

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Einfluss von Theta Burst Stimulation des präfrontalen Kortex auf die
Arbeitsgedächtnisleistung in BrainTwister – Placebo kontrollierte Pilotstudie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ariane Quarta Aimée Pfeiffer

aus München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Frank Padberg
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Angelika Erhardt-Lehmann Prof. Dr. Sandra Becker-Bense
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Maria Epple
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	12.03.2019

Zusammenfassung

Hintergrund: Ergebnisse früherer Studien weisen darauf hin, dass die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (WM) mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) des dorso-lateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) moduliert werden kann (Guse, Falkai & Wobrock, 2010). Diese Befunde sind jedoch nicht einheitlich und die Stimulationen tendenziell von sehr kurzer Dauer (Sekunden bis Minuten). Die sogenannte Theta Burst Stimulation (TBS) wird als eine Möglichkeit diskutiert, länger anhaltende Post-Stimulationseffekte zu erzielen. Deshalb wurde in einer Pilotstudie mit gesunden Probanden untersucht, ob eine intermittierende TBS (iTBS) des DLPFC zu einer nachhaltigeren Modulation der Leistung in einer WM-Aufgabe führt (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia & Rothwell, 2005; Nyffeler et al, 2006).

Methode: In einem ersten Schritt wurden bei insgesamt 21 gesunden Probanden zwei WM-Computerprogramme getestet. Im Rahmen dieser Voruntersuchungen wurde ein bisher eingesetzter NBack-Test (*Presentation 14.5*) als nicht valides Instrument verworfen. Der zweite adaptive NBack-Test (*BrainTwister 1.0.2*) erwies sich als geeigneter für das geplante Experiment. In dem folgenden Hauptexperiment wurden 20 Probanden untersucht, die jeweils zu einem Baseline-Tag und drei weiteren Stimulationssitzungen im Abstand von einer Woche erschienen. Das Experiment begann mit einem ersten NBack-Block über 10 min. Direkt im Anschluss folgte eine Stimulation über dem linken DLPFC (F3 im 10-20 System) von 3 min (Intensität: 80 % der motorischen Schwelle in Ruhe). Das Ende dieser Stimulation definierte den Startpunkt der weiteren vier NBack-Testungen (direkt danach; 20 min; 40 min; 60 min später) und der zweiten Stimulation (15 min später). Die Probanden erhielten in einem randomisierten Cross-Over-Design die Bedingungen: Verum-Verum, Verum-Placebo, Placebo-Placebo. Die Placebo-Bedingung wurde so durchgeführt, dass ein somatosensorisches Stimulationsartefakt an der Kopfoberfläche zu spüren war, jedoch keine Kortextstimulation erfolgte. Verschiedene Leistungsparameter der WM Aufgabe wurden ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Effekte einer iTBS im Vergleich zur Placebo-Stimulation auf die Leistungsparameter in der WM-Aufgabe. Es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für länger anhaltende Post-Stimulationseffekte.

Schlussfolgerung: Weitere systematische Untersuchungen mit Kontrolle von Stimulationsprotokollen und Testmaterialien sind erforderlich.

Abstract

Background: Previous studies indicate that the performance of working memory (WM) can be modulated by means of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Guse, Falkai & Wobrock, 2010). However, these findings are not consistent and stimulations tend to be of very short duration (seconds to minutes). The so-called theta burst stimulation (TBS) is a likely possibility to achieve longer-lasting post-stimulation effects. Therefore, a pilot study with healthy volunteers was conducted to investigate, whether intermittent TBS (iTBS) of the DLPFC leads to a more sustainable change in the performance of a WM task (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia & Rothwell, 2005; Nyffeler et al, 2006).

Method: In a first step, two different WM computer programs were tested on a total of 21 healthy volunteers. As part of these preliminary investigations a previously used NBack-test (*Presentation* 14.5) was considered as an invalid instrument. The second NBack – an adaptive test (*BrainTwister* 1.0.2; Program of the University of Bern) - proved to be suitable for the planned experiment. In the following main experiment, 20 subjects were investigated. The subjects had to come in for a baseline and three treatment visits, each visit separated by intervals of a week. The experiment began with a first NBack-block over 10 min. Directly afterwards a stimulation over the left DLPFC (F3 in the 10-20 system) of 3 min (intensity: 80 % of the motor threshold at rest) followed. The end of this stimulation defined the starting point of the other four NBack-tests (directly after the first stimulation; 20 min; 40 min; 60 min later) and the second stimulation (15 min later). A randomized cross-over design was used to test all subjects in the following three experimental conditions: real-real or real-sham or sham-sham. In the sham condition (placebo) a somatosensory artefact at the head surface was noticeable, but no cortex stimulation was done. Various performance parameters of the WM task were recorded and evaluated.

Results: Overall, no significant effects of iTBS compared to the placebo TBS had been found on the performance parameters in the WM task. Furthermore there was no evidence of prolonged post-stimulation effects.

Conclusion: More systematic studies with control of stimulation protocols and test materials are needed.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	3
ABSTRACT	4
EINLEITUNG	8
1. BEGINN DER TMS-FORSCHUNG	9
2. GRUNDLAGEN DER TMS	10
2.1. TECHNISCHE GRUNDLAGEN	11
2.1.1. Magnetstimulator	11
2.1.2. TMS-Spulen.....	11
2.2. GRUNDLAGEN DER KORTEKSTIMULATION	13
2.2.1. Gehirn und Elektrik	14
2.2.2. Die Motorische Schwelle	15
3. TMS IN DER ANWENDUNG	16
3.1. EINZELIMPULSE MIT DER TMS	17
3.2. DOPPELPULSPROTOKOLLE	17
3.3. REPETITIVE TMS.....	18
3.3.1. Low-Frequency vs. High-Frequency.....	19
3.3.2. Theta Burst Stimulation	20
4. DER PRÄFRONTALE KORTEK	23
4.1. LAGE DES PRÄFRONTALEN KORTEK	23
4.2. AUFBAU UND VERBINDUNGEN DES PRÄFRONTALEN KORTEK	24
4.3. FUNKTIONEN DES PRÄFRONTALEN KORTEK.....	24
4.4. KOGNITIVE MODELLE DES PRÄFRONTALEN KORTEK	25
4.4.1. Domänenspezifisches Modell	25
4.4.2. Funktionsspezifisches Modell	26
4.4.3. Integrative Theorie des präfrontalen Kortex.....	27
5. rTMS DES PRÄFRONTALEN KORTEK	27
5.1. EINFLUSS AUF DAS ARBEITSGEDÄCHTNIS.....	28
5.2. AUSWIRKUNGEN AUF EMOTIONEN	33
6. NEBENWIRKUNGEN DER TMS	34
7. GRENZEN DER TMS	35
FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	38
MATERIAL UND METHODEN	39
1. DER NBACK-TEST	39
2. AUSWAHL EINES GEEIGNETEN NBACK-TESTS	41
2.1. VORUNTERSUCHUNG 1 – PRESENTATION	41

2.2.1. Stichprobe.....	41
2.2.2. Versuchsdesign	41
2.2.3. Statistik	44
2.2.4. Ergebnisse.....	45
2.2.5. Diskussion	51
2.3. VORUNTERSUCHUNG 2 – BRAINTWISTER	52
2.3.1. Stichprobe.....	55
2.3.2. Versuchsdesign	55
2.3.3. Statistik	55
2.3.4. Ergebnisse.....	55
2.3.5. Diskussion	56
3. DIE STICHPROBE.....	57
4. DAS VERSUCHSDESIGN	58
4.1. PHASE 1: SCREENING	58
4.2. PHASE 2: BASELINE	59
4.3. PHASE 3: VERSUCHSTAGE 1-3	60
4.4. STIMULATIONSPROTOKOLLE: VERUM UND PLACEBO.....	61
5. FRAGEBÖGEN UND TESTVERFAHREN	64
5.1. NBACK-COMPUTER-TESTLEISTUNG	64
5.2. FRAGEN ÜBER MOTIVATION BIS ZU PERSÖNLICHER LEISTUNGSEINSCHÄTZUNG.....	65
5.3. SELBSTBEURTEILUNG POSITIVER UND NEGATIVER AFFEKTE (PANAS).....	66
5.4. VERTRÄGLICHKEIT VON ITBS	67
5.5. VERUM ODER PLACEBO?	67
6. STATISTIK	69
<u>ERGEBNISSE</u>	<u>72</u>
1. UNTERSCHIEDBARKEIT VON VERUM UND PLACEBO	72
2. NBACK-LEISTUNGEN	73
2.1. DURCHSCHNITTLICH ERREICHTES NBACK-LEVEL	73
2.2. TREFFER, FALSCH REAKTIONEN, VERPASSTE ITEMS UND ANTWORTGENAUIGKEIT.....	73
2.3. REAKTIONSZEITEN KORREKTER ANTWORTEN	75
3. EINFLUSS AUF DIE AFFEKTLAGE.....	75
3.1. POSITIVE AFFEKTE	75
3.2. NEGATIVE AFFEKTE.....	77
4. VERTRÄGLICHKEIT DER ITBS.....	77
4.1. VERTRÄGLICHKEIT DIREKT NACH DER STIMULATION	77
4.2. VERTRÄGLICHKEIT EINE STUNDE NACH STIMULATIONSBEGINN	78
5. ÜBER MOTIVATION ETC	79
<u>DISKUSSION</u>	<u>82</u>
1. METHODENDISKUSSION	82
1.1. PROBANDENAUSWAHL	82
1.1.1. Geschlechtsspezifische Merkmale.....	83

1.1.2. Über die Wahl gesunder Probanden	84
1.1.3. Über Motivation und andere Einflussfaktoren	87
1.1.4. Die Stichprobengröße	87
1.2. TESTMATERIAL	88
1.3. STIMULATIONSPROTOKOLLE	89
1.3.1. Verum- und Placebo erkennen	89
1.3.2. Nebenwirkungen	89
1.3.3. Stimulationsort	90
1.3.4. Stimulationsparameter	92
2. ERGEBNISDISKUSSION	94
2.1. ITBS UND KOGNITIVE LEISTUNGEN (NBACK)	94
2.2. ITBS UND EMOTION	98
<u>AUSBLICK</u>	<u>101</u>
<u>VERZEICHNISSE.....</u>	<u>102</u>
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	102
TABELLENVERZEICHNIS	103
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	104
LITERATURVERZEICHNIS.....	106
<u>ANHÄNGE</u>	<u>117</u>
ANHANG 1: TESTINSTRUKTION ZUM NBACK IN <i>PRESENTATION</i>	118
ANHANG 2: SELBSTBEURTEILUNG ZUM NBACK IN <i>PRESENTATION</i> (VORUNTERSUCHUNG)	119
ANHANG 3: TELEFONSCREENING	120
ANHANG 4: TESTINSTRUKTION ZUM NBACK IN <i>BRAINTWISTER</i>.....	122
ANHANG 5: PANAS	123
ANHANG 6: SELBSTBEURTEILUNG ÜBER NBACK.....	124
ANHANG 7: SELBSTBEURTEILUNG ÜBER STIMULATION	125
ANHANG 8: HALB-STANDARDISIERTES INTERVIEW	126
<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u>	<u>127</u>

Einleitung

In dieser Studie wurde der Einfluss von repetitiver (lat. „wiederholt“) transkranieller (lat. „durch den Schädel hindurch“) Magnetstimulation (rTMS) auf das Arbeitsgedächtnis untersucht. Mit dem TMS-Gerät wird ein Magnetfeld aufgebaut, das sowohl in seiner Stärke als auch in seiner zeitlichen Dimension gesteuert werden kann. In vorangegangenen wissenschaftlichen TMS-Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch ein An- und Abschalten eines Magnetfeldes direkt am Kopf verschiedene Bereiche im Gehirn aktiviert oder gehemmt werden können. Auf diese Weise kann die TMS Einfluss auf verschiedene Prozesse des Gehirns nehmen. Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass durch TMS der präfrontalen Großhirnrinde (Kortex) Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses beeinflusst werden können (Guse, Falkai & Wobrock, 2010). Problem ist, dass die Effekte nicht lange aufrechterhalten werden können – bei der Behandlung von kognitiven Beeinträchtigungen wäre dies jedoch äußerst wichtig.

Die entscheidende Frage für die Zukunft der TMS lautet daher, ob es möglich ist, auch länger anhaltende Effekte zu erreichen? Die Antwort scheint im rTMS-Protokoll zu liegen. 2005 konnten Huang, Edwards, Rounis, Bhatia und Rothwell (2005) Stimulationseffekte noch 60 min nach Stimulation des motorischen Kortex feststellen. Die positiven Langzeiteffekte beruhten dabei auf einem neuen rTMS-Protokoll, der Theta Burst Stimulation (TBS). Sie unterscheidet sich von anderen rTMS-Protokollen durch die Verwendung von zwei unterschiedlichen Frequenzen innerhalb einer Stimulation: Bei der TBS werden mit einer Frequenz von 5 Hz einzelne ‚Bursts‘ verabreicht; ein ‚Burst‘ besteht dabei aus drei magnetischen Einzelimpulsen, die in einer Frequenz von 50 Hz abgegeben werden.

Ein weiteres Ausdehnen der Effekte scheint möglich, wenn die TBS zeitversetzt ein zweites Mal verabreicht wird. Eine Wiederholung der TBS über dem frontalen Augenfeld nach einer 15minütigen Pause führte noch 170 min nach der ersten Stimulation zu nachweisbaren Effekten (Verzögerungen in Augenbewegungen; Sakkaden) (Nyffeler et al., 2006).

Es stellt sich daher die Frage, ob durch TBS über dem präfrontalen Kortex I. grundsätzlich auch Einfluss auf kognitive Leistungen des Arbeitsgedächtnis genommen werden kann und II. ob durch eine zeitversetzte Wiederholung der TBS Langzeiteffekte beobachtet werden

können? Dies wäre ein entscheidender Fortschritt für die TMS und die Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen.

1. Beginn der TMS-Forschung

In der Medizin waren oftmals zahlreiche Selbstversuche der Ursprung neuer Techniken und Heilmittel. So auch in der TMS-Forschung. Der Arzt und Physiker Jacques-Arsène d'Arsonval hielt sich Ende des 19. Jahrhunderts eine riesige Starkstromspule an den Kopf (George & Belmaker, 2007; Hess, 2007). Mit dieser Spule, die sonst in elektrischen Kraftwerken benutzt wurde und seinen Kopf vollständig umschloss, konnte er ein extrem starkes Magnetfeld auslösen. Daraufhin sah er tanzende Phosphene (Lichtpunkte), erlebte Kreislaufstörungen und Schwindelattacken bis hin zu Bewusstseinsverlusten – und konnte so eines nachweisen: Ein sich veränderndes Magnetfeld induziert im menschlichen Gewebe einen Stromfluss. Fast 100 Jahre später bauten 1980 Anthony Barker und seine Forschungsgruppe an der University of Sheffield ein Gerät mit einer wesentlich kleineren Spule (siehe Abbildung 1) und führten so die TMS in die moderne Forschung.

Der Durchbruch der TMS im Jahre 1985 beruhte darauf, dass die Anwendung schmerzlos war. Barker, Jalinous und Freeston (1985) hatten die TMS-Spule über den motorischen Kortex eines Probanden gelegt, einen magnetischen Impuls ausgelöst und hatten anschließend ankommende Signale (motorisch evoziertes Potential; MEP) am kontralateralen Arm aufgezeichnet. Genauer gesagt waren es die dort haftenden Elektroden, welche die Signale im Elektromyogramm (EMG) sichtbar werden ließen. Bislang war dies immer nur mit der relativ schmerzhaften transkraniellen elektrischen Stimulation, der TES gelungen (Meyer, 1992). Der große Vorteil der TMS war es, dieses Ergebnis schmerzfrei zu erzielen. Die TMS gilt allgemein als sicheres Hirnstimulationsverfahren mit wenig Nebenwirkungen (Jahansahi et al., 1997; Wassermann, 1998; Wassermann et al., 1996).

„...magnetic stimulation of the cortex is pain-free, requires no direct contact with the scalp, is non-invasive, and easy to use.“

Barker et al. (1985), S.1107

Nach 1985 folgten die kommerzielle Produktion von TMS-Geräten und diverse Studien über Sicherheit und Einsatzmöglichkeiten der TMS. Mehrere Versuche wurden beispielsweise unternommen, um einzelne Gehirnnerven zu stimulieren, um deren Unversehrtheit oder

Verlauf zu prüfen (Muri, Hess & Meienberg, 1991; Rosler, Hess, Heckmann & Ludin, 1989; Schriefer, Mills, Murray & Hess, 1988; Wessel & Kompf, 1991).

Im Laufe ihrer Geschichte hat sich die TMS mehr und mehr zu einer Methode entwickelt, die in Diagnostik, Therapie und Forschung eingesetzt wird. Sie wird genutzt um Diagnosen zu bestätigen (z.B. Trippelstimulationstechnik zur Prüfung der zentralmotorischen Leitungszeit) (Magistris, Rosler, Truffert & Myers, 1998) oder Krankheitsverläufe abzubilden und sie findet Anwendung in der Therapie unterschiedlichster neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen (Siebner & Ziemann, 2007).

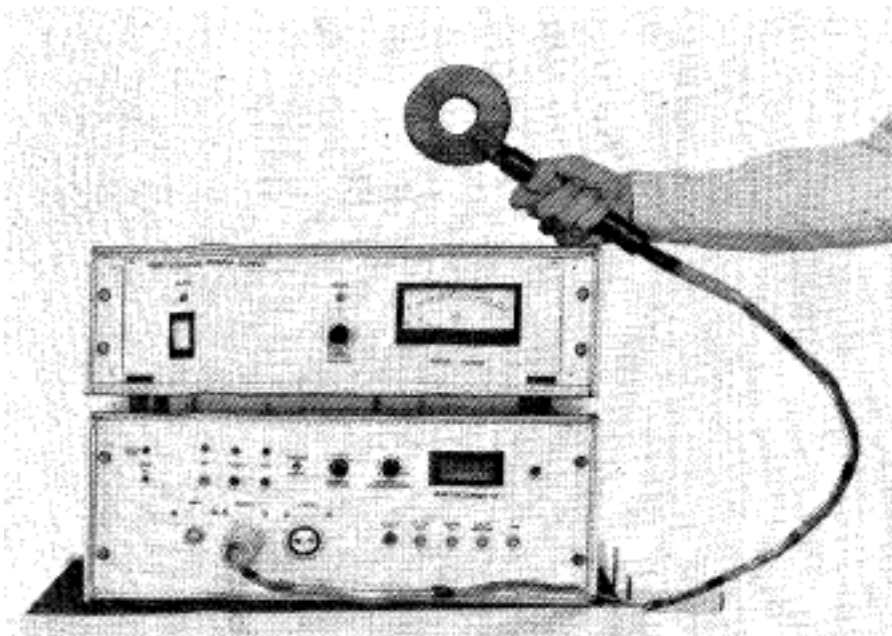


Abbildung 1: TMS-Gerät mit Stimulator und Spule von 1985 (Barker, Jolinous & Freeston, 1985)

Mit Hilfe der TMS ist es, wie eingangs erwähnt, möglich, verschiedene Bereiche im Gehirn zu aktivieren oder zu hemmen. Man nutzt die TMS deshalb auch dazu, Kortexareale zu bestimmen oder voneinander abzugrenzen. So lassen sich unterschiedliche Verarbeitungsprozesse im Gehirn untersuchen, wie z.B. bei Arbeitsgedächtnisaufgaben.

2. Grundlagen der TMS

Die im Verlauf ihrer Geschichte hinzugekommenen Einsatzmöglichkeiten der TMS beruhen in erster Linie auf den technischen Weiterentwicklungen. Zusätzlich waren es Beobachtungen in den zahlreichen Studien, welche die TMS von einem reinen diagnostischen Mittel zu einer Therapiemethode machten.

2.1. Technische Grundlagen

Wie aber funktioniert die TMS? Vereinfacht dargestellt benötigt man bei der TMS elektrischen Strom und eine Spule, um ein magnetisches Feld nach Wunsch an- und auszuschalten. Für die TMS reicht es nicht einen einfachen Magneten über den Kopf zu halten – entscheidend ist ein Magnetfeld, das sich zeitlich und in seiner Intensität steuern lässt. Dies wird durch ein elektrisches Magnetfeld erreicht, bei dem sich der Strom und das erzeugte Magnetfeld an und ausschalten lässt.

2.1.1. Magnetstimulator

Das Wichtigste im TMS-Gerät sind der oder die Kondensatoren. Um einen magnetischen Impuls zu erzeugen, wird eine Stromquelle benötigt, die sich impulsartig entladen kann. Dies ist die Aufgabe des Kondensators und des Thyristors, eine Art Schalter, der die Ladung losschickt.

Der Kondensator wird mit Strom aufgeladen und entlädt sich über einen Hochleistungsthyristor auf die TMS-Spule (George & Belmaker, 2007; Weyh & Siebner, 2007), die an den Magnetstimulator angeschlossen ist (siehe Abbildung 1). Nachdem sich der Kondensator entladen hat, muss er wieder mit elektrischer Ladung aufgeladen werden. Die magnetische Feldstärke, und damit die Intensität eines TMS-Impulses, wird u.a. durch die elektrische Ladung (Ampere) bestimmt, (Higgins & George, 2009; Weyh & Siebner, 2007).

In der Weiterentwicklung der Stimulatoren gelang es mehrere Kondensatoren in das Gerät einzubauen und auf eine Spule entladen zu lassen. Damit konnte eine Stimulation mit zwei aufeinanderfolgenden Impulsen (Stimuli) mit Interstimulusintervallen von nur wenigen Millisekunden (ms) durchgeführt werden. Sogenannte Doppelpulsprotokolle ermöglichten die Untersuchung kortikaler Erregbarkeiten (Wahl & Ziemann, 2007).

Schließlich wurden TMS-Geräte entwickelt, die ganze Reizserien abgeben konnten. Die magnetischen Impulse wurden jetzt wiederholt (repetitiv) in hoher Frequenz (1 - 20 Hz) abgegeben. Die TMS mit wiederholten Impulsen wird als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet.

2.1.2. TMS-Spulen

An den Stimulator angeschlossen ist die Magnetspule. Sie besteht aus Kupferdrähten, die spiralförmig aufgewickelt und ein idealer elektrischer Leiter sind. Die elektrische Ladung, die von dem Stimulator an die Spule weitergegeben wird, fließt durch die Spule.

Die Spule ist von Isoliermaterial umschlossen. Der Stromfluss innerhalb der Spule erzeugt ein magnetisches Feld unterhalb der Spule. Die Anzahl der Windungen einer TMS-Spule bestimmt zusammen mit der elektrischen Ladung die Intensität des magnetischen Impulses (Weyh & Siebner, 2007). Die bei der TMS zustande kommenden magnetischen Feldstärken betragen um die 1 Tesla. Zum Vergleich: Bei einer Magnetresonanztomografie (MRT) sind 1.5 bis 3 Tesla der Standard (Higgins & George, 2009).

Gewöhnlich spricht man bei der TMS immer von elektro-magnetischer Induktion. Ganz einfach aus dem Grund, weil bei der TMS ein elektrischer Fluss in der Spule ein magnetisches Feld aufbaut bzw. induziert. Wendet man die TMS aber an, kommt es im Gehirn umgekehrt zu einer magneto-elektrischen Induktion, denn die magnetischen Impulse der TMS bewirken, dass die Elektronen im stimulierten Bereich zu fließen beginnen (siehe dazu Kapitel: Grundlagen der Kortexstimulation).

TMS-Spulen besitzen unterschiedliche Formen und je nach Form der Spule gestaltet sich das darunter aufbauende magnetische Feld (siehe Abbildung 2). Zunächst wurden Rundspulen mit Durchmessern von ca. 12 cm produziert. Wie in Abbildung 2 sichtbar, löst ein magnetischer Impuls ein breit streuendes elektrisches Feld mit geringerer Stärke in der Mitte aus. Um gezielt Bereiche im Gehirn zu aktivieren oder zu hemmen eignet sie sich daher weniger.

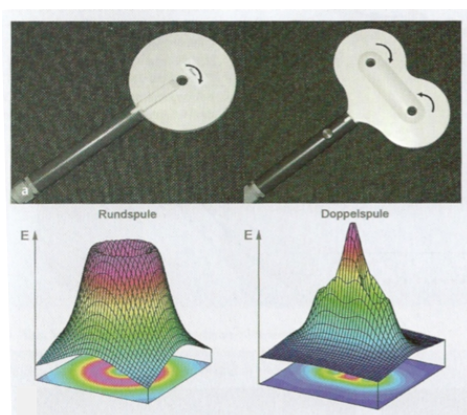


Abbildung 2: Rund- und Doppelspule mit den entsprechenden induzierten elektrischen Feldern¹

Bereits in den 1980er Jahren wurden aber auch Doppelspulen konstruiert. Im Prinzip besteht diese Spule aus zwei nebeneinander gelegten Spulenringen. Auf Grund ihrer Form wird sie auch als 8er-Spule oder Schmetterlingsspule bezeichnet. Bei der Doppelspule

¹ E bezeichnet hier die elektrische Feldstärke. Die Pfeile auf den Spulen zeigen jeweils die Richtung Stromverlaufs an. *Quelle:* Siebner & Ziemann, 2007; S.631

wird ein weniger stark streuendes magnetisches Feld erzeugt. Die maximale Feldstärke liegt an dem Punkt unter der Spule, an dem sich die beiden Spulenringe kreuzen. Damit wird eine fokale Stimulation möglich. Rosler et al. (1989) wiesen hier den Vorteil der Doppelring- gegenüber der Rundspule nach.

Obwohl also beide Spulen eine unterschiedliche Fokalität besitzen, haben beide eine Reichweite von 1.5 - 2 cm in der Tiefe (Thielscher & Kammer, 2002; Wassermann, 1998; Zangen, Roth, Voller & Hallett, 2005). Daher beschränkt sich die TMS weitestgehend auf den Kortex (Wassermann, 1998), der sich direkt unter der Schädeldecke ausbreitet. Eine tiefergehende direkte Stimulation von Hirnarealen ist mit diesen Spulen nicht möglich, da die Hälfte der magnetischen Feldstärke nach 1,5 - 2 cm bereits verloren gegangen ist (Roth, Amir, Levkovitz & Zangen, 2007). Mit zunehmender Entfernung zur Spule fällt die magnetische Feldstärke rasch in sich zusammen. Anders ausgedrückt: Das magnetische Feld nimmt mit der Entfernung zur Spule exponentiell ab.

Eine neuere Entwicklung der TMS-Spulen stellt die deepTMS dar. Die deepTMS-Spule besitzt mehrere Windungen, die in einen Helm eingearbeitet sind. Die Anzahl der Windungen bewirkt, dass die Spule um einiges größer als Doppel- und Rundspule ist. Durch die Anordnung der Spulenelemente und deren zeitversetzte Aktivierung wird eine Reichweite von bis zu 7 cm unterhalb der Schädeldecke erreicht (Zangen et al., 2005; Roth, Padberg & Zangen, 2007). Vorteil ist hier, tiefer liegende Strukturen direkt stimulieren zu können. Allerdings ist der Nachteil die breitere Streuung des aufgebauten Magnetfeldes. Um gezielt kortikale Areale zu stimulieren, ist es deshalb nach wie vor am besten Doppelrundspulen zu benutzen.

