen anderen Versuchen

---

<sup>4</sup>Im Folgenden als *Zielreize* bezeichnet.

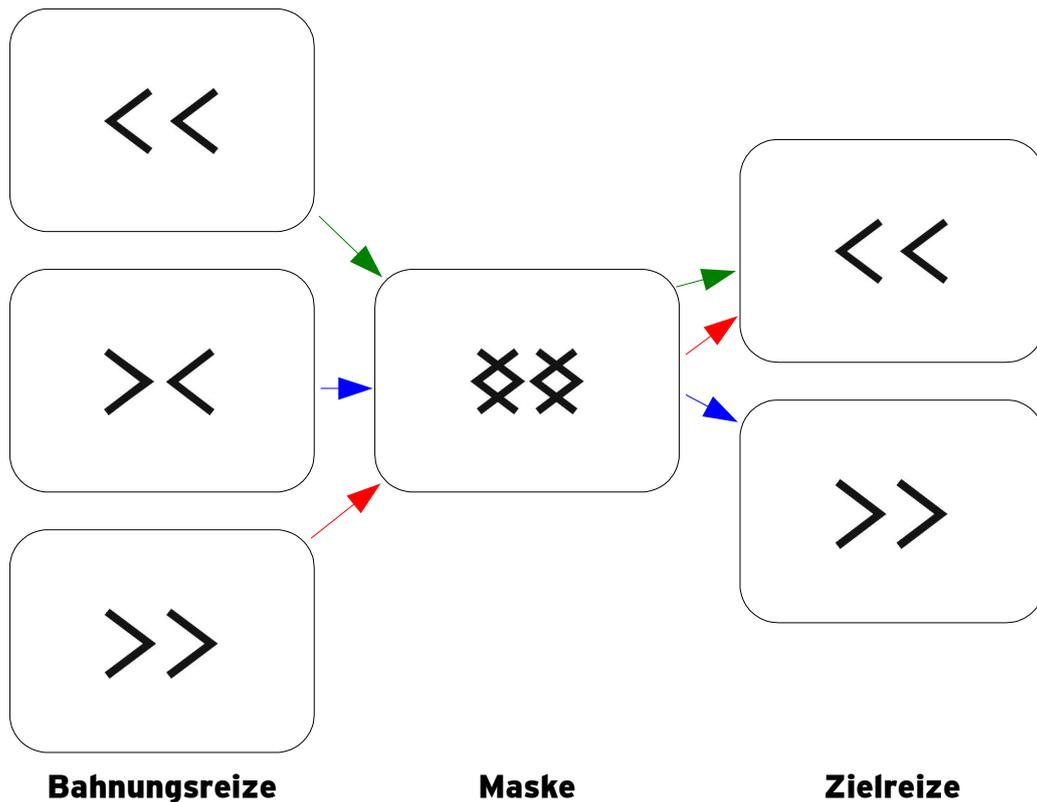


Abbildung 1.2: Die Bahnungsreiz-Masken-Zielreiz-Sequenz, die u.a. in unserer vorliegenden Studie verwendet wurde. Als Beispiel für kongruente, inkongruente und neutrale Bahnungsreiz-Masken-Zielreiz-Sequenzen sind die schematisch dargestellten Bildschirme mit grünen (kongruent), roten (inkongruent) bzw. blauen (neutral) Pfeilen verbunden. Man beachte, dass das Größenverhältnis der Reize zum Bildschirm der besseren Übersicht halber stark verzerrt ist.

mit maskierten Reizen steht, welche die Antwort beschleunigen. Diese umgekehrte Bahnung erwies sich als reliabel und reproduzierbar [3] [6] [7] [8] [10] [11] [23] [24] [25] [26] [27], wurde daher in der Forschung an neurologischen Patienten angewendet [28] [29] und unterstützte außerdem die Annahme, dass unbewusste Verarbeitung auf anderen Wegen geschieht als bewusste Verarbeitung [30]. Im Rahmen dieser Forschung wurden auch die Bedingungen ermittelt, unter denen das Phänomen der umgekehrten Bahnung auftritt: die umgekehrte Bahnung wird vom Design der Maske beeinflusst [10] [11] [12] und hängt vom zeitlichen Intervall zwischen der Präsentation der Maske und des Zielreizes ab. Einen normalen Bahnungseffekt beobachtet man, wenn der Zielreiz dem Bahnungsreiz mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 0 bis ca. 60 ms folgt. Wenn zwischen Bahnungs- und Zielreiz zwischen 100 und 150 ms vergehen, beobachtet man den umgekehrten Effekt: schnellere Reaktionen und niedrigere Fehlerquoten bei inkongruenten im Vergleich zu neutralen Versuchsbedingungen, das Gegenteil bei kongruenten Versuchsbedingungen [7] [24] [29].

Drei unterschiedliche Interpretationen dieses Phänomens werden seither durch die Forschergruppen um Schlaghecken und Eimer, Lleras und Enns sowie Verleger und Jaśkowski vertreten.

Schlaghecken und Eimer argumentieren, dass Bahnung und umgekehrte Bahnung aufeinanderfolgende Phasen automatischer Aktivierung und nachfolgender Selbsthemmung auf niedriger Ebene der motorischen Kontrolle repräsentieren. Der Bahnungsreiz führe zunächst zur Vorbereitung der entsprechenden Antwort, die dann über hemmende laterale Bahnen die Hemmung der alternativen Antwort verursache. Wenn nun der Zielreiz sofort nach dem Bahnungsreiz erscheine, begännen Zielreiz-bezogene Antwortprozesse während dieser Phase. Konsequenterweise würden diese Prozesse von dem Ungleichgewicht der Aktivierungszustände beeinflusst, indem kongruente Zielreize schneller und inkongruente langsamer beantwortet würden.

Die Präsentation der Maske beende nun aber diese initiale Aktivierungsphase. Die initial gebahnte Antwort werde nicht mehr durch gleichlautenden sensorischen Input unterstützt. Dieser plötzliche Wegfall von unterstützender wahrgenommener Information aktiviert nach Ansicht von Schlaghecken und Eimer einen Selbsthemmungsmechanismus, der als „Notbremse“ eine möglicherweise falsche Antwort auf einen Reiz unterdrücken soll. Die alternative Antwort werde hingegen nicht mehr gehemmt [4]. Wenn nun Zielreiz-bezogene Prozesse in diesem Zeitraum stattfinden (weil der Zielreiz einige Zeit nach der Maske gezeigt wird), resultieren laut Schlaghecken und Eimer die Selbsthemmung der gebahnten Antwort und die Enthemmung der anderen Antwort im umgekehrten Bahnungseffekt. Dieses Muster einer von Hemmung gefolgt Aktivierung sei ein charakteristisches Merkmal von motorischer Kontrolle auf niedriger Ebene, auf welcher sich initiale Aktivierungen, die von maskierten Bahnungsreizen hervorgerufen werden,

automatisch selber hemmen, sobald sie nicht mehr durch weiterbestehende sensorische Information unterstützt werden [7].

Lleras und Enns sowie Verleger und Jaśkowski bezweifeln die Interpretation des umgekehrten Bahnungseffektes als Ausdruck automatischer Selbsthemmung. Sie argumentieren, dass die Umkehrung des Bahnungseffekts bei längerem ISI statt eines negativen Bahnungseffektes ein weiterer positiver Bahnungseffekt sei, der aber in die entgegengesetzte Richtung wirke. Die Maske selber rufe dabei durch spezielle Eigenschaften der maskierenden Grafik selbst eine Aktivierung der gegenläufigen Antwort hervor.

In vielen Experimenten, die sich mit maskierter Bahnung beschäftigen, werden als Bahnungs- und Zielreize beispielsweise nach links und rechts zeigende Doppelpfeile verwendet (siehe zahlreiche vorangegangene Abbildungen). Die Maske wird dann durch eine Übereinanderlegung beider Reize erzeugt. Die Maske enthält also mit der gebahnten und auch mit der gegenläufigen Antwort verbundene Merkmale. Letzteres Merkmal könnte wiederum die Aktivierung der entsprechenden motorische Antwort auslösen. Der umgekehrte Bahnungseffekt resultiert also aus einer durch die Maske hervorgerufenen Aktivierung. Die Hypothesen von Verleger und Jaśkowski bzw. Lleras und Enns unterscheiden sich nun im genauen Mechanismus dieser Aktivierung durch die Maske. Lleras und Enns sehen die Ursache in einem *Objekt Updating*, während die Hypothese von Verleger und Jaśkowski eher auf sensorischen Interaktionen zwischen Bahnungsreiz und Maske fußt. Die gemeinsame Basis beider Hypothesen ist aber dennoch die Annahme, dass die Maske *nicht* den sensorischen Beweis für die gebahnte Antwort beendet, sondern die gegenläufige Antwort aktiviert und damit zum umgekehrten Bahnungseffekt führt.

Die Annahme, dass die Maske durch Zielreiz-ähnliche Merkmale die gegenläufige Antwort aktiviert, erfordert im Umkehrschluss, dass Zielreiz-irrelevante Masken dies nicht tun und somit kein umgekehrter Bahnungseffekt auftritt, wenn sie verwendet werden. Zahlreiche Studien (u.a. [10] [11] [12]), in denen irrelevante Masken (z.B. bestehend aus horizontalen und vertikalen Linien [10] bzw. Karos in unterschiedlichen Graustufen [11]) benutzt wurden, deuten darauf hin, dass bei ihrer Benutzung kein umgekehrter Bahnungseffekt ausgelöst werden kann.

## 1.2 Das motorisch evozierte Potential

Motorisch evozierte Potentiale<sup>5</sup> sind elektrische Spannungsänderungen eines Muskels, die durch einen gezielt gesetzten Reiz an einem Teil des motorischen Systems ausgelöst

---

<sup>5</sup>Im weiteren Text abgekürzt als MEP bezeichnet.

werden. MEPs werden also nicht durch eine Bewegung *motorisch* ausgelöst, insofern ist der Begriff irreführend, sondern durch einen Reiz im motorischen System. Der Reiz wird meist mittels Magnetstimulation (ausführliche Einführung s.u.) appliziert. Motorisch evozierte Potentiale sind eine spezielle Form der Evozierten Potentiale und können als Muskelaktionspotential von den meisten Muskeln abgeleitet werden. Dieses Potential kann dann nach Latenz, Amplitude und Dauer untersucht werden. Die Latenz zwischen Reiz und Antwort des Muskels hängt u. a. von der strukturellen und funktionellen Entfernung zwischen Reizort und Messort, der Leitgeschwindigkeit der beteiligten Nervenfasern und dem Funktionszustand der Neurone am Ort der Stimulation und in den Schaltstationen ab [31].

## 1.3 Das ereigniskorrelierte Potential

Das ereigniskorrelierte Potential<sup>6</sup> spiegelt Spannungsänderungen im EEG wider, die zeitlich definierten Ereignissen zuordenbar sind, also entweder von Sinneswahrnehmungen evoziert werden oder mit Handlungen korreliert sind.

ERPs werden aus bestimmten Abschnitten des EEGs herausgefiltert. Diese Abschnitte sind am Zeitpunkt des zu untersuchenden Ereignisses ausgerichtet. In der daraus resultierenden ERP-Kurve ist die elektrische Spannung gegen die Zeit aufgetragen. Die negativen und positiven Ausschläge der ERP-Kurve werden normalerweise in Hinblick auf ihre Polarität (positiv / negativ: P / N) und entweder ihre Aufeinanderfolge (z.B. P3 als dritter positiver Ausschlag) oder ihre Latenz (z.B. P450 als positiver Ausschlag nach 450 ms) beschrieben. Um auf der Basis von EEG-Aufzeichnungen ERPs zu erhalten und diese als Werkzeug für die Erforschung von Kognitionen benutzen zu können, sind eine Reihe von wichtigen Regeln bei der Datenaufnahme, -verarbeitung und -auswertung zu beachten, die ich hier aus Platzgründen nicht im einzelnen darlege, bzw. die im nächsten Abschnitt beschreibe. Dabei ist zu beachten, dass das ERP nur Teile der gesamten neuronalen Aktivität widerspiegelt, sodass viele Vorgänge im Gehirn nicht durch Aufzeichnung des ERP erfasst werden.

### 1.3.1 Das lateralisierte Bereitschaftspotential

Das lateralisierte Bereitschaftspotential<sup>7</sup> ist eine Unterform des ereigniskorrelierten Potentials. Es entsteht aufgrund von selektiven Antwort-Aktivierungs-Prozessen. In die

---

<sup>6</sup>Im weiteren Text nach der englischen Bezeichnung *event related potential* als ERP bezeichnet.

<sup>7</sup>Im weiteren Text nach der englischen Bezeichnung *lateralized readiness potential* als LRP bezeichnet.

experimentelle Literatur wurde es 1988 gleichzeitig von zwei verschiedenen Forschergruppen (De Jong et al., [32] und Gratton et al., [33]) eingeführt. Die Bezeichnung LRP leitet sich vom *Bereitschaftspotential* (engl. readiness potential) ab. Dieses an der Kopfhaut abgeleitete EEG-Potential negativer Polarität (erstmalig beschrieben von Kornhuber und Deecke, 1965 [34]) tritt vor willkürlichen Bewegungen von Gliedmaßen auf. Es beginnt ungefähr eine Sekunde vor der Bewegung mit maximaler Amplitude an der Mittellinie über dem supplementär-motorischen Areal. Im Fall von Handbewegungen enthält das Bereitschaftspotential eine Asymmetrie: die Amplitude über dem handmotorischen Kortex kontralateral zur reagierenden Hand ist größer als auf der ipsilateralen Seite. Somit entspricht das an der Kopfhaut abgeleitete Bereitschaftspotential sehr gut den Ergebnissen aus neurophysiologischen Ableitungen direkt aus dem Gehirn von Affen und (in Einzelfällen bei Epilepsiepatienten) bei Menschen. Diese haben gezeigt, dass das Bereitschaftspotential im primären motorischen Kortex (M1) und in den supplementär-motorischen Arealen beider Hemisphären generiert wird und dass diese Aktivität in derjenigen Hemisphäre größer ist, die kontralateral zur auszuführenden Antwort liegt (Referenzen bei Wascher und Wauschkuhn, 1996 [35]). Die Amplituden des Bereitschaftspotentials für Zungen-, Hand und Fußbewegungen variieren entlang der zentralen Ebene, korrespondierend zur anatomischen Lokalisation der entsprechenden motorischen Repräsentationen.

Das LRP macht die im Bereitschaftspotential sichtbare kontra-ipsilaterale Differenz in ihrem Zeitverlauf sichtbar, indem alle anderen Potentialanteile heraussubtrahiert werden. Dadurch wird es möglich, Vorbereitung auf Reaktionen zu messen, die auf einen Reiz gegeben werden, der seinerseits ein großes reizbezogenes Potential evoziert. Errechnet wird das LRP auf der Grundlage von ERPs, die vor und während der Ausführung einer motorischen Antwort über dem linken und rechten Motorkortex aufgezeichnet werden. Dabei weichen die genauen Lokalisationen der Elektroden etwas vom etablierten 10-20-System von Jasper (1958, [36]) ab, indem diese ca. 1 cm vor den üblichen Lokalisationen C3 und C4 liegen und dann als C3' und C4' bezeichnet werden. Die aufgenommenen Kurven werden in der Subtraktionsmethode nach Coles (1989, [37]) voneinander abgezogen, und zwar nach folgender Gleichung:

$$LRP = \frac{[Mittelwert((C4' - C3')linkeHand) + Mittelwert((C3' - C4')rechteHand)]}{2}$$

Es werden also zunächst die Kurven ipsilateral zur antwortenden Hand von den Kurven kontralateral zur antwortenden Hand abgezogen, jeweils getrennt für Antworten der linken und der rechten Hand. Anschließend werden diese aufsummiert, dann gemittelt und schließlich zur allgemeinen Differenz kontra- minus ipsilateral gemittelt. Somit wird jede nicht lateralisierte Aktivität und lateralisierte Aktivität, die nicht mit der Bewegung zusammenhängt, herausgemittelt. Die LRP-Kurve wird also nur von 0 verschieden

sein, wenn Aktivität vorhanden ist, die mit der Seite der Bewegung assoziiert ist. Asymmetrische Aktivität, die vor beiden Bewegungen gleichermaßen vorkommt, wird eliminiert. Eine Aktivierung der korrekten Antwort (also kontralateral zur zu bewegendem Hand) stellt sich dabei als negativer Amplitudenwert dar, eine Aktivierung der falschen Antwort als positiver Ausschlag. Von De Jong et al. [32] wird eine weitere, als *Double subtraction method* bezeichnete Weise beschrieben, die LRP-Kurve zu errechnen. Da wir in unserer Arbeit die Methode von Coles angewandt haben und sich die errechneten Kurven nur durch ihr Vorzeichen und eine Verdopplung aller Werte durch die Methode von De Jong et al. unterscheiden, führe ich die alternative Methode hier nicht weiter aus.

So wie viele andere ereigniskorrelierte Potentiale basiert auch das LRP auf dem Ergebnis einer Mittelung über eine große Zahl von Einzeldurchgängen. Um ein annehmbares Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, müssen relativ viele Einzeldurchgänge in die Mittelung einfließen. 40 bis 50 Einzeldurchgänge sollten pro Hand in die Berechnung einfließen [38] und Einzeldurchgänge mit Antworten der linken und rechten Hand sollten zu gleichen Teilen einfließen, um eine Herausmittlung aller nicht mit der Bewegung zusammenhängenden Potentiale sicherzustellen. Um die durch die Reizverarbeitung ausgelösten kognitiven Prozesse der Handlungsvorbereitung als LRP sichtbar zu machen, wird das LRP am Reizzeitpunkt ausgerichtet ausgewertet. Das LRP hat sich in zahlreichen Studien als valides Korrelat der Vorbereitung einer einhändigen Antwort erwiesen (z.B. [32] [37] [39]).

Auch funktionelle Verbindungen zwischen LRP und motorischen Prozessen sind in zahlreichen Studien beschrieben: die Aktivierung vieler Zellen im motorischen Kortex passiert gleichzeitig und gleicht dem Zeitverlauf des LRPs und peripher abgeleitete MEP-Aktivität ist ebenfalls streng zeitlich abhängig vom Verlauf des LRPs [39].

Ein Problem des LRPs besteht darin, dass die LRP-Kurve unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. bei lateraler Darbietung der Reize, auf die zu reagieren ist, durch andere Gehirnaktivität beeinflusst werden kann. In diesen Fällen kann man versuchen, durch Aufzeichnung eines LRPs von anderen Lokalisationen und Vergleichen dieser Kurven mit dem eigentlichen LRP auszuschließen, dass andere als die zu beobachtenden Antwort-bezogenen Prozesse das LRP beeinflussen [35].

Ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung des LRP als Indikator der Vorbereitung einer unimanuellen Bewegung ist, dass LRPs nicht nur direkt während der Ausführung einer einhändigen Reaktion aufgezeichnet werden können. Es reicht beispielsweise aus, einen Reiz anzukündigen, auf den möglicherweise mit einer Hand reagiert werden soll [38]. Ein LRP als Korrelat der Vorbereitung entsteht auch dann, wenn durch einen weiteren Reiz angezeigt wird, dass diese Antwort nicht ausgeführt werden soll.

### 1.3.1.1 Umgekehrte Bahnung, untersucht mittels LRP

Basierend auf ihren Aufzeichnungen des LRP schlugen Eimer und Schlaghecken [4] vor, dass umgekehrte Bahnung aufgrund eines neurophysiologischen Mechanismus entsteht.

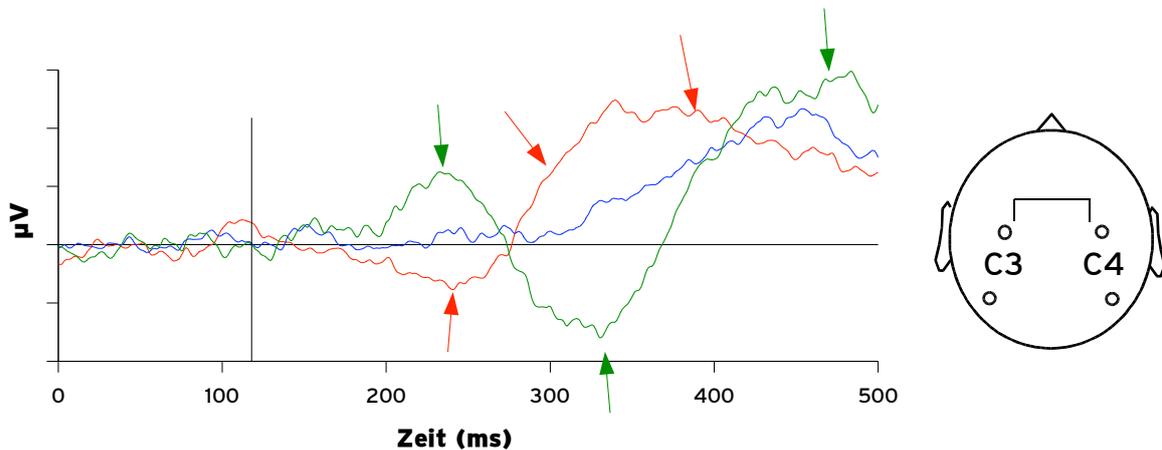


Abbildung 1.3: Das gewöhnliche LRP-Ergebnis (hier aus Verleger et al., [11]): die drei Gipfel dieser Kurve sind wie im Text beschrieben von Pfeilen für identische (grün) und gegenläufige (rot) Bahnungsreize gezeichnet. Der interessante LRP-Gipfel ist die Umkehrung der Kurve für identische Bahnungsreize nach 350 ms. Zeitpunkt 0 ms ist die Darbietung des Bahnungsreizes, der Zeitpunkt der Darbietung des Zielreizes ist mit der vertikalen Linie nach 116 ms markiert (von diesem Zeitpunkt an wurden die Reaktionszeiten gemessen). Grün steht für identische, blau für neutrale, rot für gegenläufige Bahnungsreize.

Eimer und Schlaghecken erkannten, dass die LRP-Kurve drei Gipfel aufwies, wenn Bahnungsreize und Zielreize in die gleiche Richtung zeigten: ein erster Gipfel nach ungefähr 250 ms, als Aktivierung durch den maskierten Pfeil interpretiert; ein zweiter, gegenläufiger Gipfel nach 350 ms, interpretiert als Hemmung dieser Aktivierung; ein dritter Gipfel zum Zeitpunkt der messbaren Tastendruckreaktion, der die Aktivierung, die für die Antwort notwendig ist, widerspiegelt. Diese LRP-Ergebnisse wurden von Eimer [3], Seiss und Praamstra [40], Eimer und Schlaghecken [41] und Verleger et. al. [11] reproduziert (vgl. Abbildung 1.3).

Von besonderem Interesse ist die Deutung des zweiten Gipfels. Lleras und Enns [10] und Verleger et. al. [11] argumentierten, dass dieser gegenläufige Gipfel der Potentialdifferenz eher die Aktivierung der Alternativantwort als die Hemmung der gebahnten Antwort darstellen könnte. Diese Autoren schrieben umgekehrte Bahnung den Interaktionen von Elementen der Maske mit den Bahnungsreizen zu, indem die Maske den Eindruck eines zweiten Bahnungsreizes erzeugt, der die Alternativantwort aktiviert. Tatsächlich

erzeugten die gleichen maskierten Pfeile, wenn – um Bahnungsreiz-Masken-Interaktionen auszuschließen – andere Masken benutzt wurden (vgl. Abbildung 1.4), eher normale als umgekehrte Bahnungseffekte [10] [11] [12].