2.2. Grundlagen der Kortexstimulation

Der Kortex ist die Großhirnrinde unseres Gehirns und besteht aus zahlreichen Windungen, Falten und Furchen. Das menschliche Gehirn enthält ca. 100 Billionen Nervenzellen (Neuronen; Bear, Connors & Paradiso, 2001), die miteinander verknüpft sind und so Informationen aufnehmen, verarbeiten und weitergeben. Informationen werden im Gehirn auf chemische (Botenstoffe) und elektrische (Aktionspotentiale) Art und Weise übertragen. Bei der TMS wird das Prinzip der elektromagnetischen Induktion genutzt. Es liegt daher nahe, sich hier auf die elektrische Informationsverarbeitung zu konzentrieren.

2.2.1. *Gehirn und Elektrik*

Bei der TMS wird die Tatsache genutzt, dass das Gehirn ein sehr guter Leiter ist und selbst mit elektrischen Reizen arbeitet. Nervenzellen besitzen ein Ruhemembranpotential. Dieses Potential ist die Spannungsdifferenz zwischen den Ladungen außerhalb und den Ladungen innerhalb einer Nervenzelle.

Bei Neuronen liegt das Ruhemembranpotential üblicherweise bei um die -70 mV. Durch Ladungsveränderungen – z.B. ausgelöst durch einen elektrischen Reiz – ändert sich die Spannungsdifferenz und das Ruhemembranpotential verschiebt sich (Bear, Connors & Paradiso, 2001). Bei ausreichender Impulsstärke bewirken die Ladungsveränderungen eine Depolarisation der Nervenzelle und ein Aktionspotential wird ausgelöst. Dieses wandert die Zelle entlang und wird auf nachgeschaltete Zellen übertragen. Dabei gibt es Nervenzellen, die auf andere Nervenzellen aktivierend wirken und wiederum welche, die eine hemmende Wirkung besitzen (Li et al., 2004; Nahas et al., 2001; Paus, Castro-Alamancos & Petrides, 2001; Strafella, Paus, Barrett & Dagher, 2001).

Ein ankommendes Aktionspotential kann in einer nachgeschalteten Zelle also eine Depolarisation auslösen oder es kommt zu einer Hyperpolarisation, bei der sich das Membranruhepotential noch weiter absenkt und kein Aktionspotential ausgelöst wird.

Zusammengefasst bedeutet das: Im Gehirn werden Informationen durch das Auslösen bzw. Hemmen von Aktionspotentialen weitergegeben. Was wiederum bedeutet, dass man Einfluss auf Informationsverarbeitungsprozesse des Gehirns nehmen kann, sobald man das Auslösen von Aktionspotentialen beeinflussen kann.

Wie kann man aber Aktionspotentiale im Gehirn bewusst auslösen? Dazu ist ein kleiner Exkurs notwendig, um zu erklären, wie sich Elektromagnet und elektrischer Leiter zueinander verhalten:

Ein magnetisches Feld besteht aus magnetischen Feldlinien. Legt man einen guten elektrischen Leiter (z.B. Kupfer, Silber) in ein magnetisches Feld, richten sich die Elektronen in diesem Leiter nach den Feldlinien aus (Higgins & George, 2009). Sobald, das magnetische Feld abgeschaltet wird, sortieren sich die Elektronen im Leiter wieder neu. Schaltet man das Magnetfeld nun erneut an, richten sich die Elektronen wieder an den magnetischen Feldlinien aus. Durch das An- und Abschalten und dem immer wieder neuen Ausrichten der

Elektronen, geraten die Elektronen in Bewegung und Strom fließt. Legt man dagegen einen elektrischen Leiter in ein Magnetfeld, das konstant an bleibt, richten sich die Elektronen einmal aus und bleiben in dieser Position. Daher kommt bei einem konstanten Magneten kein Stromfluss zustande – man benötigt ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld: Ein Magnetfeld, das an- und abgeschaltet werden kann.

Zurück zur TMS: Sobald der magnetische Impuls ausgehend von der Spule die Schädeldecke durchdrungen hat, wird ein Elektronenfluss innerhalb der Nervenzellen erzeugt, die unterhalb der Spule liegen – also im elektromagnetisch induzierten Feld. Ein Elektronenfluss wird induziert, weil das Gehirn und seine Nervenzellen ein hervorragender elektrischer Leiter sind, genauso wie Kupfer oder Silber. Durch den Elektronenfluss entsteht ein elektrisches Feld. Ist der elektrische Reiz stark genug, wird ein Aktionspotential ausgelöst (Bolognini & Ro, 2010). Durch die Verbindungen zu anderen Nervenzellen werden aber nicht nur Neurone, welche im Bereich unterhalb der Spule liegen aktiviert sondern indirekt auch nachgeschaltete Nervenzellen. Damit gelingt es der TMS Einfluss auf tiefer liegende Strukturen und deren Aktivitäten des Gehirns zu nehmen.

2.2.2. Die Motorische Schwelle

Ob ein Aktionspotential mit der TMS ausgelöst wird, ist abhängig von der Stärke des induzierten Magnetfeldes. Die Stimulationsintensität ist eine von vielen TMS-Parametern, die das Stimulationsprotokoll beeinflussen können. Um zu prüfen, ob das magnetische Feld stark genug ist Aktionspotentiale auszulösen, muss die Aktivierung sichtbar gemacht werden.

Dafür geht man einen Umweg über den motorischen Kortex und bestimmt die motorische Schwelle. Dieser Schwellenwert gibt an, ab wann (welcher Reizstärke) motorische Informationen im Gehirn weitergegeben werden und ab wann nicht. Sie ist individuell unterschiedlich, liegt aber normalerweise in einem Bereich von 50 - 70 % dessen, was ein Stimulationsgerät an Intensität derzeit liefern kann.

Um diesen Schwellenwert zu bestimmen wird die TMS-Spule auf den Kopf, über den Bereich des motorischen Kortex angelegt (Thielscher & Kammer, 2002). Ein einzelner TMS-Impuls wird dann über dem motorischen Handareal abgegeben. Nervenzellen in diesem Bereich

werden aktiviert und geben diese Information an die nachgeschalteten Zellen weiter. Dadurch erreicht die Information schließlich die Handmuskulatur.

Es gibt zwei Wege, um die motorische Schwelle zu bestimmen. Nummer Eins: Es werden motorisch evozierte Potentiale (MEP; genauer gesagt handelt es sich um ein Muskelsummenaktionspotential; MSAP) genutzt, um zu erkennen, ob der Reiz stark genug ist.

Ein MEP entsteht dann, wenn ein Reiz im motorischen System gesetzt wurde und dieser eine Spannungsänderung (Potential) hervorruft (evoziert). Klebeelektroden an der kontralateralen Handseite registrieren die Spannungsänderung und senden diese Information an ein entsprechendes Medium (Computer). Ein MEP ist also eine Spannungsänderung, die man als Welle oder Zacken im Elektromyogramm (EMG) über einen Bildschirm zu sehen bekommt und es tritt nur dann auf, wenn zuvor ein Reiz im motorischen System gesetzt wurde. Bei der Schwellenbestimmung der TMS wäre das ein Reiz im motorischen Kortex.

Die motorische Schwelle wird meist bestimmt, indem man die Impulsstärke (Reiz) soweit anpasst, dass bei fünf von zehn Einzelimpulsen eine Antwort von $\geq 50 \mu\text{V}$ im EMG sichtbar wird (Awiszus & Feistner, 2007). Der ermittelte Wert gilt als motorische Schwelle (motor threshold; MT). Unterschieden werden die aktive MT (aMT) und die MT in Ruhe (rMT). Je nachdem sind die beteiligten Muskeln bereits vorinnerviert oder entspannt. Bei der Bestimmung der aktiven MT ist eine Antwort von $200 \mu\text{V}$ in fünf von zehn Fällen erforderlich.

Der zweite Weg um die MT zu bestimmen ist die visuelle Kontrolle, denn meistens folgt einem Impuls nicht nur das MEP sondern auch ein sichtbares Zucken in der Hand. Die Impulsstärke, welche in fünf von zehn Fällen ein sichtbares Zucken des Daumens der kontralateralen Hand erzeugt, gilt dann als MT. Die am motorischen Kortex ermittelte Impulsstärke wird anschließend zu 80 - 120 % bei der Stimulation anderer Kortexareale übernommen (Guse et al., 2010).

3. TMS in der Anwendung

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat es die TMS geschafft in den unterschiedlichsten Bereichen eingesetzt zu werden. Mit der TMS kann man kortikale Areale beeinflussen, wodurch es möglich ist, unterschiedlichste Funktionen und Prozesse unseres Gehirns zu erforschen (Bolognini & Ro, 2010; Siebner et al., 2009). Sie wird genutzt, um Diagnosen

abzusichern oder zu stellen (z.B. Tripplestimulationstechnik zur Prüfung der zentralmotorischen Leitungszeit, (Magistris et al., 1998; Rösler, 2007), unterstützt Heilungsprozesse (Flöel, Hummel & Gerloff, 2007) und kann Menschen therapieren, die als therapieresistent gelten (Padberg et al., 1999; Padberg, Großheinrich & Schläpfer, 2007). Die TMS ist also im Laufe der letzten Jahrzehnte zu einer Methode geworden, welche in Diagnostik, Therapie und Forschung eingesetzt wird. Je nachdem mit welchem Ziel die TMS eingesetzt wird, muss die Art bzw. das Protokoll bestimmt werden. Im Folgenden werden daher die wichtigsten TMS-Protokolle kurz erläutert.

3.1. Einzelimpulse mit der TMS

Zunächst die Einzelimpuls-TMS. Sie wird z.B. genutzt, um Aufschluss über kortikale Abläufe (Verarbeitungsprozesse im Gehirn) und Systeme zu erhalten. Vorteil der TMS ist dabei ihre hohe räumliche Auflösung.

Gibt man mit der TMS-Spule z.B. über dem frontalen Augenfeld einen einzigen Impuls ab, kann man damit gezielt Augenbewegungen stören (Muri et al., 1991). Wichtig dabei ist das zeitliche Fenster, in dem der Impuls gesetzt wird. Durch diese Untersuchungen lässt sich der Ablauf visueller Reizverarbeitung abbilden. Als Beispiel dienen die Studien von Muri et al. (1991) oder Amassian et al. (1993).

3.2. Doppelpulsprotokolle

Wie der Name schon sagt, besteht die Doppelpuls-TMS aus zwei Impulsen. Sie wird genutzt um Diagnosen zu stellen oder abzusichern. Bei Doppelpulsprotokollen ist zum einen die Intensität der beiden Impulse und zum zweiten die Zeit zwischen den beiden Impulsen (Interstimulusintervalllänge) von Bedeutung. Abhängig davon werden die normalen Aktivitäten der Neurone stärker aktiviert (Fazilation) oder gehemmt (Inhibition) (Wahl & Ziemann, 2007). Es wurden bereits Doppelpuls-Protokolle entwickelt, bei welchen man vorhersagen kann, wann eine Fazilation und wann eine Inhibition stattfinden wird. Sollte das Ergebnis einmal von der Vorhersage abweichen, kann das ein Hinweis auf eine Erkrankung sein. Doppelpulsprotokolle die hemmend wirken, sind z.B. das 'short Interval Cortical Inhibition' (SICI) und das 'long Interval Cortical Inhibition' (LICI).

Beim SICI liegt zwischen dem ersten und zweiten Impuls ein kurzes Interstimulusintervall von 3 ms. Wichtig ist, dass vor der Untersuchung mit dem SICI, eine Reizstärke festgestellt wurde, welche eine zuverlässige Antwort (Amplituden von 1 mV) provoziert. Nun setzt man

den ersten TMS-Impuls (Intensität $\leq 90\%$ der aktiven MT) und nach 3 ms den zweiten Impuls mit der zuvor bestimmten Reizintensität. Normalerweise würde man erwarten, dass die Reizantwort zuverlässig den gleichen Wert wie vor der Untersuchung erreicht. Dies ist aber nicht der Fall. Die Antwort auf den zweiten Reiz wird weniger stark als erwartet ausfallen. Der Grund dafür ist der erste Impuls und das kurze Intervall, die eine Antwortunterdrückung für den zweiten Reiz bewirkt haben. Das ist eine normale Reaktion und weist auf intakte Funktionen hin. Ist diese Hemmung jedoch nicht ausreichend stark, kann dies wie erwähnt auf eine Störung oder Erkrankung hinweisen. Wendet man das SICI beispielsweise bei Kindern mit unilateraler Zerebralparese (Bewegungsstörung) an und stimuliert über dem betroffenen Bereich, dann zeigt sich bei den betroffenen Kindern – im Gegensatz zu gesunden Kindern – eine weniger stark ausgeprägte Hemmung der zweiten Antwort (Heinen & Brodbeck, 2007). Eine Zerebralparese ist eine Bewegungsstörung, die durch eine frühkindliche Hirnschädigung entsteht. Durch die Untersuchung mit dem Doppelpulsprotokoll kann man den Grund der Bewegungsstörung also diagnostizieren und andere Ursachen ausschließen.

Neben hemmend wirkenden Doppelpulsprotokollen gibt es auch solche, die fazilierend wirken. Dazu gehören das 'Long Interval Cortical Facilitation' (LICF), das 'Interval Cortical Facilitation' (ICF) und das 'Short Interval Cortical Facilitation' (SICF). Auch hier sind die Reizstärken der beiden Impulse sowie das Interstimulusintervall entscheidend für die zu erwartenden Reizantworten.

3.3. Repetitive TMS

Bei der rTMS wird die Beobachtung genutzt, dass hintereinander gesetzte Impulse eine z.B. hemmende Wirkung besitzen – im Gegensatz zu einem einzigen Impuls mit derselben Intensität, der keine hemmende Wirkung zeigt (Amassian et al., 1993). Ziel der rTMS ist es entweder gezielt Bereiche im Gehirn zu blockieren bzw. aktivieren, um deren Aufgaben näher erforschen zu können oder aber um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Im Unterschied zu Einzel- und Doppelpulsprotokollen werden bei der rTMS wiederholt (repetitiv) viele hunderte Impulse abgegeben. Bei der rTMS ist die Frequenz, in der die Impulse abgegeben werden, entscheidend. Je nach Frequenz können kortikale Areale aktiviert oder gehemmt werden. In dieser Eigenschaft wird sie seit den 1990er Jahren auch zur Therapie psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt, bei welchen in kortikalen Arealen eine

zu starke Aktivierung oder Verlangsamung beobachtet wird (Hess, 2007; Karim, Birbaumer & Siebner, 2007).

3.3.1. Low-Frequency vs. High-Frequency

Bei der rTMS werden low-frequency TMS und high-frequency TMS unterschieden (Post & Keck, 2001). Die high-frequency TMS arbeitet mit Frequenzen von ≥ 5 Hz. Das bedeutet, dass maximal 200 ms vergehen bevor ein zweiter Impuls kommt. Die Impulse werden also verhältnismäßig schnell gesetzt. Die derzeit verwendeten Frequenzen liegen meist zwischen 10 - 20 Hz.

Bei der low-frequency TMS werden dagegen Frequenzen von ≤ 1 Hz verwendet – bevor ein zweiter Impuls folgt, vergeht also mindestens 1 sek.

Unterteilt wurden high- und low-frequency, weil sie eine unterschiedliche Wirkung auf kortikale Areale besitzen. Die low-frequency TMS besitzt üblicherweise einen hemmenden Effekt, high-frequency hingegen einen bahnenden (fazillierenden) Effekt. Wird die rTMS zu diagnostischen Zwecken oder der Charakterisierung von Hirnfunktionen eingesetzt, dient die 1Hz-rTMS beispielsweise dazu, Hirnareale gezielt zu stören, um eine Läsion gewissermaßen nachzuahmen und so auf die Funktion des Areals zu schließen (Hess, 2007).

Die high-frequency TMS wird oftmals auch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, wie z.B. bei depressiven Erkrankungen.

Depressive Erkrankungen gehen mit veränderten Aktivitäten frontaler Kortexareale einher. Man erklärt sich dadurch auch die, für die Depression typischen Symptome, wie Antriebsarmut oder kognitive Leistungsschwäche. Es hat sich gezeigt, dass die rTMS über frontalen Arealen einen positiven Einfluss auf diese Symptome hat (P. Fitzgerald, 2003; George et al., 2000; Padberg & George, 2009; Padberg, Großheinrich & Schläpfer, 2007). Ihre Wirkung könnte dadurch erklärt werden, dass sie betroffene kortikale Areale über das Auslösen von Aktionspotentialen aktiviert. Vermutlich ist das Wiederholen der Impulse in bestimmter Frequenz, Intensität und Anzahl, ausschlaggebend für den Behandlungserfolg. Dies gilt auch für andere psychiatrische Erkrankungen. Vielversprechende Ergebnisse der rTMS konnten abgesehen von Depressionen (P. Fitzgerald, 2003; George et al., 2000; Padberg & George, 2009; Padberg, Großheinrich & Schläpfer, 2007) auch bei Schizophrenie (Hoffman et al., 2000) und weiteren psychiatrischen Erkrankungen beobachtet werden.

Aber auch bei neurologischen Erkrankungen wird die rTMS zur Behandlung eingesetzt. Dazu gehören u.a. Schlaganfall (Flöel, Hummel & Gerloff, 2007), Bewegungsstörungen (Sommer & Siebner, 2007) oder Schmerz (Schwenkreis, Pleger & Tegenthoff, 2007).

3.3.2. Theta Burst Stimulation

Wie erwähnt, kommt es bei der rTMS u.a. auf die Impulsfrequenz an. Dabei gab es 2005 eine vielversprechende Neuerung: Huang et al. (2005) stellten verschiedene rTMS-Protokolle vor, die sie unter dem Namen Theta-Burst-Stimulation (TBS) zusammenfassten. Bei der TBS werden – wie bei der rTMS – repetitiv Impulse abgegeben. Die Impulse werden jedoch zu Salven (engl. bursts) verbunden. Eine Salve besteht dabei aus drei Einzelimpulsen, die mit einer Frequenz von 50 Hz abgegeben werden. Zwischen den einzelnen Salven liegt ein Intervall von 200 ms. Dadurch ergibt sich wiederum eine Frequenz von 5 Hz für die Salven (Thetafrequenz im EEG). Das entscheidende bei den Theta-Burst-Protokollen ist aber, dass Huang et al. (2005) nach den Stimulationen lang anhaltende Effekte beobachteten.

Dazu ist folgendes wichtig: Mit der rTMS werden u.a. bei depressiven Patienten therapeutische Behandlungserfolge erzielt – jedoch gibt es ein Problem mit der Erhaltung der Effekte. Kognitive Veränderungen durch eine rTMS halten nicht sehr lange an und können nur direkt nach oder teils nur während der Stimulation nachgewiesen werden. Die Nachhaltigkeit positiver Effekte auf Befinden und Kognitionen ist aber u.a. das Ziel von rTMS-Behandlungen. Daher liegt es nahe, zunächst Studienergebnisse näher zu untersuchen, die genau diese Nachhaltigkeit gezeigt haben. Aus diesem Grund werden im Folgenden die TBS von Huang et al. (2005) und weitere TBS-Studien näher beschrieben.

Huang et al. (2005) entwickelten insgesamt drei TBS-Protokolle (siehe Abbildung 3). Die Protokolle lauten: intermittent TBS (iTBS), continuous TBS (cTBS) und intermediate TBS (imTBS). Bei jedem der drei entwickelten TBS-Protokolle wurden 600 Impulse abgegeben. Einzig die Verteilung der Impulse unterschied sich.

Bei der iTBS werden innerhalb einer Impulsserie (train) von 2 sek 10 Bursts abgegeben (1 Burst = 3 Impulse), also 30 Impulse insgesamt. Dann folgt eine Pause von 8 sek, bevor wieder 10 Bursts hintereinander abgegeben werden. Um die Anzahl von 600 Impulsen zu erreichen, dauert die iTBS etwas über 3 min.

Dagegen dauert die imTBS nur 2 min: 25 Bursts werden hier über einen Zeitraum von 5 sek abgegeben. Dann folgt eine Pause von 10 sek, bevor wieder eine Serie von 25 Bursts verabreicht wird.

Im Gegensatz zu der iTBS und der imTBS werden bei der cTBS kontinuierlich Bursts abgegeben. So entsteht eine Serie, in der 200 aufeinanderfolgende Bursts über einen Zeitraum von insgesamt 40 sek abgegeben werden.

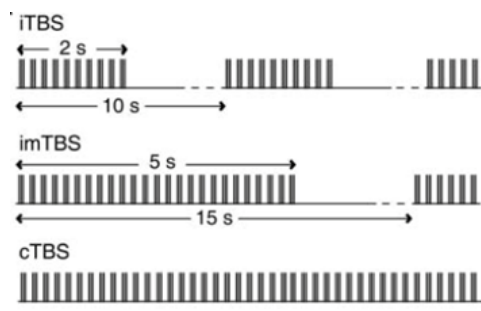


Abbildung 3: Theta-Burst-Protokolle intermittent, intermediate und continuous von Huang et al. (2005)

Die Intensität betrug bei allen Untersuchungen von Huang et al. (2005) 80 % der aktiven motorischen Schwelle (aMT). Stimuliert wurde der motorische Kortex, wodurch beobachtet werden konnte, ob eine der TBS Einfluss auf motorisch evozierte Potentiale besitzen würde (MEP; siehe dazu Kapitel: Die Motorische Schwelle). Um dies feststellen zu können, verglichen sie einfache motorisch evozierten Potentiale (MEPs bzw. deren Amplitudenhöhe) mit den MEPs nach einer Stimulation. Die Idee dahinter: Eine Erhöhung der MEPs spricht für einen exzitatorischen Effekt der Stimulation. Sobald die MEPs nach einer TBS niedriger ausfallen, würde das für einen hemmenden Stimulationseffekt sprechen.

In den Ergebnissen von Huang et al. (2005) zeigte sich, dass die drei Protokolle nach Stimulation des motorischen Kortex tatsächlich zu unterschiedlichen Effekten bei den MEPs führen.

Das iTBS-Protokoll bewirkte beispielsweise einen schnelleren Aufbau der motorisch evozierten Potentiale. Daher gilt die iTBS als ein exzitatorisches TMS-Protokoll. Die Ergebnisse zur imTBS zeigten nach wiederholten Anwendungen zunächst exzitatorische, dann inhibitorische Effekte. Die cTBS hatte eine hemmende Wirkung auf die MEPs.

Huang et al. (2005) hatten mit der iTBS und der cTBS also zwei Protokolle entwickelt, die eine aktivierende bzw. hemmende Wirkung hatten. Diese Effekte sind jedoch auch mit der low- und der high-frequency rTMS möglich. Doch das eigentlich Besondere an den

Untersuchungen von Huang et al. (2005) war, dass die cTBS-Effekte bis zu 60 min anhielten. Nach der iTBS konnten erhöhte Amplituden noch 15 min nach der Stimulation nachgewiesen werden – für die TMS ist das ein sehr langer Zeitraum für gemessene Effekte.

Um zu untersuchen, ob die Impulsanzahl ebenfalls Einfluss auf die MEPs hatte, verglichen Huang et al. (2005) die Versuchsergebnisse von 600 Impulsen mit denen von 300 Impulsen. Es zeigte sich, dass Effekte bis zu 60 min zu sehen waren, wenn zuvor 600 Impulse mittels cTBS abgegeben worden waren. Im Vergleich dazu konnten bei 300 Impulsen nur noch nach 20 min Effekte beobachtet werden.

Huang et al. (2005) verglichen anschließend die Salvenfrequenz von 5 Hz mit einer schnelleren Frequenz (15Hz) bei einer Impulsanzahl von 300. Im Gegensatz zur 5Hz-Frequenz hatte die Frequenz von 15Hz jedoch keinen Einfluss auf die Amplitudenhöhen der MEPs.

Anstatt die TBS mit 600 Impulsen auf 300 Impulse zu reduzieren, verdoppelten Gamboa, Antal, Moliadze und Paulus (2010) die Impulsanzahl auf 1200. Als sie die Ergebnisse verschiedener TBS-Protokolle miteinander verglichen, zeigte sich, dass die Impulsverdopplung bei der TBS weder zu einem verlängerten Effekt noch zu einem stärkeren Amplitudenanstieg führte. Vielmehr kehrten sich die Effekte wieder ins Gegenteil um. Die Verwendung von 600 Impulsen scheint daher sinnvoll, wenn es darum geht, einheitlich exzitatorische oder hemmende Effekte erzielen zu wollen.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse von Huang et al. (2005) versuchten Nyffeler et al. (2006) die TBS auf ein anderes kortikales Areal anzuwenden und wählten das frontale Augenfeld. Das frontale Augenfeld liegt im Frontallappen und ist für Augenbewegungen zuständig. Nyffeler et al. (2006) verwendeten ein cTBS-Protokoll mit ebenfalls 600 Impulsen. Im Gegensatz zu Huang et al. (2005) betrug die Impulsfrequenz innerhalb der Bursts aber 30 Hz. Die einzelnen Salven wiederholten sich außerdem nicht in einer Frequenz von 5 Hz sondern mit 10 Hz.

Sie stimulierten das frontale Augenfeld und wiederholten die Stimulation nach 15 min. Überraschend war, dass eine Verzögerung in den Augenbewegungen (Hemmung der Sakkadenbewegungen) noch 170 min nach der ersten TBS zu beobachten war. Bei einmaliger TBS konnten sie nur für 20 min Effekte nachweisen. Eine Wiederholung der cTBS führt folglich zu länger anhaltenden Veränderungen, als eine einzige cTBS-Anwendung.

Zusammenfassung der Studienergebnisse von Huang et al. (2005), Nyffeler et al. (2006) und Gamboa et al. (2010):

1. Um eine exzitatorische Wirkung zu erzielen, ist eine iTBS mit einer Salvenfrequenz von 5 - 10 Hz am sinnvollsten.
2. Eine cTBS mit einer Frequenz von 5 - 10 Hz sollte eingesetzt werden, wenn man einen hemmenden Effekt beobachten möchte.
3. Insgesamt sollten 600 Impulse abgegeben werden, um eine zuverlässig aktivierende bzw. hemmende Wirkung zu erzielen.
4. Eine Wiederholung einer cTBS-Anwendung nach 15minütiger Pause führt zu länger anhaltenden Effekten.

Aufgrund der genannten Studienergebnisse, stellt sich die Frage, ob die Anwendung einer TBS über einem anderen frontalem Areal als dem frontalen Augenfeld oder dem Motorkortex auch zu lang anhaltenden Effekten führt? Zu untersuchen wäre zudem, ob durch die Wiederholung der TBS eine weitere Verlängerung der Effekte zu beobachten wäre.

4. Der präfrontale Kortex

Der menschliche Kortex (Großhirnrinde) ist eine 2 - 5 mm dicke Schicht, in der verschiedene Zelltypen unterschiedlich stark vertreten sind. Dadurch lässt sich die Großhirnrinde in mehrere Schichten (I-VI) unterteilen (Bear, Connors & Paradiso, 2001).