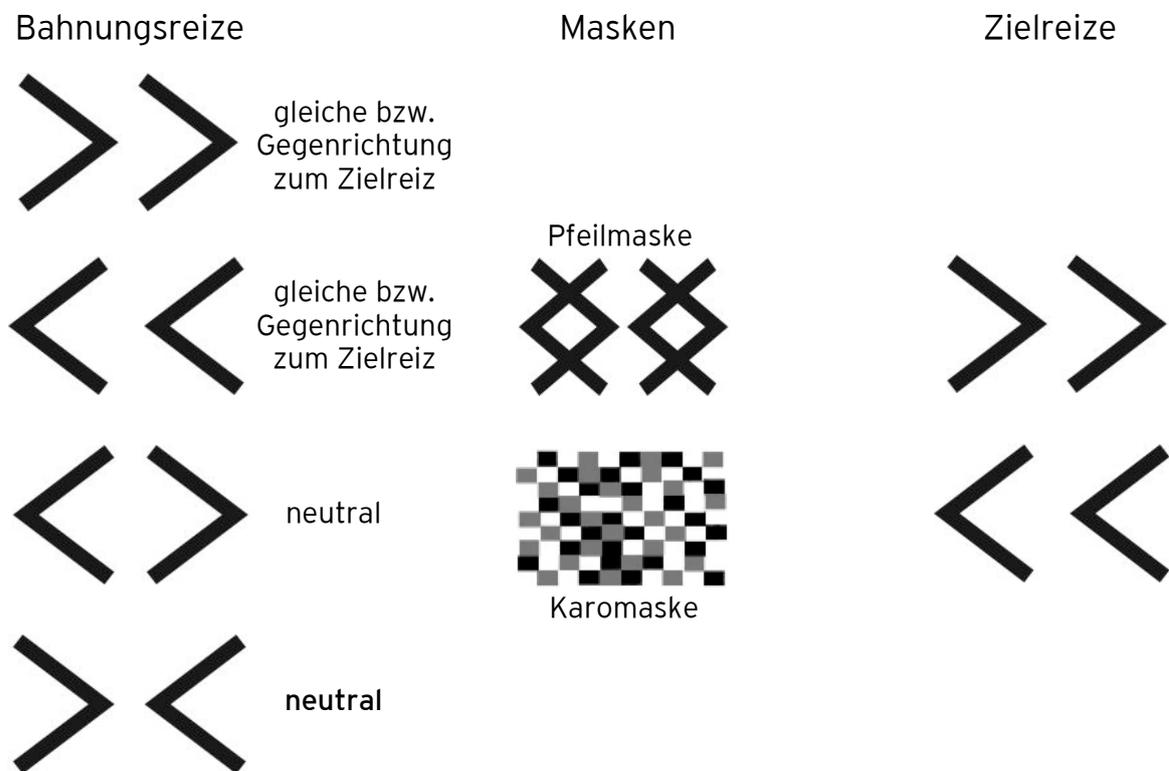


Abbildung 1.4: Die Stimuli aus Verleger et al. [11], mit der karierten Maske sollten Bahnungsreiz-Masken-Interaktionen ausgeschlossen werden.

In unserer Studie benutzten wir die Methode der LRP-Aufzeichnung aus zwei Gründen: zum einen um die Ergebnisse von Eimer und Schlaghecken zu reproduzieren und zum anderen um die gewählten Zeitpunkte für die transkranielle Magnetstimulation im Nachhinein zu überprüfen (siehe Diskussion).

## 1.4 Transkranielle Magnetstimulation

### 1.4.1 Einführung

#### 1.4.1.1 Geschichte

Die ersten transkraniellen Magnetstimulationen (im weiteren Text als TMS bezeichnet) gelangem dem Arzt und Physiker Arsène d'Arsonval Ende des 19. Jahrhunderts an der französischen Wissenschaftsakademie in Paris [42]. Er nutzte Starkstromspulen, wie sie

in elektrischen Kraftwerken benutzt werden, um sich selbst und seine Probanden zu stimulieren und konnte so nachweisen, dass ein sich veränderndes Magnetfeld in menschlichen Geweben einen Stromfluss induziert. Die Probanden sahen lebhafte Phosphene<sup>8</sup> und erlebten Schwindelattacken bis hin zur Bewusstlosigkeit.

1965 berichteten Bickford und Freeming von einer nicht-invasiven magnetischen Stimulation von tierischen und menschlichen peripheren Nerven. Durch den Gebrauch eines oszillierenden Magnetfeldes zur Stimulation wurde es allerdings unmöglich, Aktionspotentiale stimulierter Nerven oder Muskeln abzuleiten, weil das Magnetfeld das Aufnahmegerät zu sehr störte [43]. Anthony Barker begann 1974, mit gepulsten Magnetfeldern zu arbeiten, die von sehr kurzer Dauer waren, sodass es ihm schon 1982 gelang, mit einer im Vergleich zu heutigen Geräten zwar noch extrem großen, aber für damalige Verhältnisse sehr leichten und einfach zu handhabenden Spule ein magnetisch evoziertes Potential über der Thenar-Muskulatur abzuleiten; dies allerdings noch nicht durch ZNS-Stimulation, sondern durch Stimulation eines oberflächlichen peripheren Nerves. An der Universität von Sheffield wurde von Barker 1985 dann eine schonendere Variante der Magnetstimulation vorgestellt [44]. Durch die Entwicklung leistungsfähigerer Kondensatoren konnten deutlich kleinere Spulen verwendet werden, die für die transkranielle Stimulation des Kortex geeignet waren, da sie die Großhirnrinde nur in einem kleinen Bereich stimulierten. Die Magnetstimulation des schädelnahen Kortex ist seitdem nahezu ohne Unannehmlichkeiten für die Probanden bzw. Patienten und technisch „simplicity itself“ (A. Barker). Da das Interesse an der TMS nach der Vorstellung 1985 schnell wuchs und sie als Werkzeug in der klinischen Forschung eingesetzt werden sollte, begannen mehrere kommerzielle Anbieter mit der Produktion und Weiterentwicklung von TMS-Geräten. Heute sind tausende Geräte von unterschiedlichen Herstellern weltweit im Einsatz.

Die technische Seite der Magnetstimulatoren hat sich seit 1985 nur wenig verändert. Nachdem man in den Anfangszeiten noch runde Spulen benutzte, werden heutzutage fast ausschließlich achtförmige Spulen verwendet, da sie das elektrische Feld besser konzentrieren (s.u.). Dies führt zu einer besseren Kontrollierbarkeit und Zielgenauigkeit des Magnetimpulses. Eine der wichtigsten Weiterentwicklungen war im Jahre 1988 die Einführung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation<sup>9</sup>. Bei der rTMS werden Stimulus-Serien mit einer Frequenz von 1-50 Hz appliziert. Heute ist die Forschung mit Hilfe von rTMS einer der am schnellsten wachsenden Bereiche der TMS-Forschung [45].

---

<sup>8</sup>Phosphene sind Lichtwahrnehmungen, die nicht durch Licht, sondern durch andere Stimuli erzeugt werden (griech. phos = Licht, phainein = zeigen). Diese können sowohl Wahrnehmungen durch Halluzinationen, physikalischen Druck auf die Netzhaut, als auch durch elektrische oder magnetische Stimulation der Sehorgane sein. Die Netzhaut des Auges ist die auf Magnetfelder am empfindlichsten reagierende Struktur im ZNS [43].

<sup>9</sup>Im weiteren Text als rTMS bezeichnet.

### 1.4.1.2 Technische Grundlagen / Wirkung

Der Hauptunterschied zwischen elektrischer Stimulation und Magnetstimulation ist, dass bei elektrischer Stimulation Strom direkt (mittels Oberflächenelektroden, Nadeln oder implantierter Elektroden) in den Körper appliziert wird. Hierbei wird die Ladung eines elektrischen Stimulators von Elektronen durch die Kabel zu den Elektroden transportiert und induziert einen Ionenfluss an der Verbindungsstelle zwischen Elektrode und Gewebe. Ein kleiner Teil dieser Ionen fließen in naheliegende Axone und führen zu einer Membrandepolarisation [43].

Bei Magnetstimulation hingegen tritt ein gepulstes Magnetfeld in den Körper ein. Dieses induziert ein elektrisches Feld (also eine Spannungsdifferenz zwischen zwei Punkten), welches wiederum Ionen zum Fließen bringt und somit zu einer Stimulation führt. TMS im Speziellen ist das Ergebnis der Verabreichung eines sehr kurzen (ca.  $300 \mu\text{s}$ ) Hochstrom-Impulses (ca. 5-10 kA) über eine isolierte Drahtspule, die auf die Kopfhaut gelegt wird. Der elektrische Impuls induziert ein sich schnell veränderndes magnetisches Feld mit Flusslinien, die senkrecht zur Spule verlaufen. Da der Schädelknochen sowie die anderen zwischen Spule und Großhirnrinde befindlichen Gewebe nur wenig Impedanz in Bezug auf die Weitergabe eines magnetischen Feldes haben, dringt es leicht und schmerzfrei in das Gehirn ein, wo es elektrische Ströme induziert, die in rechten Winkeln zum magnetischen Feld fließen (siehe Abbildung 1.5). Wenn die Amplitude, Dauer und Richtung der Ströme richtig eingestellt wurden (genauere Ausführungen hierzu folgen), depolarisieren sie Neurone in der Hirnrinde und generieren Aktionspotentiale. Der Begriff *transkranielle Magnetstimulation* ist ein wenig irreführend, denn das magnetische Feld dient lediglich als Transportmittel für einen elektrischen Stimulus durch die Kopfhaut und den Schädelknochen, die für die direkte elektrische Stimulationen eine viel zu große Impedanz aufweisen [46].

Der Ort der Stimulation ist nicht sehr eng umschrieben. Mit einer handelsüblichen runden, 9 cm im Durchmesser großen Spule kann man beispielsweise eine Aktivierung in einem Areal bis zu der Größe der Spule unter dieser hervorrufen. Zwar kann durch den Einsatz von runden Spulen mit einem kleineren Durchmesser der Bereich der Stimulation verkleinert werden, aber Spulen unter einem Durchmesser von 2,5 cm würden sich zu stark erhitzen und die benötigten Leistungen nicht aushalten. Außerdem verringern sich mit dem Durchmesser der Spule auch die Hauptvorteile der Magnetstimulation gegenüber der herkömmlichen elektrischen Stimulation: Eindringtiefe und Schmerzlosigkeit. Insofern ist auch der manchmal gebrauchte Begriff der „fokalen“ Stimulation etwas irreführend [42]. Achtförmige Spulen, wie wir sie für unsere Experimente benutzt haben, sind gewunden, so dass der Strom, der unter dem Knotenpunkt der Acht hervorgerufen wird, doppelt so stark ist wie unter jeder der Kanten. Trotzdem ist der Knotenpunkt

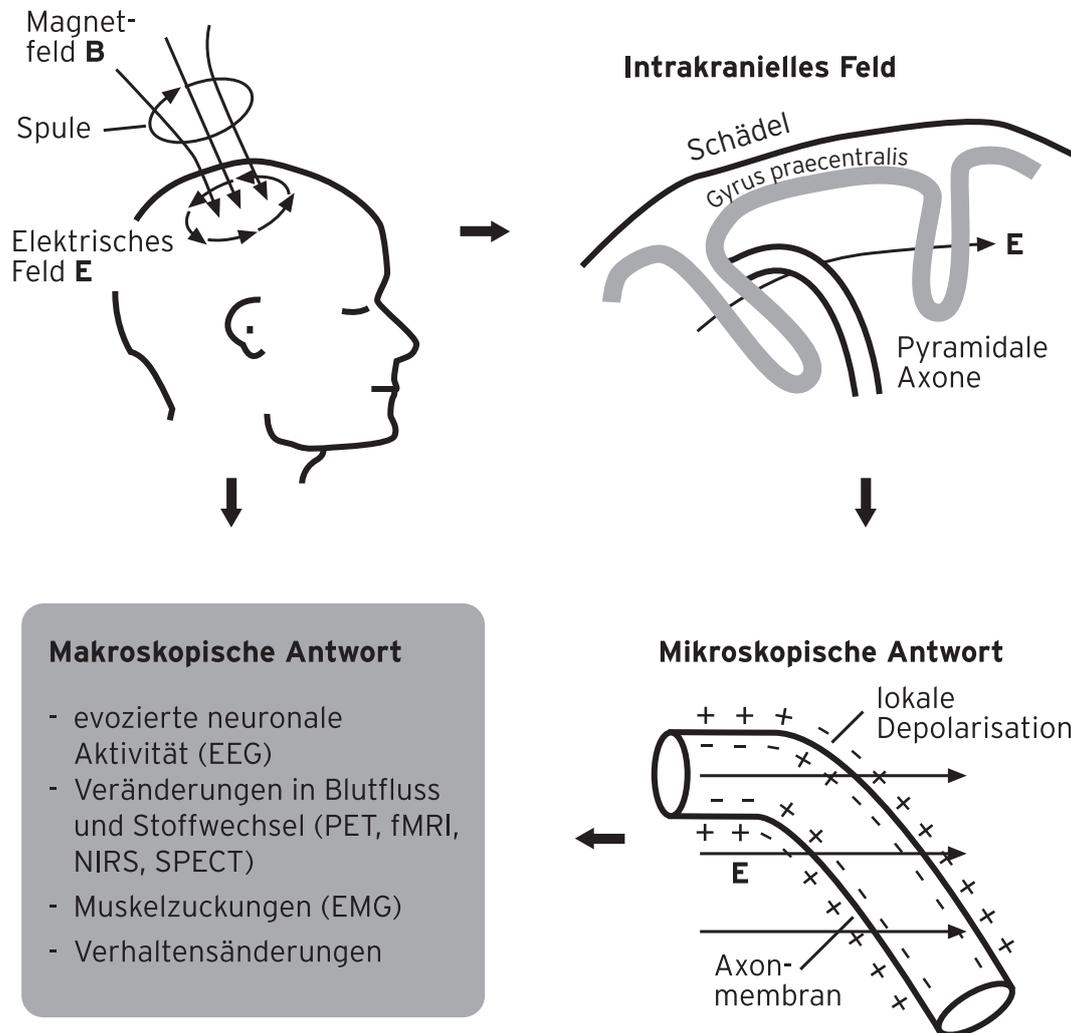


Abbildung 1.5: Die Prinzipien der TMS. Der Stromfluss in der Spule generiert ein magnetisches Feld  $B$ , welches wiederum ein elektrisches Feld  $E$  induziert. Die Feldlinien von  $B$  stehen senkrecht zur Spule, die Feldlinien von  $E$  laufen im Kreis parallel zur Spule. Die rechte obere Illustration zeigt schematisch eine Seitenansicht des präzentralen Gyrius der rechten Hemisphäre. Zwei pyramidale Axone sind zusammen mit der typischen Verlaufsrichtung des elektrischen Feldes  $E$  dargestellt. Das elektrische Feld kann zur Membrandepolarisation führen, was (zusammen mit anderen Mechanismen) zur makroskopischen Effekten wie EEG-Veränderungen, Muskelzucken und anderen Veränderungen führt. Abbildung nach [45], S. 6.

bei vielen Spulen bis zu 4 cm lang; wahrscheinlich wird dadurch eine ähnliche Fläche im Gehirn unter der Spule aktiviert.

Die Eindringtiefe der Magnetstimulation hängt von vielen Faktoren ab und kann somit nur schwer als bestimmter Wert angegeben werden. Anatomische Faktoren, Spulengröße, Spulenform und Stimulusintensität beeinflussen die Eindringtiefe des Magnetimpulses, die maximal 20-25 mm beträgt [42] [43].

Dem Problem der Erhitzung der Spule, die daraus resultiert, dass die Spule einen elektrischen Widerstand darstellt und jeder elektrische Strom, der durch einen Widerstand fließt, Wärme produziert, ist nur sehr schwierig beizukommen. Je nach Spulenart werden pro Stimulus 60-80 J thermischer Energie in der Spule frei, sodass die Spule gerade bei schneller Impulsfolge rasch überhitzen kann. Die Materialien, die zur Spulen-Isolation verwendet werden, haben leider schlechte Wärmeleiteigenschaften und auch Versuche mit wasser- oder ölgekühlten Spulen haben keinen Durchbruch gebracht, sodass die Überhitzung der Spule der Methode nach wie vor technische Grenzen setzt [42].

Eine weitere technische Herausforderung sind die mechanischen Kräfte, die auf die Spule einwirken. Durch den schnellen Anstieg auf einen Spitzenstromstärkewert von ca. 5-10 kA (abhängig von Stimulator und Spule) und die damit verbundene schnelle Magnetfeldänderung erfährt die Spule während des Impulses eine starke mechanische Belastung und tendiert somit dazu, sich zu bewegen. Das laute „Klick“-Geräusch, das bei der Abgabe eines Impulses durch die Spule zu hören ist, resultiert genau aus dieser Tendenz der Spule, sich zu bewegen und der dieser Bewegung entgegenwirkenden Konstruktion (Gehäuse, innere Struktur) der Spule [42].

Wenn man elektrische Stimulation und Magnetstimulation gegenüberstellt, fällt zunächst ein großer Nachteil der Magnetstimulation auf: Für diese benötigt man vergleichsweise große, schwere und teure Geräte, und schnelle Stimulationsfrequenzen sind technisch schwieriger darstellbar. Elektrische Stimulatoren können kleiner als ein Mobiltelefon gebaut und mit Batterien betrieben werden, während Magnetstimulatoren ca. 250 W benötigen und oftmals über 20 kg wiegen [43].

Doch die Magnetstimulation hätte sich nicht so schnell durchgesetzt, wenn sie nicht einige Vorteile gegenüber der elektrischen Stimulation aufweisen würde, die diese Nachteile wieder aufwiegen. Allen voran birgt sie die Möglichkeit, das menschliche Gehirn nahezu ohne Unannehmlichkeiten für den Probanden bzw. Patienten stimulieren zu können. Ohne direkten, schmerzhaften elektrischen Kontakt mit dem Körper ist das Magnetfeld in der Lage und das Gehirn auch in einiger Tiefe (s.o.) noch stimulieren zu können. Die Tatsache, dass das Gewebe zwischen Kopfoberfläche und der Großhirnrinde einen hohen elektrischen Widerstand besitzt, ist für die Magnetstimulation gegenüber der

Elektrostimulation von Vorteil und sogar Voraussetzung. Die Haut muss nicht wie bei der elektrischen Stimulation präpariert werden, die Stimulation muss nicht direkt auf der nackten Haut erfolgen. Vielmehr kann man sogar Hauben wie EEG-Hauben oder Badekappen zur Einzeichnung der Spulenposition verwenden, was die Methode relativ einfach und schnell in der Handhabung macht.

### 1.4.1.3 Sicherheit / Risiken und Nebenwirkungen

In diesem Kapitel gehe ich nur auf Sicherheit, Risiken und unerwünschte Wirkungen der Einzel-Puls-TMS ein, da diese für unsere Studie relevant waren. rTMS hat ganz andere, weitreichendere Risiken und Nebenwirkungen, weshalb für die Anwendung von rTMS eigene Sicherheitsrichtlinien gelten [46].

Seit Einführung der TMS 1985 sind kaum Nebenwirkungen beobachtet worden [46]. Die häufigste, vor allem bei und durch Mit-Stimulation von Muskulatur auftretende Nebenwirkung, ist vorübergehender leichter Kopfschmerz. Das vermutete Hauptrisiko von TMS ist die Auslösung von Krampfanfällen. Seit Einführung der TMS wurde allerdings kein einziger bei gesunden Probanden durch Einzel-Puls-TMS ausgelöster Krampfanfall veröffentlicht und lediglich ein Anfall, der bei einem Patienten mit vorangegangener Ischämie eindeutig durch die Applikation von Einzel-Puls-TMS ausgelöst worden ist [47]. Eine bekannte Epilepsie ist trotzdem als Kontraindikation zur TMS anzusehen.

Kontraindikationen sind weiterhin metallische Gegenstände im Körper. Diese könnten durch die Magnetstimulation erhitzt oder bewegt werden. Somit ist jegliches Metall im Körper (ausgenommen im Mundraum) im allgemeinen eine Kontraindikation für TMS [46]. Auch bei Probanden, die schon einmal am Gehirn operiert wurden und / oder einen erhöhten intrakraniellen Druck haben (nach Infarkt oder Trauma), sollte TMS nicht oder nur unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen und nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung angewendet werden [48].

Das Risiko unerwünschter Wirkungen kann minimiert werden, indem man – wie wir es in unserer Studie getan haben - die Probanden sorgfältig auswählt (z.B. eine vorhandene Epilepsie anamnestisch ausschließt) und sich streng an die Sicherheitsrichtlinien [46] hält. Wir haben für unsere Versuche zusätzlich einen Ethik-Antrag an die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck gestellt, welcher bewilligt wurde (Datum und Aktenzeichen s.u.).

Während der Durchführung unserer Experimente ist es abgesehen von leichten, über die Dauer des Versuchs hinaus anhaltenden Kopfschmerzen bei mehreren Probanden zu keinen unerwünschten Wirkungen der TMS gekommen.

## 1.4.2 Anwendung

Die TMS wird vor allem in der neurowissenschaftlichen Forschung, aber auch in der klinischen Forschung, hier vor allem in der Neurologie und Psychiatrie verwendet. Allein zwischen dem 1. Dezember 2005 und dem 30. November 2006 sind via PubMed 591 Original- und Übersichtsarbeiten veröffentlicht worden, die den Suchbegriff *transcranial magnetic stimulation* enthielten, während es im Vergleichszeitraum genau 10 Jahre zuvor nur 108, vor 5 Jahren immerhin schon 279 Arbeiten pro Jahr waren<sup>10</sup>.

### 1.4.2.1 TMS-Forschung

Seit Einführung der TMS hat sich die TMS-Forschung schnell entwickelt und ist in sehr vielen Bereichen nicht nur der neurophysiologischen Forschung ein beliebtes Mittel zur Ergründung der verschiedensten Fragestellungen geworden [49].

Mit Einzel- und Doppel-Puls TMS-Techniken können Veränderungen in der Erregbarkeit von kortiko-kortikalen und kortiko-subkortikalen Verbindungen beschrieben werden. Hierbei wird der primäre motorische Kortex stimuliert und evozierte Potentiale von einem Muskel oder einer Muskelgruppe mit Oberflächen Elektroden abgeleitet. Diese Technik haben wir uns in unserer Studie zu nutze gemacht. TMS kann zum Unterbrechen von Aktivität in jedem Bereich der Hirnrinde (*virtuelle Läsion*) und somit zum Untersuchen der Relevanz kortikaler Reorganisation verwendet werden [49].

Einzel-Puls-TMS wird zur Messung der kortikalen Erregbarkeit in Wahlreaktionsaufgaben einerseits – wie in unserer Studie – in Kombination mit MEP-Ableitung als reines Messinstrument möglichst ohne Beeinflussung von Reaktionszeit, Fehlerquote etc. eingesetzt (z.B. [50] [51] [52] [53] [54] [55], siehe Kapitel 1.4.3), andererseits aber auch als Hilfsmittel, um neurophysiologische Vorgänge und Effekte der TMS selbst durch bewusste aktive Interferenz zu erforschen (z.B. [56] [57] [58] [59] [60] [61]).

Eine wichtige Domäne der TMS-Forschung ist mittlerweile auch die klinische Forschung. So wurden bereits mehrfach Fragestellungen zu Parkinson-Syndrom [29] [62] [63], Epilepsie [64] und Encephalomyelitis disseminata [65] mit Hilfe von Einzel-Puls-TMS erforscht. In diesen Studien wurde hauptsächlich die mittels TMS-EMG-Kombination gemessene intrakortikale Erregbarkeit bzw. Hemmung bei erkrankten Individuen mit gesunden Kontrollgruppen verglichen und daraus wichtige Rückschlüsse auf pathophysiologische Mechanismen und / oder Wirksamkeit und Wirkweise bestimmter Medikamente gezogen.

---

<sup>10</sup>Suchbegriff unter [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov): *transcranial magnetic stimulation*.

### 1.4.2.2 Klinische Anwendung

In der klinischen Anwendung wird TMS sowohl diagnostisch als auch therapeutisch genutzt, wobei sich die therapeutische Nutzung noch weniger in der täglichen Routine etabliert hat als der Einsatz in der Diagnostik.

Bestimmte Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarkes, wie die Encephalomyelitis disseminata, führen zu Veränderungen der MEP-Amplitude bzw. -Latenz, weshalb TMS eine wichtige diagnostische Stütze darstellt ([31], S. 475). Ebenso ist die Veränderung von Reizschwellen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie der Migräne oder der Epilepsie von diagnostischem Interesse [66] [67]. Wegen der interindividuellen Schwankungen der Reizschwelle wird TMS hier eher als intraindividuelle Verlaufskontrolle denn zur Bestimmung eines einzelnen Wertes mit diagnostischer Aussagekraft benutzt.