Durch die unterschiedliche Raffung der Großhirnrinde, entsteht ihre charakteristische Struktur, bestehend aus zahlreichen Windungen (Gyri) und Furchen (Sulci und Fissuren). Der Kortex wird in verschiedene Lappen eingeteilt. Dabei dienen u.a. große Furchen dazu, die Lappen voneinander abzugrenzen. Der Frontallappen liegt beispielsweise, wie der Name schon sagt, im vorderen Bereich des Kortex. Er grenzt über die Zentralfurche (sulcus centralis) an den Parietallappen und über die laterale Fissure an den Temporallappen (Bear, Connors & Paradiso, 2001).

4.1. Lage des präfrontalen Kortex

Der präfrontale Kortex (PFC) liegt im Frontallappen. Er ist der vorderste Teil des menschlichen Gehirns und befindet sich direkt hinter der Stirn (Förstl, 2005). Das Arbeitsgedächtnis und damit auch viele exekutive Funktionen werden ihm zugeordnet

(Korbinian Giese & de Gelder, 2012). Dazu gehört z.B. die Fähigkeit vorrausschauend zu handeln, die Verarbeitung von Emotionen, Antrieb oder auch die Impulskontrolle.

Wie erwähnt, besitzt die Großhirnrinde verschiedene Schichten. Diese Schichten enthalten unterschiedliche Zellen bzw. unterschiedliche Zellhäufungen. Auf Basis der unterschiedlichen Zellstrukturen in diesen Schichten, fand Brodmann (1909; Kandel, Schwartz & Jessel, 1996) insgesamt 52 einzelne kortikale Areale und wies ihnen Nummern zu.

Auch die Zellstruktur in den kortikalen Schichten des Frontallappens unterscheidet sich. Mit Hilfe der Brodmann-Areale lässt sich der PFC daher von anderen frontalen Arealen abgrenzen. Der PFC stößt demnach mit den Brodmann-Arealen 8, 9 und 44 an den prämotorischen Kortex (Brodmann-Areal 6).

4.2. Aufbau und Verbindungen des präfrontalen Kortex

Üblicherweise unterteilt man den PFC mittels Ortsangaben in drei Bereiche: Den lateral fronto-dorsalen Teil, den fronto-medialen Teil und den orbito-frontalen Teil.

Die verschiedenen Areale unterscheidet man, weil sie unterschiedliche Verbindungen zu anderen kortikalen und subkortikalen Bereichen besitzen (Gruber, Arendt & von Cramon, 2005; Kammer & Grön, 2012). Der DLPFC gibt z.B. seine Informationen direkt an den antero-ventralen und den medio-dorsalen Thalamus weiter. Der orbito-frontale Kortex ist dagegen direkt mit dem medio-dorsalen Teil des Thalamus verbunden, aber nicht mit dem antero-ventralen Thalamus.

Der präfrontale Kortex ist die einzige Hirnregion, die direkt Informationen aus dem limbischen System erhält (Gruber, Arendt & von Cramon, 2005; Kammer & Grön, 2012). Er ist reziprok mit dem Thalamus und dem Neokortex (okzipital, temporal und parietal gelegener Assoziationskortex) verschaltet (Ullsperger & von Cramon, 2006). Zudem erhält der PFC dopaminerge Informationen aus dem Mittelhirn und steht mit den Basalganglien in Kontakt (Thier, 2012).

4.3. Funktionen des präfrontalen Kortex

Im Gegensatz zu anderen Hirnarealen (z.B. dem motorischen Handareal, das bei Bewegungen der Hand aktiviert ist), können im PCF einzelnen Arealen keine eindeutigen Funktionen zugeordnet werden. Dennoch haben sogenannte Hirnläsionsstudien und Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren (fMRT, PET etc.) gezeigt, dass Verletzungen

spezifischer Bereiche des PFC verantwortlich sind für bestimmte Beeinträchtigungen oder Veränderungen. Orbito-frontale Läsionen stehen z.B. mit einer Störung der Emotionswahrnehmung in Verbindung. Weil die Patienten Emotionen nicht mehr „richtig“ wahrnehmen und einschätzen können, kommt es zu einer Störung im Sozialverhalten (Danek & Göhringer, 2005). Bei einer Verletzung fronto-medialer Anteile ist mit einer Antriebsstörung (Antriebsarmut, geringe Motivation) zu rechnen. Läsionen im dorso-lateralen Bereich führen dagegen üblicherweise zu Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis und Problemlösedenken (Danek & Göhringer, 2005; Hamidi, Tononi & Postle, 2009). In bildgebenden Verfahren wurden diese Beobachtungen bestätigt (D'Esposito, Postle & Rypma, 2000). Dabei ist Brodmann-Areal 9 z.B. besonders stark aktiviert, wenn permanentes Abgleichen von Informationen oder das Merken zeitlicher Abfolgen erforderlich sind (Wager & Smith, 2003).

Auf Grund der Studienergebnisse über den PFC könnte man annehmen, dass Bereichen des PFC spezifische Funktionen zuzuordnen sind. Es hat sich aber gezeigt, dass Verletzungen außerhalb des PFC zu Symptomen oder Funktionsbeeinträchtigungen führen, die typischerweise dem PFC zugeordnet werden. So ist es z.B. möglich, dass Patienten mit einer Verletzung außerhalb des Frontallappens, Störungen in exekutiven Funktionen zeigen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, Arealen innerhalb des PFC spezifische Funktionen zuzuordnen.

4.4. Kognitive Modelle des präfrontalen Kortex

Um kognitive Leistungen zu erbringen, sind, wie erwähnt, Aktivierungen im PFC notwendig (Ko, Monchi, Ptito, Petrides & Strafella, 2008). Bildgebende Verfahren belegen eine Aktivierung im DLPFC, wenn es um Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses geht (Sohn, Ursu, Anderson, Stenger & Carter, 2000; Vanderhasselt, De Raedt & Baeken, 2009). Wie der PFC dabei arbeitet, ist nicht geklärt – es gibt aber einige Modelle, die versuchen die Rolle des PFC zu erklären.

4.4.1. Domänenspezifisches Modell

Das domänenspezifische Modell von der Arbeitsgruppe um Goldman-Rakic (1996) besagt, dass bestimmte Informationen immer in bestimmten Bereichen des PFC verarbeitet werden. Dabei ist es egal, welche Leistungen bzw. kognitiven Prozesse (Planen, Problemlösen etc.) dabei gebraucht werden. Entscheidend ist der Inhalt der Information. Dabei wird zwischen

visuell-raumbezogener Information und objektbezogener (nicht-raumbezogener) Information unterschieden.

Raumbezogene Informationen werden dabei in dorso-lateral gelegenen Bereichen des PFC verarbeitet. Im ventro-lateralen PFC werden dagegen die objektbezogenen Informationen verarbeitet.

Die Theorie der Arbeitsgruppe basierte allerdings im Wesentlichen auf Studien an Primaten. Als man versuchte die Theorie auf den Menschen zu übertragen, gelang es nicht, die Ergebnisse im Ganzen zu replizieren. Obwohl sich Aktivierungen in bzw. um die betreffenden ventralen und dorso-lateralen Bereiche zeigten, beschränkten sich diese nicht auf Bereiche innerhalb des PFC.

Für die räumliche Informationsverarbeitung wurde eine Aktivierung im frontalen Augenfeld (Brodmann-Areal 6) nachgewiesen (Courtney, Petit, Maisog, Ungerleider & Haxby, 1998). Bei der Aufrechterhaltung verbaler Information, zeigte sich eine Aktivierung in der linken Hirnhälfte in Brodmann-Areal 44 (Chein, Fissell, Jacobs & Fiez, 2002). Für die Theorie von Goldman-Rakic bedeutete das, dass es tatsächlich eine Verarbeitung abhängig vom Informationsgehalt gibt – diese allerdings nicht ausschließlich im PFC. Leider erklärt das Modell damit nicht die Funktionsweise des PFC.

4.4.2. Funktionsspezifisches Modell

In einem anderen kognitiven Modell zum PFC wurde auf die Annahme verzichtet, dass bestimmte Informationen in bestimmten Bereichen verarbeitet werden. In dem auf Petrides (1996; Ullsperger & Derrfuß, 2012) beruhendem Modell geht es nicht um Informationen, sondern um kognitive Prozesse. Die unterschiedlichen Bereiche des PFC besitzen demnach spezifische Funktionen. Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren sprechen auch eher für eine funktionsspezifische als domänenspezifische Organisation lateraler Anteile des PFC (Owen, McMillan, Laird & Bullmore, 2005).

Das Abrufen und Bereitstellen von Informationen ist in dem Modell von Petrides (1996) Aufgabe ventro-lateraler Bereiche (Brodmann-Areale 45, 47/12; Giese & de Gelder, 2012; Ullsperger & Derrfuß, 2012). Die Überwachung eigener und externer Informationen ist dagegen Funktion von dorso-lateralen Arealen im Bereich des Gyrus frontalis medius (Brodmann-Areale 9/46) (Champos & Petrides, 2007, 2010; Petrides, 1996).

Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren konnten diese Hypothesen teils auch bestätigen: Wenn Probanden z.B. gelernte Informationen aufrecht erhalten mussten, zeigten sich Aktivierungen in ventro-lateral gelegenen Arealen (Brodmann-Areale 44,45,47). Erforderten die Aufgaben allerdings eine höhere kognitive Leistung, konnten Aktivierungen auch im Gyrus frontalis medius (Brodmann-Areal 9 und 46) beobachtet werden (D'Esposito et al., 2000). Diese Beobachtung widerspricht der Annahme, dass bestimmte Areale innerhalb des PFC spezifische Funktionen besitzen. Damit ist auch dieses Modell nicht in der Lage, die Aktivitäten des PFC bei kognitiver Leistung gänzlich zu erklären.

4.4.3. Integrative Theorie des präfrontalen Kortex

Bei der integrativen Theorie des PFC von Miller und Cohen (2001) wird davon ausgegangen, dass der PFC eine übergeordnete Rolle besitzt. Der Vorteil dieser Theorie liegt darin, dass – im Gegensatz zur Domänen- und der Funktionsspezifischen Theorie – einzelnen Arealen des PFC keine spezifische Aufgaben zugeordnet wird. Damit lässt sich die Theorie auch besser mit den Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren etc. vereinen.

Der PFC besitzt in dem Model von Miller und Cohen (2001) im Wesentlichen zwei Aufgaben:

1. Aufnahme von Informationen aller Art
2. Weitergabe derselben durch Signale (spezifische Entladungsmuster der Nervenzellen) an nachgeschaltete Areale.

Die vom PFC ausgesendeten Signale werden als Bias-Signale bezeichnet. Sie geben vor, in welcher Weise die nachgeschalteten Bereiche die ankommende Information zu bearbeiten haben. Wie die Informationen verarbeitet werden, wird dabei beeinflusst von der Art der sensorischen Information (akustisch, visuell, etc.) und den bereits gemachten Erfahrungen (gespeichert in Lang- und Kurzzeitgedächtnis).

5. rTMS des präfrontalen Kortex

Aktivierungen im PFC werden, wie bereits erwähnt, immer dann beobachtet, wenn kognitive Leistungen oder Emotionsverarbeitungen gefordert sind (siehe Kapitel: Funktionen des präfrontalen Kortex). Eine psychische Erkrankung, bei der sowohl kognitive Leistungseinbußen als auch Störungen in der emotionalen Verarbeitung beobachtet werden, ist die Depression (Gauggel & Rathgeber, 2002). Die Beeinträchtigungen der Patienten werden mitunter auf neurophysiologische Störungen innerhalb der PFC zurückgeführt (P. B.

Fitzgerald et al., 2006; Steele, Currie, Lawrie & Reid, 2007). Tatsächlich wurden bei depressiven Patienten mit Hilfe bildgebender Verfahren im Vergleich zu gesunden Probanden verringerte Aktivitäten in Bereichen des PFC festgestellt – darunter auch das Brodmann-Areal 9 (P. B. Fitzgerald et al., 2006).

5.1. Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis

Noch immer ist die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) das effektivste Hirnstimulationsverfahren zur Behandlung depressiver Symptome (Padberg, Großheinrich, Zwanzger & Schönfeldt-Lecuona, 2005). EKT und rTMS besitzen gewisse Gemeinsamkeiten: Beide Verfahren sind nicht-invasiv, d.h. es ist keine Operation am Gehirn notwendig, um die Behandlungen durchzuführen; und beide Verfahren bewirken das Auslösen von Aktionspotentialen.

Jedoch hat die EKT starke Nebenwirkungen. Die Behandlung führt bei Patienten oftmals zu starken Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (z.B. Merkfähigkeit). Anfangs befürchtete man, dass die rTMS zu ähnlichen Effekten führen könnte. Daher kontrollierte man die kognitiven Fähigkeiten der Patienten vor einer rTMS und verglich sie mit den Leistungen nach den Stimulationen (Guse et al., 2010). Überraschenderweise zeigte sich in einigen Studien eine kognitive Leistungsverbesserung (Hausmann et al., 2004).

Inzwischen ist mit Hilfe wissenschaftlicher Studien belegt, dass hochfrequente rTMS wahrscheinlicher zu kognitiven Leistungsverbesserungen führen als zu Leistungsabnahmen (Guse et al., 2010). Aus diesem Grund wird versucht die rTMS in Hinblick auf ihre kognitiven Effekte weiter zu erforschen (Balconi & Ferrari, 2013; Boroojerdi et al., 2001; Knoch, Brugger & Regard, 2005; Schicktanz et al., 2015) und insbesondere auch zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen einzusetzen (Barr et al., 2013; Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman & D'Haenen, 2009). Dabei wird versucht die Aktivitäten des linken und/oder rechten DLPFC zu beeinflussen (Hamidi, Johson, Feredoes & Postle, 2011; Michael et al., 2003; Pascual-Leone & Hallett, 1994; Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman & D'Haenen, 2006). Es gibt jedoch eine gewisse Problematik: Kognitive Leistungsveränderungen konnten nicht in allen rTMS-Studien nachgewiesen werden – die Ergebnisse über die Veränderungen sind sehr heterogen. Tabelle 1 enthält eine Übersicht der Ergebnisse aus hochfrequenten rTMS Studien, in welchen die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden beobachtet wurde. Sie verdeutlicht, dass es nicht in allen rTMS-Studien zu Leistungsverbesserungen kommt.

Tabelle 1: Übersichtstabelle wissenschaftlicher Studien über Effekte von rTMS auf kognitive Leistungen gesunder Probanden

Quelle	Spulenpositionierung	Zielregion	Spule*	Stimulationsintensität	Frequenz (Hz)	Trainlänge	Trainanzahl	Interstimulusintervalllänge	Stimuli/Sitzung	Tage mit rTMS	N	Placebo-kontrolle	Testzeit	kogn. Testverfahren	kogn. Testleistung
Saltuari (1990)	Nervus Tibialis Areal	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	10	nein	offline	COG; BVRT; WMS	Verschlechterung der RTs und der Leistung im WMS („associate learning“).
Pascual-Leone (1993)	Bilateral Motorkortex, Bilateral 5 cm anterior und posterior APB Areal	l/r Motor-kortex; l/rPFC; l/r posteriore Region	Doppelrundspule: 100 mm	100 % von max. Stimulator Output	1; 5; 10; 20; 25 (à n = 2)	10 s	4/Zielregion	5 min	240-6000 (40-1000/ Zielregion)	1 (6 Stimulationen/ Zielregion)	9	nein	offline	WMS-R (LG); selective reminding; word fluency; BNT; SRTT, letter identification task	kein sign. Effekt (Verbesserung in RT und verbalem Gedächtnis bei den vier Probanden mit höchster/n Stimulanzahl und Frequenzen).
Pascual-Leone (1994)	FDI Areal; 5 cm anterior l/r FDI Areal	l/r Motorkortex; l/rDLPFC	Doppelrundspule: n.a.	110 % MT	5	5 s	100 (25/Zielregion)	n.a.	2500 (625/Zielregion)	1	10	ja (crossover; keine Stimulation = Placebo)	online	(visual) „delayed response task“	nach (insbesondere I)DLPFC-Stimulation Verschlechterung (mehr Fehler).
Pascual-Leone (1996)	5 cm anterior Anterior Tibialis Areal; 5 cm anterior APB Areal	IDLPCF -> SMA -> rDLPFC	Doppelrundspule: 75 mm	115 %	5	≤ 60 s	5	n.a.	≤ 1500	1	7	online	SRTT		Keine Veränderungen in Abh. zum stimulierten Areal. Nach kontralateraler DLPFC rTMS Verschlechterung (kontralateral zur gebrauchten Hand).
Wassermann (1996)	bilateral: M1 (FDI Areal); 5 cm anterior und posterior FDI	M1 und +/-5 cm	Doppelrundspule: 50 mm	1Hz: 125 % MT; 20Hz: 100 % MT	1 oder 20/Tag	1Hz: ca. 204 s (bis 40° C Spulentemperatur); 20Hz: 2 s	1Hz: 1; 20Hz: 10	20Hz: 58 s	n.a.	2 (1/Tag)	10	nein	offline	WMS-R (LG I; II); VF	keine signifikanten Veränderungen (Trend einer Verbesserung nach 20Hz bei LG I und II).
Jahanshahi (1997)	Motorkortex	Motorkortex	Doppelrundspule: 50 mm	> 5 - 10 % MT; 48 - 73 % von max. Stimulator Output	20	150 ms	100 (50 -> 10 min -> 50)	3,2 s	400 (200 -> 200)	1	6	nein	offline	RAVLT; „digit forwards, backwards“; PVSAT; VF; TMT	keine signifikanten Veränderungen bis auf signifikant kürzere RTs nach rTMS (Verbesserung oder Übungseffekt).

Mottaghy (2000)	MRT-basiert: F3; F4; Fz (Kontrollbedingung)	IDLPFC; rDLPFC; midline frontal Kortex	Doppelrundspule: n.a.	110 % MT	4	30 s	1	0	120	n.a.	14	ja (keine Stimulation = Placebo)	online NBack (0- und 2Back, verbal)	Signifikante Verschlechterung im 2Back bei rTMS über DLPFC, aber nicht bei rTMS über Fz oder bei Testung ohne rTMS (Placebo).
Borojerdi (2001)	6 cm anterior und 1 cm lateral vom l/r motorischen Handareal	IPFC; rPFC	Doppelrundspule: 100 mm	80 % MT	5	10 s	3	n.a.	n.a.	1	16	ja (crossover/ Zielregion: n _{IPFC} = 8; n _{rPFC} = 12)	online literal und analogy condition task	Schnellere RTs im ‚analog reasoning‘ bei rTMS über IPFC (Verbesserung).
Jenkins (2002)	5 cm anterior APB Areal	IDLPFC <-> rDLPFC	Doppelrundspule: 70 mm	100 % MT	1	60 s	n.a.	15 s	1000	2 (in Abstand 19 von 2 Wochen)	19	nein	offline DSS; VF	signifikante Verbesserung nach rTMS in DSS und FAS unabhängig von Zielregion.
Michael (2003)	6 cm anterior APB Areal	l/rDLPFC; IACC	Doppelrundspule: 70mm	80 % MT	20	2 s	20	58 s	800	5 (1/Tag)	12	ja (n _{verum} = 7; n _{placebo} = 5)	offline ROCF; AVLT; D2; TMT; COWAT	keine Veränderungen
Rami (2003)	5 cm anterior APB Areal; 2 cm unterhalb Inion und 3 cm nach rechts	IDLPFC; rDLPFC; Cerebellum	Doppelrundspule: 70 mm	1Hz: 110 %; 5Hz: 80 %	1; 5	10 s	n.a.	30 s	n.a.	4	16	ja (crossover)	online ‚digit forwards, backwards‘; ‚letter-number sequencing‘; COWAT; RBMT	Im RBMT Verschlechterung bei 5Hz über IDLPFC.
Huang (2004)	5 cm anterior APB Areal	IDLPFC	Doppelrundspule: 70mm	100 % MT	5	8 s	40	ca. 22 s	1600	1	24	ja	offline Go/NoGo Task	keine Veränderungen
Knoch (2005)	MRT Abgleich; 5 cm anterior dem motorischen Handareal (gyrus frontalis medialis)	r/IDLPFC	Doppelrundspule: 70 mm	110 % rMT	1; 10	1Hz: 60 s; 10Hz: 5 s	1; 10Hz: 6	10Hz: 5 s	1Hz: 60; 10Hz: 300	1	18	ja (keine Stimulation = Placebo)	offline RNG	Nach rTMS über IDLPFC bei 1Hz Verschlechterung , aber bei 10Hz Verbesserung .
Vanderhasselt (2006)	MRT-basiert; BA 9	IDLPFC	Doppelrundspule: n.a.	110 % MT	10	n.a.	40	26,1 s	1560	2 (1/Tag)	28	ja (crossover)	offline STROOP	schnellere RTs (Verbesserung) auf inkongruente und kongruente Stimuli.

Wagner (2006)	5 cm anterior APB Areal	IDLPFC	Doppelrundspule: 70 mm	100 % MT	20	2 s	40	28 s	1600	2 (1/Tag)	17 ja (crossover)	offline WCST; STROOP; ,divided attention'	Verschlechterung in RTs auf visuelle Stimuli (,devided attention').
Barr (2009)	neuronavigiert; BA 9/46	l/rDLPFC -> r/IDLPFC	Doppelrundspule: 70 mm	90 % rMT	20	1,5 s	25	30 s	1500 (750 -> 750)	1	22 ja	offline NBack (0- bis 3Back, verbal)	keine Veränderungen
Waterston (2010)	Phosphen-Areal; primärer visueller Vertex (Kontrolle in Versuch A und B)	Kortex (V1)	Doppelrundspule: 70 mm	100 % Phosphene Threshold (im Durchschnitt 64 % von max. Stimulator Output)	A:cTBS 50 bzw. 5; B:TBS; 1; C:TBS	1Hz: 20 min; TBS: 1 s	1Hz: 1; TBS: 1	1Hz: 1 s; TBS: 20 ms	A: 600; B: 600 + 1200 (1Hz); C: 600	3 (1/Versuch)	27 nein	offline ,visual discrimination task'	Verbesserung nach V1 Stimulation
Hamidi (2011)	neuronavigiert	A (IH ⁿ⁼¹⁸ ; rH ⁿ⁼¹²): DLPFC -> SPL -> S1 (Kontrolle); B (IH ⁿ⁼¹² ; rH ⁿ⁼¹²): FEF -> IPS -> S1 Kontrolle); C (IH ⁿ⁼¹⁵): SPL -> S1	Doppelrundspule: 70 mm	110 % MT	10	3 s	1	n.a.	A, B: 2160 (720/Ziel-region); C: 2880	A, B: 1; C: 2 (1/Ziel-region)	69 nein	online ,location and object memory task'	keine Veränderungen
Cho (2012)	F3	IDLPFC	Doppelrundspule: 70 mm	100 % rMT	10	1 s	15	10 s	450 (150/Block;<-> Verum)	2 (Placebo 3 Blöcke insgesamt mit 10 min Pause dazwischen)	13 ja (crossover)	offline WPT	Verbesserung in Trefferrate
Kim (2012)	F3	IDLPFC	Doppelrundspule: 70 mm	30 % (0,6 Tesla) von max. Stimulator Output (2 Tesla)	10	2 s	13	15 s	150	5 (1/Tag)	16 ja (n _{verum} = 8; n _{placebo} = 8)	offline STROOP	Verbesserung in RT
Gaudeau-Bosma (2012)	neuronavigiert	IDLPFC	n.a.	110 % MT	10	8 s	25	30 s	2000	10 (5/Woche)	20 ja (n _{verum} = 10; n _{placebo} = 10)	offline NBack (1- bis 3Back, verbal)	keine Veränderungen

Schaller (2013)	5 cm anterior APB Areal	IDLPFC	n.a.	100 MT	25	2 s	15	8 s	750	9 (1/Tag)	38 ja (n _{verum} = 21; n _{placebo} = 17)	offline RWT; RFFT; TAP	keine Veränderungen
Guse (2013)	F3	IDLPFC	Doppel- rund- spule: n.a.	110 % rMT	10	n.a.	n.a.	30 s	1000	15 (5/Woche)	22 nein	offline NBack (0- bis 2Back, verbal); TMT A, B; TAP, WCST	keine Veränderungen
Morgan (2013)	neuronavigiert	rPC (Kontrolle) -> IFG/PC -> linker IFG/rechter PC	Doppel- rund- spule: 8 cm	80 % aMT	cTBS 50 bzw. 5	40 s	1	200 ms (50 Hz) bzw. 2 s (5 Hz)	600	3 (Placebo -> Verum -> Verum)	17 ja	offline visual-spatial WM-task	Im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikante Verschlechterung nach cTBS, wenn duale Testanforderung.
Schick Tanz (2015)	neuronavigiert	IDLPFC	Doppel- rund- spule: 70 mm	80 % rMT	cTBS 50 bzw. 5	40 s	1	200 ms (50 Hz) bzw. 2 s (5 Hz)	600	1	40 ja (keine Stimulation = Placebo)	offline NBack (0-, 2-, 3-Back, verbal)	Für 15 min signifikante Verschlechterung nach cTBS im 2Back im Vergleich zur Placebo-Gruppe.
Chung (2017)	F1	IPFC	Doppel- rund- spule: n.a.	75 % rMT	iTBS 50 bzw. 5	2 s	20	200 ms (50 Hz) bzw. 2 s (5 Hz)	0 <-> 600 <-> 1200	3 (Placebo-Placebo <-> Placebo-Verum <-> Verum-Verum)	18 ja (crossover)	online NBack (2-, 3-Back, verbal)	keine Veränderungen (Während 3Back steigt N200 Amplitude signifikant an. Keine Veränderung während 2Back)
Chung (2018)	F1	IPFC	Doppel- rund- spule: n.a.	50 % rMT/ 75% rMT/ 10% rMT	iTBS 50 bzw. 5	2 s	20	200 ms (50 Hz) bzw. 2 s (5 Hz)	600	3 (50 % <-> 75 % <-> 100 %)	16 ja (crossover)	online NBack (2-, 3-Back, verbal)	keine Veränderungen (Kürzere RT im 3Back geht einher mit Veränderungen in Alpha-Power).