Durch Serien von rTMS kann man die Aktivität des präfrontalen Kortex verändern, was bei der Behandlung der Depression in der Psychiatrie zu nutzen versucht wird [68] [69]. Die antidepressive Wirkung hält bei den Patienten für einige Tage an, ist jedoch für einen routinemäßigen Einsatz noch nicht ausreichend wissenschaftlich gesichert [70].

### 1.4.3 Messung der kortikalen Erregbarkeit mittels TMS

Einzel-Puls-TMS wurde in zahlreichen Studien bereits zur Untersuchung von Vorgängen im motorischen Kortex angewendet, unter anderem zur Untersuchung der Beeinflussung der Reaktionszeit durch TMS in verschiedenen Paradigmen [56] [57] [58] [59] [60] [61]. In mehreren Studien wurde TMS auch schon zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit eingesetzt [50] [51] [52] [53] [54] [55]. In diesen Studien wurden Oberflächen-Elektromyogramme von bestimmten Handmuskeln (z.B. Abductor pollicis brevis, Flexor pollicis brevis, Extensor pollicis brevis, Musculus interosseus dorsalis I) abgeleitet, die von TMS-Impulsen über denjenigen Regionen, die die willkürliche Anspannung der bestimmten Muskeln kontrollieren, evoziert wurden und deren Amplitude als Maß für die kortikospinale Erregbarkeit zum Zeitpunkt der Stimulation angesehen wird. Dazu wurden TMS-Impulse über derjenigen Stelle des Schädels abgegeben, an der die motorische Schwelle zur Auslösung eines MEPs im jeweiligen Muskel am niedrigsten ist.

Die motorische Schwelle ist definiert als die minimale TMS-Intensität, die ein MEP in dem Zielmuskel in 50% der Versuche (beispielsweise ca. 5 von 10 Einzelstimulationen)

hervorruft<sup>11</sup> [71]. Diese ist von der Feldstärkenänderung des Magnetfeldes und von konstruktionsbedingten Eigenschaften des Gerätes abhängig. Die TMS-Intensität, die im Versuch angewendet wird, wird dann als Prozent der motorischen Schwelle des jeweiligen Probanden gewählt. Dies hat den großen Vorteil, dass die Amplituden der aufgezeichneten Probanden untereinander vergleichbar werden, da die motorische Schwelle interindividuell sehr stark variiert. Mit der Angabe der Intensität in Prozent bezogen auf die motorische Schwelle bezieht man sich also auf die biologische Effektivität der Stimulation im individuellen Probanden und nicht auf die rein technische Output-Leistung des TMS-Gerätes [46].

Die TMS-Impulse, die in den o.g. Studien zur Untersuchung der kortikospinalen Erregbarkeit benutzt wurden, wurden immer überschwellig, meist 10% oberhalb der individuell ermittelten motorischen Schwelle, appliziert. Durch diese Standardisierung wurde sichergestellt, dass die Ergebnisse unter den Versuchspersonen vergleichbar sind.

In vielen Studien (s.o.) wird ein Effekt von TMS auf die Reaktionszeit beschrieben. Dieser tritt als Folge einer intersensorischen Facilitation auf, die auf dem Hören des Klickgeräusches und dem Fühlen der Entladung auf der Kopfhaut beruht (z. B. [61]). Diese Tatsache sollte man bei der Analyse von Daten, die in Experimenten mit transkranieller Magnetstimulation aufgenommen wurden, immer beachten (siehe Diskussion unserer Ergebnisse).

## 1.5 Hypothesen und Fragestellung

Die Frage, ob der LRP-Gipfel nach 350 ms als Hemmung des einen oder als Aktivierung des anderen Motorkortex interpretiert werden kann, könnte leicht beantwortet werden, wenn die kontra-ipsilaterale Differenz (also das LRP) in ihre kontra- und ipsilateralen Komponenten aufgetrennt werden könnte. Hätte man noch eine neutrale Bedingung als Vergleich, dann könnte man entscheiden, ob die ipsilaterale Ableitung gegenüber der neutralen Bedingung gehemmt ist oder die kontralaterale Ableitung gegenüber der neutralen Bedingung aktiviert ist. Dies ist jedoch leider nicht möglich, weil Pfeil-Bahnungsreize und neutralen Bahnungsreize so unterschiedliche stimulusbezogene Potentiale evozierten, dass der interessierende Vergleich zwischen den antwortbezogenen Potentialen verschleiert wurde [11].

---

<sup>11</sup>Mit Input/Output-Kurven kann man die Amplitude der MEPs in einer Spanne von Stimulus-Intensitäten messen. Für Handmuskeln sind diese normalerweise sigmoidal, mit einem steilen Kurvenanstieg und einem finalen Plateau.

Um das Problem zu umgehen, errechneten Praamstra und Seiss [25] Stromquellendichten, das bedeutet sie verglichen die kontra- und ipsilateralen Anteile des LRP mit Spannungen, die sie im Umkreis der beiden Aufzeichnungen maßen. Die dadurch erreichten Werte waren spiegelsymmetrisch für die kontra- und ipsilateralen Stellen, was die Autoren zu dem Schluss führte, dass die beiden Gipfel beide Prozesse widerspiegelten: gleichzeitige Aktivierung eines Motorkortex und Hemmung des anderen (vgl. [72] und [73], mit ähnlichen Strömungs-Quellen-Dichte-Ergebnissen, die in ungebahnten Auswahl-Antwort-Aufgaben erhalten wurden).

Um weitere Evidenz über diese Frage zu erhalten, entwarfen wir die aktuelle Studie, in der wir Einzel-Puls TMS zur Messung des kortikospinalen Aktivierungszustandes des handmotorischen Areals 350 ms nach Bahnungsreiz-Darbietung benutzen.

Théoret et al. hatten 2004 TMS auf ganz ähnliche Weise in einem Paradigma verwendet, mittels dessen sie ebenfalls maskierte Bahnung untersuchten [55]. Sie verwendeten jedoch Zahlen statt Pfeile als Bahnungs- und Zielreize (wie auch Dehaene et al. [2]). Probanden sollten mit einer Hand antworten, wenn die Zahl größer als fünf war und mit der anderen, wenn die Zahl kleiner als fünf war. Bahnungsreize konnten auch hier kongruent (ebenfalls z.B. kleiner als fünf) oder inkongruent (Zielreiz kleiner als fünf, Bahnungsreiz größer als fünf) sein. Als Maske diente eine zusammenhanglose Buchstabenreihe (z.B. uVkDF). Die Zahlen konnten sowohl als Zahlen als auch als Worte präsentiert werden. Théoret et al. fanden heraus, dass die kortikale Erregbarkeit, gemessen mittels MEP, durch einen kongruenten maskierten Bahnungsreiz auf der betroffenen Seite gesteigert wird. Dabei konnten sie aber nicht überzeugend zwischen Effekten des Bahnungsreizes und des imperativen Reizes unterscheiden, da in diesem Paradigma keine Hemmung der Aktivierung des Bahnungsreizes auftritt - weder in Reaktionszeiten, noch im LRP [2] - und daher die Aktivierung des Motorkortex durch Bahnungsreiz und imperativen Reiz offenbar ein kontinuierlicher, ununterbrochender Prozess ist. Théoret et al. untersuchten nur den rechten Motorkortex und verwendeten keine neutralen Bahnungsreize. Die Studie zeigte jedoch, dass Effekte von maskierten Bahnungsreizen mittels TMS und MEPs sichtbar gemacht werden können.

Schon im Jahre 2000 hatten Stürmer et al. die Kombination von TMS und MEP zur Messung der kortikalen Erregbarkeit in einem Bahnungsparadigma, dem sogenannten Simon-Paradigma [74], verwendet [54]. Hierbei handelt es sich nicht um eine maskierte, sondern um ortsgebundene Bahnung. Versuchspersonen reagieren dabei schneller auf Reize, wenn sie an zur Antwort korrespondierenden Orten gezeigt werden. Muss zum Beispiel der rechte Knopf gedrückt werden, wenn eine Raute gezeigt wird, dann erfolgt die Reaktion schneller, wenn die Raute auch rechts präsentiert wird, als wenn die Raute

links gezeigt wird. Stürmer et al. untersuchten die kortikale Erregbarkeit beider Hemisphären zum Zeitpunkt des LRP-Aktivitätsmaximums während der Simon-Aufgabe. Die Ergebnisse der Studie waren einerseits, dass Bahnungseffekte im Simon-Paradigma auf Aktivierung (Erhöhung der MEP-Amplitude) der zur antwortenden Hand kontralateralen Hemisphäre beruhten. Andererseits zeigten sie schon damals, dass TMS in dieser Form in der Lage ist, die Erregbarkeit des Kortex während der Handlungsvorbereitung abzubilden. Stürmer et al. fanden allerdings als Nebeneffekt, dass TMS, wie oben bereits erwähnt, selbst einen bahnenden Effekt hat, dessen Ursache die Arbeitsgruppe nicht vollständig aufklären konnte.

In unserer Studie platzierten wir die TMS-Spule über einem Motorkortex (dem linken in einem Teilversuch, dem rechten im anderen Teilversuch), die Impulse wurden zu zwei bis drei verschiedenen Zeitpunkten appliziert (natürlich von besonderem Interesse 350 ms nach Bahnungsreiz-Darbietung) und das MEP wurde von der kontralateralen Hand (und zusätzlich – mit weniger Relevanz – von der ipsilateralen Hand) zum stimulierten Kortex abgeleitet.

Wir erwarteten, dass, wie in zahlreichen vorangegangenen Studien (z.B. [51] [52] [53] [54] [55] [59]), die Amplitude der MEPs bei Aktivierung des Kortex größer werden würde. Ob dies tatsächlich auch in unserer Studie so sein würde, wollten wir mit Kontrollen 250 ms nach der Bahnungsreiz-Darbietung testen, also zu dem Zeitpunkt, zu dem das LRP seinen ersten Gipfel (der eine erhöhte Erregbarkeit des Kortex zu diesem Zeitpunkt darstellt) hatte (vgl. Abbildung 1.3): dann sollte z.B. das MEP der linken Hand größer werden, wenn die maskierten Pfeile nach links zeigten.

Auf diesem Effekt – welchem keine der beiden Hypothesen widerspricht – basierend konnten wir den bedeutsamen Effekt nach 350 ms untersuchen: die *Gegenläufige-Aktivierungshypothese* (vgl. Abbildung 1.6) sagt voraus, dass die MEPs an der der Richtung des Bahnungsreizes gegenüberliegenden Hand im Vergleich zu MEPs in Durchgängen mit neutralem Bahnungsreiz größer werden. Zum Beispiel sollte das MEP der rechten Hand nach 350 ms größer werden, wenn die maskierten Pfeile nach links gezeigt hatten, und zwar deswegen, weil angenommen wird, dass die Maske als Gegenbild zum Pfeil nach links die Wahrnehmung eines Pfeiles nach rechts evoziert und dies den rechten motorischen Kortex aktiviert.

Die *Hemmungshypothese* (vgl. Abbildung 1.7) sagt voraus, dass MEPs von der gleichen Hand kleiner werden sollten. Zum Beispiel sollte das MEP der rechten Hand nach 350 ms kleiner werden, wenn die maskierten Pfeile nach rechts gezeigt hatten, und zwar deswegen, weil angenommen wird, dass der spezifischen Aktivierung der rechten Hand bei 250 ms eine automatische Hemmung dieser Aktivierung folgt.

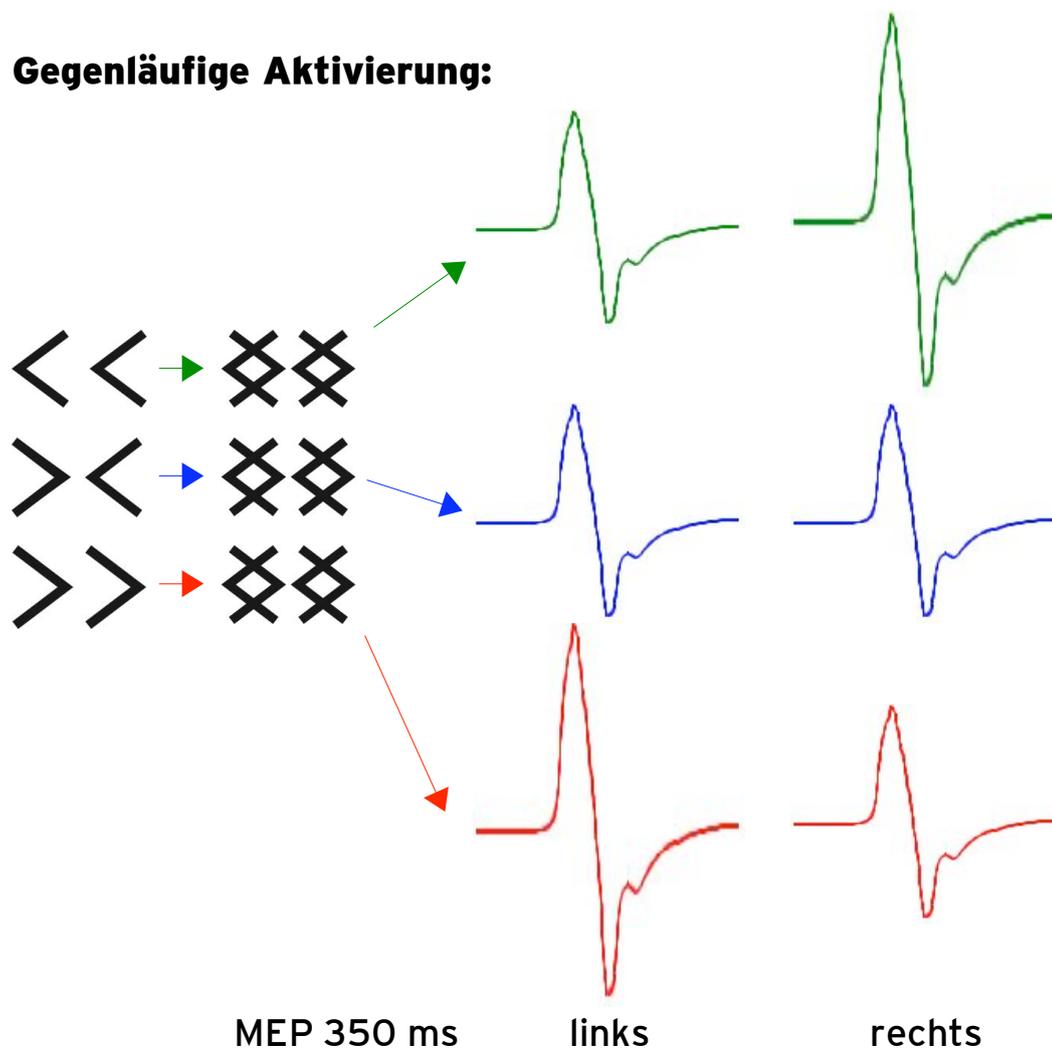


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung der *Gegenläufige-Aktivierungs-Hypothese*. Hier beispielhaft am Fall einer vom Zielreiz geforderten Reaktion der linken Hand dargestellt. Die Darstellung der MEPs ist hier rein schematisch zur Verdeutlichung der Größenunterschiede gemeint und nicht maßstabgetreu.

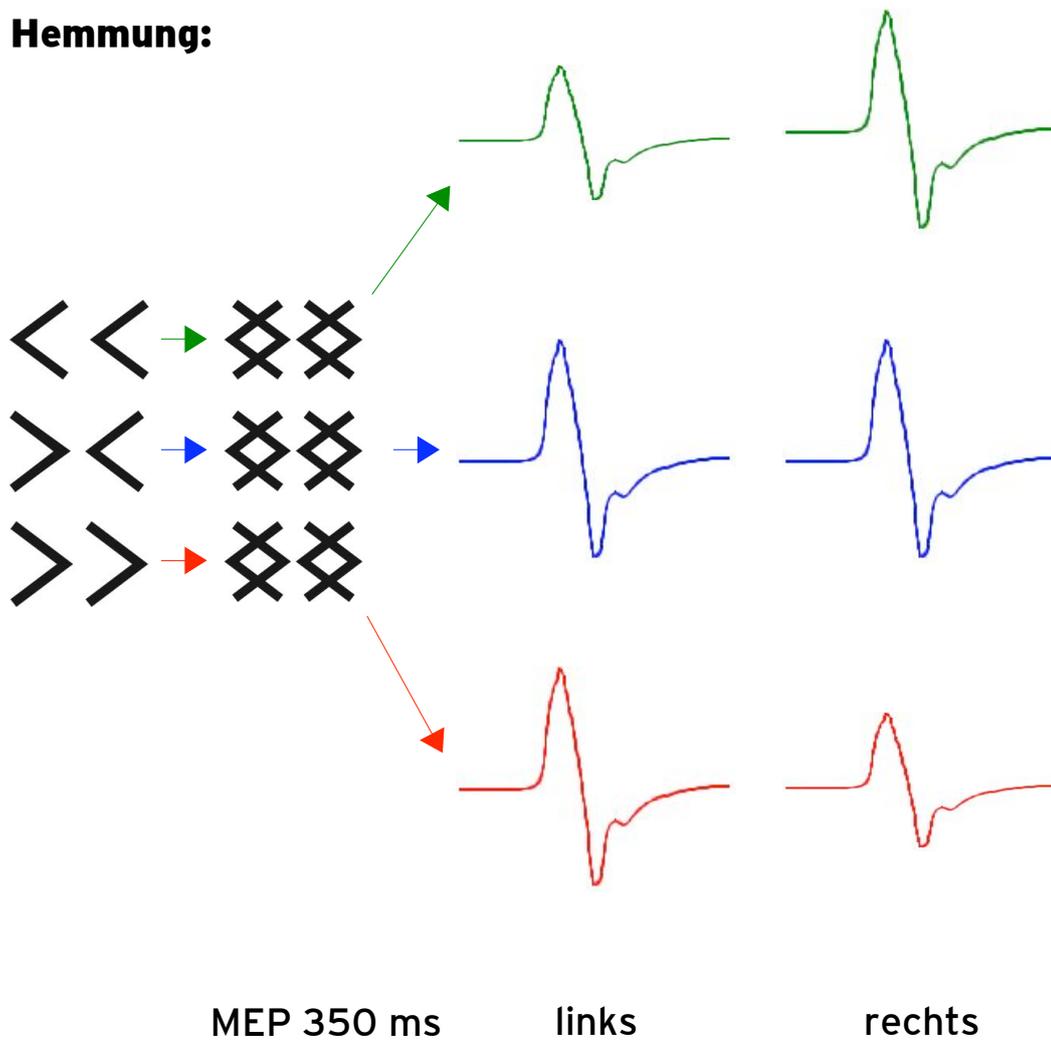


Abbildung 1.7: Schematische Darstellung der *Hemmungs-Hypothese*. Hier beispielhaft am Fall einer vom Zielreiz geforderten Reaktion der linken Hand dargestellt. Die Darstellung der MEPs ist hier rein schematisch zur Verdeutlichung der Größenunterschiede gemeint und nicht maßstabsgetreu.

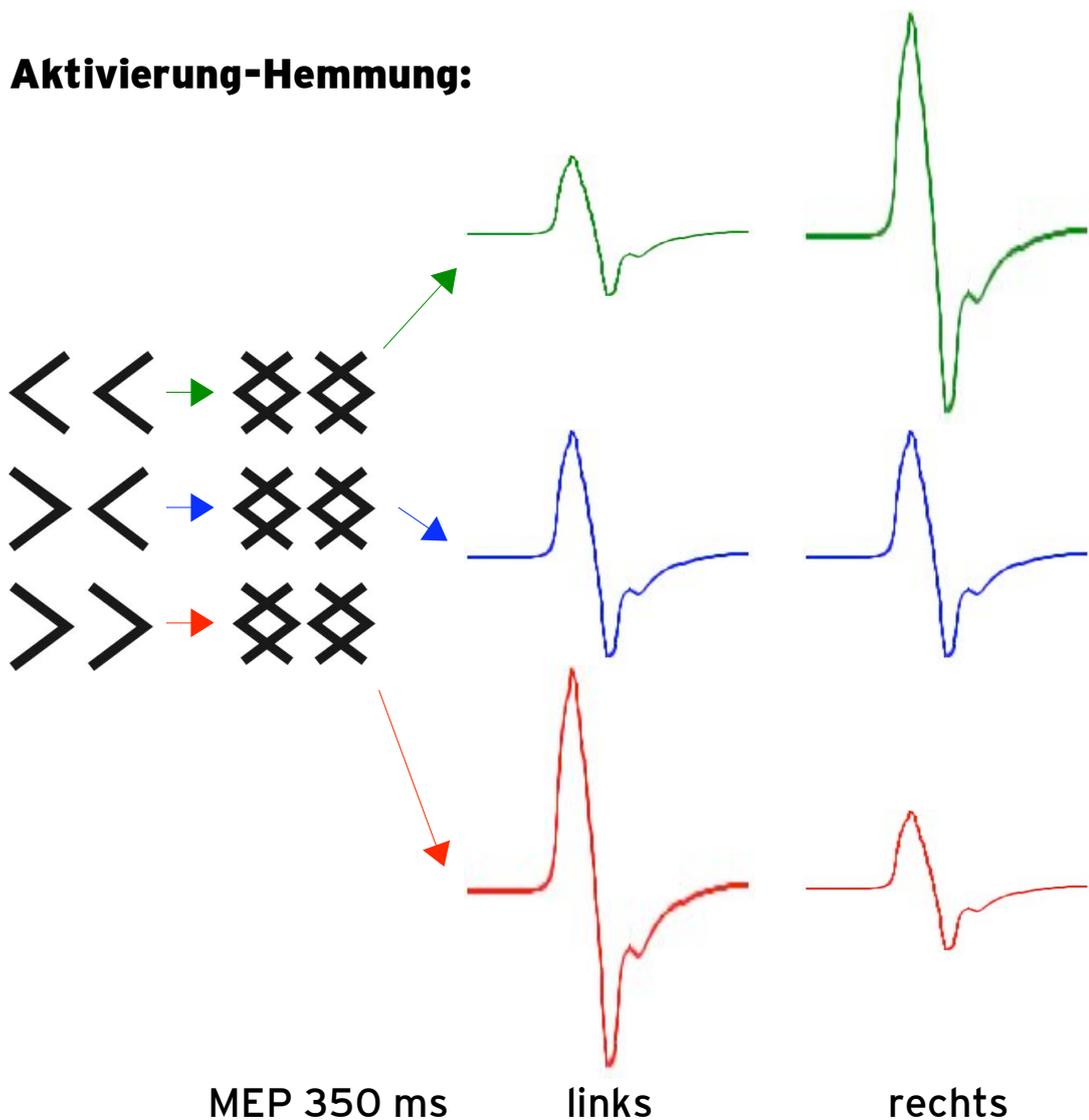


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese*. Hier beispielhaft am Fall einer vom Zielreiz geforderten Reaktion der linken Hand dargestellt. Die Darstellung der MEPs ist hier rein schematisch zur Verdeutlichung der Größenunterschiede gemeint und nicht maßstabsgetreu.

Gemäß der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* (vgl. Abbildung 1.8) wären die MEPs der Hand, die der Richtung des Bahnungsreizes gegenüberliegt, größer und gleichzeitig die MEPs der jeweils anderen Hand kleiner im Vergleich zu Durchgängen mit neutralem Bahnungsreiz, und zwar deswegen, weil angenommen wird, dass Probanden in dieser Wahl-Situation zwischen linker und rechter Hand die Aktivierung ihrer motorischen Kortexes wie eine Waagschale regeln: Aktivierung der einen Seite wird demnach automatisch mit Hemmung der anderen Seite gekoppelt.

Alle Hypothesen besagen, dass das MEP der Hand, auf die der Bahnungsreiz nicht zeigt, groß ist, und das MEP der Hand, auf die der Bahnungsreiz zeigt, klein. Der Unterschied liegt in den Vorraussagen über das MEP nach neutralem Bahnungsreiz: Gemäß der *Gegenläufige-Aktivierungs-Hypothese* ist dieses MEP genauso klein wie das MEP der Hand, auf die der Bahnungsreiz zeigt; gemäß der *Hemmungs-Hypothese* ist dieses MEP größer als das MEP der Hand, auf die der Bahnungsreiz zeigt; gemäß der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* ist das MEP nach neutralem Bahnungsreiz kleiner als das MEP der Hand, auf die der Bahnungsreiz nicht zeigt und größer als das MEP der Hand, auf die der Bahnungsreiz zeigt.