Anmerkungen: *Spulen-Typ und Durchmesser; ACC Anteriore Cingulate Cortex; APB abductor pollicis brevis Muskel; AVLT auditory verbal learning test; BNT Boston Naming Test; RNG Random Number Generation; BVRT Benton Visual Retention Test; COG Cognitron; COWAT Controlled Oral Word Association Test; DSS Digit Symbol Substitution; FDI Musculus interosseus dorsalis I (engl. first dorsal interosseus); FEF Frontales Augenfeld; IFG Inferior Frontal Gyrus; IPS inferiore Parietallappen; LG logisches Gedächtnis (Subtest aus Wechsler Memory Scale); IH linke Hemisphäre; MRT Magnetresonanztomographie; n.a. nicht angegeben; PC Parietal Cortex; PVSAT Paced Visual Serial Addition Test; RAVLT Rey Auditory Verbal Learning Test; RBMT Rivermead Behavioural Memory Test; RFFT Ruff Figural Fluency Test; rH rechte Hemisphäre; ROCF Rey-Osterrieth Complex Figure Test; rPC rechter Parietal Cortex; RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest; S1 primärer somatosensorischer Kortex; SMA Supplementär Motorisches Areal; SPL superiorer Parietallappen; SRTT Serial Reaction Time Task, STROOP Farb-Wort-Interferenztest; TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; TMT Trial Making Test; VF Verbal Fluency; WCST Wisconsin Card Sorting Test; WM Working Memory; WMS(-R) Wechsler Memory Scale (revidierte Fassung); WPT Weather Prediction Task

Der Grund dafür ist unklar, bzw. geht man davon aus, dass bestimmte rTMS-Parameter in den jeweiligen Studien zu den Leistungsverbesserungen geführt haben. Es gibt daher Überlegungen, welche Protokolle wahrscheinlicher zu kognitiven Leistungsverbesserungen führen. Guse et al. (2010) empfehlen in ihrer Review dazu beispielsweise:

„10, 15 or 20 Hz, applied over the left DLPFC, within a range of 10-15 successive sessions and an individual motor threshold of 80-110%“

5.2. Auswirkungen auf Emotionen

Häufiges und auch erstes Ziel der TMS war der motorische Kortex. Bei diesen Versuchen wurde mitunter ein stimmungsaufhellender Effekt beobachtet (Bickford, Guidi, Fortesque & Swenson, 1987). Die wohl bekannteste Erkrankung, welche den Großteil psychischer Erkrankungen weltweit ausmacht und die Stimmung wesentlich beeinträchtigt, ist die Depression.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass Anfang der 1990er Jahre die rTMS auch als Therapieversuch bei depressiven Patienten eingesetzt wurde (Höflich, Kasper, Hufnagel, Ruhrmann & Möller, 1993). Höflich et al. beschrieben 1993 die Behandlungsversuche mittels rTMS und EKT zweier psychotischer Patienten mit schweren Depressionen. Die bisherigen Behandlungsmethoden hatten bei beiden Patienten nicht angeschlagen. Beide Probanden erhielten daraufhin zehn rTMS-Behandlungen gefolgt von zehn EKT-Behandlungen. Die verschiedenen Behandlungen führten bei den Patienten bzw. in deren depressiver Symptomatik zu Besserungen, jedoch von unterschiedlichem Ausmaß.

Die ersten zehn rTMS-Behandlungen führten bei dem einen Patienten zu einer Besserung um 21 % im Vergleich zum Ausgangswert. Die anschließenden EKT-Behandlungen bewirkten eine weitere Besserung in den Symptomen. Im Vergleich zum Ausgangswert hatte sich der Schweregrad der Depression um 31 % gebessert.

Bei dem anderen Patienten bewirkten die ersten 10 rTMS-Behandlungen keine Besserung der Depression. Einzig die EKT führte zu einer Abnahme des Schweregrades um 51 %.

Die EKT-Behandlungen waren also effektiver gewesen als die Behandlungen mit der rTMS. Dennoch war die Beobachtung, dass durch rTMS eine Besserung depressiver Symptomatik eintreten kann, eine Überraschung und Auftakt zu vielen weiteren Studien. So konnte im

Laufe der Zeit ein Einfluss von rTMS auf das emotionale Empfinden nachgewiesen werden (Schutter, van Honk, d'Alfonso, Postma & de Haan, 2001; van Honk, Schutter, Putman, de Haan & d'Alfonso, 2003). Insbesondere nach Stimulation des linken DLPFC wurden stimmungsaufhellende Effekte beobachtet (Avery et al., 2006; Fabre et al., 2004; Holzer & Padberg, 2010; Jorge et al., 2004; Rosa et al., 2006; Triggs et al., 1999). Nach aktueller Studienlage kann man deshalb davon ausgehen, dass nach rTMS des linken DLPFC eine Stimmungsänderung eintritt.

6. Nebenwirkungen der TMS

Die TMS ist ein sehr nebenwirkungsarmes Verfahren, das ambulant durchgeführt werden kann (Jahanshahi et al., 1997; Schlaepfer, George, Mayberg & Stimulation, 2010; Wassermann, 1998; Wassermann et al., 1996). Sie wird allgemein gut vertragen und als sicher eingestuft, insofern bestimmte Sicherheitskriterien eingehalten werden (Bolognini & Ro, 2010; Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone & Safety of, 2009; Schlaepfer et al., 2010). Rachid veröffentlichte 2017 einen Übersichtsartikel, der Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit der TBS zusammenfasst. In diesem Artikel sind ausschließlich Studien mit Patienten erfasst, die unter psychiatrischen Erkrankungen leiden. Rachid (2017) beschreibt darin die TBS als ein Stimulationsverfahren mit ausschließlich leichten Nebenwirkungen („mild adverse effects“).

Nebenwirkungen die häufiger auftreten, sind vasovagale Symptome (Schwindel etc.) und leichter Kopfschmerz. Beides tritt jedoch ausschließlich während oder direkt nach der Stimulation auf und geht rasch vorüber.

Eine äußerst selten auftretende Nebenwirkung bei der TMS ist das Auslösen eines Krampfanfalles (epileptischer Anfall). Bei Einhalten der Sicherheitskriterien sollte es jedoch zu keinem Anfall kommen. Auch wurde in keinem, der von Rachid (2017) aufgeführten Artikel berichtet, dass es bei TBS-Behandlungen zu einem Krampfanfall gekommen ist. Personen, die selbst oder deren Verwandten ersten Grades unter Epilepsie leiden, sollten jedoch keine TMS in Anspruch nehmen. Wenn im Elektroenzephalogramm (EEG) eines Patienten Muster zu erkennen sind, die typischerweise mit einer Epilepsieerkrankung einhergehen (epilepsietypische Potentiale), sollte ebenfalls nicht an einer TMS teilgenommen werden. Denn durch die künstliche Stimulation von Nervenzellen, könnte ein

erneuter Krampfanfall ausgelöst werden. Ausnahme ist natürlich, der Versuch, mittels TMS gezielt Epilepsie oder eines Status Epilepticus zu behandeln (Walker, 2011).

Generell sollte von der TMS Abstand genommen werden, wenn strukturelle Veränderungen oder Auffälligkeiten im Gehirn zu vermuten oder zu beobachten sind.

7. Grenzen der TMS

Ziel einer Stimulation des präfrontalen Kortex mittels rTMS kann zum einen die Untersuchung der funktionalen Neuroanatomie sein oder sie wird zur Therapie beeinträchtigter Funktionen eingesetzt. Es ist zu beachten, dass der präfrontale Kortex viele intrazerebrale Verschaltungen besitzt und auch mit tiefer liegenden Hirnstrukturen in Verbindung steht (siehe Kapitel: Aufbau und Verbindungen des präfrontalen Kortex). Die TMS kortikaler Areale stimuliert indirekt dadurch auch Nervenzellen in tiefer liegenden Schichten (Li et al., 2004; Paus et al., 2001; Strafella et al., 2001). Eine Stimulation auf ein bestimmtes Areal zu beschränken ist bei der TMS also nicht möglich.

Eine gewisse Streuung des Magnetfeldes lässt sich nicht vermeiden. Das bedeutet, dass bei einer rTMS, die auf ein kleines kortikales Areal angewendet werden soll, immer auch Areale mitstimuliert werden, die außerhalb des konkreten Zielareals liegen.

Kritische Überlegungen beziehen sich auch auf die Stimulationsintensitäten. Üblicherweise wird die Impulsstärke an der motorischen Schwelle festgemacht. Fraglich ist aber, ob sich Intensitäten, die für den motorischen Kortex gelten, einfach auf andere Hirnareale übertragen lassen.

Für ein TMS-Protokoll entscheidend sind die Spule (Rundspule, Schmetterlingsspule, u.a.), die Stimulationsintensität (wie viel Prozent des MT?), Frequenz (hemmendes oder aktivierendes Protokoll), Impulsanzahl, Stimulationsort(e) und Placebo-Bedingung (gilt nur für Studien). In diesen Punkten gibt es große Unterschiede zwischen bisher veröffentlichten Studien. Dies erschwert die Aussage über die Wirksamkeit der rTMS (Padberg, Goldstein-Muller, Zwanzger & Moller, 2003). Nachgewiesene Effektstärken von rTMS-Behandlungen sind nur schwach bis moderat und auch die Effekte selbst halten oft nicht lange an (Dell'osso et al., 2011; Padberg & George, 2009).

Es ist daher noch nicht möglich, eine klare Aussage darüber zu machen, welches rTMS-Protokoll gezielt zu gewünschten Effekten führt. Studien weisen jedoch darauf hin, welche TMS-Protokolle sinnvoll erscheinen, wenn es um die Behandlung von psychischen Erkrankungen geht, die mit Symptomen wie Interessenslosigkeit, verminderter Antrieb oder kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht. Daher erkannte die amerikanische Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) die rTMS mit einer Stimulationsfrequenz von 10 Hz über dem linken DLPFC im Jahre 2008 als geeignetes Instrument zur Behandlung von therapieresistenter Depression an (Pallanti et al., 2012).

Ein bekanntes Problem bei TMS-Studien stellen zudem die Placebo-Kontrolle und Verblindung dar. Es wurden unterschiedliche Versuche unternommen, eine geeignete Placebo-Bedingung für die herkömmlichen 8er-Spulen zu konstruieren. Beispielsweise werden Placebo-Spulen eingesetzt, welche genauso, wie die eigentliche TMS-Spule aussehen und das gleiche klickende Geräusch machen, das beim Auslösen eines magnetischen Impulses zu hören ist. Im Gegensatz zur der wirklichen TMS-Spule wird bei der Placebo-Spule jedoch kein magnetischer Puls abgegeben. Dadurch werden in den Nervenzellen, die innerhalb des induzierten Magnetfeldes liegen, keine Aktionspotentiale ausgelöst. Hier liegt auch das Problem dieser Placebo-Spulen, denn auch die Nervenzellen der Kopfhaut unter der Spule werden – wie bei einer TMS üblich – nicht beeinflusst. Dadurch ist die Empfindung an der Kopfhaut zwischen Placebo- und wirklicher TMS-Spule sehr unterschiedlich und eine korrekte Verblindung des Probanden nicht möglich. In einer rTMS-Studie von Mogg et al. (2008) mit einer Placebo-Spule nach diesem Prinzip erkannten 67 % (34/51) der Probanden, dass sie eine Verum- bzw. Placebo-Stimulation erhalten hatten.

Weitere Versuche, durch elektrische Skalp-Stimulation, eine geeignete Placebo-Bedingung zu finden sind von unterschiedlichem Erfolg und Aufwand (Borckardt et al., 2008; Mennemeier et al., 2009).

Am geeignetsten gilt bisher die von Herwig, Cardenas-Morales, Connemann, Kammer und Schonfeldt-Lecuona (2010) untersuchte Placebo-Methode. Dabei wird die TMS-Spule über dem linken Temporalmuskel angelegt und dann in einem Winkel von 45° seitlich vom Kopf weggekippt. Zusätzlich wird die Stimulationsintensität im Vergleich zur Behandlung am Zielareal verringert. Eine Stimulationsintensität von lediglich 70 % der motorischen Schwelle in Ruhe (rMT) wird verwendet. Die Anzahl und Dauer der Impulse und

Interstimulusintervalle hingegen wird nicht verändert – sie entsprechen der Verum-Stimulationsbedingung. Letztendlich wird dasselbe Stimulationsprotokoll, wie in der Verum-Bedingung verwendet, einzig die Position der Spule wird verändert. Die Studienergebnisse von Herwig et al. (2010) zeigen, dass diese Placebo-Stimulation ein valides Instrument darstellt.

Fragestellung und Hypothesen

Trotz noch vieler offener Fragen, haben die zahlreichen TMS-Studien der letzten Jahre eines verdeutlicht: Die transkranielle Magnetstimulation kann in unterschiedlichsten medizinischen Bereichen eingesetzt werden. Ob in der Diagnose oder zu Therapiezwecken, die gute Verträglichkeit und ambulante Verwendungsmöglichkeit bieten dazu beste Voraussetzungen. Umso interessanter ist es, die TMS-Forschung weiter voranzutreiben und dabei z.B. die Einflussmöglichkeiten auf das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Denn angefangen von selbstbestimmter Planung bis hin zu dessen Umsetzung oder das einfache Merken einer Einkaufsliste – die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses bestimmen die Qualität eines eigenständigen Lebens. Allein die Möglichkeit, einen steuerbaren Einfluss auf diese Leistungen ausüben zu können, stellt eine große Chance dar.

Basis für die Erweiterung der TMS-Forschung auf das Arbeitsgedächtnis – und damit auf den präfrontalen Kortex – sind folgende vorausgegangene Befunde: 1. Die TBS als neueres repetitives TMS-Verfahren erzeugt robuste exzitatorische und inhibitorische Effekte, wenn motorische Bereiche gezielt stimuliert werden (Huang et al., 2005). 2. Folgt einer ersten Stimulation direkt eine zweite Stimulation, führt dies zu länger anhaltenden Effekten (Nyffeler et al., 2006).

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob sich die TBS von (prä-)motorischen Bereichen auf präfrontale Areale übertragen lässt – und zwar mit dem gleichen Ziel, exzitatorische und/oder inhibitorische Effekte auszulösen. Und weiter, ob sich diese Effekte auch über einen längeren Zeitraum nachweisen lassen.

Dazu müsste in einem ersten Schritt ein geeignetes Testverfahren gesucht und den Anforderungen entsprechend ausgewählt werden.

Auf Grund der einleitend angeführten Argumente, werden daher folgende Hypothesen aufgestellt:

- I. Eine Stimulation des linken DLPFC nach dem iTBS-Protokoll von Huang et al. (2005) wird zu Veränderungen der Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden führen.*
- II. Die Veränderungen der Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden lassen sich länger nachweisen, wenn nach einer ersten iTBS direkt eine zweite iTBS durchgeführt wird.*

Material und Methoden

Um die aufgestellten Hypothesen beweisen zu können, musste zunächst ein geeignetes Versuchsdesign entworfen werden. Dieses sollte neben den iTBS-Anwendungen auch verschiedene Testverfahren u.a. zur Arbeitsgedächtnisleistung enthalten.

Bei Arbeitsgedächtnisleistungen wurde eine Beteiligung frontaler und parietaler Areale in zahlreichen Studien gefunden (Olesen, Westerberg & Klingberg, 2004; Owen et al., 2005). Für die rTMS hat sich gezeigt, dass am ehesten mit kognitiven Effekten gerechnet werden kann, wenn Stimulationen über dem linken DLPFC durchgeführt werden (Guse et al., 2010; Schickanz et al., 2015). Um Effekte auf das Testergebnis zu erzielen, sollte das Testverfahren daher genau diese Region beanspruchen und aktivieren. In einer Meta-Analyse über Studien mit bildgebenden Verfahren konnten Owen et al. (2005) die Beteiligung des DLPFC für einen Arbeitsgedächtnistest – den NBack-Test – sicher nachweisen. Die Ergebnisse einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Studie von Heck et al. (2014) zeigen, dass die Bearbeitung des NBack wahrscheinlich eine stärkere Aktivierung des linken DLPFC erfordert, als die des rechten DLPFC.

1. Der NBack-Test

Der NBack ist ein Computertest, bei dem über einen Bildschirm hintereinander verbale oder non-verbale Stimuli (Symbole, Zahlen, Buchstaben etc.) präsentiert werden. Während des Tests müssen die Probanden zum einen die Art und/oder den Ort der Stimuli (Items) beobachten und zum anderen müssen sie angeben, ob der gerade erscheinende Stimulus n-Stellen zuvor präsentiert wurde. „N“ steht dabei für eine Zahl (0, 1, 2 etc.). Daraus ergeben sich die unterschiedlichen Versionen des NBacks und je nach NBack-Testverfahren kommen zusätzliche Anforderungen hinzu. Dennoch bleibt das Prinzip stets das Gleiche: Es müssen Informationen laufend abgespeichert, aufrechterhalten und abgeglichen werden. Zum besseren Verständnis werden zum 0-, 1- und 2Back Beispiele gegeben:

Ein Beispiel für den **0Back**:

Während eines visuellen NBack-Tests erscheinen hintereinander in zufälliger Reihenfolge die Buchstaben A - E am Bildschirm. Der Proband wird instruiert, dann die Taste „enter“ zu

drücken, wenn der Buchstabe „A“ am Bildschirm erscheint. Der Test wird gestartet und die Buchstaben erschienen hintereinander am Bildschirm in beispielweise dieser Reihenfolge:

E – A – B – A – A – E – D – A

Da der Proband jedes mal, wenn das „A“ am Bildschirm erscheint, „enter“ drücken muss, sollten vier Antworten registriert worden sein. Bei jedem anderen Buchstaben durfte der Proband keine Taste drücken. Im folgenden die korrekten Antworten auf die Stimuli am Bildschirm (x: keine Taste wird gedrückt):

x – „enter“ – x – „enter“ – „enter“ – x – x – „enter“

Als nächstes ein Beispiel für den **1Back**:

Wieder erscheinen am Bildschirm einzeln hintereinander die Buchstaben A - E:

E – A – B – A – A – E – D – A

Die Aufgabe des Probanden ist es, ausschließlich dann „enter“ zu drücken, wenn ein Buchstabe erscheint, dem ein „A“ vorangegangen ist. Um den 1Back richtig zu bearbeiten, müsste der Proband wie folgt reagiert haben:

x – x – „enter“ – x – „enter“ – „enter“ – x – x

Ein Beispiel für den **2Back**:

Die Buchstaben A - E tauchen am Bildschirm hintereinander auf:

E – A – B – A – A – E – D – A

Diesmal darf der Proband, erst dann „enter“ drücken, wenn ein Buchstabe erscheint, bei dem zwei Stellen zuvor ein „A“ präsentiert wurde. Die Antworten müssen daher wie folgt lauten:

x – x – x – „enter“ – x – „enter“ – „enter“ – x

Entsprechend müsste ein Proband bei einem 3Back dann mit „enter“ auf den Buchstaben „A“ reagieren, wenn dieser drei Stellen zuvor erschienen ist. Diese Aufgabe ist allerdings schon um einiges schwieriger als 0- und 1Back. Für das NBack-Testverfahren gilt: Je höher N, desto schwerer die Aufgabe.

2. Auswahl eines geeigneten NBack-Tests

Es gibt, wie bereits erwähnt, nicht nur unterschiedliche Schwierigkeitsgrade des NBack's, sondern es liegen auch unterschiedliche NBack-Testversionen vor. Darunter auch ein von der LMU München entwickeltes Software-Programm. Um zu prüfen, ob sich dieses Programm für Versuchsordnung und die Testung gesunder Probanden eignen würde, wurde eine Voruntersuchung durchgeführt.

2.1. Voruntersuchung 1 – Presentation

2.2.1. Stichprobe

Insgesamt 15 gesunde Probanden im Alter von 22 - 37 Jahren ($M = 28.60$; $SD = 4.372$) nahmen an der 1.Voruntersuchung zur Auswahl des NBack-Verfahrens teil. Die Anzahl an Männern ($n = 5$) und Frauen ($n = 10$) war laut des χ^2 -Tests gleich verteilt ($\chi^2 = 1.667$, $p = .197$).

2.2.2. Versuchsdesign

Der NBack der LMU arbeitet mit der Trainingssoftware *Presentation*. Die Trainingssoftware *Presentation* Version 14.5 und ein Computerbildschirm von 15.6 Zoll Größe (1600 x 900 Pixel) wurden für die 1.Voruntersuchung eingesetzt. Verwendet wurden ausschließlich der 0-, 1- und 2Back. Die Probanden saßen mit einem Abstand von ca. 50 cm vor dem Bildschirm. Die Aufgabe der Probanden entsprach ungefähr der in dem Kapitel „Der NBack-Test“ dargestellten NBack-Version. Allerdings wurden nicht Buchstaben sondern die Zahlen eins bis vier („1“ - „4“) verwendet. Zusätzlich hatten die Probanden vier Tasten für ihre Antworten zu Verfügung (siehe Abbildung 4; betreffende Tasten sind rot markiert). Gedrückt werden musste immer eine der vier Zahlen, die n-Stellen zuvor erschienen war.

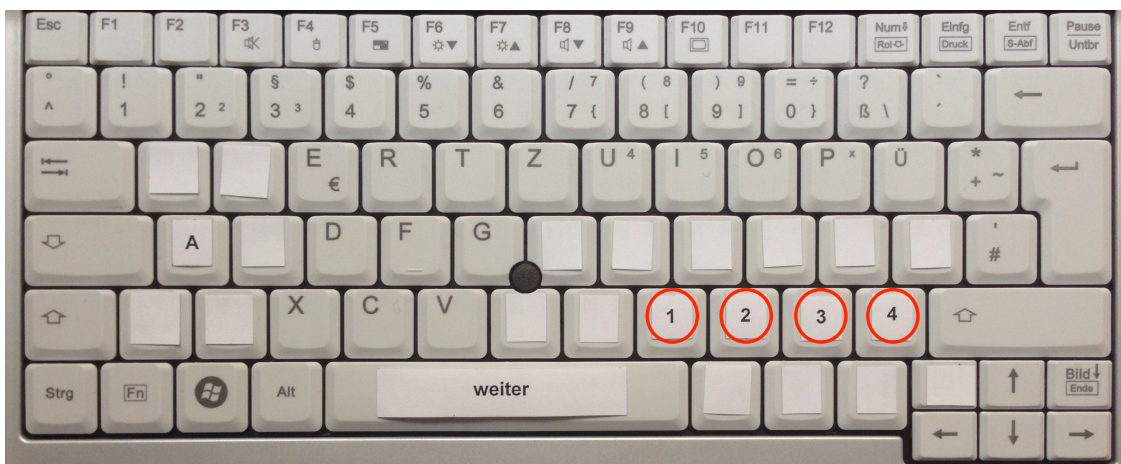


Abbildung 4: Computertastatur mit rot gekennzeichneten Antwortmöglichkeiten im *Presentation*-Programm

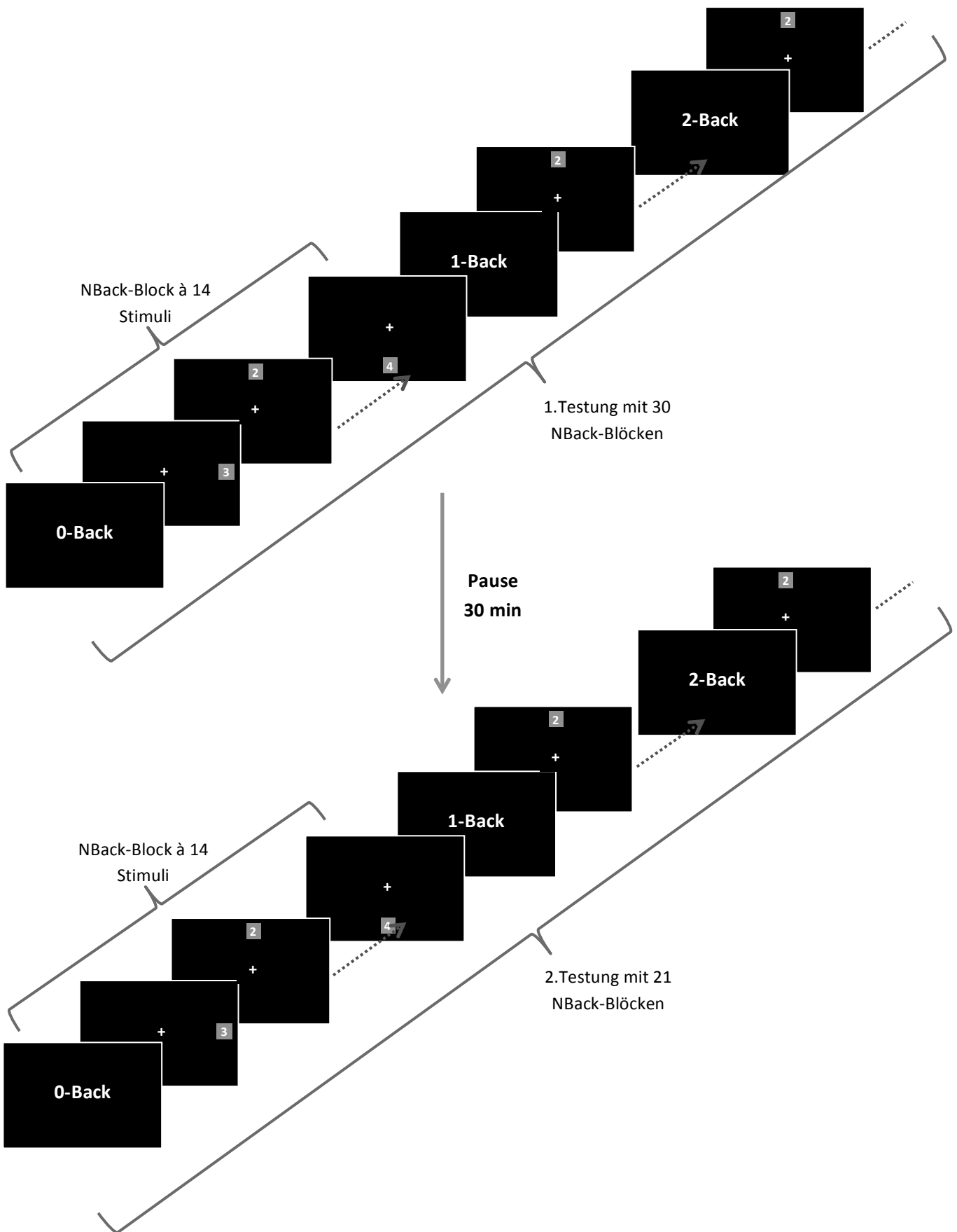


Abbildung 5: Studiendesign der 1.Voruntersuchung zur Prüfung des NBack-Tests im *Presentation* Programm

Nachdem die Probanden die Testinstruktion gelesen hatten (siehe Anhang 1: Testinstruktion zum NBack in *Presentation*), starteten sie mit Hilfe der Taste „←“ die Testung. Zunächst erschien die Aufgabeninstruktion z.B. „0Back“ für 6600 ms am Bildschirm. Danach erschienen hintereinander 14 Stimuli am Computerbildschirm.

Der Bildschirm hatte einen schwarzen Hintergrund und in der Mitte ein weißes Fixationskreuz (siehe Abbildung 5). Die Items „1“ bis „4“ wurden in weißer Ziffernfarbe jeweils in einem grauen Quadrat an einer bestimmten Bildschirmposition hintereinander präsentiert:

1. Item „1“ linker Bildschirmrand, mittig
2. Item „2“ oberer Bildschirmrand, Mitte
3. Item „3“ rechter Bildschirmrand, mittig
4. Item „4“ unterer Bildschirmrand, Mitte

Ein Item wurde für 400 ms am Bildschirm präsentiert, danach folgte eine Pause (Intertrainintervall) von 1800 ms. Während dem Intertrainintervall war nur das weiße Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms sichtbar. Pro NBack wurden 14 Stimuli präsentiert – jeder Durchlauf der 14 Stimuli dauerte 30.8 sek. Die Probanden hatten in einer Testung mehrere 0-, 1- und 2Backs zu bearbeiten.