In Experiment 1 untersuchten wir - noch ohne neutralen Bahnungsreiz - ob überhaupt ein Effekt der Bahnungsreize auf das MEP bei 350 ms sichtbar war. In Experiment 2 wurden dann neutrale Bahnungsreize eingeführt, um eine Entscheidung zwischen den Hypothesen treffen zu können.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Experiment 1

#### 2.1.1 Versuchspersonen

Zwölf Studierende der Universität Lübeck, fünf Frauen und sieben Männer im Alter von 21-29 (im Mittel: 25) Jahren, nahmen an dem Experiment teil. Der Visus auf beiden Augen war, gegebenenfalls mit Brillenkorrektur, normal. Alle Probanden waren Rechtshänder. Dies wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory, einem Fragebogen, mit dem die Händigkeit eines Probanden in verschiedenen Alltagstätigkeiten abgefragt wird [75], untersucht. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 7€ pro Stunde. Das Experiment wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt. Aktenzeichen und Datum des Genehmigungsschreibens der Ethikkommission nach 8, Kapitel 1, Absatz 12 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck: 03-039, 02.05.2003.

#### 2.1.2 Versuchsaufbau

Vor dem Beginn des Experiments wurden die *Hot Spots* der rechten und linken Hand der Probanden (die Areale über dem motorischen Kortex, in denen das MEP am größten war) nach etablierten Methoden [49] aufgesucht. Wir benutzten eine fokale achtförmige Spule (Typ P/N 9925) und einen MagStim Rapid Stimulator<sup>1</sup>. Jeder der beiden Flügel der Spule hatte einen Durchmesser von 9,5 cm. Die Spule lag jeweils tangential zum Schädel des Probanden, der Handgriff zeigte dabei nach hinten seitlich mit einem Winkel von ca. 45° zur sagittalen Ebene [76].

Die Teilnehmer trugen während des Experiments eine Badekappe, auf der die zuvor bestimmten Positionen über den motorischen Kortex (im Folgenden als M 1 bezeichnet) eingezeichnet waren, sodass die Spule während des Versuchs leicht auf diese Positionen eingestellt werden konnte. Dann wurde die motorische Schwelle gesucht, in dem wir

---

<sup>1</sup>Hersteller: The MagStim Company, Whitland, Dyfed, UK.



Abbildung 2.1: Die verwendete, achtförmige Spule (MagStim Typ P/N 9925).

die TMS-Intensität erst erhöhten und dann solange reduzierten, bis wir diese Schwelle erreicht hatten. Die Reizschwelle definierten wir als die Intensität der TMS, mit der wir ein MEP von mindestens  $50 \mu\text{V}$  bei 5 von 10 aufeinanderfolgenden Stimulationen (abgeleitet mittels Oberflächenelektroden vom entspannten *Musculus interosseus dorsalis I*) erreichten. Die Reiz-Intensität während des Versuches wurde 10% über der jeweiligen Schwelle eingestellt, die durchschnittlich 71% der maximalen Stimulatorleistung für den linken M1 (Spanne von 52% bis 89%) und 69% für den rechten M1 (Spanne von 53% bis 89%) betrug.

Während des Experiments saßen die Probanden in einem gepolsterten Lehnstuhl in einem abgedunkelten Zimmer in einer Distanz von ungefähr 120 cm vor einem 17" Computermonitor. Dieser Monitor diente zur Präsentation der visuellen Stimuli. Die TMS-Spule wurde mittels eines Ständers mit flexiblem Greifarm, der neben dem Stuhl stand, über der rechten oder linken Schädelhälfte fixiert oder stand während des Blocks ohne TMS ca. 50 cm vom Probanden entfernt. Während der Blöcke mit TMS stand ständig jemand neben dem Probanden, um sorgfältig die Position der Spule während des Experiments überprüfen und ggf. zu korrigieren zu können. Ein aufblasbares Nackenkissen wurde um den Hals des Probanden gelegt, um eine komfortable Unterstützung des Kopfes in seiner Haltung zu gewährleisten. Eine Computertastatur lag auf den Oberschenkeln der Probanden.

### 2.1.3 Stimuli und Versuchsdurchführung

Die Aufgabe der Versuchspersonen bestand darin, auf visuelle Stimuli adäquat und so schnell wie möglich zu reagieren. Den Probanden wurden Stimuli dargeboten, die denen nachempfunden waren, die von Eimer und Schlaghecken ([4], Experiment 1) benutzt worden waren (siehe Abbildung 1.2, jedoch ohne neutrale Reize). Bahnungsreize und Zielreize waren Paare von offenen schwarzen Dreiecken, die Pfeilspitzen darstellen sollten und nach links ( $\ll$ ) oder rechts ( $\gg$ ) zeigten. Die Maske bestand aus vier Pfeilspitzen, indem die linken und rechten Bahnungsreize (oder Zielreize) übereinandergelegt waren. Die Pfeilspitzen waren auf der offenen Seite 1,5 cm hoch und 1,4 cm breit und hatten 0,1 cm Abstand zum Mittelpunkt, sodass Paare der Pfeilspitzen 3 cm breit waren. Die Linien, aus denen die Pfeile bestanden, waren 0,2 cm breit. Das dünne rote Fixierkreuz war 0,3 cm breit und hoch. Der Bildschirmhintergrund war weiß. Die Grafikkarte, die den Bildschirm betrieb, arbeitete mit einer Bildwiederholungsfrequenz von 75 Hz.

Jedes Experiment bestand aus drei Blöcken: ohne TMS, mit TMS auf der linken Seite, mit TMS auf der rechten Seite. Jede der sechs möglichen Reihenfolge-Kombinationen wurde bei jeweils zwei Probanden angewendet.

Jeder Einzeldurchgang begann mit einem Fixierkreuz, das nach 0,6 s vom Bahnungsreiz, der Maske und dem Zielreiz ersetzt wurde. Die Bahnungsreize wurden für die Dauer eines Bildschirmzyklus (13 ms), gefolgt von der Maske (93 ms) und dem Zielreiz (93 ms) dargeboten. In den Blöcken mit TMS konnte ein TMS Impuls entweder zum Zeitpunkt der Darbietung des Zielreizes (= 107 ms nach der Darbietung des Bahnungsreizes) oder 255 ms oder 360 ms nach der Darbietung des Bahnungsreizes appliziert werden. Der besseren Lesbarkeit halber runde ich im folgenden den 107 ms TMS-Impuls zu 100 ms und analog 253 zu 250 ms sowie 360 zu 350 ms.

Ein Tastendruck mit der linken Hand war bei einem nach links zeigenden Zielreiz gefordert, ein Tastendruck mit der rechten Hand bei einem nach rechts zeigenden Zielreiz. Die Tasten waren die untersten äußersten Tasten des Keyboards (strg und num-pad Enter). Die Probanden benutzten zum Tastendruck ihren Zeigefinger. Der nächste Einzeldurchgang begann 1 s nach der Reaktion des Probanden auf den vorherigen.

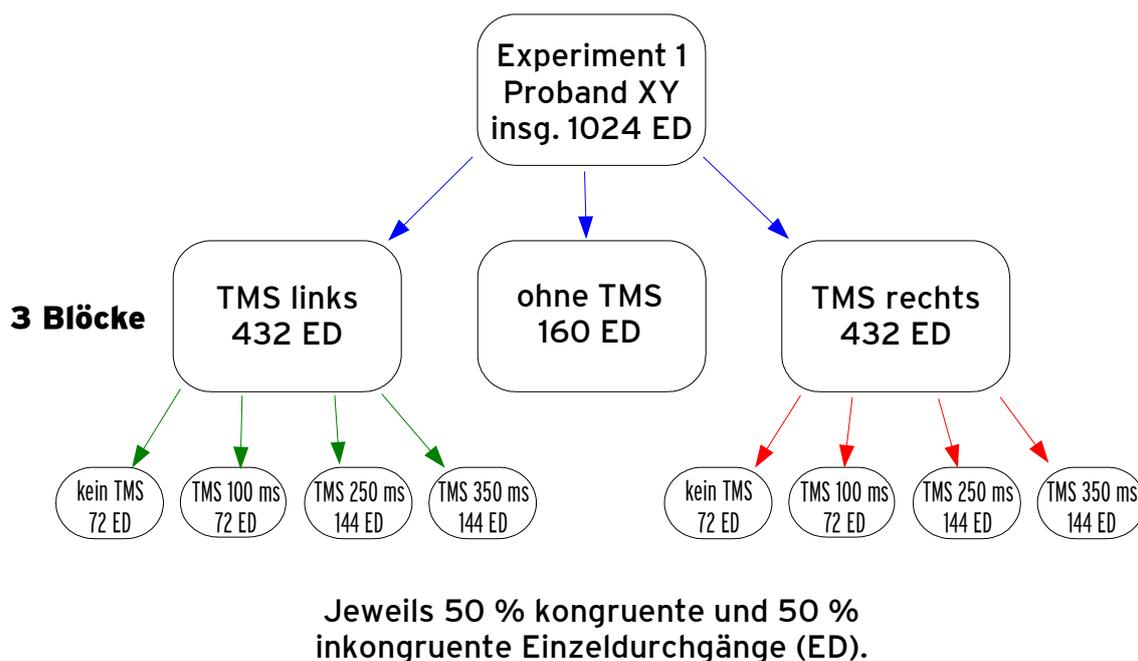


Abbildung 2.2: Verteilung der Einzeldurchgänge in Experiment 1. Die Reihenfolge der Blöcke wurde unter den Probanden ausbalanciert. Die Reihenfolge der Einzeldurchgänge unterlag dem Zufall.

Die Zielreize zeigten in zufälliger Reihenfolge nach rechts oder links, genauso die Bahnungsreize, sodass in 50% der Einzeldurchgänge die Bahnungsreize gegenläufig zu den Zielreizen waren und in 50% identisch mit den Zielreizen. Der Block ohne TMS bestand aus 160 Einzeldurchgängen, jeder Block mit TMS aus 432, nämlich

72 ohne TMS, 72 mit TMS nach 100 ms, 144 mit TMS nach 250 ms und 144 mit TMS nach 350 ms.

Die Programmierung der Versuchssteuerung erfolgte mit der *Presentation*-Software<sup>2</sup>, welche eine Stimulus-Präsentation mit im Submillisekunden-Bereich liegender Präzision erlaubt.

#### 2.1.4 Datenaufnahme

Für die Tastendruck-Reaktion wurden Fehlerquoten und mittlere Latenz der korrekten Reaktionen (in Bezug auf die Darbietung des Zielreizes) für jede Versuchsbedingung einzeln berechnet. Um das MEP zu messen, zeichneten wir von den Mm. interossei dorsales I beider Hände mittels Ag/AgCl-Elektroden<sup>3</sup> ein bipolares EMG auf (eine Elektrode über dem Muskelbauch zwischen Os metacarpale I und II, die zweite Elektrode über dem in die Dorsalaponeurose des Digitus secundus einziehenden sehnigen Anteil des Muskels), wobei wir Erdungselektroden über beiden Processi styloidei radii positionierten.

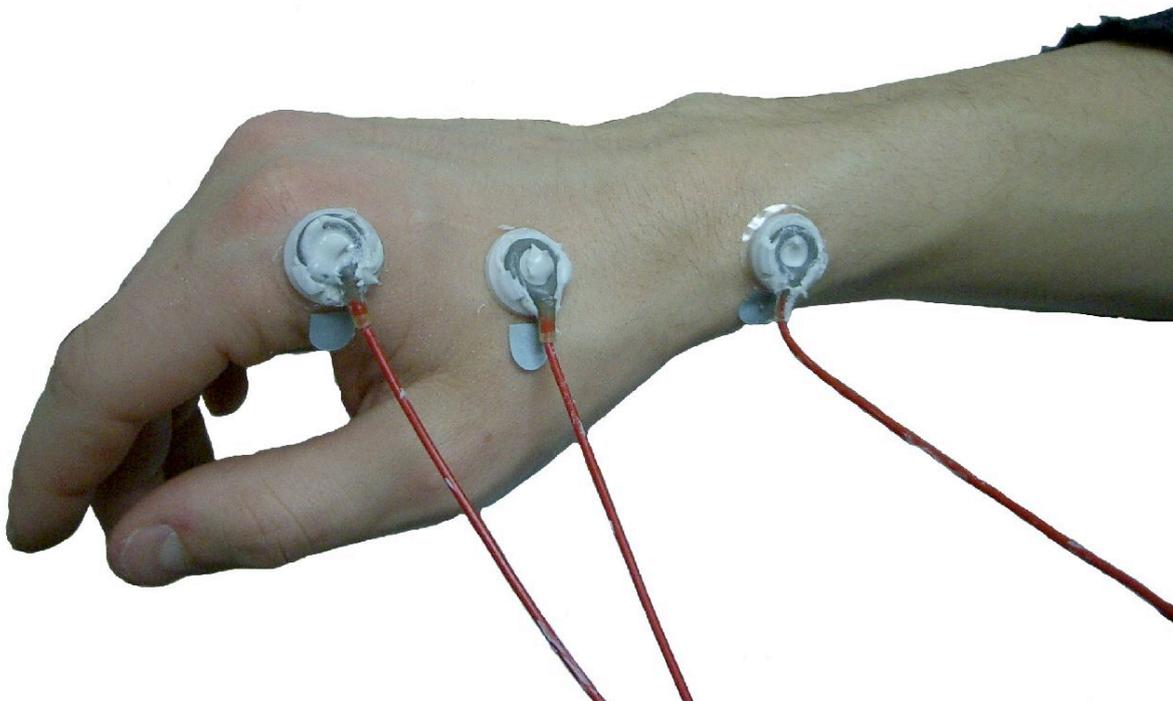


Abbildung 2.3: Die Position der Elektroden zur Aufzeichnung des MEP, hier beispielhaft an der rechten Hand eines Probanden.

<sup>2</sup>Hersteller: Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, California, USA.

<sup>3</sup>Silber/Silberchlorid

Die so gemessenen EMG-Spannungen wurden zwischen 1,5 Hz und 1500 Hz mittels eines Nihon-Kohden Neurotop verstärkt<sup>4</sup> und mit 3000 Hz pro Kanal auf einem Computer gespeichert.

### 2.1.5 Datenauswertung

Separat für jede Versuchsbedingung wurden für jede Versuchsperson Reaktionszeiten der korrekt beantworteten Durchgänge gemittelt und der Anteil der falsch beantworteten Durchgänge bestimmt. Die statistische Auswertung jeder dieser beiden Messgrößen (Reaktionszeiten und Fehlerquoten) erfolgte mittels Varianzanalyse für wiederholte Messungen mit den vier Faktoren *reagierende Hand* (links / rechts), *Hand-TMS-Verhältnis* (kontralateral / ipsilateral), *TMS-Zeitpunkt* (kein TMS / nach 100 / 250 / 350 ms) und *Richtung des Bahnungsreizes* (identische / Gegenseite zum Zielreiz).

Zur Auswertung der MEPs wurden die Daten von korrekten Reaktionen separat für jede Versuchsbedingung gleichgerichtet und gemittelt und die mittlere Amplitude im Zeitraum 30-50 ms nach Stimulation gemessen. Das Design der Varianzanalyse war gegenüber der Auswertung der Reaktionszeiten und Fehlerquoten in zwei Punkten abgeändert. Für Durchgänge ohne TMS konnte kein MEP analysiert werden, sodass sich der Faktor *TMS-Zeitpunkt* auf drei Stufen reduzierte. Weiterhin wurden aufgrund der offensichtlichen Beziehung der MEPs zu kontralateralen TMS-Impulsen die Stufen der beiden Faktoren *reagierende Hand* und *Richtung des Bahnungsreizes* von links / rechts und identisch / gegenläufig zum Zielreiz zu kontralateral / ipsilateral zum stimulierten Kortex umdefiniert.

Effekte von Messwiederholungsfaktoren mit mehr als zwei Stufen wurden mit Huynh-Feldt's  $\epsilon$  korrigiert.

---

<sup>4</sup>Hersteller: Nihon-Kohden, Tokyo, Japan.

## 2.2 Experiment 2

### 2.2.1 Versuchspersonen

Wir untersuchten 24 Studenten der Universität zu Lübeck auf Eignung für die Teilnahme an Experiment 2. Wir setzten den Kandidaten die EEG-Haube auf und bestimmten sowohl den *Hot Spot* als auch die motorische Schwelle. Die Probanden wurden nur dann eingeschlossen, wenn die motorische Schwelle beider Musculi interossei dorsales I unter 80% der maximalen Stimulations-Intensität lag. 11 der Teilnehmer mussten wir ausschließen, weil sie dieses Kriterium nicht erfüllten. Vermutlich lag dies daran, dass durch die EEG-Haube der Abstand zwischen Spule und Kopfhaut vergrößert wurde. Einen weiteren Probanden mussten wir aufgrund einer Fehlerquote von über 25% ausschließen.

Somit nahmen 12 Probanden am Experiment 2 teil, bei 8 der 12 Teilnehmer zeichneten wir gleichzeitig das LRP während des TMS-Experiments auf. Das Alter der 12 eingeschlossenen Probanden lag zwischen 22 und 28 Jahren. Der Visus auf beiden Augen war, gegebenenfalls mit Brillenkorrektur, normal. Alle Probanden waren Rechtshänder. Dies wurde wie in Experiment 1 mit dem Edinburgh Handedness Inventory [75] untersucht. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 7€. Das Experiment wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen und Datum des Genehmigungsschreibens siehe Kapitel 2.1.1). Keiner der Probanden hatte bereits am ersten Experiment teilgenommen.

### 2.2.2 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau war bis auf einige kleine Unterschiede der gleiche wie in Experiment 1. Zusätzlich zur Ableitung des MEP in Experiment 1 leiteten wir in diesem Experiment ein EEG von den Positionen C3 und C4 (LRP) sowie PO7 und PO8<sup>5</sup> ab. Anstatt einer Badekappe hatten die Probanden in diesem Experiment eine EEG-Haube auf. Auf dieser Haube markierten wir aber ebenfalls die korrekte Spulenposition. Wir achteten während des gesamten Versuches darauf, dass die TMS-Spule nicht mit den EEG-Elektroden in Berührung kam.

---

<sup>5</sup>Nach dem 10-20-System von Jasper, 1958 [36].

### 2.2.3 Stimuli und Versuchsdurchführung

Die Stimuli waren die gleichen wie in Experiment 1, aber zusätzlich zu den nach links und rechts zeigenden Bahnungsreizen benutzten wir auch neutrale Bahnungsreize. Diese neutralen Bahnungsreize wurden aus zwei nach innen zeigenden Pfeilspitzen zusammengestellt ( $><$ , siehe Abbildung 1.2).

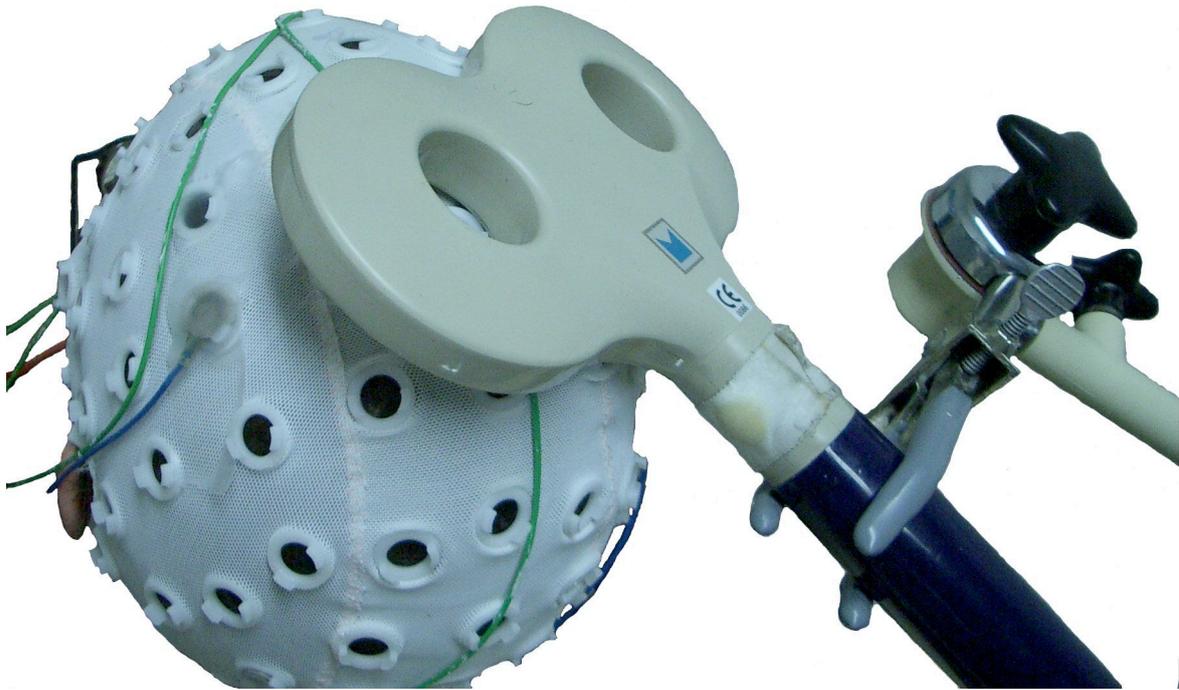


Abbildung 2.4: Fixierung der Spule in Experiment 2, Ableitung des EEGs.

Der Ablauf des Auffindens des rechten und linken Motorareals und der Bestimmung der motorischen Schwelle erfolgte wie im Experiment 1. Die Reizstärke des TMS wurde wieder auf 10% über der motorischen Schwelle eingestellt, dies entsprach einer mittleren Reizintensität von 75% der maximalen Stimulatorleistung für die linke Hemisphäre (die Spanne reichte von 61% bis 85%) und 74% für die rechte Hemisphäre (die Spanne reichte von 63% bis 85%). Weil der Block ohne TMS weggelassen wurde, bestand das Experiment aus zwei Blöcken: TMS links und TMS rechts. Die Reihenfolge wechselten wir von Proband zu Proband.

Die TMS-Impulse konnten 250 ms oder 350 ms nach der Darbietung des Bahnungsreizes appliziert werden. Die Bahnungsreize zeigten in je einem Drittel der Einzeldurchgänge nach links, rechts, oder waren neutral. In jedem der beiden Blöcke gab es 540 Einzeldurchgänge, nämlich jeweils 180 Einzeldurchgänge ohne TMS, mit TMS nach 250 ms und mit TMS nach 350 ms (schematische Darstellung in Abbildung 2.5).

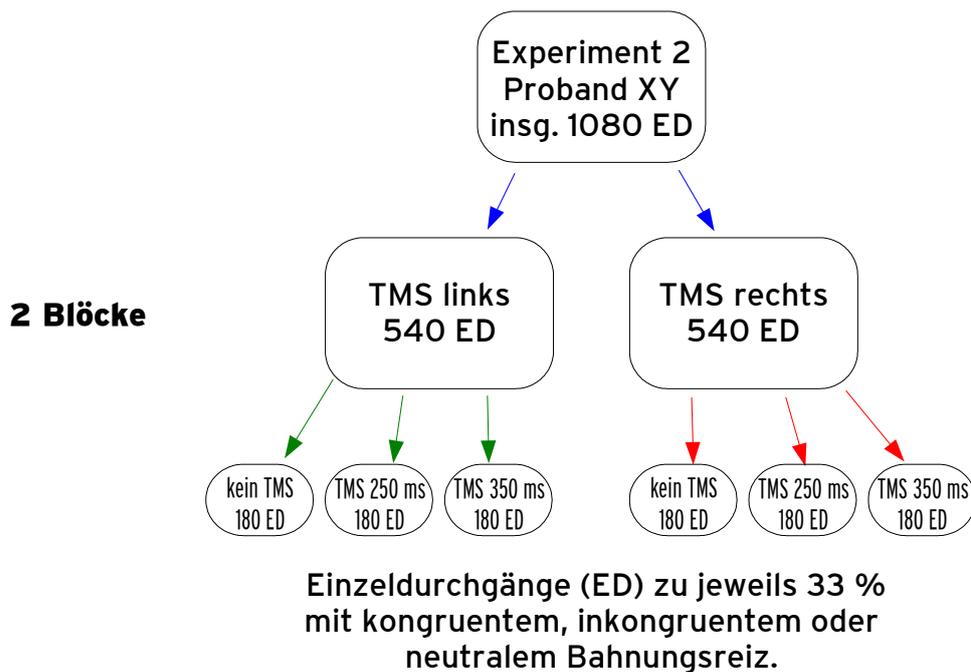


Abbildung 2.5: Verteilung der Einzeldurchgänge in Experiment 2. Die Reihenfolge der Blöcke wurde von Proband zu Proband abgewechselt. Die Reihenfolge der Einzeldurchgänge unterlag dem Zufall.