In der 1.Voruntersuchung wurden zwei Testungen durchgeführt. Die Testungen wurden zwischen 10:00 und 14:30 Uhr gestartet. Jeder Proband erhielt vor Beginn des ersten NBack's eine Testinstruktion (siehe Anhang 1: Testinstruktion zum NBack in *Presentation*). Die 1.Testung enthielt 30 NBack-Blöcke mit jeweils 14 Stimuli pro Block und dauerte ca. 19 min. Insgesamt mussten neun 0Backs bearbeitet werden, zehn 1Backs und elf 2Backs. Grund für die unterschiedliche Anzahl an 0-, 1- und 2Back's ist die Anzahl korrekter Antworten, die pro NBack möglich sind.

Der 0Back in *Presentation* macht es möglich, dass pro Item eine Antwort ausgewertet werden kann, denn auf jedes Item antwortet der Proband mit einem direkten Tastendruck. Daraus lassen sich Trefferquote, Fehleranzahl oder Reaktionszeiten berechnen. Bei 1- und 2Back findet jedoch eine Antwortverzögerung von ein bzw. zwei Stimuli statt. Die Probanden müssen am Anfang eines Blockes daher einen bzw. zwei Stimuli abwarten, bevor sie beginnen können, auf die Stimuli per Tastendruck zu antworten. Für den 0Back können also

maximal 14 richtige Antworten registriert werden, für den 1Back dagegen nur 13 und für den 2Back 12.

Die Abfolge der Blöcke lautete:

0, 1, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 2, 1, 2, 0, 1, 2, 0, 2, 1, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 2

Es folgte eine Pause von einer halben Stunde bevor die Probanden die zweite Testung starteten. Diese enthielt 21 Blöcke à 14 Stimuli. Insgesamt wurden sechs 0Backs bearbeitet, sieben 1Backs und acht 2Backs. Die Abfolge der Blöcke lautete:

0, 1, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 2, 1, 2, 1, 2, 0, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 2

Nach jeder der beiden Testungen füllten die Probanden einen Selbstbeurteilungsbogen (vierstufige Likertskalen) über Motivation, Testniveau und -leistung aus (siehe Anhang 2: Selbstbeurteilung zum NBack in *Presentation* (Voruntersuchung)). Grund für die beiden NBack-Testungen von unterschiedlicher Dauer und anschließenden Fragebögen waren folgende Überlegungen:

Je mehr Daten über einen NBack erhoben werden, desto stabiler werden die Werte. Die tatsächliche Testleistung wird besser abgebildet. Je mehr NBacks aber, desto länger dauert die Testung und es ist mit Müdigkeitseffekten zu rechnen – Müdigkeit kann jedoch ein Testergebnis verfälschen. Sollte die Motivation bei einer kürzeren Testung keine Veränderungen zeigen, bei einer längeren Testung aber schon, wäre eine kürzere Testdauer im eigentlichen Versuch geeigneter, um die Wirklichkeit abzubilden.

Zusätzlich sollte untersucht werden, ob eventuelle Deckeneffekte zu beobachten sind. Ein Deckeneffekt ist, wenn ein Proband durchgehend die maximal mögliche Punktzahl erreicht. Bei Deckeneffekten können also weitere Leistungssteigerungen oder -verschlechterungen nicht mehr nachverfolgt werden, es sei denn die Verschlechterungen sind sehr stark. Ein solcher Test würde sich für die geplante iTBS-Studie nicht eignen, da er nicht sensibel genug wäre.

2.2.3. Statistik

Alle Variablen wurden auf ihre Normalverteilung hin geprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test). Bei Verletzung der Varianzhomogenität wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur herangezogen.

Nicht parametrische Testverfahren wurden eingesetzt, insofern die verwendeten Variablen nicht normalverteilt waren.

Zur Berechnung der Leistungen in den einzelnen NBacks wurden sowohl die Reaktionszeiten erhoben, als auch die Anzahl richtiger Antworten, falscher Antworten und die verpasster Items.

Um zu ermitteln, ob es zu Deckeneffekten gekommen war, wurden die Testleistungen im Laufe einer Testung miteinander verglichen bzw. deren Verlauf beobachtet (Varianzanalyse mit Messwiederholungen bzw. Friedman-Test).

Anschließend wurde die Gesamtleistung aus beiden Testungen miteinander verglichen, um eventuelle Übungseffekte sichtbar zu machen (T-Test).

Um die Motivation der Probanden während den Testungen abbilden zu können, wurden Mittelwert (M), Standardabweichung vom Mittelwert (SD) berechnet, sowie kleinster (MIN) und größter (MAX) angegebener Wert beschrieben. Die gleiche Berechnung wurde durchgeführt für die Einschätzung der eigenen Testleistung und den wahrgenommenen Schwierigkeitsgrad der Testungen (Anspruch). Erhoben wurde ferner, ob die jeweilige Testung für die Probanden zu leicht (ja vs. nein) oder zu schwer (ja vs. nein) gewesen war (χ^2 -Test). Sollte eine Antwort häufiger angegeben worden sein, würde dies gegen die Verwendung dieses NBack-Testverfahrens bei gesunden Probanden sprechen.

Um Übungseffekte zu überprüfen wurde zusätzlich geprüft, ob sich die Werte aus den Selbstbeurteilungen der 1. und 2. Testung voneinander unterscheiden (Wilcoxon-Test).

Um Einflüsse wie Motivation etc. auf die Testleistungen kontrollieren zu können, wurden Korrelationen zwischen den NBack-Verhaltensdaten und den Daten aus dem Selbstbeurteilungsbogen berechnet.

2.2.4. Ergebnisse

Im **OBack** zeigten die Probanden in beiden Testungen signifikante Veränderungen in ihren Reaktionszeiten. Die *Reaktionsgeschwindigkeiten* nahmen in beiden Testungen ab (1. Testung: $F_{(8)} = 4.674$; $p = .000$; 2. Testung: $F_{(2,685)} = 3.908$; $p = .019$). Paarweise Vergleiche innerhalb der 1. Testung ergaben jedoch, dass der Leistungsanstieg nach dem ersten bzw. zweiten OBack-Block (siehe Abbildung 6) stagnierte.

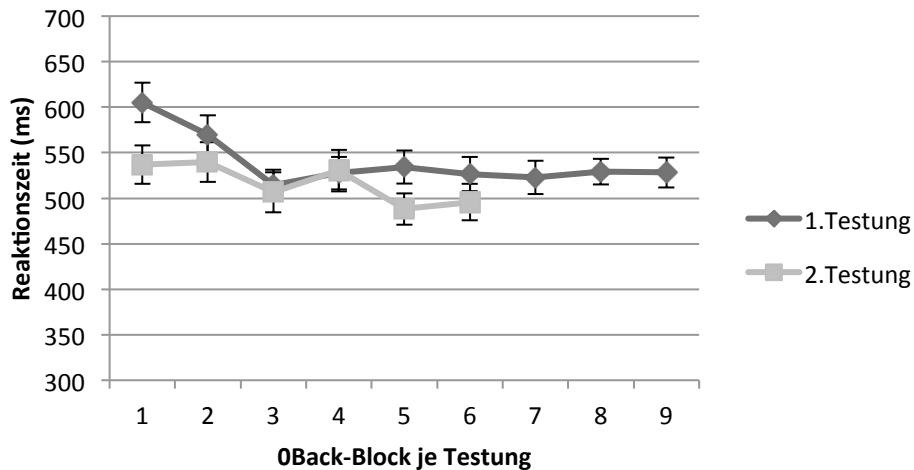


Abbildung 6: M und Standardfehler (SE) im 0Back von *Presentation* über die Zeit für 1. und 2. Testung

Für die 2. Testung ergab sich ein unregelmäßiges Bild der Reaktionszeiten im **0Back**. Im Durchschnitt wurde eine maximale Reaktionszeit von 539.74 ms und eine minimale von 488.28 ms beobachtet.

Für die übrigen NBack-Parameter (*Treffer, Fehler, verpasste Items*) konnten für den **0Back** in beiden Testungen keine Veränderungen über die Zeit nachgewiesen werden. Ebenso wies der Vergleich der Leistungen aus 1. und 2. Testung keine Unterschiede nach.

In den Berechnungen zum **1Back**, die getrennt für die 1. und 2. Testung durchgeführt wurden, zeigten sich unterschiedliche Veränderungen in den Verhaltensdaten.

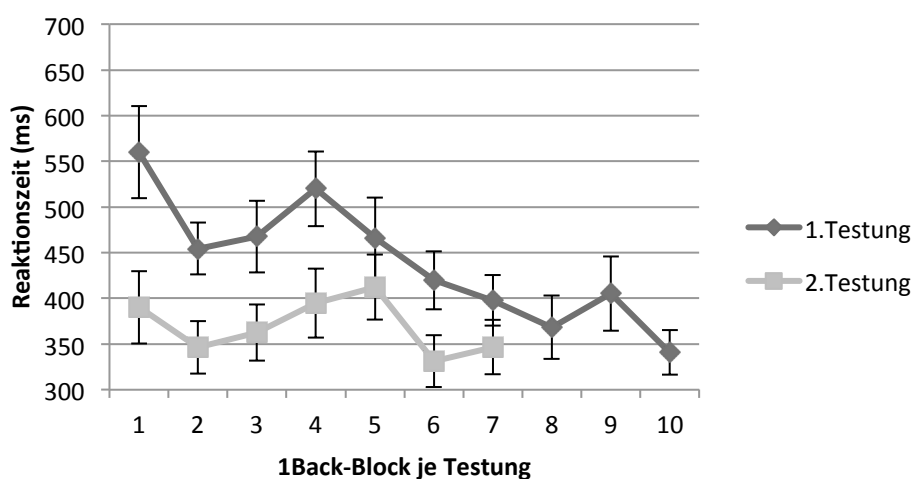


Abbildung 7: M mit SE der RTs im 1Back von *Presentation* über die Zeit der 1. und 2. Testung

In beiden Testungen zeigten die *Reaktionszeiten* signifikante Ergebnisse im Testverlauf (1. Testung: $F_{(3,709)} = 5.766$; $p = .001$; 2. Testung: $F_{(3,309)} = 3.948$; $p = .011$). Weitere

Berechnungen ergaben für die 1. Testung eine systematische Leistungsverbesserung (siehe Abbildung 7). Im Gegensatz dazu zeigten sich im Verlauf der 2. Testung auch Verlangsamungen in den Reaktionszeiten. Eine konsequente Leistungsveränderung konnte in der 2. Testung daher nicht mehr nachgewiesen werden.

Der Reaktionszeitenvergleich zwischen 1. und 2. Testung zeigte im **1Back** einen hoch signifikanten Unterschied ($T_{(14)} = 6.515$; $p = .000$) an. Post Hoc Vergleiche ergaben, dass die Probanden in der 2. Testung im Durchschnitt deutlich schnelleres Reaktionsverhalten zeigten.

Bezüglich der weiteren Verhaltensdaten konnten dagegen keine Unterschiede zwischen 1. und 2. Testung nachgewiesen werden (siehe dazu Abbildung 8). Innerhalb 1. Testung zeigten die Probanden im **1Back** jedoch eine steigende *Trefferanzahl* ($p = .027$; Friedman-Test) und eine signifikante Abnahme in der Anzahl *verpasster Items* ($p = .002$). Anschließend wurden zunächst Einzelvergleiche (Wilcoxon-Tests; siehe dazu Tabelle 2) der Daten aus der 1. Testung für die Anzahl der Treffer durchgeführt. Die Probanden hatten demnach eine deutlich schlechter Leistung im ersten 1Back-Block erbracht, als in allen übrigen 1Back-Blöcken. Signifikant waren hier die Unterschiede zum 2. ($p = .01$), 3. ($p = .01$) und 5. Block ($p = .034$). Allerdings unterschieden sich die Leistungen der Blöcke zwei bis neun nicht voneinander. Zwischen 9. und 10. Block kam es zu einem Leistungsabfall (Abnahme der Trefferanzahl; $p = .083$).

Tabelle 2: Ergebnisse aus Wilcoxon-Tests über die Anzahl an Treffern und verpasster Items aus den einzelnen 1Back-Blöcken der 1. Testung

	Trefferanzahl			Anzahl verpasster Items		
	1. Block zu...	2. Block bis 8. Block	9. Block zu...	1. Block zu...	2. Block zu...	3. Block bis 10. Block
2. Block	$p = .01$	$p > .10$	$p > .10$	$p = .059$	-	$p > .10$
3. Block	$p = .01$	$p > .10$	$p > .10$	$p = .011$	$p = .083$	$p > .10$
4. Block	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p = .035$	$p > .10$	$p > .10$
5. Block	$p = .034$	$p > .10$	$p > .10$	$p = .011$	$p = .083$	$p > .10$
6. Block	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p = .058$	$p > .10$	$p > .10$
7. Block	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$
8. Block	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$	$p > .10$
9. Block	$p > .10$	$p > .10$	-	$p = .011$	$p = .083$	$p > .10$
10. Block	$p > .10$	$p > .10$	$p = .083$	$p = .083$	$p > .10$	$p > .10$

Einzelvergleiche (Wilcoxon-Tests) wurden ebenfalls für die Anzahl *verpasster Items* durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten auch hier eine signifikante Leistungsverbesserung (Abnahme der Anzahl verpasster Items; $p = .011$; siehe dazu Tabelle 2) nach dem 1. Block und weitere tendenzielle Verbesserungen nach dem 2. Block ($p = .083$). In den übrigen 1Back-Blöcken drei bis zehn zeigten sich hingegen keine Leistungsveränderungen mehr.

Die Anzahl *falscher Reaktionen* blieb im Mittel unverändert ($p = .275$). In der 2. Testung zeigten sich in den Parametern Treffer, Fehler, verpasste Items keine signifikanten Veränderungen über die Zeit.

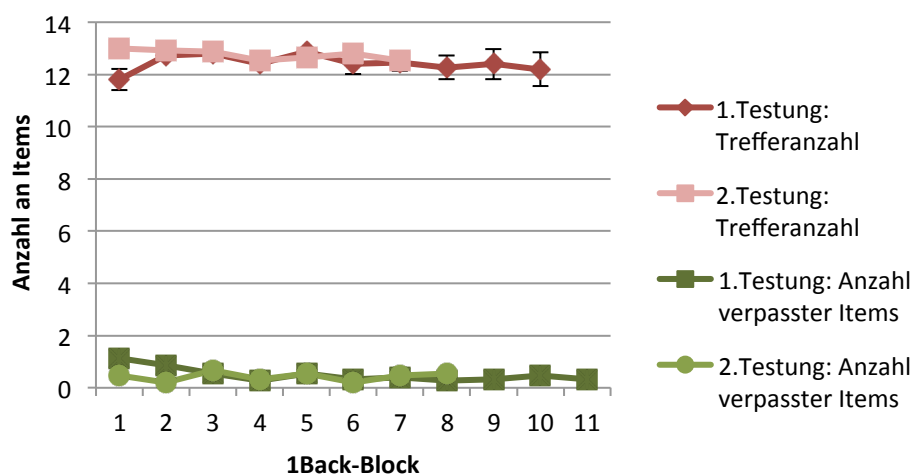


Abbildung 8: M und SE über die Anzahl richtiger Antworten (Trefferanzahl) und verpasster Items im 1Back in *Presentation* über die Zeit der 1. und 2. Testung

Im Gegensatz zum 0Back und 1Back zeigten die *Reaktionszeiten* im **2Back** innerhalb der 1. Testung und 2. Testung keine signifikanten Veränderungen über die Zeit. Auch die Anzahl *verpasster Items* blieb konstant. Dahingegen konnten für die Anzahl *richtiger Antworten* (1. Testung: $p = .006$; 2. Testung: $p = .017$) und in der Anzahl *gemachter Fehler* (1. Testung: $p = .004$; 2. Testung: $p = .055$) in beiden Testungen eine Leistungsverbesserung nachgewiesen werden (siehe Abbildung 9).

Weitere Berechnungen ergaben einen konsequenten *Trefferanstieg* im Verlauf der 1. Testung. Dieser konnte in der 2. Testung aber nicht mehr nachgewiesen werden. Im Gegenteil zeigten sich nun abschnittsweise Leistungseinbußen. Zu Leistungsabfällen kam es zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt ($p = .058$), dem 4. und 5. Messzeitpunkt ($p = .073$) und dem 7. und 8. Messzeitpunkt ($p = .037$). Der einzige Trefferanstieg mit einer

Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 10 % fand zwischen dem 5. und 6. Messzeitpunkt statt ($p = .011$).

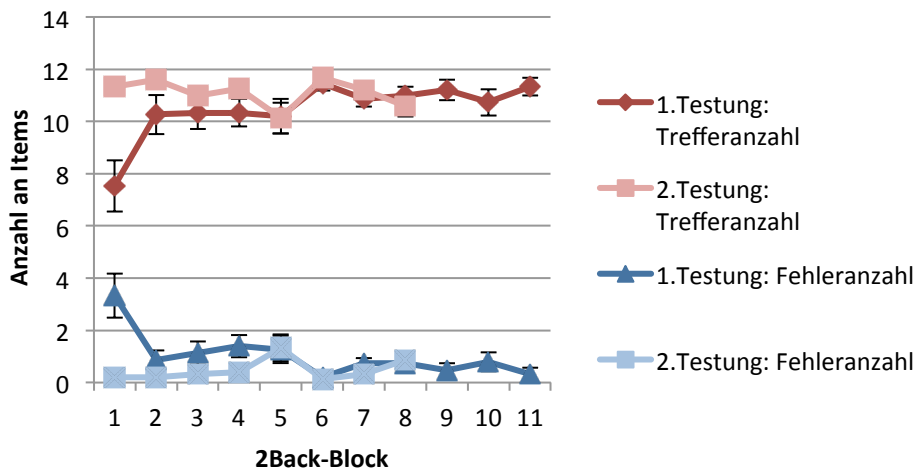


Abbildung 9: M und SE über die Anzahl richtiger Antworten (Trefferanzahl) und falscher Antworten (Fehleranzahl) im 2Back in *Presentation* über die Zeit der 1. und 2. Testung

Die Berechnungen zur *Fehleranzahl* der 1. Testung ergaben, dass es zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt und dem 5. und 6. Messzeitpunkt zu signifikanten Abnahmen der Fehlerrate kam ($p = .015$; $p = .03$). Da es aber zwischen dem 6. und 7. Messzeitpunkt wiederum zu einer signifikanten Verschlechterung der Testleistung kam ($p = .033$), kann man nicht von einer steten Leistungsverbesserung in der 1. Testung ausgehen. Für die 2. Testung zeigte sich ein ähnliches Bild: Signifikante Abnahme der Fehler zwischen dem 4. und 5. Messzeitpunkt ($p = .048$) und anschließend eine signifikante Zunahme zwischen 5. und 6. Messzeitpunkt ($p = .027$).

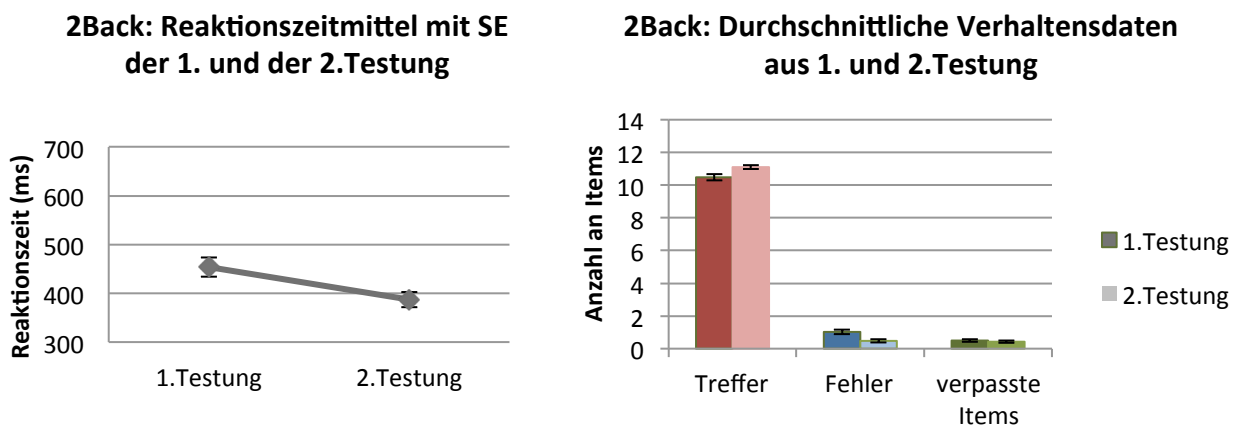


Abbildung 10: Ergebnisse der 1. Voruntersuchung zum 2Back in *Presentation* der 1. und 2. Testung

Im Vergleich der Leistungsparameter zwischen 1. und 2. Testung des **2Back's** zeigten die Probanden eine deutliche Leistungssteigerung. Im Vergleich zur 1. Testung waren die Reaktionszeiten der 2. Testung kürzer ($p = .017$), mehr Treffer wurden erzielt ($p = .012$) und weniger Fehler wurden gemacht ($p = .001$) – wobei die Anzahl an Fehlern ohnehin sehr gering war. Ausschließlich die Anzahl verpasster Items blieb unverändert gering (ca. 0.5 verpasste Items pro Testung; siehe Abbildung 10).

Die Ergebnisse aus dem **Selbstbeurteilungsbogen** sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Von den fünfzehn Probanden gaben sieben bzw. zwölf Personen an ihr Leistungsmaximum in der 1. bzw. 2. Testung erreicht zu haben. In beiden Testungen gaben die Probanden genauso häufig an ihr Leistungsmaximum erreicht zu haben, wie es nicht erreicht zu haben. Der χ^2 -Test wies also in keinem der beiden Testungen eine Abweichung von einer Gleichverteilung der Antworten nach (1. Testung: $\chi^2(1) = .067$; $p = .0796$; 2. Testung: $\chi^2(1) = .600$; $p = .439$). Die eigene Testleistung wurde größtenteils als „gut“ eingeschätzt.

Tabelle 3: Ergebnisse über die Angaben in den Selbstbeurteilungsbögen zu Voruntersuchung 1

		<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Testleistung	1. Testung	2	3	2.87	.352	-.816	.414
	2. Testung	2	4	3	.535		
Motivation	1. Testung	2	4	3.33	.724	-1.890	.059
	2. Testung	1	4	2.93	.884		
Anspruch	1. Testung	1	4	2	.756	-.577	.564
	2. Testung	1	4	2.07	.799		

Anmerkungen: Werte beziehen sich auf eine vier-stufige Likertskala; 1 = gar nicht/schlecht, 2 = mäßig/weniger gut, 3 = deutlich/gut, 4 = sehr stark/gut.

Die Motivation der Probanden war zu beiden Testzeitpunkten gleichmäßig verteilt und zu jeder Zeit ausreichend hoch („deutlich“ motiviert). Tendenziell waren die Probanden zur 2. Testung jedoch weniger motiviert ($p = .059$).

Die Probanden zeigten eine im Durchschnitt mäßige Testanstrengung (Anspruch).

Systematische Korrelationen zu den Verhaltensdaten aus dem NBack konnten nicht nachgewiesen werden.

2.2.5. Diskussion

Die Ergebnisse über die Reaktionszeitveränderungen aus 0-, 1- und 2Back lassen auf Deckeneffekte schließen. Im 0Back der 1. Testung wird die Stagnation der Reaktionszeitwerte nach dem zweiten 0Back-Block deutlich sichtbar (siehe Abbildung 6). Auch statistisch unterscheiden sich die Werte nach dem zweiten 0Back-Block nicht mehr voneinander.

In der 2. Testung lassen die Werte ebenfalls auf einen eingetretenen Deckeneffekt schließen. Daher muss davon ausgegangen werden, dass in Bezug auf den Leistungsparameter Reaktionszeit der NBack von *Presentation* für gesunde Probanden kein ausreichend sensibles Messinstrument darstellt.

So zeigten auch die Rohdaten, dass das NBack-Testverfahren von *Presentation* nicht zur Testung gesunder Probanden geeignet ist. Grund dafür ist, dass u.a. Reaktionszeiten von beispielsweise 1.2 ms oder 9.2 ms aufgezeichnet wurden. Diese Zeiten sind zu kurz, als dass sie auf bewusste Reaktionen zurückzuführen wären. Wie diese Zeiten zustande gekommen sind, ist nicht geklärt. Ein Grund könnte aber im Design der NBack-Testungen liegen: Die zeitliche Abfolge der Itempräsentationen erfolgte in regelmäßigen und unveränderlichen Abständen. Ein Item folgte auf das nächste in einem Abstand von 2200 ms. Sobald ein Proband die zeitliche Abfolge, in dem die Items auftraten, verinnerlicht hatte, reagierte der Proband vermutlich weniger auf das Erscheinen eines neuen Items als in einem bestimmten Rhythmus.

Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass v.a. im 2Back und 1Back stark verkürzte Reaktionszeiten auftraten. Eine stichprobenartige Befragung der Probanden bestätigte die Überlegungen zusätzlich.

Kürzere Reaktionszeiten lassen in diesem Testverfahren bei gesunden Probanden daher nicht auf eine kognitive Leistungsverbesserung schließen. Vielmehr wird die Rhythmusfähigkeit des jeweiligen Probanden geprüft. Somit handelt es sich um kein valides Testinstrument bei einer gesunden Stichprobe.

Daher wurde eine erneute Suche nach einem geeigneten NBack-Testverfahren unternommen und von einer detaillierteren Diskussion der Daten aus dem NBack in *Presentation* der 1. Voruntersuchung abgesehen.

Nach intensiver Recherche unterschiedlicher NBack-Software-Programme, wurde der NBack des *BrainTwister*-Programmes der Universität Bern ausgewählt. Bevor dieser Test jedoch für die eigentliche Untersuchung mit der iTBS eingesetzt werden sollte, wurde geprüft, ob sich die Testversion dazu eignen würde.

2.3. Voruntersuchung 2 – BrainTwister

Das Computerprogramm „*BrainTwister: Aufgabensammlung für kognitives Training*“ (*BrainTwister*) von (Buschkuehl, Jaeggi, Kobel & Perrig, 2007) in der Version 1.0.2 bietet unter anderem ein NBack Testverfahren mit visuellen Stimuli an. Entwickelt wurde das Programm am Institut für Psychologie der Universität Bern. Es handelt sich um ein adaptives Testverfahren des Arbeitsgedächtnisses. Bei adaptiven Testverfahren werden die Aufgaben an die Leistungen des Probanden anpasst, wodurch eine Unter- oder Überforderung der Testperson verhindert wird.

Für den NBack von *BrainTwister* bedeutet das, dass je nach Testleistung in einem NBack, der nächste NBack eine Stufe schwieriger (höher) oder leichter (niedriger) wird oder wieder der gleiche NBack zu bearbeiten ist.

Die adaptive Eigenschaft dieses Testverfahrens ist von großem Vorteil: Die nächste Aufgabe durch das eigene Leistungsvermögen beeinflussen zu können, motiviert die Probanden. Durch das Anpassen an das Leistungsniveau des Probanden, wird der Test nicht zu leicht oder zu schwer. Die Anforderung bleibt konstant und Deckeneffekte sind unwahrscheinlich. Durch die Gestaltung des Tests wird sichergestellt, dass tatsächlich die kognitive Leistung eines Probanden erhoben wird. Derzeit gibt es noch kein Testmanual mit angegeben Gütekriterien zum NBack-Test von *BrainTwister*. Wissenschaftliche Arbeiten mit Wirksamkeitsnachweisen und Aussagen über ausreichende Validitäten liegen jedoch vor (Buschkuehl et al., 2008; Jaeggi, Buschkuehl, Jonides & Perrig, 2008). Der NBack in *BrainTwister* wird als kognitives Trainingsprogramm angeboten. Dennoch kann man ihn auch zur Überprüfung der Arbeitsgedächtnisleistung verwenden. Wichtig ist, dass man mit Übungseffekten rechnen muss.

Der NBack des *BrainTwister* Programmes kann visuell, auditiv oder in einer Doppelaufgabe (visuell und auditiv) präsentiert werden. In vorliegender Arbeit wurde die Option visuell gewählt. Bei dem visuellen NBack von *BrainTwister* werden am Bildschirm 4 x 4 cm große

blaue Vierecke präsentiert (siehe Abbildung 12). Diese können an acht verschiedenen Bildschirmpositionen erscheinen. Der Bildschirmhintergrund ist schwarz. Permanent sichtbar ist ein weißes Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms. Im Unterschied zum einleitend erläuterten NBack-Testverfahren oder dem NBack-Test von *Presentation* gibt es beim visuellen NBack von *BrainTwister* keinen OBack.

Die Antwort auf ein erscheinendes Item erfolgt per Tastendruck. Sobald ein Proband der Meinung ist, dass das erscheinende Item bereits n-Stellen zuvor an derselben Stelle aufgetreten ist, muss eine Taste („A“) gedrückt werden. Glaubt der Proband, dass das Item n-Stellen zuvor an einer anderen Stelle gewesen ist, soll keine Taste gedrückt werden (Antwortunterdrückung). Mit einem Tastendruck verschwindet das präsentierte Item.

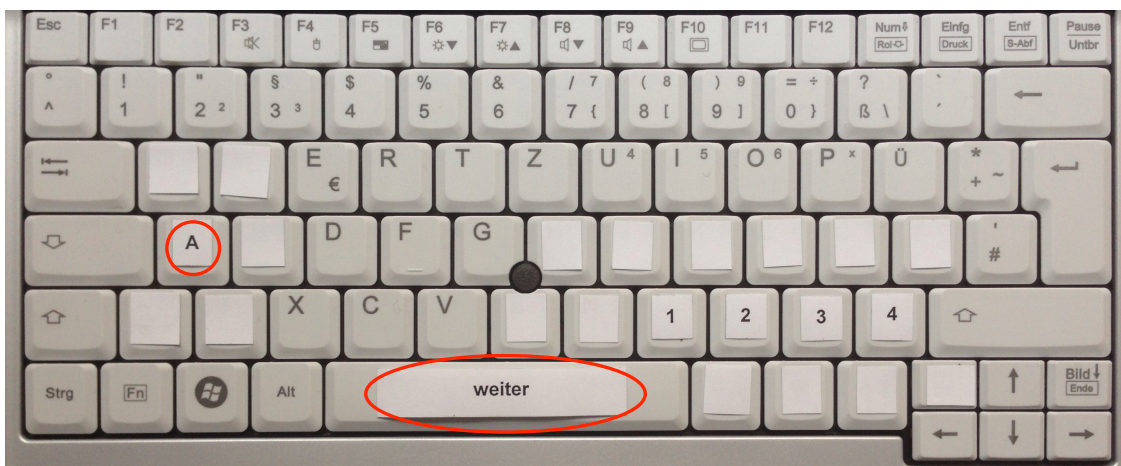


Abbildung 11: Computertastatur mit rot markierten Antworttasten für den NBack im *BrainTwister* Programm

Vor jedem NBack-Block erhält der Proband die Information, welcher NBack im Folgenden zu bearbeiten ist. Bei dem Programm ist einstellbar, mit welchem NBack-Level (1, 2, 3 etc.) begonnen werden soll. Ein Proband startet einen NBack-Block mit der Leertaste (siehe Abbildung 11).

Pro NBack-Block werden dem Probanden $20 + N$ Items präsentiert. Ein Beispiel: Für den 2Back erscheinen hintereinander am Bildschirm $20 + 2 = 22$ Items. Pro Block sind immer sechs Antworten richtig. Da die Probanden mit ihrer Reaktionsgeschwindigkeit, die Dauer eines Blocks bestimmen (mit Tastendruck verschwindet das Item), gibt es keine festgelegte Testdauer. Ein Block dauert bei den üblichen 1-, 2- und 3Backs jedoch ca. eine Minute.

Die Anzahl an NBack-Blöcken oder die gewünschte Testdauer, lässt sich ebenfalls voreinstellen. Wie viele 1- oder 2Backs jedoch bearbeitet werden, hängt immer von der

Leistung des Probanden ab. Ein Proband benötigt beispielsweise mehrere 1Backs um es zum 2Back zu schaffen, ein anderer benötigt dahingegen nur einen und arbeitet sich von Level zu Level stetig nach oben.

Nach einem NBack erhält der Proband Rückmeldung über seine Testleitung. Über den Bildschirm wird mitgeteilt, wie viel Prozent der Items richtig beantwortet wurden. Bei mehr als fünf Fehlern in einem NBack ($\leq 70\%$ richtig) wird das NBack-Level im nächsten Block um eine Stufe herabgesetzt. Werden dagegen weniger als drei Fehler gemacht ($\geq 90\%$ richtig), wird das Level im nächsten Block um eine Stufe heraufgesetzt, z.B. von einem 1Back auf einen 2Back. Werden drei bis fünf Fehler gemacht, wird das vorherige NBack-Level wiederholt (siehe Abbildung 12).

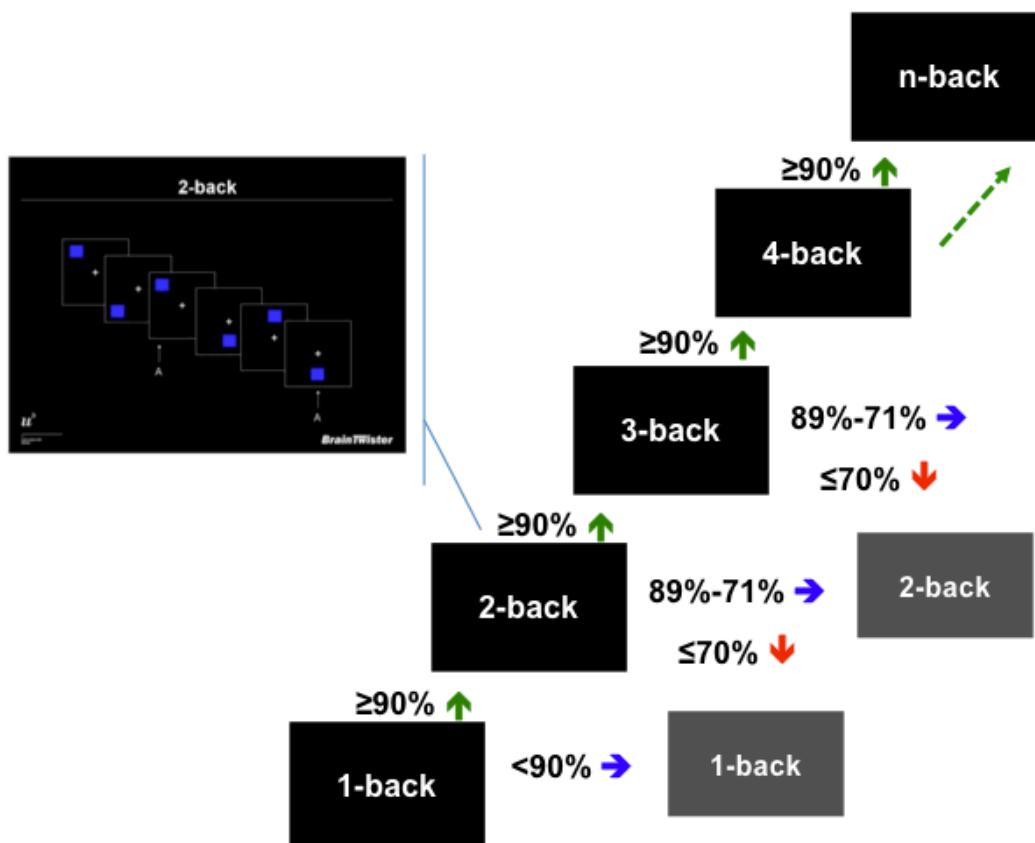


Abbildung 12: Schematische Darstellung des NBack-Tests in BrainTwister

Um zu kontrollieren, ob der NBack von BrainTwister sich für die eigentliche Untersuchung eignen würde und wie lange ein Testdurchlauf dauern müsste, um ausreichend Datenmaterial zur Berechnung der Fragestellung zu erheben, wurde erneut eine kurze Voruntersuchung durchgeführt.

2.3.1. Stichprobe

Jeweils drei Männer und Frauen im Alter von 29 - 43 Jahren ($M = 34.17$; $SD = 5.307$) nahmen an dieser 2.Voruntersuchung teil.

2.3.2. Versuchsdesign

Verwendet wurde der visuelle NBack des *BrainTwister* Programmes Version 1.0.2. Vor Test-Beginn wurde den Probanden eine Testinstruktion vorgelegt (siehe Anhang 4: Testinstruktion zum NBack in *BrainTwister*). Die Probanden saßen in einer Entfernung von 50 cm vor dem Bildschirm (15.6 Zoll; 1600 x 900 Pixel). Die Testdauer wurde auf 15 min eingestellt. Jeder Proband startete mit dem 1Back.

2.3.3. Statistik

Um zu ermitteln, ob für jeden Probanden pro NBack ausreichend Verhaltensdaten innerhalb von 15min oder weniger erhoben werden, wurden deskriptive Statistiken bezüglich der bearbeiteten NBack-Level und NBack-Blöcke berechnet.

Da bei einer langen Testdauer davon ausgegangen werden muss, dass die Motivation nachlässt und dies Einfluss auf das Testergebnis hat (Heckhausen & Heckhausen, 2010; Lewalter & Schreyer, 2000), wurden die Ergebnisse aus 10minütiger Testung mit Ergebnissen aus 15minütiger Testung miteinander verglichen.

2.3.4. Ergebnisse

Bei 15minütiger Testung wurden im Durchschnitt pro Proband zehn NBack-Blöcke bearbeitet ($MIN = 8$; $MAX = 12$). Alle Probanden kamen bis zum 3Back-Level, und zwar mindestens zweimal und maximal neunmal ($M = 2.807$; $SD = .492$). Zwei Probanden erreichten das 5Back-Level.

Nach 10 min hatten die Probanden im Durchschnitt acht NBack-Blöcke bearbeitet (siehe Abbildung 13). Daher wurden alle Daten bis einschließlich dem 8.Block zur Berechnung herangezogen. Im Durchschnitt wurde ein NBack-Level von $M = 2.625$ mit einer Streuung von $SD = .387$ erreicht. Nach 10 min hatten alle Probanden den 3Back mindestens zweimal und maximal fünfmal erreicht. Ein Proband hatte das 5Back-Level erreicht.

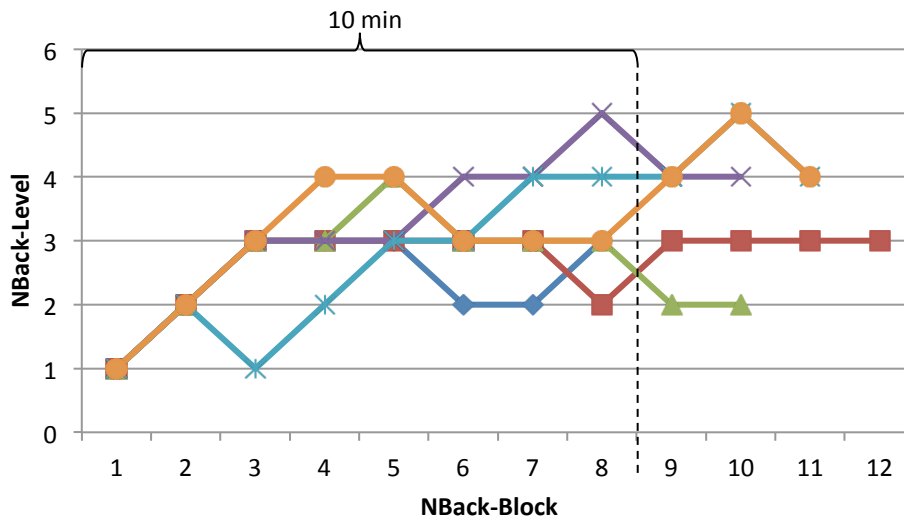


Abbildung 13: Ergebnisse aus der 2.Voruntersuchung zum NBack in BrainTwister – erreichte NBack-Level der sechs Versuchspersonen (dargestellt in unterschiedlichen Farben) innerhalb von 15 min (bzw. 10 min)

2.3.5. Diskussion

Nach Aussagen der Probanden der 2.Voruntersuchung war eine 15minütige Testung bereits grenzwertig, was Motivation und Aufmerksamkeit angingen. Diese waren allerdings nicht per Fragebogen überprüft worden.

Die Berechnung der Daten aus den ersten 10 min der NBack-Testung ergaben jedoch ein Ergebnis, das mit der gesamten 15minütigen Testung in Mittelwert und Streuung vergleichbar war. Bei zehnminütiger Testung waren insgesamt zwei 2Back-Blöcke und vier 3Back-Blöcke weniger erhoben worden, als bei 15minütiger Testung. Es konnten für 1- bis 3Back dennoch ausreichende Verhaltensdaten zur Berechnung von Reaktionszeiten und die Summe richtig erkannter Items (Treffer) erhoben werden (siehe Tabelle 4). Für die Parameter ‚verpasste Items‘ und ‚Fehler‘ konnten nicht genügend Daten zusammengefasst werden. Dies beruht möglicherweise auf der zu kleinen Stichprobe.

Tabelle 4: Anzahl an Blöcken und Stimuli und die dazugehörige Anzahl gemachter Treffer der sechs Probanden bei unterschiedlicher NBack-Testdauer im BrainTwister Programm

NBack	10min NBack-Testung*			15min NBack-Testung		
	Blöcke	Stimuli	Treffer	Blöcke	Stimuli	Treffer
1	7	147	42	7	140	42
2	10	220	51	12	264	59
3	23	529	77	27	621	92
4	7	168	24	13	312	48
5	1	25	0	3	75	8

Anmerkungen: *Werte aus acht Blöcken

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde entschieden den NBack von *BrainTwister* in wiederholten Testungen von 10minütiger Dauer zur Untersuchung der Hypothesen und Fragestellungen über Theta Burst Stimulation und Arbeitsgedächtnisleistung zu verwenden.

3. Die Stichprobe

Die Daten von 17 Probanden – der ursprünglich 20 rekrutierten Versuchspersonen – wurden zur Überprüfung der Hypothesen ausgewertet.

Eine Probandin wurde aus Sicherheitsgründen aus der Studie ausgeschlossen, da die motorische Schwelle erst mit über 70 % des Stimulator Outputs erreicht wurde. Keine der erhobenen Daten der Probandin flossen in die Berechnungen der Studie mit ein.

Ein Proband brach nach einmaliger Placebo-Stimulation die Studie ab: Er hatte die Stimulation als zu unangenehm empfunden. Der Proband wurde mit 34 % mit abgewinkelter Spule (45°) stimuliert – die rMT des Probanden betrug 48 % des maximalen Stimulator Outputs. Von dieser Versuchsperson wurden ebenfalls keine Daten in die Berechnungen aufgenommen.

Bei einem dritten Probanden kam es wiederholt zu Störungen in den NBack-Aufzeichnungen, durch Übertragungsverzögerungen am Bildschirm. Da nicht sichergestellt werden konnte, dass alle Daten der Versuchsperson richtig aufgezeichnet worden waren, wurden die erhobenen Daten dieses Probanden ebenfalls aus allen Berechnungen ausgeschlossen.

Insgesamt 17 Probanden im Alter von 20 bis 34 Jahren ($M = 24$; $SD = 3.889$) wurden daher in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren: Neuropsychologische Leistungen im Normbereich – gemessen am Gesamtscore des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) über semantische Wortflüssigkeit Kategorie "Tiere" (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000) – und keinerlei psychiatrische oder schwere körperlicher Erkrankungen (siehe Anhang 3: Telefonscreening).

Männer ($n = 6$) und Frauen ($n = 11$) waren gleich verteilt ($\chi^2 = 1.471$; $p = .225$) und das Alter der Probanden normal verteilt mit $p = .467$.

Alle Versuchspersonen wurden zufällig einer von sechs Stimulationsabfolgen zugeteilt (siehe Tabelle 5).

Die Probanden erhielten nach Abschluss ihrer Versuchsteilnahme einen finanziellen Betrag von 60 € überwiesen und/oder eine Bestätigung geleisteter Versuchspersonenstunden (7 h) ausgehändigt.

4. Das Versuchsdesign

Die Studie wurde in drei Phasen eingeteilt und dauerte insgesamt vier Wochen (siehe Abbildung 14) pro Versuchsperson.

4.1. Phase 1: Screening

Bevor ein Proband in die Studie aufgenommen wurde, fand ein telefonisches Screening statt. Dabei wurden demografische Daten, wie Geburtsdatum etc. erhoben und eine Kurzanamnese durchgeführt (siehe Anhang 3: Telefonscreening). Die Kurzanamnese sollte in erster Linie Risiken, wie z.B. die Möglichkeit eines Krampfanfalles, ausschließen. Zusätzlich diente sie zur Beurteilung der psychischen Befindlichkeit und kognitiven Leistungsfähigkeit des Probanden. Verwendet wurden dazu:

1. Das Munich-Composite-International-Diagnostic-Interview (M-CIDI-S) von Wittchen, Beloch und Garczynski (1995) und
2. der semantische Wortflüssigkeitstest des RWT, Subtest "Tiere" von Aschenbrenner, Tucha und Lange (2000)

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten alle Items aus dem M-CIDI-S mit „nein“ beantwortet werden. Außerdem wurden nur Probanden mit mindestens 13 Bildungsjahren eingeschlossen und mit einem RWT-Wert von 33 - 51 (gilt für weibliche Probanden) bzw. 26 - 50 (gilt für männliche Probanden, 20 - 29 Jahre alt) und 34 - 50 (gilt für männliche Probanden, 30 - 41 Jahre alt).

Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt wurden und keines der Ausschlusskriterien zutraf, wurde der Proband zur Baseline-Untersuchung in Phase zwei eingeladen.

Vor Beginn der Baseline-Untersuchung wurden alle Probanden schriftlich in Form eines Informed Consent und mündlich über Versuchsablauf, Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt.

4.2. Phase 2: Baseline

Zu Beginn der Baseline-Untersuchung wurde den Probanden ein Selbstauskunftsbogen über positive und negative Affekte (PANAS) in der deutschen Übersetzung von Krohne, Egloff, Kohlmann und Tausch (1996) vorgelegt (siehe Anhang 5: PANAS und Kapitel: Selbstbeurteilung positiver und negativer Affekte (PANAS)).

Anschließend wurde die motorische Schwelle in Ruhe bestimmt. Dazu wurden ein Magstim Super Rapid Stimulator und eine Doppelrundspule mit einem Spulendurchmesser von jeweils 70 mm verwendet. Zusätzlich wurden zwei Klebe-Elektroden am Daumen der rechten Hand des Probanden befestigt. Sobald über dem linksseitigen motorischen Handareal ein einzelner Impuls abgegeben wurde, registrierten die Elektroden die ankommenden Signale und leiteten diese an den angeschlossenen Computer (-Bildschirm) weiter.

Sobald im Elektromyogramm (EMG) am Computer oder bei der visuellen Kontrolle der rechten Hand bei fünf von zehn Stimuli eine Antwort (50 μ V im EMG) beobachtet wurde, wurde dieser Stimulationswert als individueller motorischer Schwellenwert in Ruhe (rMT) festgelegt. Aus diesem Wert wurde anschließend die Intensität für die iTBS-Sitzungen (Verum und Placebo) in Phase drei berechnet.

In Vorbereitung auf die Stimulationssitzungen in Phase drei wurde zusätzlich die Elektrodenposition F3 gemäß dem internationalen 10-20 System auf einer Haube markiert, die die Probanden aufsetzten. Zusätzlich wurde 5 cm unterhalb von F3 die Position für die Placebo-Stimulation markiert (siehe Kapitel: Stimulationsprotokolle: Verum und Placebo).

Abschließend absolvierten die Probanden am Computer einen visuellen NBack-Test von BrainTwister Version 1.0.2. Jedem Probanden wurde zunächst eine Testinstruktion vorgelegt (siehe Anhang 4: Testinstruktion zum NBack in *BrainTwister*). Die Testung dauerte 10 min und startete mit dem 1Back (detaillierte Beschreibung des NBack von BrainTwister in Kapitel: Voruntersuchung 2 – BrainTwister).

Nach der NBack-Testung wurde den Probanden ein Selbstbeurteilungsfragebogen vorgelegt. Auf sieben-stufigen Likertskalen beurteilten die Probanden ihre Motivation, Konzentration, persönliche Testleistung etc. (siehe Anhang 6: Selbstbeurteilung über NBack).

4.3. Phase 3: Versuchstage 1-3

Maximal eine Woche nach dem Baseline-Termin wurde mit den iTBS-Anwendungen gestartet. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden drei Versuchstage benötigt. Zwischen den Versuchstagen lag jeweils 1 Woche (+/- 1 Tag). Alle Versuchstage begannen um 10:00 vormittags (+/- 1 h) und dauerten ca. 2 h. Alle Versuchstage hatten den gleichen Ablauf (siehe Abbildung 14). Insgesamt wurden pro Stimulationssitzung durchgeführt:

Zwei rTMS-Anwendungen, fünf NBack-Testungen, fünf Selbstauskunftsbögen zum NBack und bezüglich der Nebenwirkungen der Stimulationen zwei Selbstauskunftsbögen und ein Interview.

Die zeitliche Abfolge der Testungen und Selbstauskunftsbögen (Messzeitpunkte) entsprach dem Studiendesign von Nyffeler et al. (2006). Darin fanden Testungen direkt nach der ersten Stimulation (0 min) sowie 20 min, 40 min und 60 min nach der ersten Stimulation statt. Die verwendeten Stimations-Parameter entsprachen der von Huang et al. (2005) entwickelten intermittierenden Theta Burst Stimulation (iTBS; siehe dazu auch Kapitel: Theate Burst Stimulation und Kapitel: Stimationsprotokolle: Verum und Placebo). Auf welchem Kopfbereich die Magnetspule aufgelegt und mit welcher Intensität stimuliert wurde, war abhängig von den Vorgaben der Verum- bzw. der Placebo-Stimulation (siehe Kapitel: Stimationsprotokolle: Verum und Placebo).

Eine Stimulationssitzung (siehe Abbildung 14) startete mit dem Selbstbeurteilungsbogen über positive und negative Affekte (PANAS; Zeitdimension: „im Moment“; siehe Kapitel: Selbstbeurteilung positiver und negativer Affekte (PANAS)). Im Anschluss wurde die erste NBack-Testung am Computer gestartet (1. Messzeitpunkt). Die Testung dauerte 10 min und begann mit dem niedrigsten NBack-Level (1Back). Nach der Testung erhielten die Probanden einen weiteren Selbstbeurteilungsbogen. Darin sollten auf sieben-stufigen Likert-Skalen die eigene Motivation, Aufmerksamkeit und Leistung eingeschätzt werden.

Danach erfolgte die erste iTBS (Verum oder Placebo).

Direkt nach Ende der ersten Stimulation wurde der zweite 10minütige NBack-Test gestartet. Nach Ende der Testung wurden den Probanden erneut der Selbstbeurteilungsbogen über Motivation etc. und die PANAS (Zeitdimension: „im Moment“) vorgelegt. Nach der PANAS hatten die Probanden zusätzlich einen Bogen über die Verträglichkeit der Stimulation

auszufüllen und einzuschätzen, ob sie eine tatsächliche iTBS (Verum) oder eine Scheinstimulation (Placebo) erhalten hatten.

Gemäß der Studie von Nyffeler et al. (2006) wurde 15 min nach der ersten Stimulation eine zweite Stimulation durchgeführt. Für beide Stimulationen wurden dieselben Stimulationsparameter verwendet. Je nachdem wie zügig die Probanden die Selbstbeurteilungsbögen ausgefüllt hatten, blieben noch ein paar Minuten bevor die zweite iTBS (Verum oder Placebo) gestartet wurde.

Direkt nach der zweiten iTBS-Anwendung (Verum oder Placebo) fand zum 3. Messzeitpunkt erneut eine 10minütige NBack-Testung statt. Im Anschluss daran wurden den Probanden die gleichen Selbstbeurteilungsbögen vorgelegt, wie nach der ersten Stimulationsanwendung. Zur Bearbeitung blieben den Probanden 10 min.

Anschließend wurden zu einem 4. und 5. Messzeitpunkt wieder 10minütige NBack-Testungen durchgeführt. Nach jedem NBack-Test wurden den Probanden ein Selbstbeurteilungsbogen über den NBack und die PANAS vorgelegt. Wieder hatten die Probanden jeweils 10 min zur Bearbeitung der Bögen.

Am Ende von jedem der drei Stimulationssitzungen wurde ein kurzes Interview (siehe Anhang 8: Halb-standardisiertes Interview) durchgeführt. In diesem wurden nochmal mögliche Nebenwirkungen der iTBS (Verum bzw. Placebo) erhoben.

Alle drei Stimulationssitzungen enthielten dieselbe Anzahl an Testungen und Beurteilungsbögen. Diese wurden bei jeder Stimulationssitzung in derselben Reihenfolge durchgeführt. Die insgesamt drei Stimulationssitzungen unterschieden sich ausschließlich in der Art der Stimulationen: Zweimal Verum, einmal Verum und einmal Placebo oder zweimal Placebo.

4.4. Stimulationsprotokolle: Verum und Placebo

Um sicherzustellen, dass beobachtete Effekte nicht durch Zufall auftreten sondern auf die Intervention zurückzuführen sind, werden in der Forschung Placebos eingesetzt. In dieser Studie wurde untersucht, ob eine einmalige iTBS Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung in einem NBack-Test hat. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob im Vergleich zu nur einer iTBS eine zweite iTBS zu länger anhaltenden Effekten im Arbeitsgedächtnis führt.