## 2.2.4 Datenaufnahme

Zusätzlich zu den Tastendruckreaktionen und den MEPs wurde EEG von 4 Positionen der Kopfhaut abgeleitet: C3, C4, PO7, PO8. Eine Elektrode auf der Nasenspitze verwendeten wir als online EEG-Referenz und weitere Elektroden wurden über und unter dem Auge und neben den äußeren Augenwinkeln für bipolare Messung des vertikalen und horizontalen EOG platziert, um EOG-Artefakte, die in das EEG übertragen wurden, zu kontrollieren. Eine Elektrode zwischen den Augenbrauen benutzten wir als EEG-Erdung. EMG, EEG und EOG wurden mit Ag/AgCl-Elektroden im Bereich 0-2500 Hz von einem BrainAmp MR plus<sup>6</sup> aufgezeichnet und mit 2500 Hz pro Kanal gespeichert.

## 2.2.5 Datenauswertung

Die Faktoren der Varianzanalysen für die Messgrößen Reaktionszeiten und Fehlerquoten waren die gleichen wie in Experiment 1, mit dem Unterschied, dass für den Faktor *TMS-Zeitpunkt* die Stufe *100 ms* entfiel und der Faktor *Richtung des Bahnungsreizes* um die Stufe *neutral* erweitert wurde.

<sup>6</sup>Hersteller: Brain Products GmbH, München, Deutschland.

Die EMG-Daten von korrekten Reaktionen wurden jeweils für jede einzelne Versuchsbedingung zu einem Bereich von 2-1250 Hz gefiltert, gleichgerichtet und gemittelt. Die mittlere MEP-Amplitude wurde in diesem Experiment jeweils im Zeitraum 25-37 ms nach Stimulation gemessen. Die statistische Auswertung dieser MEP-Amplituden erfolgte - mit den im vorangegangenen Absatz beschriebenen Änderungen - ebenfalls wie in Experiment 1.

Die EEG-Daten wurden mit einer Obergrenze von 30 Hz low-pass gefiltert und nach Artefakten aufbereitet. Dabei wurden zunächst Einzeldurchgänge mit Nulllinien verworfen, dann die Augenartefakte korrigiert, dann wurden Einzeldurchgänge mit Spannungssprüngen von mehr als  $200 \mu\text{V}$  oder Spannungsstufen von mehr als  $20 \mu\text{V}$  verworfen.

Das LRP wurde schließlich aus den gemittelten Kurven der Durchgänge mit korrekten Reaktionen erstellt. Hierzu wurden Einzeldurchgänge mit nach links oder rechts zeigenden Zielreizen getrennt gemittelt, die Differenz linke minus rechte Aufnahme (C3-C4) wurde bei der Mittelung der Einzeldurchgänge mit nach rechts zeigenden Zielreizen erstellt, die Differenz rechte minus linke Aufnahme (C4-C3) wurde in der Mittelung der Einzeldurchgänge mit nach rechts zeigenden Zielreizen erstellt. Diese beiden Differenzen wurden gemittelt, um das LRP als die allgemeine Differenz kontralateral-minus-ipsilateral ( $|C3-C4|$ ) in Bezug auf die Richtung des Zielreiz-Pfeiles (also in Bezug zur reagierenden Hand) zu erhalten.

Von aufeinanderfolgenden 25 ms-Abschnitten dieser LRPs, angefangen von 1-25 ms bis hin zu 375-400 ms, wurden separate Varianzanalysen mit den Faktoren *Richtung des Bahnungsreizes* (identisch / neutral / gegenläufig) und *Stimulierte Hemisphäre* (links / rechts) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Experiment 1

Das erste Experiment wurde entworfen, um zu testen, ob die MEP-Messungen eine sensitive Messmethode für die Bahnungsreiz-induzierten Veränderungen der Erregbarkeit von M1 darstellen. Wir untersuchten ebenfalls, ob TMS das Verhalten während der Aufgabe beeinflussen würde. Das Experiment bestand aus drei Teilversuchen: TMS auf den linken M1 appliziert, TMS auf den rechten M1 appliziert oder kein TMS. In den zwei Teilversuchen mit TMS erhielten die Probanden einzelne überschwellige TMS-Impulse auf M1 nach 100 ms, 250 ms oder 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes, oder gar kein TMS. Die Reihenfolge der Teilversuche wurde unter den Probanden ausbalanciert.

#### 3.1.1 Verhalten

Von größtem Interesse war, dass die umgekehrte Bahnung reliabel gezeigt werden konnte (*Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(1,11) = 9,7$ ,  $p = 0.01$ ), wobei Reaktionen auf identische Bahnungsreize im Mittel um 31 ms verzögert waren. Dies zeigte uns, dass der zu untersuchende Effekt auch unter gleichzeitiger TMS-Stimulation zwischen Einsetzen des Zielreizes und Antwort auftrat. Der *TMS-Zeitpunkt* hatte einen Effekt auf die Reaktionszeit ( $F(3,33) = 4.4$ ,  $p = 0.03$ ). Für den Fall, dass der TMS-Impuls 100 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes gegeben wurde, waren die Reaktionen schneller. Wahrscheinlich führte das Klick-Geräusch, das von der Spule verursacht wurde, zum Zeitpunkt 105 ms zu einer unspezifischen Aufmerksamkeitsreaktion [57]. Wichtig ist aber, dass es keinen Unterschied zwischen Durchgängen ohne TMS und Durchgängen mit TMS nach 250 und 350 ms gab. Ein Hinweis für die Annahme, dass TMS keinen ernsthaften Einfluss auf den Prozess der Reaktion hatte, mag die Tatsache sein, dass kein Effekt bezüglich des *Hand-TMS-Verhältnisses* signifikant war ( $p > 0.10$ ). Von geringerem Interesse ist, dass Antworten mit der linken Hand im allgemeinen schneller waren als mit der rechten Hand, im Durchschnitt 19 ms ( $F(1,11) = 23.3$ ,  $p = 0.001$ ). Der einzig weitere festgestellte Effekt war eine Interaktion von *TMS-Zeitpunkt*  $\times$  *Richtung des Bahnungsreizes*  $\times$  *reagierende*

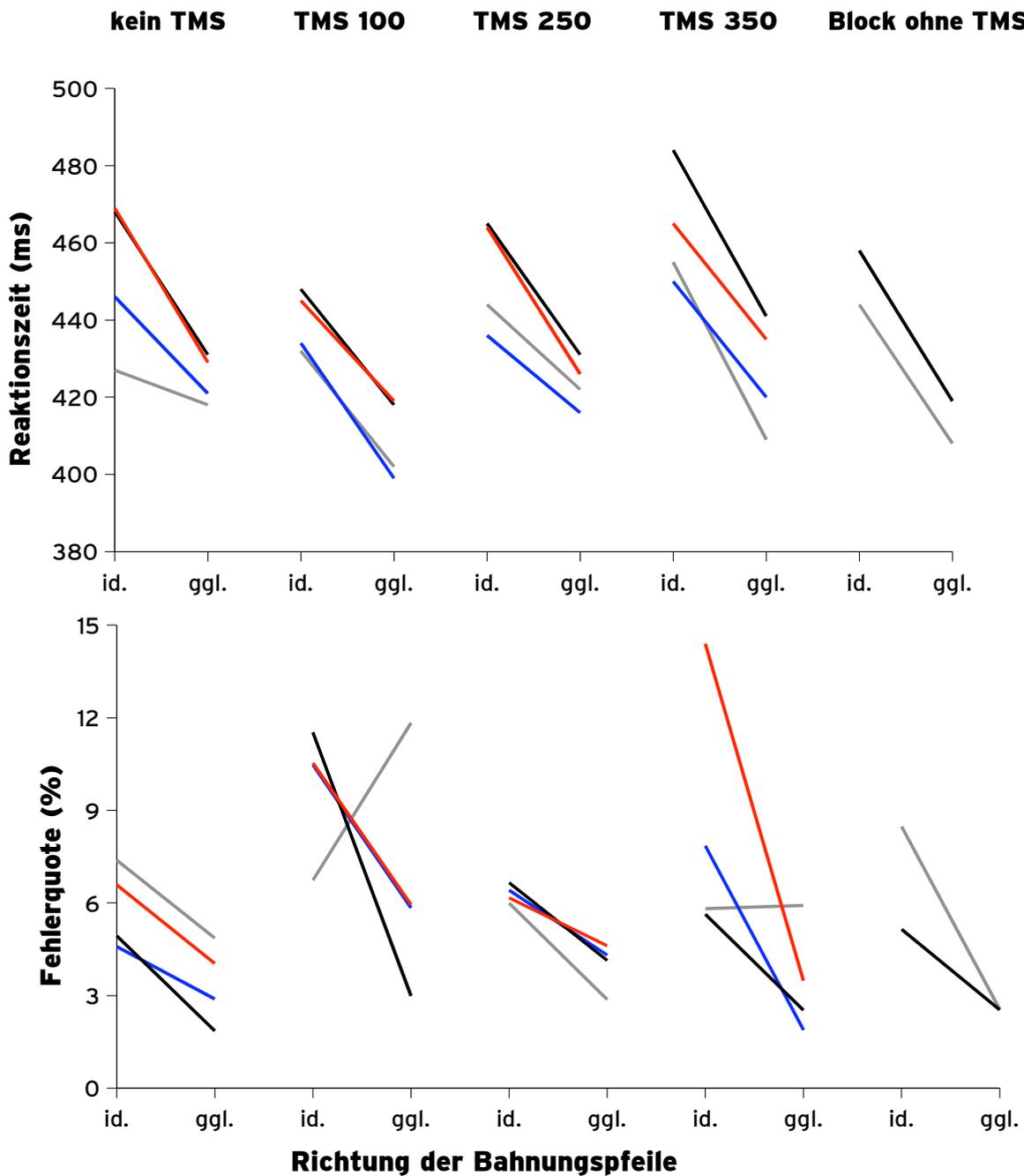


Abbildung 3.1: Reaktionszeiten und Fehlerquoten in Experiment 1. Gemittelt über die 12 Probanden. Schwarze und rote Linien stehen für Reaktionen der rechten Hand, graue und blaue Linien für Reaktionen der linken Hand. Die Linien sind schwarz bzw. grau, wenn die reagierende Hand gleichzeitig vom TMS stimuliert wird und rot bzw. blau wenn nicht. Dabei sind die Werte auf die korrekt reagierende Hand bezogen. Der große Fehler-Wert bei TMS nach 350 ms auf der roten Linie ist beispielsweise wie folgt zu interpretieren: die korrekte Reaktion wäre eine der rechten Hand gewesen, die nicht durch TMS stimuliert wurde, die linke Hand aber reagierte statt dessen, durch TMS stimuliert, fehlerhaft. *Id.* steht für Durchgänge mit identischem, *ggl.* für Durchgänge mit gegenläufigem Bahnungsreiz.

*Hand* ( $F(3,33) = 3.7$ ,  $p = 0.03$ ), zurückzuführen auf den kleineren Bahnungsreiz-Effekt für linkshändige Reaktionen ohne TMS.

Die Reaktionszeiten im Teilversuch ohne TMS sind auf der rechten Seite der Abbildung 3.1 aufgeführt und sind den Durchgängen ohne TMS im Teilversuch mit TMS offensichtlich sehr ähnlich. Dies wurde daher nicht weiter analysiert.

Die Untersuchung der Fehlerquoten zeigten uns dennoch, dass TMS einen interferierenden Effekt hatte (Abbildung 3.1, unteres Diagramm), der sich in einigen Effekten, die sich auf das Verhältnis Hand zu TMS-Spule beziehen, widerspiegelt: *Hand-TMS-Verhältnis* x *Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(1,11) = 5.1$ ,  $p = 0.046$ ; *Hand-TMS-Verhältnis* x *Reagierende Hand* x *TMS-Zeitpunkt*:  $F(3,33) = 3.7$ ,  $p = 0.02$ ; *Hand-TMS-Verhältnis* x *Reagierende Hand* x *TMS-Zeitpunkt* x *Richtung des Bahnungsreizes*: ( $F(3,33) = 3.2$ ,  $p = 0.04$ ). Getrennte Analysen zu den vier TMS-Zeitpunkten boten uns folgendes Bild von den Effekten des *Hand-TMS-Verhältnis*: für den Fall, dass TMS die linke Hand bei 100 ms stimulierte und die linke Hand reagierte, ergab sich eine Fehlerquote, die dem üblichen umgekehrten Bahnungsreiz-Effekt entgegengesetzt war: viele Fehler wurden bei gegenläufigen Bahnungsreizen gemacht und wenige Fehler bei identischen Bahnungsreizen (*Reagierende Hand* x *Stimulierte Hand* x *Richtung des Bahnungsreizes* nach 105 ms:  $F(1,11) = 6.9$ ,  $p = 0.02$ ). Nach 250 ms war kein Effekt signifikant (noch nicht einmal der Haupteffekt des Bahnungsreizes). Bei TMS nach 350 ms war das *Hand-TMS-Verhältnis* in zwei Interaktionen involviert: mehr Fehler wurden bei Reaktionen mit der rechten Hand gemacht, das heißt die linke Taste wurde fälschlicherweise gedrückt, wenn die linke Hand kontralateral zur Spule lag (*Reagierende Hand* x *Hand-TMS-Verhältnis*:  $F(1,11) = 5.3$ ,  $p = 0.04$ ). Weiterhin wurden mehr Fehler bei identischen Bahnungsreizen gemacht. Das heißt, die Probanden reagierten mit derjenigen Hand, welche nicht von diesem Bahnungsreiz angesprochen wurde, wenn diese Hand kontralateral zur Spule war (*Richtung des Bahnungsreizes* x *Stimulierte Hand*:  $F(1,11) = 11.8$ ,  $p = 0.006$ ). Unerwarteterweise hatte das *Hand-TMS-Verhältnis* sogar einen Effekt in Versuchsbedingungen ohne TMS (*Reagierende Hand* x *Hand-TMS-Verhältnis*:  $F(1,11) = 5.3$ ,  $p = 0.04$ ): es wurden in Blöcken, in denen die linke Hand kontralateral zur Spule war, sowohl mit der rechten als auch der linken Hand mehr Fehler gemacht.

### 3.1.2 Erregbarkeit des motorischen Kortex

'Grand means'<sup>1</sup> des gleichgerichteten MEPs der vom TMS stimulierten Hand (kontralateral zur Spule) sind in Abbildung 3.2 gezeigt. Die mittleren Amplituden der 30-50 ms-Abschnitte nach Stimulation sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Zeitpunkt der TMS (ms)	Zielreiz kontralateral zur Spule				Zielreiz ipsilateral zur Spule			
	Bahnungsreiz kontralateral zur Spule		Bahnungsreiz ipsilateral zur Spule		Bahnungsreiz kontralateral zur Spule		Bahnungsreiz ipsilateral zur Spule	
	L TMS R Hand	R TMS L Hand	L TMS R Hand	R TMS L Hand	L TMS R Hand	R TMS L Hand	L TMS R Hand	R TMS L Hand
100	101±95	81±73	118±117	77±68	109±107	98±92	92±95	92±84
250	147±133	86±82	104±104	72±65	131±131	80±82	93±96	68±58
350	206±161	219±198	439±322	308±249	98±90	68±78	135±107	94±77

Tabelle 3.1: Die gemittelten MEP-Amplituden  $\pm$  Standardabweichungen ( $\mu$ V) aus Experiment 1.

Die mittleren MEP-Amplituden waren zum Zeitpunkt 350 ms größer als die nach 250 oder 100 ms (*TMS-Zeitpunkt*:  $F(2,22) = 17.1$ ,  $p = 0.001$ ). Zusätzlich interagierte *TMS-Zeitpunkt* mit *Richtung des Bahnungsreizes* ( $F(2,22) = 15.7$ ,  $p = 0.001$ ), mit der *Seite der antwortenden Hand* ( $F(2,22) = 22.4$ ,  $p = 0.001$ ) und mit *Richtung des Bahnungsreizes*  $\times$  *Antwortende Hand* ( $F(2,22) = 7.7$ ,  $p = 0.02$ ). Um diese Effekte aufzuklären, wurden getrennte Analysen für jeden TMS-Zeitpunkt durchgeführt.

Wie zu erwarten war, gab es keinen signifikanten Effekt für TMS zum Zeitpunkt 100 ms. Zum Zeitpunkt 250 ms waren MEPs der rechten Hand (hervorgerufen durch Stimulation des linken M1) größer, wenn auch die Bahnungsreize nach rechts gezeigt hatten, als wenn sie dies nicht taten (rote und blaue vs. schwarze und graue Linien im oberen Diagramm von Abbildung 3.2; *Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(1,11) = 8.3$ ,  $p = 0.02$ ; *Richtung des Bahnungsreizes*  $\times$  *Stimulierte Hemisphäre*:  $F(1,11) = 6.4$ ,  $p = 0.03$ ; *Richtung des Bahnungsreizes* für Stimulation des linken M1:  $F(1,11) = 10.9$ ,  $p = 0.007$ ; *Richtung des Bahnungsreizes* für Stimulation des rechten M1:  $F(1,11) = 1.9$ , n.s.). Die MEPs tendierten an derjenigen Hand größer zu sein, zu der der Zielreiz zeigte ( $F(1,11) = 4.5$ ,  $p = 0.06$ , schwarze und graue Linien in Abbildung 3.2).

Zum Zeitpunkt 350 ms waren die MEPs der Hand, zu der die Zielreize zeigten, größer (*Antwortende Hand*:  $F(1,11) = 24.2$ ,  $p < 0.001$ ; schwarze und rote Linien in Abbildung 3.2) und, hier von hauptsächlichem Interesse, kleiner an der Hand, zu der die Bahnungsreize zeigten (*Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(1,11) = 13.4$ ,  $p = 0.004$ ). Beide Faktoren

<sup>1</sup>Über die Versuchspersonen gemittelte Kurven.

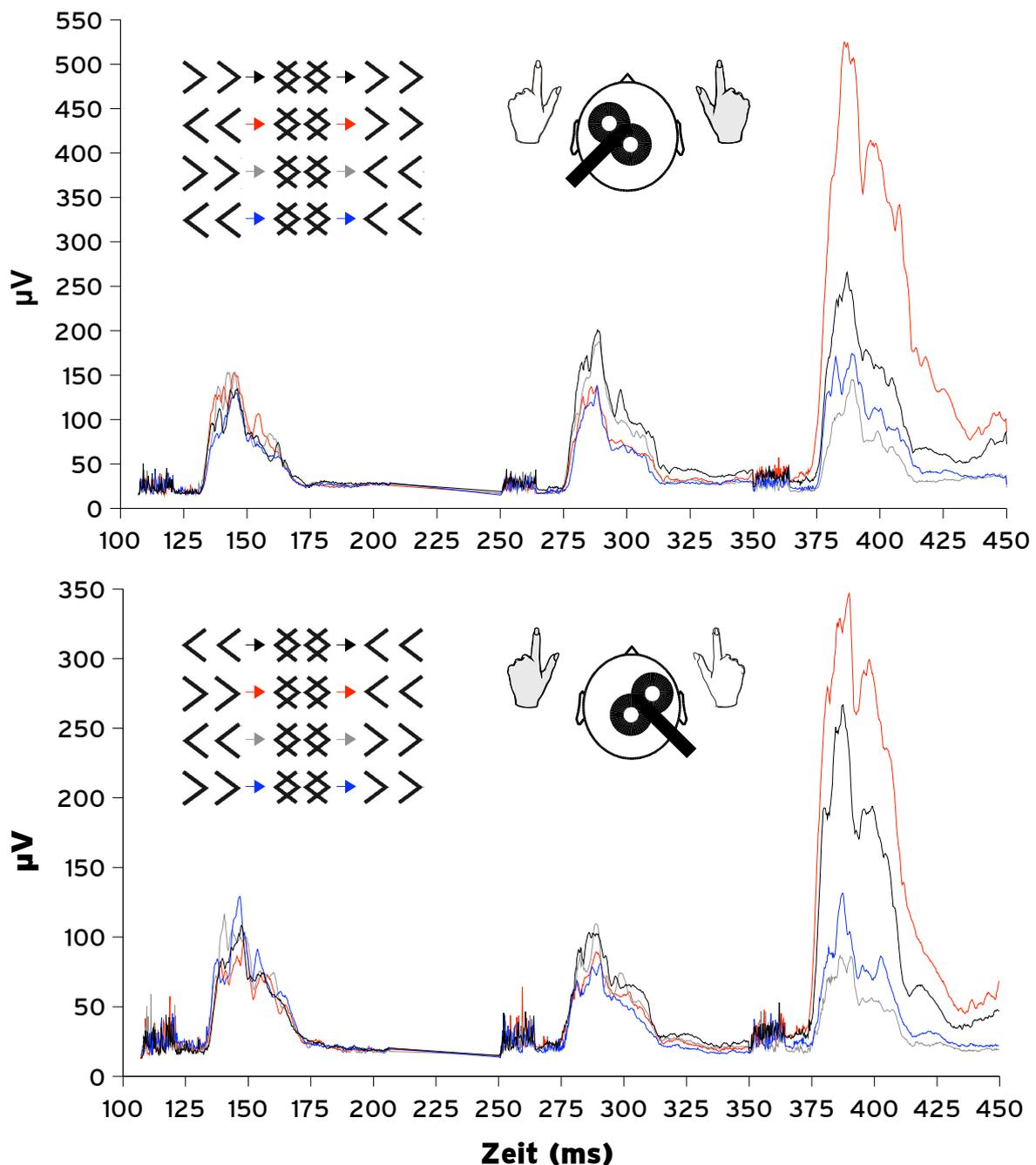


Abbildung 3.2: Die gleichgerichteten MEPs der dem TMS kontralateralen Hand in Experiment 1. 'Grand means' von 12 Probanden. Wie in der Abbildung symbolisiert, stammen die MEPs im oberen Diagramm von der rechten Hand, hervorgerufen durch TMS über dem linken M1, und im unteren Diagramm von der linken Hand, hervorgerufen durch TMS über dem rechten M1. Zum Zeitpunkt 0 setzt der Bahnungsreiz ein. Gezeigt sind 100 ms Zeiträume nach jeder Stimulation (100 ms, 250 ms, 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes). Schwarze bzw. graue Linien stehen für Durchgänge, in denen die Bahnungsreize zur Hand zeigten, die vom TMS-Impuls stimuliert wurde, rote bzw. blaue Linien im anderen Fall. Die Linien sind schwarz bzw. rot, wenn die Zielreize zur Hand, die vom TMS-Impuls stimuliert wurde, zeigten (das heißt wenn diese Hand auch die antwortende Hand ist), und grau bzw. blau im umgekehrten Fall.

interagierten ( $F(1,11) = 8.2$ ,  $p = 0.02$ ), weil der Bahnungseffekt stärker für die reagierende Hand war (vgl. Abb. 3.2). Dennoch war der Bahnungseffekt auch in getrennten Analysen sowohl für die antwortende ( $F(1,11) = 11.2$ ,  $p = 0.007$ ; rote und schwarze Linien in Abbildung 3.2) als auch für die nicht antwortende Hand ( $F(1,11) = 10.4$ ,  $p = 0.008$ ; blaue und graue Linien in Abbildung 3.2) signifikant. Diese MEP-Effekte unterschieden sich nicht zwischen Stimulation des rechten bzw. linken M1 (unteres gegen oberes Diagramm in Abbildung 3.2).

## 3.2 Experiment 2

In diesem Experiment führten wir neutrale Bahnungsreize ein, um zwischen Hemmung der Antwort, die durch den Bahnungsreiz ausgelöst wird, und Aktivierung der gegenläufigen Antwort, die durch Bahnungsreiz-Masken-Interaktionen ausgelöst wird, unterscheiden zu können.

Wenn Hemmung der einzig wirksame Mechanismus wäre, würden sich MEPs nach neutralen und gegenläufigen Bahnungsreizen nicht unterscheiden: beide würden größer sein als die gehemmten MEPs aus Durchgängen mit identischem Bahnungsreiz. Demgegenüber wären, wenn Aktivierung der alternativen Antwort der einzig wirksame Mechanismus ist, die MEPs nach neutralen und identischen Bahnungsreizen gleich und beide kleiner als die aktivierten MEPs nach Durchgängen mit gegenläufigen Bahnungsreizen. Wenn der Bahnungsreiz beide Mechanismen auslöste, würden MEPs nach neutralen Bahnungsreizen in der Mitte zwischen denen von identischen und gegenläufigen Bahnungsreizen liegen.

Das Experiment hatte zwei Teilversuche: TMS auf den linken M1 appliziert und TMS auf den rechten M1 appliziert. Ein überschwelliger TMS-Impuls wurde in beiden Einzeldurchgängen entweder nach 250 ms, nach 350 ms oder gar nicht appliziert. Um sicherzustellen, dass diese Zeitpunkte exakt denjenigen entsprachen, zu denen der Unterschied zwischen den Motorkortizes maximal ist, zeichneten wir ein EEG auf, um gleichzeitig das LRP zu erhalten.

### 3.2.1 Verhalten

In guter Übereinstimmung mit Experiment 1 ergab sich wieder reliabel der umgekehrte Bahnungseffekt (Bahnungsreiz:  $F(2,22) = 9.5$ ,  $p = 0.008$ ), bei einer durchschnittlichen Differenz von 30 ms zwischen gegenläufigen und identischen Bahnungsreizen.

Die mittlere Reaktionszeit auf neutrale Bahnungsreize war 20 ms schneller als Reaktionen auf identische Bahnungsreize ( $F(1,11) = 3.8$ ,  $p = 0.08$ , in einer Varianzanalyse nur für neutrale und identische Bahnungsreize) und 10 ms langsamer als Reaktionen zu gegenläufigen Bahnungsreizen ( $F(1,11) = 3.8$ ,  $p = 0.08$ , in einer Varianzanalyse nur für neutrale und gegenläufige Bahnungsreize). Wie im Experiment 1 waren Reaktionen der linken Hand etwas schneller als die der rechten Hand (durchschnittliche Differenz der Reaktionszeit: 11 ms,  $F(1,11) = 4.6$ ,  $p = 0.06$ ). Wir fanden keine weiteren signifikanten Effekte ( $p > 0.1$ ).

Die Varianzanalyse der Fehlerquote zeigte Haupteffekte der *Richtung des Bahnungsreizes* ( $F(2,22) = 8.8$ ,  $p = 0.01$ ), weil die meisten Fehler bei identischen Bahnungsreizen gemacht wurden, und des *TMS-Zeitpunktes* (TMS ( $F(2,22) = 12.5$ ,  $p < 0.001$ ), weil am wenigsten Fehler ohne TMS und am meisten Fehler mit TMS nach 350 ms gemacht wurden. Es traten einige Interaktionen auf: *Stimulierte Hemisphäre x Antwortende Hand* ( $F(1,11) = 8.3$ ,  $p = 0.02$ ), *Stimulierte Hemisphäre x Antwortende Hand x Zeitpunkt der TMS* ( $F(2,22) = 5.3$ ,  $p = 0.01$ ) und *Stimulierte Hemisphäre x Antwortende Hand x TMS-Zeitpunkt x Richtung des Bahnungsreizes* ( $F(4,44) = 3.7$ ,  $p = 0.02$ ). Getrennte Analysen der drei TMS-Zeitpunkte konnten diese Interaktionen wie folgt in einfache Effekte auflösen:

In Durchgängen, in denen kein TMS-Impuls appliziert wurde, war der einzig signifikante Effekt der Haupteffekt der *Richtung des Bahnungsreizes*; dabei wurden mehr Fehler bei identischem Bahnungsreiz gemacht als mit gegenläufigem oder neutralem Bahnungsreiz (Bahnungsreiz:  $F(2,22) = 8.2$ ,  $p = 0.003$ ). Dieser Effekt differierte zwischen Antworten der linken und der rechten Hand (schwarze und rote vs. graue und blaue Linien in Abbildung 3.3; *Antwortende Hand x Richtung des Bahnungsreizes*,  $F(2,22) = 3.4$ ,  $p = 0.05$ ).

Wenn der TMS-Impuls nach 250 ms gegeben wurde, war kein Effekt signifikant ( $p > 0.1$ ).

Wenn der TMS-Impuls nach 350 ms gegeben wurde, provozierte der Impuls mehr fehlerhafte Antworten der stimulierten Hand als der nicht-stimulierten Hand (*Stimulierte Hemisphäre x Antwortende Hand*:  $F(1,11) = 14.1$ ,  $p = 0.003$ ). Dies traf zu, wenn die Bahnungsreize identisch oder neutral waren, aber nicht wenn die Bahnungsreize gegenläufig waren (*Stimulierte Hemisphäre x Antwortende Hand x Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(2,22) = 4.0$ ,  $p = 0.04$ ; Effekt der *Stimulierten Hemisphäre* für identische, neutrale, gegenläufige Bahnungsreize:  $F(1,11) = 11.2$ ,  $p = 0.006$ ;  $F(1,11) = 7.5$ ,  $p = 0.02$ ;  $F(1,11) = 0.3$ , n.s.). Der Haupteffekt der *Richtung des Bahnungsreizes* ( $F(2,22) = 9.7$ ,  $p = 0.007$ ) spiegelte die höhere Fehlerquote für identische Bahnungsreize verglichen mit gegenläufigen Bahnungsreizen wider. Der Effekt der *Richtung des Bahnungsreizes* war deutlicher, wenn die korrekte Hand ipsilateral zur TMS gelegen hatte (so dass TMS die

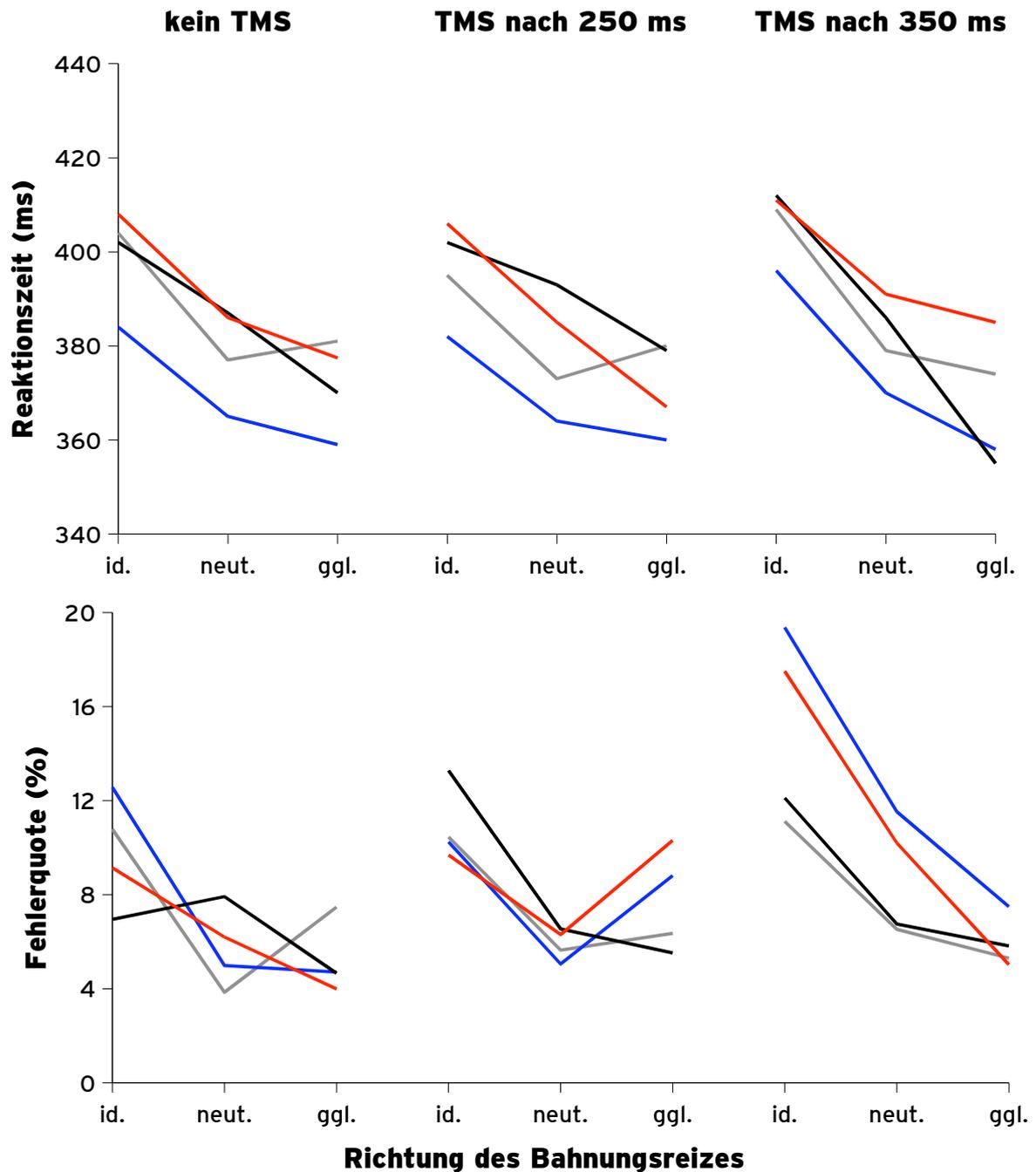


Abbildung 3.3: Reaktionszeiten und Fehlerquoten in Experiment 2. Gemittelt über die 12 Probanden. Schwarze und rote Linien stehen für Reaktionen der rechten Hand, graue und blaue Linien für Reaktionen der linken Hand. Die Linien sind schwarz bzw. grau, wenn die reagierende Hand gleichzeitig vom TMS stimuliert wird und rot bzw. blau wenn nicht. Dabei sind die Werte auf die korrekt reagierende Hand bezogen. Der große Fehler-Wert bei TMS nach 350 ms auf der roten Linie ist beispielsweise wie folgt zu interpretieren: die korrekte Reaktion wäre eine der rechten Hand gewesen, die nicht durch TMS stimuliert wurde, die linke Hand aber reagierte statt dessen, durch TMS stimuliert, fehlerhaft. *Id.* steht für Durchgänge mit identischem, *neut.* für Durchgänge mit neutralem und *ggl.* für Durchgänge mit gegenläufigem Bahnungsreiz.

falsche Antwort induzierte),  $F(2,22) = 8.8$ ,  $p = 0.008$  ( $= 0.62$ ), und, weniger deutlich aber immer noch signifikant ( $F(2,22) = 7.5$ ,  $p = 0.008$  ( $= 0.73$ )), wenn die korrekte Hand kontralateral zur TMS Spule gelegen hatte.

### 3.2.2 Erregbarkeit des motorischen Kortex

'Grand means' der gleichgerichteten MEPs der vom TMS stimulierten Hand (kontralateral zur Spule) sind in Abbildung 3.4 und 3.5 gezeigt, separat für linke und rechte Hand.

Die MEPs waren zum Zeitpunkt 350 ms größer als zum Zeitpunkt 250 ms (*TMS-Zeitpunkt*:  $F(1,11) = 17.6$ ,  $p = 0.001$ ). Das Timing des TMS-Impulses interagierte zusätzlich mit den interessierenden Faktoren (mit der *Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(2,22) = 6.5$ ,  $p = 0.004$ ; mit der *Richtung des Zeilreizes*:  $F(1,11) = 12.4$ ,  $p = 0.005$ ; mit *Richtung des Bahnungsreizes* x *Richtung des Zeilreizes*:  $F(2,22) = 6.5$ ,  $p = 0.02$ ; mit *Richtung des Zeilreizes* x *Stimulierte Hemisphäre*:  $F(2,22) = 4.8$ ,  $p = 0.03$ ). Um diese Effekte zu klären, führten wir für die beiden TMS-Zeitpunkte separate Analysen durch.

Zum Zeitpunkt 250 ms waren die MEPs leicht größer, wenn die Bahnungsreize zur stimulierten Hand zeigten (scharze Linien in Abbildung 3.4 und 3.5) aber im Unterschied zu Experiment 1 war dieser Unterschied nicht signifikant (*Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(2,22) = 1.6$ ,  $p = 0.23$ ). Im Einklang mit Experiment 1 waren die MEPs größer, wenn TMS die Hand stimulierte, zu der die Zielreize zeigten (*Zielreizseite*:  $F(1,11) = 7.6$ ,  $p = 0.02$ ; obere vs. untere Diagramme in den Abbildungen 3.4 und 3.5, man beachte die unterschiedlichen Maßstäbe). Weitere Effekte waren nicht signifikant.

Die Ergebnisse für TMS nach 350 ms bestätigten uns die Effekte der Faktoren *Richtung des Zeilreizes* und *Richtung des Bahnungsreizes*, die wir in Experiment 1 erhalten hatten. Die Amplitude des MEPs war größer, wenn wir TMS auf M1 kontralateral zur antwortenden Hand gaben (*Richtung des Zeilreizes*:  $F(1,11) = 14.0$ ,  $p = 0.003$ , obere gegen untere Diagramme in den Abbildungen 3.4 und 3.5, man beachte die unterschiedlichen Maßstäbe). Außerdem wurden die MEP-Amplituden kleiner, wenn TMS diejenige Hand stimulierte, zu welcher die Bahnungsreize gezeigt hatten (*Richtung des Bahnungsreizes*:  $F(2,22) = 14.6$ ,  $p = 0.001$ , schwarze Linien in Abb. 3.4 und 3.5). Diese relative Abnahme der mittleren MEP-Amplitude war deutlicher für die antwortende Hand (*Richtung des Bahnungsreizes* x *Richtung des Zeilreizes*:  $F(2,22) = 3.5$ ,  $p = 0.058$ ; obere gegen untere Diagramme in Abbildung 3.4 und 3.5) und abhängig vom stimulierten M1 (*Richtung des Zeilreizes* x *Stimulierte Hemisphäre*:  $F(2,22) = 4.88$ ,  $p = 0.02$ ; *Richtung*

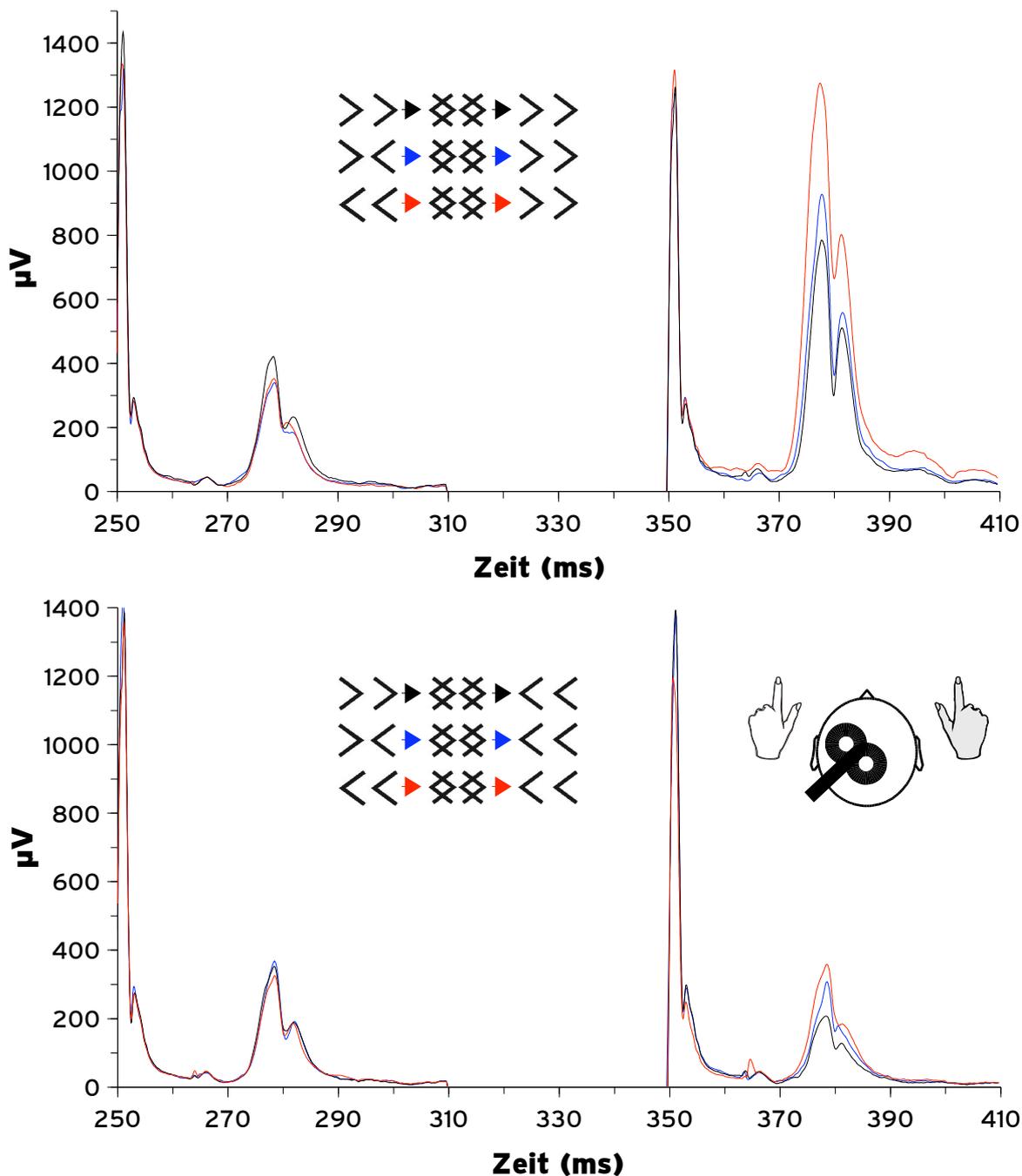


Abbildung 3.4: Die gleichgerichteten MEPs der rechten Hand in Experiment 2. 'Grand means' der 12 Probanden. Wie die schematisch dargestellten Kopf und Hände symbolisieren, wurden diese MEPs von der rechten Hand aufgezeichnet, hervorgerufen durch TMS-Impulse auf den linken M1. Die stimulierte rechte Hand ist gleichzeitig die antwortende Hand im oberen Diagramm und die nicht antwortende Hand im unteren Diagramm. Zum Zeitpunkt 0 setzt der Bahnungsreiz ein. Gezeigt sind 60 ms-Abschnitte nach jeder Stimulation (250 ms und 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes). Schwarze Linien stehen für Durchgänge, in denen die Bahnungsreize zur linken Hand zeigen, die von TMS stimuliert wird; rote Linien stehen für Durchgänge, in denen die Bahnungsreize zur anderen Hand zeigten; blaue Linien stehen für Durchgänge mit neutralen Bahnungsreizen.

des Bahnungsreizes x Richtung des Zeilreizes x Stimulierte Hemisphäre  $F(2,22) = 4.90$ ,  $p = 0.02$ ).

Um diesen Effekten Rechnung zu tragen und gleichzeitig die Rolle neutraler Bahnungsreize aufzuklären, verglichen wir die MEP-Amplituden, die nach allen drei Arten von Bahnungsreizen auftraten, mit paarweisen t-Tests. Diese Tests führten wir getrennt für die Fälle, in denen TMS die rechte oder linke Hemisphäre stimulierte, und für Fälle, in denen TMS die antwortende oder die nicht-antwortende Hand stimulierte, durch.

Zunächst berichte ich über die Ergebnisse für den Fall, in dem TMS die nicht-antwortende Hand stimulierte. Wenn TMS den rechten, nicht-dominanten M 1 stimulierte (Abbildung 3.5, unteres Diagramm), ergaben neutrale Bahnungsreize und solche, die in die Gegenrichtung des stimulierten M 1 zeigten, MEPs mit ähnlicher Amplitude ( $t(11) = 0.4$ , n.s.) und beide MEPs waren kleiner als die, die wir in Durchgängen mit Bahnungsreizen, die in die Richtung des stimulierten M 1 zeigten, maßen ( $t(11) = 2.4$ ,  $p = 0.03$  und  $2.1$ ,  $p = 0.06$ ). Im Gegensatz dazu führten, wenn TMS den linken, dominanten M 1 (Abbildung 3.4, unteres Diagramm) stimulierte, Durchgänge mit neutralen Bahnungsreizen zu mittleren MEP-Amplituden: größer als MEPs nach Bahnungsreizen, die in die Gegenrichtung des stimulierten M 1 zeigten ( $t(11) = 2.2$ ,  $p = 0.05$ ), und kleiner als MEPs nach Bahnungsreizen, die in die Richtung des stimulierten M 1 zeigten ( $t(11) = 3.4$ ,  $p = 0.006$ ).

Wenn die antwortende Hand von TMS stimuliert wurde, waren die Ergebnisse vergleichbar mit denen für die nicht-antwortende Hand für Stimulation des linken, dominanten M 1, aber weniger klar für die Stimulation des rechten, nicht-dominanten M 1. Genauer gesagt, wenn TMS auf den rechten M 1 (Abbildung 3.5, oberes Diagramm) appliziert wurde, unterschieden sich die Amplituden der MEPs, die in Durchgängen mit allen drei Arten von Bahnungsreizen aufgezeichnet wurden, nicht voneinander ( $p > 0.20$ ) und wenn TMS auf den linken M 1 appliziert wurde (Abbildung 3.4, oberes Diagramm), traten nach neutralen Bahnungsreizen MEP-Amplituden von mittlerer Größe auf, wobei die MEP-Amplituden größer waren als nach Bahnungsreizen, die in die Gegenrichtung des stimulierten M 1 zeigten, ( $t(11) = 3.0$ ,  $p = 0.01$ ), und kleiner als nach Bahnungsreizen, die in die Richtung des stimulierten M 1 zeigten ( $t(11) = 2.4$ ,  $p = 0.04$ ).