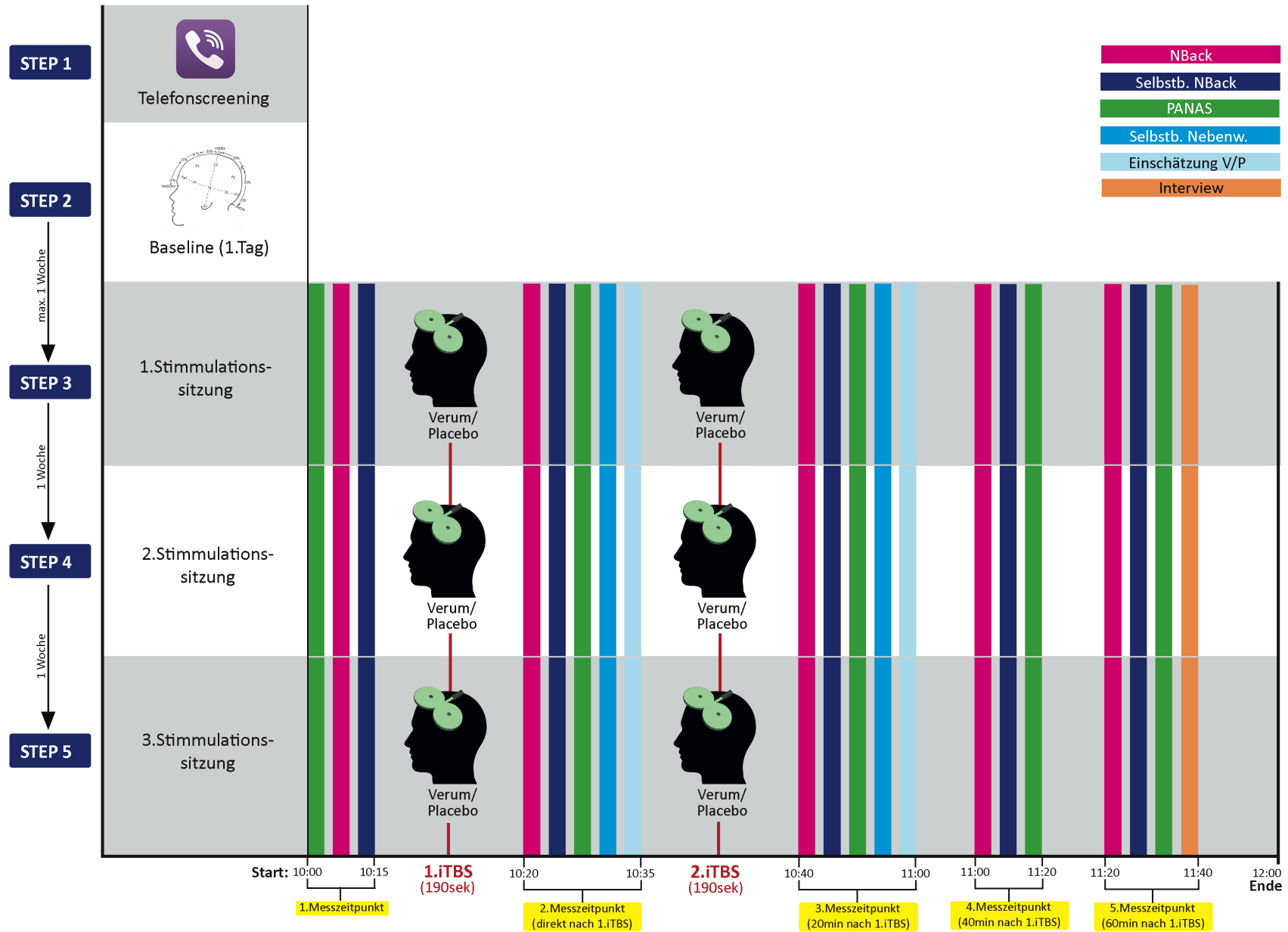


Abbildung 14: Studiendesign

Um dies zu beantworten, wurde ein Versuchsdesign entwickelt, indem alle Probanden drei Stimulationssitzungen hatten mit entweder zwei tatsächlichen iTBS-Anwendungen (Verum-Verum), einer richtigen iTBS- und einer Placebo-Stimulation (Verum-Placebo) oder zwei Placebo-Stimulationen. Daraus ergaben sich $2 \text{ (Verum/Placebo)} \times 3 \text{ (Stimulationssitzung)} = 6$ unterschiedliche Reihenfolgen in den Versuchstagen. In Tabelle 5 ist abgebildet, welche Reihenfolgen sich für die Stimulationssitzungen ergeben haben. Jeder der sechs Abfolgen wurden mindestens zwei und maximal drei Probanden zugeordnet. Die Zuordnung der Probanden erfolgte randomisiert (zufällig). An welchem Tag ein Proband welche Stimulationen erhielt, war daher abhängig, welcher Stimulationsreihenfolge er zugeteilt worden war.

Tabelle 5: Anordnung der möglichen Stimulations-Reihenfolge an den einzelnen Versuchstagen (Stimulationssitzungen)

Stimulationssitzung 1		Stimulationssitzung 2		Stimulationssitzung 3	
1.Stimulation	2.Stimulation	1.Stimulation	2.Stimulation	1.Stimulation	2.Stimulation
Verum	→ Verum	Verum	→ Placebo	Placebo	→ Placebo
Verum	→ Placebo	Placebo	→ Placebo	Verum	→ Verum
Placebo	→ Placebo	Verum	→ Verum	Verum	→ Placebo
Verum	→ Placebo	Verum	→ Verum	Placebo	→ Placebo
Verum	→ Verum	Placebo	→ Placebo	Verum	→ Placebo
Placebo	→ Placebo	Verum	→ Placebo	Verum	→ Verum

Für die Stimulationen wurde ein Magstim Super Rapid Stimulator und eine acht-förmige TMS-Spule (Doppelrundspule) von 70 mm Durchmesser verwendet. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Bedingung wurden dieselben iTBS-Parameter verwendet. Gemäß den Vorgaben aus der Studie von Huang et al. (2005) wurden drei Einzelimpulse in einer Frequenz von 5 Hz abgegeben und zu Bursts verbunden. Diese Bursts wiederholten sich wiederum in einer Frequenz von 50 Hz (alle 200 ms). Nach einer Serie von 10 Bursts folgte ein Pause von 8 sek, bevor erneut eine Serie von 10 Bursts gestartet wurde. Pro Stimulation wurden 600 Impulse abgegeben. Eine iTBS dauerte 190 sek (etwas über 3 min). Da immer zwei Stimulationen pro Tag durchgeführt wurden, erhielten die Probanden insgesamt 1200 Einzelimpulse pro Versuchstag.

Zwischen dem Ende der ersten und dem Start der zweiten iTBS-Anwendung lag gemäß dem Studiendesign von Nyffeler et al. (2006) ein zeitliches Intervall von 15 min.

Für die Verum-Stimulation wurde über dem linken DLPFC an Elektrodenposition F3 stimuliert. Dazu wurde die Spule in einem Winkel von 45° zur Mittellinie hin auf die F3-Markierung der Haube gelegt. Herwig et al. (2010) konnten nachweisen, dass F3 über Brodmann Arealen 8 und 9 und innerhalb des DLPFC liegt.

Für die Intensität der iTBS-Anwendungen wurde 80 % des motorischen Schwellenwertes in Ruhe (rMT) verwendet. Als Beispiel: Hatte der Stimulator 50 als Wert angezeigt, den man als motorische Schwelle in Ruhe bestimmt hatte, ergab das einen iTBS-Wert von 40.

In der Placebo-Bedingung wurde die TMS-Spule 5 cm seitlich von F3, über den linken Temporalmuskel gelegt, dann der Winkel zur Mittellinie auf 90° erweitert und die Spule schließlich in einem Winkel von 45° von der Kopfoberfläche weg abgewinkelt (siehe Kapitel: Grenzen der TMS). Diese Vorgehensweise entspricht den Angaben von Herwig et al. (2010), deren Studienergebnisse diese Art der Placebo-Stimulation als ein valides Instrument erkennen lassen. Stimulationsintensität war maximal 70 % und mindestens 60 % der rMT.

5. Fragebögen und Testverfahren

Um die aufgestellten Hypothesen dieser Studie zu beantworten, wurde ein Arbeitsgedächtnistest – der NBack – verwendet. Um Störvariablen, wie mangelnde Motivation oder Müdigkeit kontrollieren zu können, wurde den Probanden dazu ein Selbstbeurteilungsbogen vorgelegt. Ferner hatten die Probanden einen Selbstbeurteilungsbogen über die eigene Affektlage zu beantworten (PANAS). Dieser sollte mögliche Effekte der iTBS auf Emotionen abbilden. Der Einfluss von rTMS auf Emotionen wurde in unterschiedlichen wissenschaftlichen Studien bereits beobachtet (siehe Kapitel: Auswirkungen auf Emotionen).

5.1. NBack-Computer-Testleistung

Zur Überprüfung der Arbeitsgedächtnisleistung wurde der NBack-Test von *BrainTwister* Version 1.0.2 der Universität Bern verwendet (Buschkuehl et al., 2007). Auf Grund der Ergebnisse der 2.Voruntersuchung mit dem *BrainTwister* Programm, dauerten die NBack-Testungen jeweils 10 min. Jeder Proband startete mit dem 1Back. Wie oft ein NBack-Level absolviert wurde oder welches Level maximal erreicht wurde, hing von der Leistung des Probanden ab.

Pro Stimulationssitzung wurden fünf NBack-Testungen durchgeführt. Die Probanden saßen in einem Abstand von 50 cm vor dem Bildschirm (15.6 Zoll; 1600 x 900 Pixel). Mit dem Drücken der Leertaste starteten die Probanden den Testdurchlauf selbst.

20 + N Items wurden in den einzelnen NBacks präsentiert. Maximal sechs Items pro NBack-Aufgabe konnten per Tastendruck auf die Taste, welche mit „A“ gekennzeichnet war, richtig beantwortet werden. Daraus ergaben sich pro NBack 14 + N Items, auf die ein Tastendruck unterdrückt werden musste. Zur weiteren Erläuterung des Programmes *BrainTwister* siehe Kapitel: Voruntersuchung 2 – BrainTwister.

Für die Berechnungen der Fragestellungen wurden folgende Leistungsparameter erhoben:

1. Reaktionszeiten auf richtig erkannte Items,
2. Summe richtiger Antworten (Treffer),
3. Summe falscher Reaktionen (Fehler),
4. Summe verpasster Items,
5. Summe „Genauigkeit der Antworten“ (= Treffer - Fehler),
6. erreichtes NBack-Level.

5.2. Fragen über Motivation bis zu persönlicher Leistungseinschätzung

Ein Versuchstag dauerte ca. zwei Stunden. Insgesamt war ein Proband 50 min pro Versuchstag mit der NBack-Testung beschäftigt. Es war anzunehmen, dass Motivation, Aufmerksamkeit und auch das Interesse an der Aufgabenbewältigung mit der Zeit abnehmen würden.

Die Motivation eines Probanden hat einen wesentlichen Einfluss auf seine Leistung (Lewalter & Schreyer, 2000). Ist für eine Aufgabe kein Interesse vorhanden und auch keine Motivation aufzubringen, hat dies Einfluss auf Handlung, Ergebnis und Folgen der Aufgabe (Heckhausen & Heckhausen, 2010). Um valide Aussagen über Leistungsergebnisse machen zu können, ist es daher wichtig, dass Motivation und Interesse für eine Aufgabe – in vorliegendem Fall dem NBack – ausreichend vorhanden und bei allen Probanden gleichverteilt sind. Ebenso wichtig ist es, Müdigkeitseffekte ausschließen zu können.

Um Einfluss von *Motivation*, *Interesse* und *Aufmerksamkeit* kontrollieren zu können, wurden alle Probanden nach jeder NBack-Testung mittels sieben-stufiger Likertskalen dazu befragt

(Anhang 6: Selbstbeurteilung über NBack). Zusätzlich sollten die Probanden ihre *eigene Leistung* einschätzen. Diese Selbsteinschätzung erfolgte durch zwei Items ebenfalls auf sieben-stufigen Likert-Skalen.

5.3. Selbstbeurteilung positiver und negativer Affekte (PANAS)

Wissenschaftliche Studien belegen, dass rTMS Einfluss auf das emotionale Empfinden (Schutter et al., 2001; van Honk et al., 2003) hat. Stimmungsaufhellende Effekte wurden vor allem nach Stimulation des linken DLPFC beobachtet (Avery et al., 2006; Fabre et al., 2004; Holzer & Padberg, 2010; Jorge et al., 2004; Rosa et al., 2006; Triggs et al., 1999). Aus diesem Grund wurde den Probanden neben dem Arbeitsgedächtnistest auch ein Selbstbeurteilungsbogen über positive und negative Affekte (Positive And Negative Affect Schedule; PANAS) vorgelegt: Die PANAS ist ein zeitlich sehr ökonomisches und zuverlässiges Messinstrument zur Erhebung des emotionalen Empfindens (Crawford & Henry, 2004; Krohne, Egloff, Kohlmann & Tausch, 1996).

Die PANAS ist eine Eigenschaftswörterliste, bestehend aus 20 Items (siehe Anhang 5: PANAS). Auf fünf-stufigen Likertskalen sind jeweils zehn Adjektive positiver Affekte (z.B.: wach, entschlossen) und negativer Affekte (z.B.: nervös, gereizt) zu beurteilen. Die ursprünglich englische Version von Watson et al. (1988) wurde 1996 von Krohne et al. ins Deutsche übersetzt. Die Autoren wiesen eine klare zwei-faktorielle Struktur (positive vs. negative Affekte) für den Fragebogen nach.

Bei der Beantwortung der Fragen muss auf die angegebene Zeitdimension geachtet werden. Beispielsweise sollen sich die Antworten auf die aktuelle Gemütslage beziehen („im Moment“) oder es soll die Affektlage „im Allgemeinen“ beurteilt werden. Die PANAS liegt derzeit mit sechs verschiedenen Zeitdimensionen vor. Der Nachweis der zwei-faktoriellen Struktur bezog sich auf die Zeitdimension „im Allgemeinen“ und „im Moment“. Beide Versionen kamen in dieser Untersuchung zum Einsatz. Die PANAS mit der Instruktion „im Allgemeinen“ wurde den Probanden ausschließlich zur Baseline-Sitzung vorgelegt – damit sollte die Homogenität der Stichprobe zusätzlich geprüft werden. Die PANAS mit der Zeitdimension „im Moment“ wurde den Probanden pro Stimulationssitzung insgesamt fünfmal vorgelegt (siehe Abbildung 14):

- Vor der ersten NBack-Testung,

- nach der ersten Stimulation (1.iTBS),
- nach der zweiten Stimulation (2.iTBS),
- nach der vierten NBack-Testung,
- nach der fünften NBack-Testung.

5.4. Verträglichkeit von iTBS

Die Studie basiert im wesentlichen auf den Ergebnissen von Huang und Rothwell (2004) über die Verträglichkeit einzelner 50Hz-Stimuli am Motorkortex und über die Wirkung von drei aufeinanderfolgenden Bursts mit einer Frequenz von 50 Hz am Motorkortex (Huang et al., 2005). In beiden Studien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Stimulation bei gesunden Probanden sicher ist. In der von Di Lazzaro et al. (2005) an Huang et al. (2005) angelehnten Studie konnten ebenfalls keine Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Die in dieser Studie angewendete Theta Burst Stimulation wurde am linken DLPFC bereits in einer Sicherheitsstudie von Großheinrich (2009) mit gesunden Probanden eingesetzt. Die Autorin kam zu folgendem Schluss, dass „die TBS als relativ sicher eingestuft werden“ kann (Großheinrich, 2009; S. 82).

Bei drei der insgesamt 25 Probanden von Großheinrich (2009) traten vasovagale Reaktionen (Schwindel, Übelkeit, etc.) auf, weshalb in vorliegender Arbeit im Anschluss an jede TBS-Anwendung die Befindlichkeit der Probanden per Fragebogen überprüft wurde.

Nach der Beantwortung der PANAS wurde den Probanden zusätzlich ein kurzer Fragebogen mit insgesamt vier Items vorgelegt. Beurteilt werden sollte, wie schmerzhaft, laut, warm und unangenehm die gerade erfolgte Stimulation empfunden worden war (Anhang 7: Selbstbeurteilung über Stimulation). Die Beantwortung erfolgte mittels einer visuellen Analogskala mit sieben Abstufungen.

5.5. Verum oder Placebo?

Wie erwähnt, werden in der Forschung Placebos eingesetzt, um sicherzustellen, dass eine Interventionsmethode der tatsächliche Grund für Veränderungen ist. Aus diesem Grund sollte auch in dieser Studie ein Placebo eingesetzt werden. Dabei war es wichtig ein geeignetes Placebo-Verfahren zu finden. Bestenfalls ein Verfahren, das weder vom Probanden noch vom Anwender von der wirklichen Stimulationsmethode zu unterscheiden ist – ein solches Vorgehen wird als Doppelverblindung bezeichnet. Ein Verfahren in denen

zwar nicht der Proband, jedoch der Anwender weiß, ob ein Placebo oder die echte Methode (Verum) eingesetzt wird, gilt als einfachverblindet.

In der TMS-Forschung mit den herkömmlichen TMS-Spulen konnte bisher noch kein geeignetes Placebo-Verfahren gefunden werden, denn bei TMS-Anwendungen sind tatsächlich bereits Einfachverblindungen ein Problem. Studien mit Doppelverblindung sind bei der herkömmlichen rTMS bisher nicht möglich. Gründe dafür sind die Empfindungen, die ein Impuls an der Kopfhaut auslöst, mögliche Muskelaktivierungen z.B. im Gesicht und die bei der Anwendung zu hörenden Geräusche.

Es ist nachvollziehbar, dass es schwierig ist, ein Placebo zu finden, das all diese Empfindungen und Geräusche imitiert ohne gleichzeitig Einfluss auf Aktivitäten der Neurone zu nehmen. Dennoch wurden bereits unterschiedlichen Versuche unternommen, ein geeignetes Placebo-Verfahren zu entwickeln (Borckardt et al., 2008; Herwig et al., 2010; Mennemeier et al., 2009).

Am geeignetsten für diese Studie erschien die Placebo-Methode aus der Studie von Herwig et al. (2010). Hier wurden Probanden mit rTMS und einer Placebo-Stimulation behandelt. Für die Verum-rTMS wurde über zwei 2 sek hochfrequent über der Elektrodenposition F3 stimuliert. Danach folgte eine Pause von 8 sek, bevor erneut über 2 sek stimuliert wurde. Diese rTMS-Parameter entsprechen dem in dieser Arbeit verwendeten Protokoll.

Bei der Placebo-Stimulation in der Studie von Herwig et al. (2010) wurden die gleichen Stimulationsparameter verwendet, wie bei der Verum-rTMS – mit Ausnahme von:

1. Der Stimulusintensität; diese lag bei der Placebo-Bedingung 20 % unter der Verum-rTMS-Intensität,
2. dem Stimulationsort, der 5 cm lateral (seitlich) zur Elektrodenposition F3 lag und
3. der Lage der Spule, die in einem Winkel von 45° zur Seite gekippt wurde.

Vier der 15 Probanden erkannten die Placebo-Stimulation als solche, elf Probanden dagegen hatten die Placebo-Bedingung für die eigentliche TMS (Verum) gehalten.

Bei dieser Methode erkennen die Probanden das Placebo also nur zufällig. Aufgrund des Erfolges dieser Placebo-Stimulationsmethode, der Einfachheit in der Anwendung und dem

Umstand der Ähnlichkeiten zum TMS-Protokoll zur Studie von Herwig et al. (2010), wurde die Placebo-Bedingung für die vorliegende Arbeit übernommen.

6. Statistik

Alle nicht dichotomen Variablen wurden auf Normalverteilung der Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Chi²-Tests wurden gerechnet, um die Gleichverteilung männlicher und weiblicher Probanden zu prüfen. Chi²-Tests wurden ebenfalls durchgeführt, um zu kontrollieren, ob die Probanden gleichmäßig auf die unterschiedlichen Abfolgen der Stimulationssitzungen (siehe Tabelle 5) verteilt worden waren.

In allen Berechnungen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit auf 5 % festgelegt. Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p < .05$) wurden als signifikant beurteilt. Ergebnisse mit einem Wert von $.10 < p > .05$ wurden als Tendenzen bezeichnet.

Bei Berechnungen mit über 30 % nicht normalverteilter Variablen wurden nicht-parametrische Verfahren herangezogen.

Bei einem signifikanten Ergebnis ($p > .05$) im Levene's Test auf Varianz-Homogenität oder im Mauchly-Test auf Sphärität, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur herangezogen.

Zur Berechnung der Fragestellungen wurden aus den *NBack*-Testungen folgende Leistungsparameter erhoben:

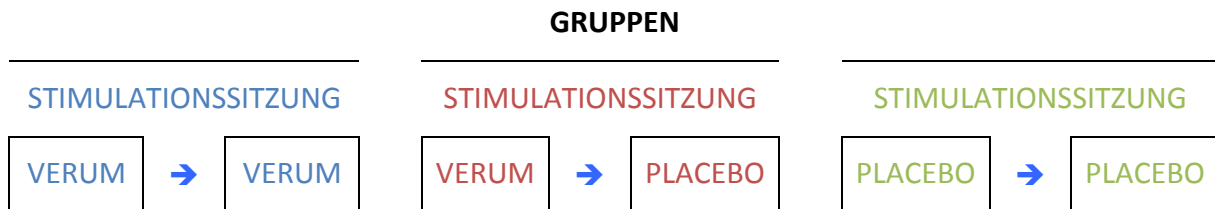
1. Erreichtes *NBack*-Level
2. Reaktionszeiten auf richtig erkannte Items
3. Anzahl richtiger Antworten (Treffer)
4. Anzahl falscher Reaktionen (Fehler)
5. Summe verpasster Items
6. Genauigkeit der Antworten (= Treffer - Fehler)

Die Analyse der Rohdaten ergab, dass vereinzelt die Level fünf bis acht erreicht worden waren. Ausreichende Daten für valide Aussagen lagen ausschließlich für den 1- bis 4Back vor. Daher wurden bis auf den Leistungsparameter „erreichtes *NBack*-Level“ nur Daten aus 1- bis 4Back für die Berechnungen herangezogen.

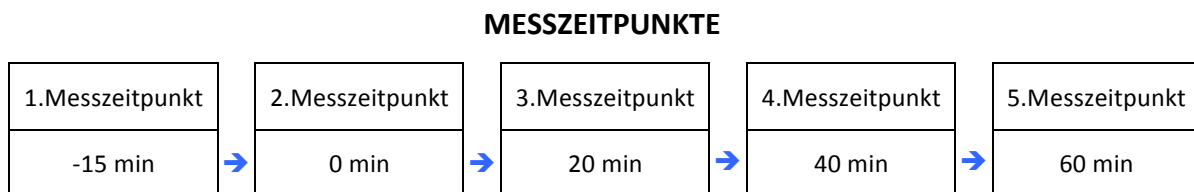
Gerechnet wurden pro Leistungsparameter und NBack zwei-faktorielle Varianzanalysen (ANOVA) mit Messwiederholungen mit den Faktoren:

GRUPPE x MESSZEITPUNKT

Der Gruppenfaktor enthielt drei Stufen, gemäß den möglichen Stimulationsabfolgen der drei Stimulationssitzungen:



Der Messwiederholungsfaktor bestand aus fünf Stufen, gemäß den Zeitpunkten an denen der NBack durchgeführt wurde (Messzeitpunkt; siehe Abbildung 14):



Die Daten aus dem Selbstbeurteilungsbogen über die *Stimmungslage* der Probanden (PANAS) wurden gesondert für positive (PA) und negative Affekte (NA) berechnet. Dazu wurden zwei-faktorielle ANOVAs mit Messwiederholungen gerechnet (GRUPPE x MESSZEITPUNKT). Die PANAS wurde jedem Probanden fünfmal pro Stimulationssitzung vorgelegt. Daraus ergibt sich erneut ein fünfstufiger Messwiederholungsfaktor und ein dreistufiger Gruppenfaktor (vgl. Erläuterungen zum NBack GRUPPE x MESSZEITPUNKT).

Selbstbeurteilungsdaten über *Anstrengung, Motivation, Aufmerksamkeit* während und *Interesse* an der Testung inklusive der persönlichen *Leistungseinschätzung* zum aktuellen Testdurchlauf wurden mit zwei-faktoriellen ANOVAs mit Messwiederholungen berechnet. Erneut war der Gruppenfaktor dreistufig und der Messwiederholungsfaktor fünfstufig (vgl. Erläuterungen zum NBack GRUPPE x MESSZEITPUNKT). Zusätzlich wurden Korrelationen nach Pearson zu den Leistungen in den verschiedenen NBacks berechnet, um mögliche Einflüsse aufdecken zu können (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht der Korrelationsvariablen aus dem Selbstbeurteilungsbogen und den NBack-Leistungsparametern

	NBack-Level				Reaktionszeit				Treffer				...			
	1Back	2Back	3Back	4Back	1Back	2Back	3Back	4Back	1Back	2Back	3Back	4Back
Anstrengung																
Interesse																
Motivation																
Aufmerksamkeit																
Persönl.																
Leistungseinschätzung																

X

Um beurteilen zu können, ob die Probanden *Verum-* und *Placebo-Stimulation* voneinander unterscheiden konnten, wurde ein Chi²-Test (Kreuztabelle) berechnet. Dazu wurden die Variablen „Verum-Stimulation“ und „Placebo-Stimulation“ erstellt und mit den einzelnen Beurteilungen (drei pro Proband und Variable) versehen. Dabei wurden die Wertelabels „1“ für „richtig erkannt“ und „2“ für falsch erkannt“ definiert.

Zur Beurteilung der *Verträglichkeit* der iTBS-Anwendungen bzw. *Nebenwirkungen* wurden die Daten aus dem Selbstbeurteilungsfragebogen und dem halbstandardisierten Interview herangezogen.

Die Items eins (schmerzhaft) und vier (angenehm) aus dem Selbstbeurteilungsbogen wurden vor der Berechnung der Daten umgepolt. Mit Hilfe deskriptiver Statistiken sollte anschließend beurteilt werden, wie angenehm, laut etc. die Verum- und Placebo-Stimulationen empfunden worden waren. Zusätzlich wurde mit dem Wilcoxon-Test untersucht, ob Placebo- und Verum-Stimulation unterschiedlich an-/unangenehm wahrgenommen worden waren.

Aus dem halb-standardisierten Interview wurden deskriptive Daten (Häufigkeiten und Ausprägungen) folgender Items berechnet: Kopfschmerzen, Gesichtsschmerzen, Kieferschmerzen, Muskelzucken, Benommenheit, Andere, Keine. Mit Cochrans Q sollte überprüft werden, ob beide Stimulationen im Nachhinein als gleich angenehm/unangenehm empfunden worden waren.

Die Angaben im Interview über Veränderungen in der Stimmung oder den Kognitionen wurden ebenfalls mit dem Cochrans Q auf Unterschiede zwischen den drei Stimulationssitzungen geprüft.