### 3.2.3 Lateralisierte Bereitschaftspotentiale

Die lateralisierten Bereitschaftspotentiale, aufgezeichnet von |C3-C4| von 8 Probanden aus den TMS-freien Versuchsdurchgängen sind in Abbildung 3.6 dargestellt. In der Varianzanalyse wurde auch der Faktor *Stimulierte Hemisphäre* (links / rechts) untersucht,

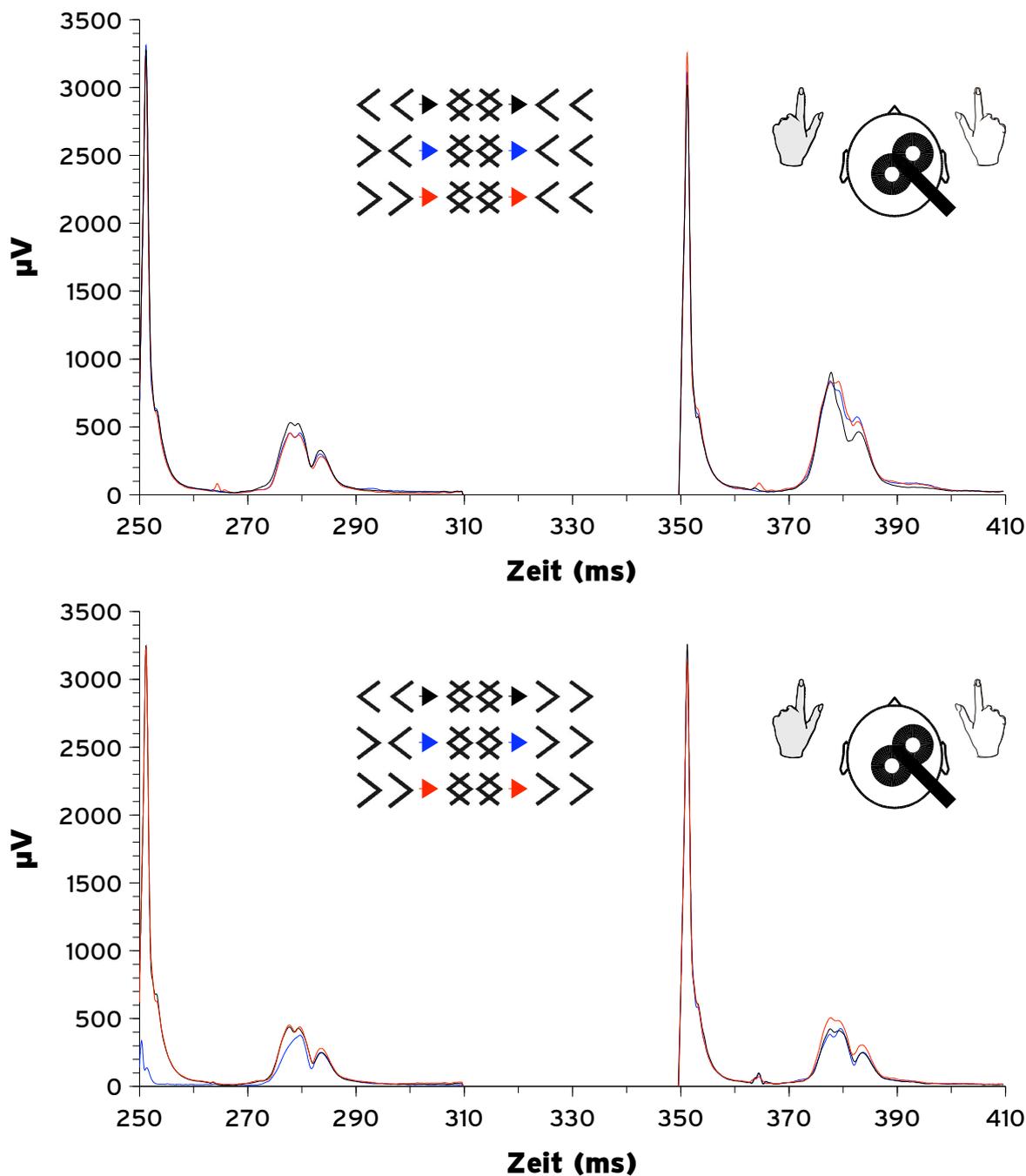


Abbildung 3.5: Die gleichgerichteten MEPs der linken Hand in Experiment 2. 'Grand means' der 12 Probanden. Wie die schematisch dargestellten Kopf und Hände symbolisieren, wurden diese MEPs von der linken Hand aufgezeichnet, hervorgerufen durch TMS-Impulse auf den rechten M1. Die stimulierte linke Hand ist gleichzeitig die antwortende Hand im oberen Diagramm und die nicht antwortende Hand im unteren Diagramm. Zum Zeitpunkt 0 setzt der Bahnungsreiz ein. Gezeigt sind 60 ms-Abschnitte nach jeder Stimulation (250 ms und 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes). Schwarze Linien stehen für Durchgänge, in denen die Bahnungsreize zur linken Hand zeigen, die vom TMS stimuliert wird; rote Linien stehen für Durchgänge, in denen die Bahnungsreize zur anderen Hand zeigten; blaue Linien stehen für Durchgänge mit neutralen Bahnungsreizen.

obwohl in diesen Versuchen kein TMS appliziert wurde. Wie zu erwarten war, hatte dieser Faktor keinen Effekt.

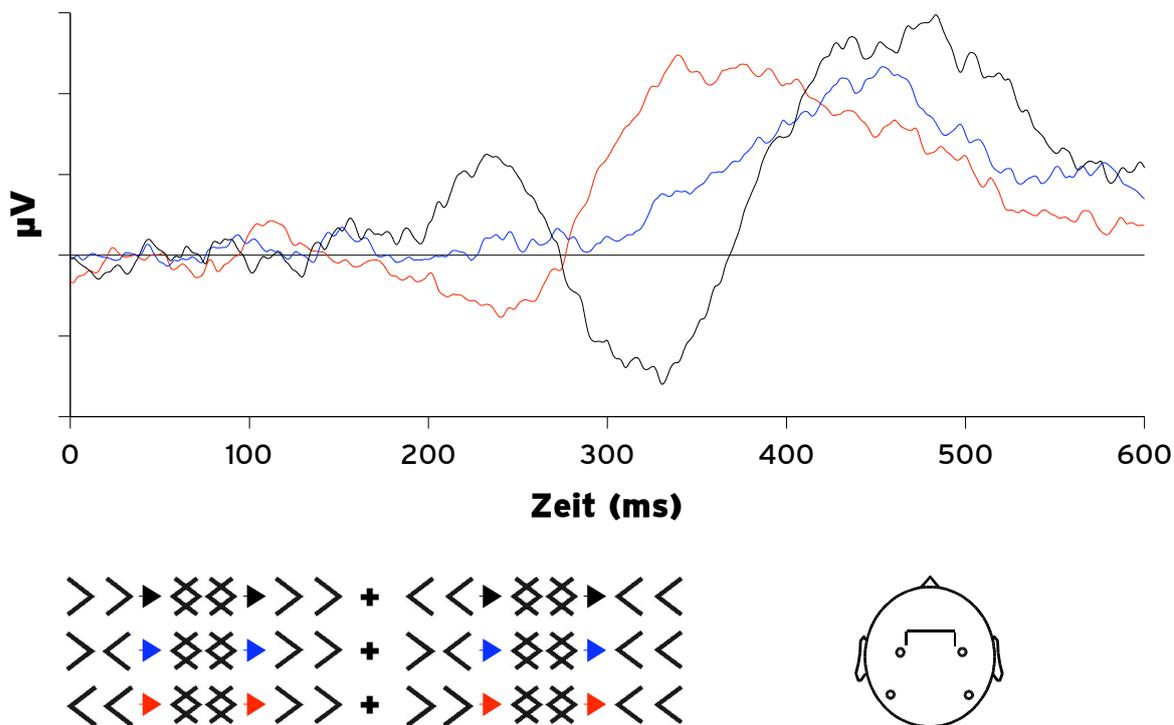


Abbildung 3.6: Die lateralisierten Bereitschaftspotentiale (LRPs). 'Grand means' der Differenz der Potentiale über den beiden Hemisphären, aufgezeichnet über C3 und C4 (Orte über den M1) von 8 Probanden in Experiment 2. Zum Zeitpunkt 0 wurde der Bahnungsreiz dargeboten, die Darbietung des Zielreizes erfolgte nach 107 ms (von diesem Zeitpunkt an wurden die Reaktionszeiten gemessen). Die schwarze Linie steht für Bedingungen mit identischen Bahnungsreizen, die blaue Linie für solche mit neutralen Bahnungsreizen, die rote Linie steht für Bedingungen mit gegenläufigen Bahnungsreizen.

Die LRPs wurden jedoch von den Bahnungsreizen beeinflusst (siehe Abbildung 3.6), wobei die Haupteffekte im Zeitabschnitt von 201 ms bis 250 ms (zwei 25 ms Abschnitte  $F(2,14) = 11.0$ ,  $p = 0.001$ , und  $9.1$ ,  $p = 0.003$ ) und von 301 ms bis 375 ms (drei 25 ms Abschnitte:  $F(2,14) = 5.8$ ,  $p = 0.04$ ;  $11.4$ ,  $p = 0.005$ ;  $7.4$ ,  $p = 0.008$ ) signifikant waren. In der Einführung erwähnte frühere Befunde bestätigend spiegelt der frühere Abschnitt die vom Bahnungsreiz hervorgerufene Aktivierung mit einer Latenz des Gipfels von im Mittel 230 ms wider und der spätere Abschnitt den kritischen Prozess, den wir untersuchen wollten (Positivität der kontra-ipsilateralen Differenz), mit einer Gipfel-Latenz von 330 ms im Gesamtdurchschnitt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Methoden

Wir benutzten TMS, um dynamische Veränderungen der Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde während einer Zwei-Alternativen-Wahlreaktionsaufgabe zu untersuchen, in der unbewusst wahrgenommene Information die Antwort-Auswahl bahnte. Wir nutzten dabei den Zeitverlauf des lateralisierten Bereitschaftspotentials, um den passenden Zeitpunkt für die TMS zu ermitteln.

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der simultanen LRP-Messung zur Überprüfung der Stimulationszeitpunkte. Beispielsweise konnten wir das Ausbleiben eines Bahnungsreizeffektes in Experiment 2 auf die MEPs, die zum Zeitpunkt 250 ms evoziert wurden, mit einiger Sicherheit auf den etwas früher auftretenden LRP-Gipfel zurückführen. Weil der Gipfel schon 230 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes auftrat, ist anzunehmen, dass der Magnetimpuls, den wir 20 ms nach dem Gipfel applizierten, nicht optimal zur Überprüfung des Bahnungsreizeffektes geeignet war. Vielleicht kam auch der TMS-Impuls 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes zu spät, um ein optimales Messinstrument für den Bahnungsreiz-Masken-Effekt zu sein, da die entscheidende LRP-Umkehrung schon 300 ms nach dem Einsetzen des Bahnungsreizes signifikant wurde.

In zukünftigen Untersuchungen könnte es daher von Vorteil sein, die individuellen LRPs in einem Versuchsblock unmittelbar vor dem Versuchsblock mit TMS aufzuzeichnen und dann die Zeitpunkte der TMS-Gabe nach den individuellen LRP-Gipfeln auszurichten. Diese zeitliche Anpassung geschähe analog der topographischen Anpassung der individuellen Spulenpositionen basierend auf der vorhergehenden Messung der Orte maximaler Aktivierung mittels funktioneller Kernspintomographie (z.B. [58]).

Aufgrund der Tatsache, dass in früheren TMS-Studien die Magnetstimulation des primären motorischen Kortex Effekte auf die Reaktionszeit [50] [59] [60] und die Auswahl der Antwort [56] hatte, waren wir besorgt, dass die TMS, die als externes Messinstrument des Antwort-Bahnungs-Prozesses dienen sollte, eben diesen Prozess aktiv beeinflussen könnte [58].

Wenn man lediglich die Reaktionszeiten betrachtet, schien TMS in unserer Studie keinen Einfluss auf den Wahlreaktionsprozess zu haben. In Blöcken mit TMS beobachteten wir den erwarteten umgekehrten Bahnungseffekt, mit Reaktionszeiten, die identisch mit denen in Blöcken ohne TMS waren. Die höheren Fehlerquoten jedoch zeigten uns, dass die Magnetstimulation als Messinstrument mit der Antwort-Auswahl interferierte. Dies war in beiden Experimenten besonders dann der Fall, wenn TMS 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes gegeben wurde und die richtige Antwort ipsilateral zur Seite der TMS gefordert war. Dann nämlich erhöhte die TMS signifikant die Wahrscheinlichkeit einer falschen Antwort mit der kontralateralen Hand. Obwohl es ein unerwünschter Nebeneffekt war, der zeigte, dass TMS die Antwort-Auswahl beeinflusste, war diese Entdeckung interessant, denn die Fehlerquote war nur dann durch TMS erhöht, wenn die Bahnungsreize identisch zu den Zielreizen waren. Auf diesen Befund werde ich weiter unten noch einmal zurückkommen.

TMS, welche 100 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes (somit zum Zeitpunkt des Einsetzens des Zielreizes) appliziert wurde, hatte zusätzliche Effekte auf das Verhalten der Probanden. Zum einen beschleunigte die TMS unspezifisch die Antwort und erhöhte die Fehlerquote. Dieser TMS-Effekt könnte auf einer unspezifischen Signalwirkung beruhen, bei der es durch die gleichzeitige auditorische<sup>1</sup> und somatosensorische<sup>2</sup> Stimulation zu einer intersensorischen Bahnung kommt [61] [59] [60]. Desweiteren wurde - wenn die TMS nach 100 ms auf den rechten M1 gegeben wurde und der Bahnungspfeil ebenfalls nach rechts zeigte - die rechte Taste häufiger gedrückt. Dies könnte durch einen Reiz-Antwort Kompatibilitäts-Effekt, hervorgerufen durch die laterale auditorische und somatosensorische Reizung durch die TMS, die genau zum Zeitpunkt der Zielreizpräsentation (100 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes) auftrat, erklärt werden. Dieser Effekt wird als *Simon-Effekt* bezeichnet [74]. Da der TMS-Impuls einen lateralisierten sensorischen Reiz darstellt, ist es nicht überraschend, dass Antworten ipsilateral zur Seite der TMS gebahnt wurden [77] [58].

Zusammengefasst konnten wir feststellen, dass die TMS die Lösung der Aufgabe aktiv beeinflusste und somit nicht nur ein passives Messinstrument für Änderungen der kortikalen Erregbarkeit darstellt. Diese Verhaltenseffekte waren jedoch begrenzt und veränderten den Effekt der umgekehrten Bahnung - der in dieser Studie von vorrangigen Interesse war - nicht prinzipiell.

Die MEPs dauerten in Experiment 2 kürzer und traten ein wenig eher auf als in Experiment 1. Die naheliegendste Erklärung hierfür ist, dass wir in den Experimenten unterschiedliche Verstärker benutzt haben. Konsequenterweise wurde das Zeitfenster für

---

<sup>1</sup>Klick-Geräusch.

<sup>2</sup>Reizung von Hautnerven durch den Magnetimpuls.

die Analyse in Experiment 1 auf eine Länge von 21 ms (30-50 ms) und in Experiment 2 auf eine Länge von 13 ms (25-37 ms) eingestellt.

## 4.2 Die Mechanismen der umgekehrten Bahnung

Um die neurophysiologischen Mechanismen, die für das Phänomen der umgekehrten Bahnung<sup>3</sup> verantwortlich sind, genauer zu beleuchten, maßen wir zunächst in Experiment 1 die Erregbarkeit des primären handmotorischen Kortex 350 ms nach Einsetzen des Bahnungsreizes. Dies ist der Zeitpunkt, zu dem sich das LRP in diesem Paradigma umkehrt, wie wir in Experiment 2 zeigten.

In der Tat fanden wir ein Korrelat der LRP-Umkehrung, denn die MEPs derjenigen Hand, die ursprünglich gebahnt wurde, waren signifikant kleiner und die der anderen Hand dementsprechend größer. Dieses Ergebnis zeigte die prinzipielle Durchführbarkeit der Versuchslogik. In der Tat verhielten sich die MEPs so, wie von allen drei Hypothesen gefordert. Jedoch war das Ergebnis von Experiment 1 mit allen drei Hypothesen kompatibel: mit der *Hemmungshypothese* (die ursprünglich gebahnte Hand wird gehemmt), mit der *Gegenläufige-Aktivierungs-Hypothese* (die gegenüberliegende Hand wird aktiviert) und mit der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* (die ursprünglich gebahnte Hand wird gehemmt *und* die gegenüberliegende Hand wird aktiviert). Diese Dreideutigkeit motivierte uns dazu, Experiment 2 durchzuführen, in welchem neutrale Bahnungsreize als Kontrollbedingung eingeführt wurden, mit deren Hilfe zwischen den alternativen Hypothesen entschieden werden sollte.

Ein weiteres Ergebnis von Experiment 1, welches ich in der Diskussion der Methoden bereits erwähnt habe, erscheint in Bezug auf die zugrundeliegenden Hypothesen von Interesse: die Fehlerquote stieg mit TMS bei 350 ms, jedoch nur wenn die Bahnungsreize identisch zu den Zielreizen waren. Wenn zum Beispiel eine Antwort der rechten Hand gefordert war, konnte TMS des rechten M 1 nach 350 ms eine falsche linkshändige Antwort auslösen, wenn der Bahnungsreiz eine Antwort der rechten Hand vorgegeben hatte. Diese Entdeckung passt *nicht* zur *Hemmungshypothese*: nach dieser Hypothese aktiviert der nach rechts zeigende Bahnungsreiz den linken M 1 nach 250 ms und hemmt den gleichen, linken M 1 nach 350 ms, ohne dabei aber den rechten M 1 nach 350 ms zu aktivieren. Genau dieser Anstieg der Aktivierung wird aber von der *Gegenläufige-Aktivierungs-Hypothese* und von der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* gefordert.

Die MEP-Ergebnisse in Experiment 2 sind komplex und unterscheiden sich zwischen rechter und linker Hand. Für den Fall, dass die linke, nicht-dominante Hand stimuliert

---

<sup>3</sup>Einführung und Literaturübersicht in Kapitel 1.1.2.1.

wurde (TMS also über dem rechten M1 platziert war), waren in Durchgängen, die auch eine linkshändige Antwort erforderten, keine Effekte der Bahnungsreize auf die MEP-Amplituden zu beobachten. Dieser nicht vorhandene Effekt steht im Widerspruch zu den eindeutigen Effekten in Experiment 1. Möglicherweise wurden die Bahnungsreiz-Effekte von neuronalen Prozessen zur Antwortgenerierung verschleiert. Dazu passt, dass die Reaktionszeiten bei linkshändigen Antworten generell kürzer waren und die Versuchspersonen in Experiment 2 insgesamt dazu tendierten, schneller als in Experiment 1 zu reagieren.

Die MEPs, die von der linken Hand abgeleitet wurden, wurden in Durchgängen, die eine Antwort mit der rechten Hand erforderten, von der Generierung dieser eigentlichen Antwort nicht beeinflusst. In diesen Bedingungen waren die MEP-Amplituden signifikant kleiner, wenn die Bahnungsreize neutral waren und die Bahnungsreize in die Gegenrichtung zum stimulierten M1 zeigten, als wenn die Bahnungsreize in die Richtung des stimulierten M1 zeigten. MEPs aus Durchgängen mit neutralen Bahnungsreizen und MEPs aus Durchgängen, in denen die Bahnungsreize in die Gegenrichtung des stimulierten M1 zeigten, unterschieden sich nicht. Diese Ergebnisse sprechen mehr für die *Gegenläufige-Aktiverungs-Hypothese* als für die beiden anderen Hypothesen.

Für den Fall, dass die rechte, dominante Hand stimuliert wurde (die TMS-Spule also über dem linken M1 platziert war), lagen die Amplituden der MEPs aus Versuchsbedingungen mit neutralen Bahnungsreizen zwischen denen aus Versuchen mit Bahnungsreizen, die in die gleiche oder entgegengesetzte Richtung wie der stimulierte M1 zeigten. Dieses Ergebnis traf für rechtshändige und linkshändige Antworten gleichermaßen zu. Die letztere Bedingung ist relevanter, weil diese Versuchsbedingungen nicht von der Vorbereitung der eigentlichen Antwort beeinflusst wurden. Dieses Ergebnismuster (MEPs aus neutralen Einzelversuchen liegen zwischen den beiden anderen Bedingungen) wird von der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* vorausgesagt. Es zeigt entweder, dass beide Mechanismen parallel arbeiten (getriggert vom Bahnungsreiz und von der Maske vor weiteren Einflüssen geschützt, ist der gebahnte M1 gehemmt; zur gleichen Zeit induziert der Bahnungsreiz-Maske-Komplex die Aktivierung des kontralateralen M1), oder das Muster spiegelt eine dynamische reziproke Hemmung zwischen den Motorkortizes beider Hemisphären wieder. Wenn das so wäre, würde zeitweilige Evidenz für eine Antwortalternative immer die Unterdrückung der anderen Antwort hervorrufen.

Es müssen aber beide Varianten der *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* erklären, warum eine Hemmung (also dass die MEPs kleiner waren, wenn die Bahnungsreize zum stimulierten M1 zeigten, als bei neutralen Bahnungsreizen) nur bei Stimulation der linken Hemisphäre auftrat. Dieses Phänomen würde bedeuten, dass die Dominanz

der rechten Hand / linken Hemisphäre mit einer größeren Bereitschaft zur Hemmung einhergeht. Diese Schlussfolgerung steht aber im Widerspruch zu früheren Studien, die den Zeitverlauf der Aktivierung zwischen Reiz und Antwort [51] und den hemmenden Effekt eines konditionierenden TMS-Impulses auf das MEP, welches von TMS der anderen Hemisphäre hervorgerufen wurde [52], erforschten. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der linke, dominante M1 einen stärkeren hemmenden Einfluss auf den rechten, nicht-dominanten M1 hatten und nicht beeinflussbarer durch hemmende Einflüsse des nicht dominanten M1 war. Demnach scheint der linke M1 eher leichter zu aktivieren zu sein als leichter zu hemmen.

Dass der linke M1 leichter zu aktivieren ist, könnte tatsächlich die speziell bei Stimulation des linken M1 größeren MEPs 350 ms nach neutralen Bahnungsreizen im Vergleich zu Bahnungsreizen, die zum kontralateralen M1 zeigten, erklären. Dieses Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass die linke, dominante Hemisphäre nicht nur von nach links zeigenden Bahnungsreizen, sondern - wenn auch schwächer - auch von neutralen Bahnungsreizen aktiviert wird. Im Gegensatz dazu würden neutrale Bahnungsreize den rechten M1 nicht aktivieren. Deshalb könnte der Unterschied zwischen linkem und rechtem M1 ihre Aktivierbarkeit durch Bahnungsreize widerspiegeln: beide M1 sind 350 ms nach ipsilateralen Bahnungsreizen aktiviert, aber nur der linke M1 ist auch nach neutralen Bahnungsreizen aktiviert. Diese Deutung würde für die *Gegenläufige-Aktivierungs-Hypothese* sprechen. Zwei Argumente sprechen noch deutlicher für diese Interpretation. Erstens waren die Effekte des Bahnungsreizes nach 250 ms in Experiment 1 asymmetrisch: Bahnungsreizeffekte waren nur dann signifikant, wenn der linke M1 stimuliert wurde. Dieses Ergebnis könnte die stärkere Aktivierbarkeit des linken M1 widerspiegeln. Zweitens stimmt der vorliegende Unterschied zwischen beiden Hemisphären genau mit den Ergebnissen von Stürmer et al. [54] überein, die TMS zur Messung von Erregbarkeitsänderungen in Verbindung mit dem Simon-Effekt (bei dem der Ort des Reizes, obwohl irrelevant, den M1 kontralateral zum Reiz bahnen kann) nutzten. In ihrer Studie waren die MEPs, die von neutralen Durchgängen (in denen die Reize in der Mitte gezeigt wurden) aufgezeichnet wurden, dann von mittlerer Größe zwischen den MEPs von kompatiblen und nicht-kompatiblen Durchgängen, wenn die linke, dominante Hemisphäre stimuliert worden war und waren dann genauso klein wie in nicht-kompatiblen Durchgängen, wenn die rechte, nicht dominante Hemisphäre stimuliert worden war. Stürmer et al. favorisierten eine Interpretation dieser Ergebnisse im Sinne einer entscheidenden Rolle der Aktivierung gegenüber einer Deutung im Sinne von Aktivierung und Hemmung: die nicht dominante rechte Hemisphäre wird nur dann aktiviert, wenn der Reiz kontralateral auftritt, wohingegen die linke, dominante Hemisphäre sowohl von kontralateralen als auch von neutralen Reizen aktiviert wird.

Wir beobachteten einige Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Experimente 1 und 2. Es gab in Experiment 2 keinen signifikanten Bahnungsreizeffekt auf die MEPs, wenn TMS nach 250 ms appliziert worden war. Die Bahnungsreizeffekte nach 350 ms waren in Experiment 1 ausgeprägter, zumindest wenn die rechte Hemisphäre stimuliert worden war. Diese beiden Unterschiede könnten zufälligen Unterschieden zwischen den Probanden beider Experimente zugeschrieben werden. Aber es könnte auch systematischere Gründe für diese Unterschiede geben. Wenn man die Reaktionszeiten vergleicht, so waren sie in Experiment 2 kürzer, bei gleichzeitig erhöhter Fehlerquote. So könnte es zwischen den beiden Experimenten kleine Unterschiede in der Gewichtung zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit geben (welche wahrscheinlich unsere Erwartung, dass MEP-Effekte klarer sein würden, wenn die Probanden schnell reagieren, widerspiegelt, sodass die Probanden in Experiment 2 sich vielleicht eher dazu angeleitet fühlten, möglichst schnell zu reagieren). Diese Unterschiede könnten die Unterschiede zwischen den MEP-Effekten erklären. Als objektivere Unterschiede zwischen beiden Experimenten könnten auch Unterschiede im Design der Experimente zu den unterschiedlichen MEP-Mustern geführt haben. Erstens unterschied sich die Frequenz der Durchgänge mit TMS: in Experiment 1 gab es 17% Einzelversuche ohne TMS, in Experiment 2 jedoch 33%. Möglicherweise wurde die Effizienz von TMS als Messinstrument von diesem Unterschied in der Vorkommenshäufigkeit beeinflusst. Zweitens gab es in Experiment 2 33% Einzelversuche mit neutralen Bahnungsreizen, in Experiment 1 keinen einzigen. Möglicherweise war dadurch der Gesamtbahnungsreizeffekt in Experiment 2 geschwächt (vgl. [18] für Effekte der Wahrscheinlichkeit des Auftretens maskierter Bahnungsreize).

Zusammengefasst sprechen die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie für die *Gegenläufige-Aktivierungs-Hypothese* von Verleger und Jaśkowski, da sie sowohl auf linkshändige als auch auf rechtshändige Antworten angewendet werden kann. Alternativ könnte die *Aktivierungs-Hemmungs-Hypothese* für rechtshändige Antworten zutreffen. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass zumindest bei Rechtshändern die neuronalen Mechanismen, die dem Effekt der umgekehrten Bahnung zugrunde liegen, auf der Dominanz einer Hemisphäre beruhen. Aber mit Blick auf die beschriebenen Unterschiede zwischen Experiment 1 und 2 sind weitere Studien nötig, um diese Schlussfolgerungen zu validieren.

In der Zwischenzeit seit die vorliegende Studie konzipiert und durchgeführt wurde, ging die Entwicklung der Hypothesen der drei Forschergruppen kontinuierlich weiter, ebenso die Auseinandersetzung, ob der umgekehrte Bahnungseffekt eher durch Hemmung der aktivierten Antwort oder durch Aktivierung der alternativen Antwort erklärbar ist [78] [79]. Eimer und Schlaghecken legten experimentelle Befunde vor, die zeigen sollen, dass ein umgekehrter Bahnungseffekt auch mit irrelevanten Masken erreicht werden kann, während Lleras und Enns die notwendigen geometrischen, räumlichen

---

und zeitlichen Ähnlichkeiten der Maske als Voraussetzung für den umgekehrten Bahnungseffekt durch Studien hierzu untermauert. Jaśkowski zeigte, dass auch ohne Maske ein umgekehrter Bahnungseffekt erzielt werden kann [80], was eine der Grundvoraussetzungen der Hypothese von Eimer und Schlaghecken, dass nämlich für die automatische Selbsthemmung die Sichtbarkeit des Bahnungsreizes mittels einer Maske deutlich reduziert werden muss, in Frage stellt. Es gelang Jaśkowski mittels eines dritten Reizes, der zwischen Bahnungsreiz und Zielreiz präsentiert wurde, jedoch weder die Sichtbarkeit des Bahnungsreizes reduzierte, noch Bahnungs- oder Zielreiz-ähnliche Merkmale enthielt, einen umgekehrten Bahnungseffekt hervorzurufen. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch keine der drei Hypothesen vollständig erklärt, weshalb Jaśkowski weitere Forschungsarbeit zum Thema umgekehrte Bahnung für nötig und gerechtfertigt hält. Insbesondere die Rolle der Maske, bisher oft als passives Instrument zur Unsichtbarmachung des Bahnungsreizes unterschätzt [81], werde in Zukunft Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen.

## 5 Zusammenfassung

Informationen, die die Schwelle unserer bewussten Wahrnehmung nicht überschreiten, sind offenbar dennoch in der Lage, unser Handeln zu beeinflussen. Werden zum Beispiel Probanden aufgefordert, auf Pfeile zu reagieren, die nach links oder rechts zeigen, dann kann man sowohl die richtige als auch die falsche Antwort mittels kurz vorher gezeigten Pfeilen bahnen, auch wenn diese als Bahnungsreize bezeichneten Stimuli nicht bewusst wahrgenommen werden. Um die bewusste Wahrnehmung dieser Bahnungsreize zu verhindern, kann man diese visuell maskieren. Das bedeutet, man präsentiert meist zwischen Bahnungsreiz und eigentlichem Reiz (auch als Zielreiz bezeichnet) einen weiteren visuellen Stimulus, dessen Eigenschaften so gewählt sind, dass sie die bewusste Wahrnehmung des Bahnungsreizes im Idealfall völlig verhindern. Die Forschergruppe um Eimer und Schlaghecken haben 1997 erstmals ein solches *maskierte Bahnung*-Paradigma präsentiert, bei dem ein unerwartetes Phänomen auftrat: Probanden reagierten auf Doppelpfeile schneller und mit weniger Fehlern, wenn die Bahnungsreize (ebenfalls Doppelpfeile) in die entgegengesetzte Richtung zeigten [26]. Das Phänomen wurde als *umgekehrte Bahnung* bezeichnet und in den folgenden Jahren intensiv beforscht (z.B. [3] [4] [23] [28] [30] [41]). Strittig war insbesondere, ob die neurophysiologische Grundlage eher eine Hemmung der dem Bahnungsreiz gegenüberliegenden oder eine Erregung der auf der Seite des Bahnungsreiz liegenden Hemisphäre ist. Eimer und Schlaghecken erkannten, dass im LRP, einem Messinstrument für ereignisbezogene Lateralisierung kortikaler Erregbarkeit [38], zu bestimmten Zeitpunkten nach Präsentation des Bahnungsreizes charakteristische Gipfel auftraten, konnten aber nicht eindeutig zeigen, ob der Grund dafür eine Erregung der einen, eine Hemmung der anderen Hemisphäre oder sogar beides gleichzeitig war [4]. Auch andere Forschergruppen scheiterten mit alternativen Methoden an dieser Frage [25].

In unserer Studie, aus der meine Arbeit hervorgegangen ist, wollten wir die strittige Frage, ob eine Hemmung oder eine Aktivierung Grundlage des Phänomens der umgekehrten Bahnung ist, durch Messung der kortikalen Erregbarkeit zum Zeitpunkt der mittlerweile in vielen Arbeiten reproduzierten LRP-Gipfel beantworten. Zur Messung der kortikalen Erregbarkeit verwendeten wir die Kombination aus TMS und MEPs, wobei wir letztere von einem Handmuskel ableiteten, der an der (Tastendruck-)Reaktion im *maskierte Bahnung*-Paradigma beteiligt ist. Zu verschiedenen festgesetzten Zeitpunkten während des Paradigmas, welche mit den uns interessierenden Gipfel des LRPs möglichst

übereinstimmen sollten, stimulierten wir dafür den motorischen Kortex der Probanden und zeichneten die dadurch evozierten Potentiale auf. In Experiment 2 leiteten wir zusätzlich ein LRP ab, um im Nachhinein zu analysieren, ob wir die Zeitpunkte der Stimulation korrekt gewählt hatten und um die LRP-Ergebnisse aus früheren Studien zu diesem Paradigma zu reproduzieren. Je Experiment analysierten wir die Daten von 12 Probanden auf die Parameter Reaktionszeit, Fehlerquote, Amplitude der MEPs (als Maß für die Erregbarkeit des motorischen Kortex) und werteten in Experiment 2 zusätzlich die LRPs aus.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sprechen zusammengefasst am ehesten für eine Aktivierung des motorischen Kortex, zu dem der Bahnungsreiz zeigt. Da in diesem Kortex die motorische Reaktion der gegenüberliegenden Hand entsteht, erfolgt eine Reaktion in die Richtung eines zum Bahnungsreiz inkongruenten Zielreiz schneller und mit weniger Fehlern.

Leider waren jedoch die Resultate unserer Studie nicht eindeutig genug, um die Frage nach dem dem Phänomen der *umgekehrten Bahnung* zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismus abschließend zu beantworten. Teilweise ließen sich unsere Ergebnisse auch mit einer anderen Hypothese in Einklang bringen und wir erhielten aus unseren Daten Hinweise, dass es - wie in anderen neurophysiologischen Zusammenhängen auch - Unterschiede zwischen dominanter und nicht-dominanter Hemisphäre gibt. Die Auseinandersetzung verschiedener Forschergruppen um die richtige Deutung des Phänomens geht weiter (z.B. [78] [79]) und unsere Ergebnisse haben uns motiviert, die Frage mit verfeinerten Methoden in zukünftigen Untersuchungen eindeutig beantworten zu können.

## Literaturverzeichnis

- [1] Pais, A. *Ich vertraue auf Intuition. Der andere Albert Einstein*. Spektrum Akademischer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1998.
- [2] Dehaene, S., Naccache, L., Le Clec'H, G., Koechlin, E., Müller, M., Dehaene-Lambertz, G., van de Moortele, P. F. & Le Bihan, D. Imaging unconscious semantic priming. *Nature*, 395(6702):597–600, 1998.
- [3] Eimer, M. Facilitatory and inhibitory effects of masked prime stimuli on motor activation and behavioural performance. *Acta Psychol (Amst)*, 101(2-3):293–313, 1999.
- [4] Eimer, M. & Schlaghecken, F. Effects of masked stimuli on motor activation: behavioral and electrophysiological evidence. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 24(6):1737–1747, 1998.
- [5] Klotz, W. & Neumann, O. Motor activation without conscious discrimination in metacontrast masking. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 25:976–992, 1999.
- [6] Schlaghecken, F. & Eimer, M. A central-peripheral asymmetry in masked priming. *Percept Psychophys*, 62(7):1367–1382, 2000.
- [7] Schlaghecken, F. & Eimer, M. Motor activation with and without inhibition: evidence for a threshold mechanism in motor control. *Percept Psychophys*, 64(1):148–162, 2002.
- [8] Schlaghecken, F., Munchau, A., Bloem, B. R., Rothwell, J. & Eimer, M. Slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation affects reaction times, but not priming effects, in a masked prime task. *Clin Neurophysiol*, 114(7):1272–1277, 2003.
- [9] Coles, M. G., Gratton, G., Bashore, T. R., Eriksen, C. W. & Donchin, E. A psychophysiological investigation of the continuous flow model of human information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 11(5):529–553, 1985.
- [10] Lleras, A. & Enns, J. T. Negative compatibility or object updating? A cautionary tale of mask-dependent priming. *J Exp Psychol Gen*, 133(4):475–493, 2004.

- [11] Verleger, R., Jaśkowski, P., Aydemir, A., van der Lubbe, R. H. J. & Groen, M. Qualitative differences between conscious and nonconscious processing? On inverse priming induced by masked arrows. *J Exp Psychol Gen*, 133(4):494–515, 2004.
- [12] Verleger, R., Görgen, S. & Jaśkowski, P. An ERP indicator of processing relevant gestalts in masked priming. *Psychophysiology*, 42(6):677–690, 2005.
- [13] Verleger, R. & Jaśkowski, P. Effects of masked stimuli on attention and response tendencies as revealed by event-related EEG potentials: possible application to understanding neglect. In Ögmen, H. & Breitmeyer, B. G., editor, *The First Half Second*, pages 225–241. The MIT Press, 2006.
- [14] Zimbardo, P. G. *Psychologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1999.
- [15] Weiskrantz, L., Warrington, E. K., Sanders, M. D. & Marshall, J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain*, 97(4):709–728, 1974.
- [16] Milner, A. D. & Goodale, M. A. *The visual brain in action*. Oxford University Press, Oxford, England, 1995.
- [17] Enns, J. T. & Di Lollo, V. What’s new in visual masking? *Trends Cogn Sci*, 4(9):345–352, 2000.
- [18] Jaśkowski, P., Skalska, B. & Verleger, R. How the self controls its ”automatic pilot” when processing subliminal information. *J Cogn Neurosci*, 15(6):911–920, 2003.
- [19] Vorberg, D., Mattler, U., Heinecke, A., Schmidt, T. & Schwarzbach, J. Different time courses for visual perception and action priming. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(10):6275–6280, 2003.
- [20] Jaśkowski, P., van der Lubbe, R. H. J., Schlotterbeck, E. & Verleger, R. Traces left on visual selective attention by stimuli that are not consciously identified. *Psychol Sci*, 13(1):48–54, 2002.
- [21] Breitmeyer, B. G. & Ganz, L. Implications of sustained and transient channels for theories of visual pattern masking, saccadic suppression, and information processing. *Psychol Rev*, 83(1):1–36, 1976.
- [22] Merikle, P. M. Psychological investigations of unconscious perception. *J Consciousn Stud*, 5:5–18, 1998.
- [23] Eimer, M., Schubö, A. & Schlaghecken, F. Locus of inhibition in the masked priming of response alternatives. *J Mot Behav*, 34(1):3–10, 2002.
- [24] Lingnau, A. & Vorberg, D. The time course of response inhibition in masked priming. *Percept Psychophys*, 67(3):545–557, 2005.

- [25] Praamstra, P. & Seiss, E. The neurophysiology of response competition: motor cortex activation and inhibition following subliminal response priming. *J Cogn Neurosci*, 17(3):483–493, 2005.
- [26] Schlaghecken, F. & Eimer, M. The influence of subliminally presented primes on response preparation. *Sprache und Kognition*, 16:166–175, 1997.
- [27] Schlaghecken, F. & Eimer, M. Partial response activation to masked primes is not dependent on response readiness. *Percept Mot Skills*, 92(1):208–222, 2001.
- [28] Aron, A. R., Schlaghecken, F., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Eimer, M., Barker, R., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. Inhibition of subliminally primed responses is mediated by the caudate and thalamus: evidence from functional MRI and Huntington’s disease. *Brain*, 126(3):713–723, 2003.
- [29] Seiss, E. & Praamstra, P. The basal ganglia and inhibitory mechanisms in response selection: evidence from subliminal priming of motor responses in Parkinson’s disease. *Brain*, 127(2):330–339, 2004.
- [30] Klapp, S. T. & Hinkley, L. B. The negative compatibility effect: unconscious inhibition influences reaction time and response selection. *J Exp Psychol Gen*, 131(2):255–269, 2002.
- [31] Mumenthaler, M. & Mattle, H. *Neurologie*. Thieme, Stuttgart, 2002.
- [32] de Jong, R., Wierda, M., Mulder, G. & Mulder, L. J. Use of partial stimulus information in response processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 14(4):682–692, 1988.
- [33] Gratton, G., Coles, M. G., Sirevaag, E. J., Eriksen, C. W. & Donchin, E. Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 14(3):331–344, 1988.
- [34] Kornhuber, H.H. & Deecke, L. Changes in the brain potential in voluntary movements and passive movements in man: readiness potential and reafferent potentials. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, 10(284):1–17, May 1965.
- [35] Wascher, E. & Wauschkuhn, B. The interaction of stimulus- and response-related processes measured by event-related lateralizations of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99(2):149–162, 1996.
- [36] Jasper, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10:371–375, 1958.

- [37] Coles, M. G. Modern mind-brain reading: psychophysiology, physiology, and cognition. *Psychophysiology*, 26(3):251–269, 1989.
- [38] Eimer, M. The lateralized readiness potential as an on-line measure of central response activation processes. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 30(1):146–156, 1998.
- [39] Eimer, M. Methodological issues in event-related brain potential research. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 30(1):3–7, 1998.
- [40] Seiss, E. & Praamstra, P. Time-course of masked response priming and inhibition in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia*, 44(6):869–875, 2006.
- [41] Eimer, M. & Schlaghecken, F. Response facilitation and inhibition in subliminal priming. *Biol Psychol*, 64(1-2):7–26, 2003.
- [42] Barker, A. T. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51:3–21, 1999.
- [43] Barker, A. T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 8(1):26–37, 1991.
- [44] Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437):1106–1107, 1985.
- [45] Ruohonen, J. *Transcranial Magnetic Stimulation: Modelling and New Techniques*. PhD thesis, Helsinki University of Technology, Laboratory of Biomedical Engineering, Department of Engineering Physics and Mathematics, Espoo, Finland, 1998.
- [46] Wassermann, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(1):1–16, 1998.
- [47] Hömberg, V. & Netz, J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet*, 2(8673):1223, 1989.
- [48] Bridgers, S. L. The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43:170–179, 1991.
- [49] Siebner, H. R. & Rothwell, J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res*, 148(1):1–16, 2003.

- [50] Day, B. L., Riescher, H., Struppler, A., Rothwell, J. C., & Marsden, C. D. Changes in the response to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J Physiol*, 433:41–57, 1991.
- [51] Leocani, L., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Ikoma, K. & Hallett, M. Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain*, 123(6):1161–1173, 2000.
- [52] Netz, J., Ziemann, U. & Hömberg, V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res*, 104(3):527–533, 1995.
- [53] Nikulin, V. V., Kicic, D., Kahkonen, S. & Ilmoniemi, R. J. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci*, 18(5):1206–1212, 2003.
- [54] Stürmer, B., Siggelkow, S., Dengler, R. & Leuthold, H. Response priming in the Simon paradigm. A transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res*, 135(3):353–359, 2000.
- [55] Théoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Merabet, L. & Pascual-Leone, A. Unconscious modulation of motor cortex excitability revealed with transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 155(2):261–264, 2004.
- [56] Brasil-Neto, J. P., Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Cohen, L. G. & Hallett, M. Focal transcranial magnetic stimulation and response bias in a forced-choice task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10):964–966, 1992.
- [57] Burle, B., Bonnet, M., Vidal, F., Possamai, C.-A. & Hasbroucq, T. A transcranial magnetic stimulation study of information processing in the motor cortex: relationship between the silent period and the reaction time delay. *Psychophysiology*, 39(2):207–217, 2002.
- [58] Koski, L., Molnar-Szakacs, I. & Iacoboni, M. Exploring the contributions of premotor and parietal cortex to spatial compatibility using image-guided TMS. *Neuroimage*, 24(2):296–305, 2005.
- [59] Romaiguère, P., Possamaï, C.-A. & Hasbroucq, T. Motor cortex involvement during choice reaction time: a transcranial magnetic stimulation study in man. *Brain Res*, 755(2):181–192, 1997.
- [60] Sawaki, L., Okita, T., Fujiwara, M. & Mizuno, K. Specific and non-specific effects of transcranial magnetic stimulation on simple and go/no-go reaction time. *Exp Brain Res*, 127(4):402–408, 1999.

- [61] Terao, Y., Ugawa, Y., Suzuki, M., Sakai, K., Hanajima, R., Gemba-Shimizu, K. & Kanazawa, I. Shortening of simple reaction time by peripheral electrical and submotor-threshold magnetic cortical stimulation. *Exp Brain Res*, 115(3):541–545, 1997.
- [62] Bares, M., Kanovsky, P., Klajblová, H. & Rektor, I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol*, 10(4):385–389, 2003.
- [63] Hallett, M., Cohen, L. G. & Bierner, S. M. Studies of sensory and motor cortex physiology: with observations on akinesia in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 43:76–85, 1991.
- [64] Hamer, H. M., Reis, J., Müller, H.-H., Knake, S., Overhof, M., Oertel, W. H. & Rosenow, F. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area—a TMS study. *Brain*, 128(4):811–818, 2005.
- [65] Liepert, J., Mingers, D., Heesen, C., Baumer, T. & Weiller, C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler*, 11(3):316–321, 2005.
- [66] Maertens de Noordhout, A. & Schoenen, J. Transcranial magnetic stimulation in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51:260–264, 1999.
- [67] Varrasi, C., Civardi, C., Boccagni, C., Cecchin, M., Vicentini, R., Monaco, F. & Cantello, R. Cortical excitability in drug-naïve patients with partial epilepsy: a cross-sectional study. *Neurology*, 63(11):2051–2055, 2004.
- [68] George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., Greenberg, B. D., Hallett, M. & Post, R. M. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 154(12):1752–1756, 1997.
- [69] Gershon, A. A., Dannon, P. N. & Grunhaus, L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*, 160(5):835–845, 2003.
- [70] Couturier, J. L. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 30(2):83–90, 2005.
- [71] Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P. & Paulus, W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52:97–103, 1999.

- [72] Vidal, F., Grapperon, J., Bonnet, M. & Hasbroucq, T. The nature of unilateral motor commands in between-hand choice tasks as revealed by surface Laplacian estimation. *Psychophysiology*, 40(5):796–805, 2003.
- [73] Yordanova, J., Kolev, V., Hohnsbein, J. & Falkenstein, M. Sensorimotor slowing with ageing is mediated by a functional dysregulation of motor-generation processes: evidence from high-resolution event-related potentials. *Brain*, 127(2):351–362, 2004.
- [74] Simon, J. R. The effects of an irrelevant directional cue on human information processing. In Proctor, R. W. & Reeve, T. G., editor, *Stimulus-response compatibility*, pages 31–86. Elsevier Science Publishers, 1990.
- [75] Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113, 1971.
- [76] Mills, K. R., Boniface, S. J. & Schubert, M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(1):17–21, 1992.
- [77] Wascher, E., Schatz, U., Kuder, T. & Verleger, R. Validity and boundary conditions of automatic response activation in the Simon task. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 27(3):731–751, 2001.
- [78] Schlaghecken, F. & Eimer, M. Active masks and active inhibition: A comment on Lleras and Enns (2004) and on Verleger, Jaśkowski, Aydemir, van der Lubbe, and Groen (2004). *J Exp Psychol Gen*, 135(3):484–494, 2006.
- [79] Lleras, A. & Enns, J. T. How much like a target can a mask be? Geometric, spatial, and temporal similarity in priming. A reply to Schlaghecken and Eimer (2006). *J Exp Psychol Gen*, 135(3):495–500, 2006.
- [80] Jaśkowski, P. The effect of nonmasking distractors on the priming of motor responses. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 2006.
- [81] Jaśkowski, P. & Przekoracka-Krawczyk, A. On the role of mask structure in subliminal priming. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 65(4):409–417, 2005.

# Anhang A

## Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
ERP	event related potential = ereigniskorreliertes Potential
fMRI	functional magnetic resonance imaging = funktionelle Magnetresonanztomographie
hEOG	horizontales Elektroofokulogramm
ISI	Interstimulusintervall
LRP	lateralised readiness potential = lateralisiertes Bereitschaftspotential
M 1	primärer motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potential
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronenemissionstomographie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SOA	stimulus-onset asynchrony
SPECT	single photon emission computed tomography = Einzelphotonenemissionscomputertomographie
TMS	transkranielle Magnetstimulation
vEOG	vertikales Elektroofokulogramm
ZNS	zentrales Nervensystems

## Anhang B

### Danksagungen

Zum Schluss möchte ich mich noch bei allen Personen bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Detlef Kömpf für die Möglichkeit, meine Untersuchungen in der von ihm geleiteten Klinik für Neurologie durchführen zu dürfen und für die vertrauensvolle Überlassung des von mir verwendeten Materials.

Ganz ausdrücklich möchte ich mich bei Prof. Dr. Rolf Verleger für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen sowie die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Hartwig Siebner für die Einführung in die Methode der Transkraniellen Magnetstimulation.

Vielen Dank an Dr. Andreas Sprenger und Dr. Piotr Jaśkowski für die geduldige Unterstützung bei der Entwicklung des Versuchsaufbaus und die schnelle Hilfe bei technischen Schwierigkeiten während der Durchführung.

Unentbehrlich für das Gelingen der Experimente war Michaela Fritzmannova durch ihre Hilfe und ihr Know-How bei den MEP- und EEG-Aufnahmen. Danke!

Sehr dankbar für viele wertvolle Hinweise zur Lesbarkeit der Arbeit bin ich meinen Lektoren Robert Michel und Oisín Morris.

Besonders bedanken möchte ich mich zu guter letzt bei meiner Familie, auf deren Unterstützung und Liebe ich immer bauen kann.



## Anhang D

### Publikationsliste

Die experimentellen Befunde dieser Arbeit sind Bestandteil einer Originalarbeit und eines Posters mit dem Titel:

Verleger, R., Kötter, Th., Jaśkowski, P., Sprenger, A. & Siebner, H.

A TMS Study on Non-Consciously Triggered Response Tendencies in the Motor Cortex.

Originalarbeit veröffentlicht in: *Experimental Brain Research*, 173(1):115-129, 2006.

Poster veröffentlicht auf dem: *Symposium on Cortical Control of Higher Motor Cognition*, Lübeck, 19.-20. Mai 2006