Ergebnisse

1. Unterscheidbarkeit von Verum und Placebo

Bevor die Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisleistungen berichtet werden, soll zuerst dargestellt werden, ob die Probanden die wirkliche iTBS von den Placebo-Stimulationen unterscheiden konnten. Zwei Probanden hatten einzelne Beurteilungen „übersehen“. Bei 17 Probanden hätten 102 Beurteilungen (17 x 2 Beurteilungen pro Stimulationssitzung x 3 Stimulationssitzungen) vorliegen sollen. Insgesamt wurden jedoch nur 97 Beurteilung über die Verum- und Placebo-Stimulationen abgegeben. Ein Proband hatte nur am ersten Versuchstag (Verum-Placebo) eine Beurteilung abgegeben und an den übrigen Versuchstagen, die Frage „übersehen“. Ein weiterer Proband hatte die Beurteilung zur zweiten Stimulation an der ersten Stimulationssitzung (Verum-Verum) übersehen.

Allen Probanden war vor Stimulationsbeginn mitgeteilt worden, dass die Hälfte der Stimulationen (drei von sechs) Placebo sein würden. Dennoch wurde von den Probanden 58mal Verum und 39mal Placebo als Antwort abgegeben. Daher wurde mit dem Wilcoxon-Test überprüft, ob die beiden Variablen in ihrer Grundgesamtheit die gleiche Verteilung aufweisen. Die Berechnung zeigte, dass als Antwort genauso häufig Verum wie Placebo angegeben wurde ($p = .118$; siehe Abbildung 15).

Der Chi²-Test darüber, ob die Stimulationen systematisch richtig zugeordnet worden waren, ergab ein deutlich nicht signifikantes Ergebnis von $p = .753$.

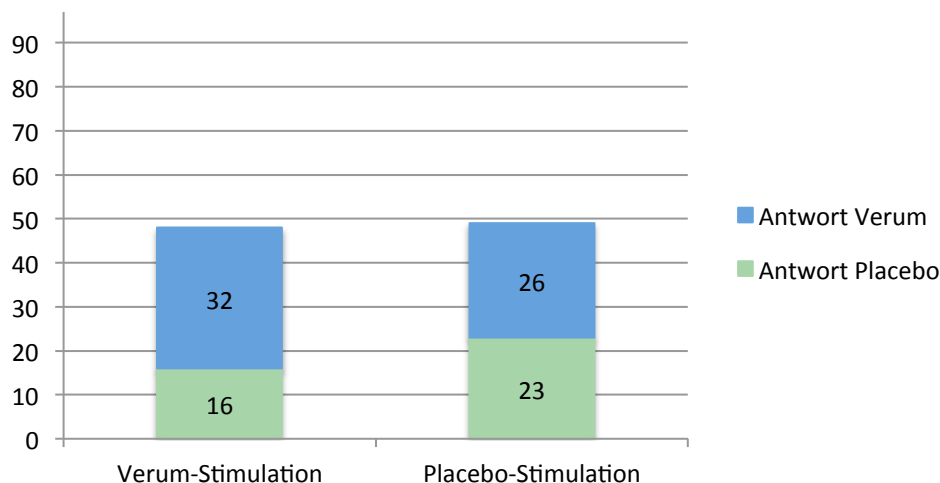


Abbildung 15: Richtige und falsche Zuordnungen zu Verum- und Placebo-Stimulation

2. NBack-Leistungen

Wie erwähnt, wurden für den NBack unterschiedliche Leistungsparameter erhoben. Darunter das im Durchschnitt erreichte NBack-Level, Anzahl an Treffern, falschen Reaktionen, verpasster Items und die Genauigkeiten in den Antworten. Zusätzlich wurden auch die Reaktionszeiten ausgewertet. Reaktionsgeschwindigkeiten sind an sich keine kognitiven Leistungen, dennoch werden Reaktionszeiten bei NBack-Testungen häufig mit dokumentiert. Der Vollständigkeit halber wurden daher auch in dieser Arbeit die Reaktionszeiten der Probanden berechnet.

2.1. Durchschnittlich erreichtes NBack-Level

Im Verlauf der durchschnittlich erreichten NBack-Levels zeigte sich ein hoch signifikantes Ergebnis (ZEIT: $F_{(4, 64)} = 5.054, p = .001$; siehe Abbildung 16). Demnach hatten alle Versuchspersonen mit der Zeit ein höheres NBack-Level erreicht. Post-Hoc-Berechnungen wiesen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten nach.

Die verschiedenen Versuchsgruppen unterschieden sich nicht in ihren Leistungen.

Eine Interaktion der beiden Faktoren GRUPPE und ZEIT konnte ebenfalls nicht beobachtet werden (siehe Kapitel: Statistik).

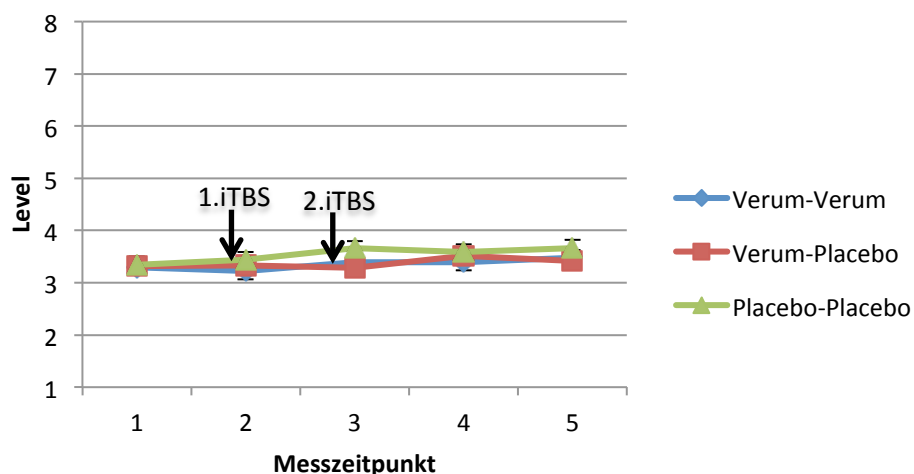


Abbildung 16: M und SE der NBack-Level der drei Versuchsgruppen über die Zeit

2.2. Treffer, falsche Reaktionen, verpasste Items und Antwortgenauigkeit

Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigten für die NBack-Leistungsparameter „Anzahl richtiger Antworten“ und „Anzahl falscher Reaktionen“ signifikante Abweichungen (> 30 %) von der Normalverteilung in 1- und 2Back. Für den Leistungsparameter

„Genauigkeit der Antworten“ zeigten sich die Werte im 1Back als nicht normalverteilt. Wie angekündigt wurden in diesen Fällen daher nicht-parametrische Testverfahren eingesetzt.

Für die *Anzahl richtiger Antworten* konnte ausschließlich im 2Back eine signifikante Veränderung über die ZEIT ($p = .044$) beobachtet werden. Dies galt ausschließlich für Probanden, die zunächst eine Verum- und 15 min später eine Placebo-Stimulation erhalten hatten (Verum-Placebo).

Zum 2.Messzeitpunkt (siehe Abbildung 17), also direkt nach der ersten Stimulation (1.iTBS), wiesen diese Probanden bessere Testleistungen auf als zum 3.Messzeitpunkt ($p = .011$) und 5.Messzeitpunkt ($p = .044$). Tendenziell zeigten die Probanden zum 4.Messzeitpunkt bessere Leistungen als im Vergleich zum 3.Messzeitpunkt ($p = .057$).

In keiner der beiden anderen Gruppen kam es zu Veränderungen über die Zeit. Die Gruppen unterschieden sich nicht zu den einzelnen Messzeitpunkten.

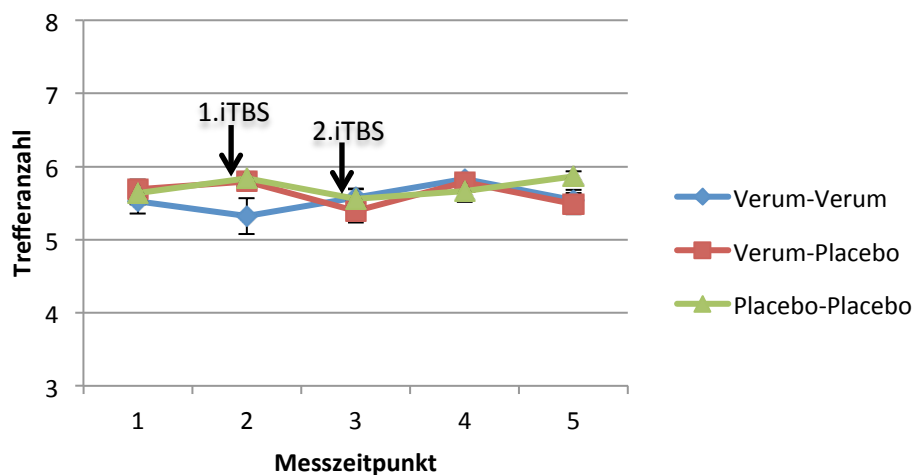


Abbildung 17: M und SE der Trefferanzahl zu den fünf Messzeitpunkten im 2Back der drei Versuchsgruppen

Für die *Anzahl falscher Reaktionen (Fehler)* konnten keine signifikanten Ergebnisse im 1- bis 3Back nachgewiesen werden. Im 4Back konnte hingegen eine Tendenz einer Interaktion der Faktoren GRUPPE und ZEIT für diesen Leistungsparameter (siehe Abbildung 18) beobachtet werden ($F_{(8,64)} = 1.890, p = .077$).

Post-Hoc-Berechnungen ergaben, dass Probanden nach einer gerade erfolgten Verum-Stimulation (2.Messzeitpunkt) mehr Fehler machten als Probanden, welche gerade eine Placebo-Stimulation erhalten hatten (Verum-Verum vs. Placebo-Placebo: $T_{(11)} = 2.148, p = .055$; Verum-Placebo vs. Placebo-Placebo: $T_{(13)} = 2.526, p = .025$). Nachfolgend konnten

keine weiteren Leistungsunterschiede zwischen den GRUPPEN oder einzelnen Messzeitpunkten nachgewiesen werden.

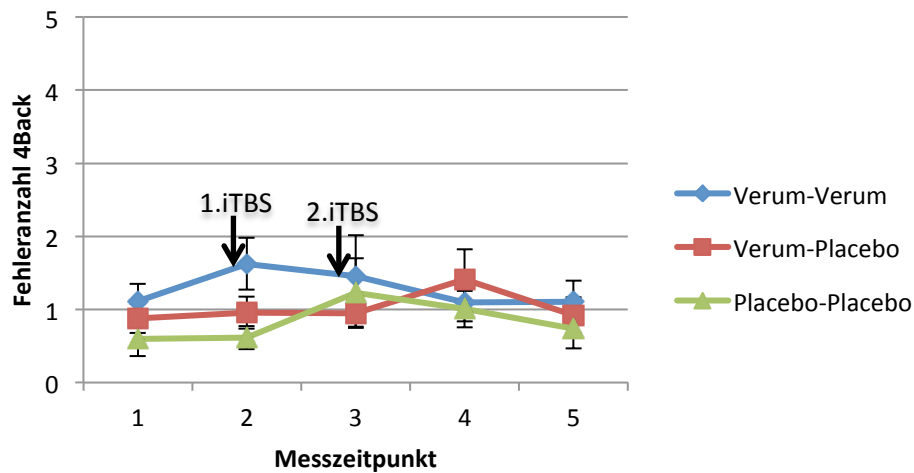


Abbildung 18: M und SE der Fehleranzahl zu den fünf Messzeitpunkten im 4Back der drei Versuchsgruppen

In den Berechnungen über die *Genauigkeit der Antworten* und die *Anzahl verpasster Items* konnten keinerlei Tendenzen oder signifikanten Ergebnisse im 1- bis 4Back nachgewiesen werden.

2.3. Reaktionszeiten korrekter Antworten

Die Varianzanalysen über die Reaktionszeiten in den unterschiedlichen NBacks (1Back bis 4Back) ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

3. EINFLUSS AUF DIE AFFEKTLAGE

Um zu prüfen, ob die Stimulationen Einfluss auf die Affektlage genommen hatten – wie es in rTMS-Studien bereits beobachtet worden war (siehe dazu Kapitel: Auswirkungen auf Emotionen) – wurden die positiven und negativen Affektwerte aus dem Selbstbeurteilungsbogen PANAS und die Ergebnisse aus dem halb-standardisierten Interview analysiert. Maximal ist ein Wert von 50 pro Skala möglich.

3.1. Positive Affekte

Die Varianzanalyse über die positiven Affekte der PANAS ergab einen signifikanten Zeiteffekt ($F_{(4, 60)} = 5.708, p = .001$) und eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren GRUPPE und ZEIT ($F_{(8, 120)} = 2.867, p = .006$). Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Post-Hoc-Tests wiesen eine signifikante Abnahme positiver Affekte ausgehend von der ersten Messung zu allen vier nachfolgenden Messungen nach. Alle übrigen Messzeitpunkte wiesen keine Veränderungen mehr auf.

Daraufhin wurde die zwei-faktorielle ANOVA mit Messwiederholung ohne den ersten Messzeitpunkt wiederholt. Der Messwiederholungsfaktor ZEIT wurde daher auf vier Messzeitpunkte beschränkt. Im Ergebnis konnte weder eine Signifikanz noch eine Tendenz in der Zeit beobachtet werden. Der signifikante Zeiteffekt muss daher auf den 1.Messzeitpunkt zurückgeführt werden.

Da die erste Varianzanalyse jedoch eine signifikante Interaktion der Faktoren angezeigt hatte, wurden Post-Hoc-Analysen berechnet. Hier zeigte sich zum 3.Messzeitpunkt (20 min nach Beginn der ersten Stimulation) ein tendenzieller Unterschied ($T_{(16)} = -2.065, p = .056$) zwischen Probanden, welche zweimal Placebo und Probanden, welche eine Verum- gefolgt von einer Placebo-Stimulation erhalten hatten.

Wie in Abbildung 19 sichtbar, zeigten Probanden der Placebo-Placebo-Gruppe stärkere positive Affekte zum 3.Messzeitpunkt. Die Interaktion lässt sich jedoch nicht eindeutig klären und verschwindet möglicherweise bei höherer Versuchspersonenanzahl.

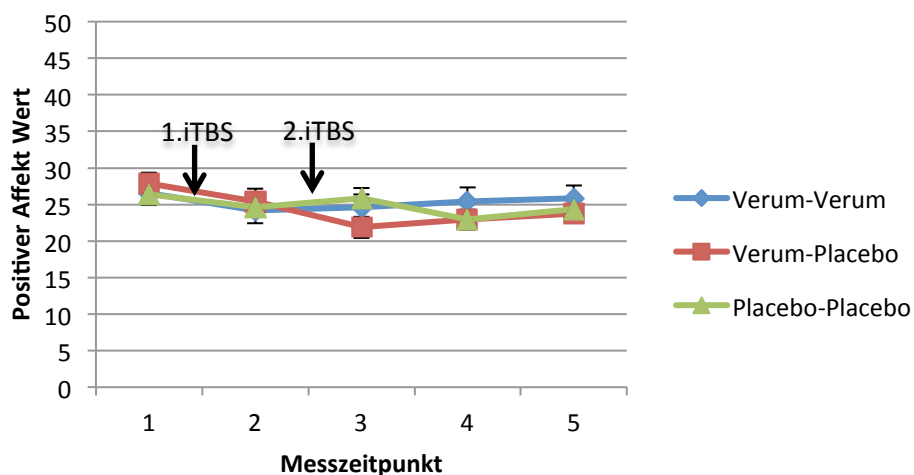


Abbildung 19: M und SE der Gesamtscores über positive Affekte (PANAS) zu den fünf Messzeitpunkten der drei Versuchsgruppen

Die Beurteilungen aus dem halb-standardisierten Interview lassen erkennen, dass keine Stimmungsveränderungen bewusst wahrgenommen worden sind und sich diese Beurteilung auch nicht zwischen den Gruppen unterscheidet ($Q = .500, p = .779$).

3.2. Negative Affekte

In der Berechnung über die negativen Affektskala der PANAS zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse bezüglich eines Gruppenunterschiedes oder einer Interaktion der beiden Faktoren (GRUPPE x ZEIT; siehe Abbildung 20). Eine Signifikanz für einen Zeiteffekt konnte jedoch nachgewiesen werden ($F_{(4, 60)} = 3.066, p = .023$). Post-Hoc-Berechnungen ergaben jedoch keine weiteren signifikanten Ergebnisse. Die berechneten Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten weisen geringe Abnahmen der Werte auf.

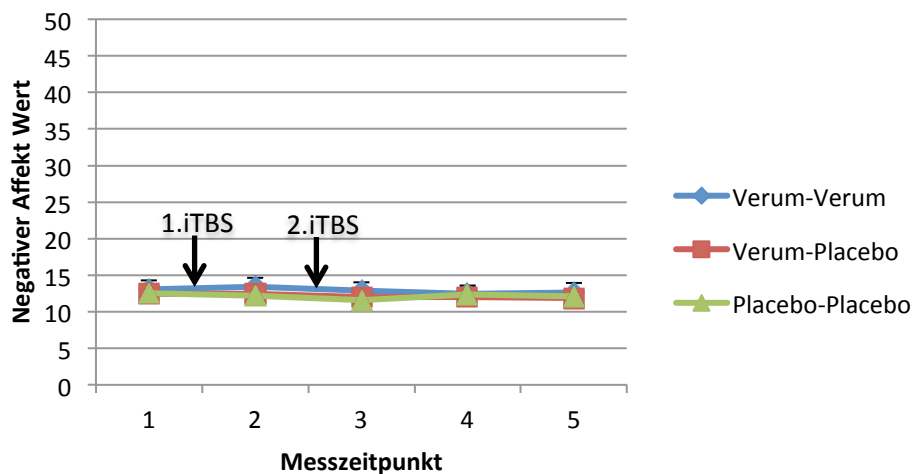


Abbildung 20: M und SE der Gesamtscores über negative Affekte (PANAS) zu den fünf Messzeitpunkten der drei Versuchsgruppen

4. Verträglichkeit der iTBS

Um die Verträglichkeit der Stimulationen (Verum und Placebo) zu prüfen, wurden die Ergebnisse aus zwei Testinstrumenten herangezogen: Selbstbeurteilungsbogen und halbstandardisiertes Interview.

4.1. Verträglichkeit direkt nach der Stimulation

Die Selbstbeurteilungen über die Verträglichkeit der Stimulationen wurden zweimal pro Stimulationssitzung auf sieben-stufigen Likertskalen (1: am stärksten ausgeprägt; 7: am wenigsten stark ausgeprägt) abgegeben. Jeweils zum 2. und 3. Messzeitpunkt, nach NBack-Testung, Selbstauskunftsbogen und PANAS (siehe Abbildung 14 und Anhang 7: Selbstbeurteilung über Stimulation).

Die Berechnungen ergaben keine signifikanten Beurteilungsunterschiede zwischen Verum und Placebo-Stimulation. Tendenziell wurde die Verum-Stimulation jedoch als schmerzhafter empfunden ($p = .05; M = 2.765, SD = 1.494$). Verum- und Placebo-Stimulation waren beide als kaum warm oder laut wahrgenommen worden (Verum: $M_{warm} = 2.137, SD_{warm} = 1.081$;

$M_{laut} = 2.569, SD_{laut} = 1.571$; Placebo: $M_{warm} = 2.177, SD_{warm} = 1.1$; $M_{laut} = 2.784, SD_{laut} = 1.481$; siehe Abbildung 21). Beide Stimulationen wurden eher als angenehm und nicht schmerzhaft empfunden.

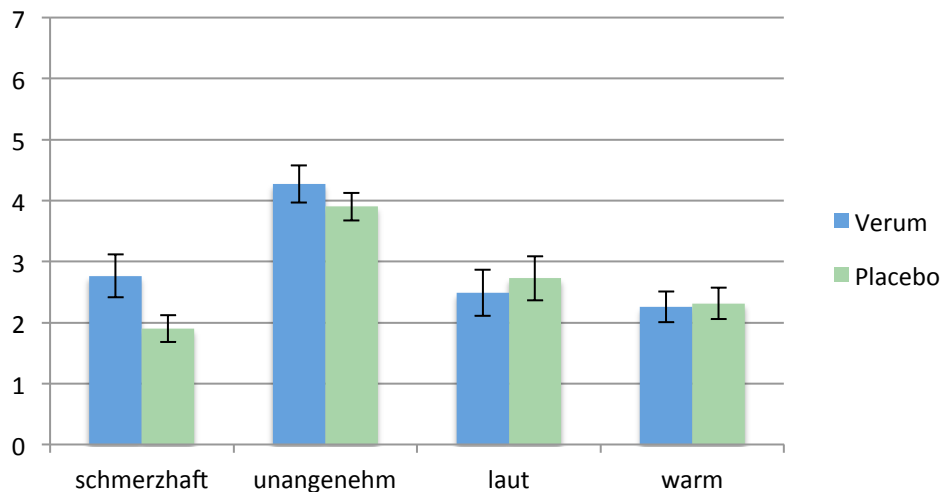


Abbildung 21: M und SE über Verträglichkeit der Verum- und Placebo-Stimulation (max. Wert "7" bedeutet "starke Ausprägung")

4.2. Verträglichkeit eine Stunde nach Stimulationsbeginn

Ein halb-standardisiertes Interview wurde jeweils am Ende eines Versuchstages durchgeführt.

Dabei wurden zunächst Häufigkeiten und Ausprägungen folgender Nebenwirkungen erfasst:

1. Kopfschmerzen
2. Gesichtsschmerzen
3. Kieferschmerzen
4. Muskelzucken
5. Benommenheit
6. Andere
7. Keine

Abbildung 22 zeigt, dass als häufigste Nebenwirkung „Muskelzucken“ (21mal) angegeben wurde und diese sich größtenteils auf Placebo-Stimulationen bezog. Im Gegensatz dazu war „Kopfschmerz“ die häufigste Nebenwirkung (achtmal) bei Verum-Stimulation. Alle berichteten Nebenwirkungen waren zum Zeitpunkt des halb-standardisierten Interviews nicht mehr vorhanden. Abbildung 22 enthält Angaben über gemachte Nebenwirkungen in Prozent. Jeweils 53% der Probanden von Verum-Verum- und Placebo-Placebo-Gruppe gaben

an keine Nebenwirkungen gehabt zu haben, dagegen nur 24% aus der Verum-Placebo-Gruppe.

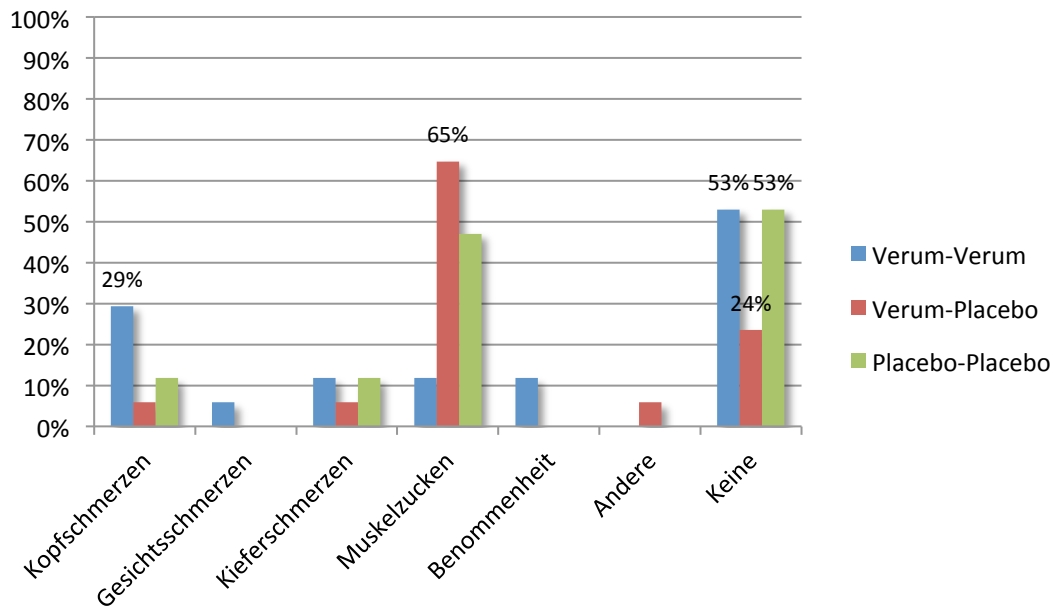


Abbildung 22: Anteil angegebener Nebenwirkungen jeweils am Ende einer Stimulationssitzung

Im Interview folgte eine Frage darüber, ob beide Stimulationen im Nachhinein als gleich angenehm/unangenehm empfunden worden waren. Hier zeigte sich, dass tendenziell häufiger Nebenwirkungen berichtet wurden, wenn eine Verum- und eine Placebo-Stimulation an einem Tag durchgeführt worden waren (Verum-Placebo: $Q = 5.000, p = .082$).

Als letztes wurden im Interview Fragen über Nebenwirkungen auf Stimmung und Kognitionen gestellt. Die Berechnung mit Cochrans Q wiesen keine Unterschiede in den Beurteilungen nach.

5. Über Motivation etc

Zur Beurteilung von Anstrengung, Interesse, Motivation, Aufmerksamkeit und persönlicher Leistungseinschätzungen konnten die Daten von 16 Probanden ausgewertet werden. Ein Proband hatte zwei Beurteilungen ausgelassen. Für das Item Aufmerksamkeit hatte ein weiterer Proband eine Beurteilung übersehen, weshalb für dieses Item die Daten von 15 Probanden ausgewertet wurden.

Alle Probanden schätzten ihre eigenen Testleistungen im Durchschnitt gut bzw. sehr gut ein ($M = 4.344, SD = 1.265$; keine signifikanten Ergebnisse in der ANOVA).

Das Ausmaß an Motivation und Interesse zeigte keine auffallende Veränderung über die Zeit oder einen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Werte zeigen eine deutlich konstante Ausprägung über die Zeit mit einem Durchschnittswert von jeweils $M = 4$ auf den siebenstufigen Likertskalen (Motivation: $M = 4.885$, $SD = 1.306$; Interesse: $M = 4.419$, $SD = 1.571$).

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Interesse an der Aufgabe und die Motivation ausreichend vorhanden war, um die Testleistungen nicht zu beeinflussen.

Sowohl in der Aufmerksamkeit der Probanden als auch in der Einschätzung des Schwierigkeitsgrades der NBack-Aufgaben zeigte sich jeweils ein signifikanter Zeiteffekt ($F_{\text{Aufmerksamkeit (4, 56)}} = 3.158$, $p = .021$; $F_{\text{Anspruch (4, 60)}} = 3.185$, $p = .019$).

Effekte in dieser Richtung sind bei einer Versuchsdauer von ca. 2 h mit insgesamt 50minütiger NBack-Testung zu erwarten (vgl. Kapitel: Fragen über Motivation bis zu persönlicher Leistungseinschätzung). Abbildung 23 kann man jedoch entnehmen, dass auch die Aufmerksamkeit ausreichend vorhanden war und die Schwierigkeit der Aufgaben (Anspruch) nicht zu hoch war. Post-Hoc-Ergebnisse weisen zudem ausschließlich für Probanden der Placebo-Placebo-Gruppe ein signifikantes Ergebnis nach.

Diese Probanden nahmen zum 4. Messzeitpunkt den NBack am schwersten wahr. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Beurteilung zum 4. Messzeitpunkt im Vergleich zu allen anderen Messzeitpunkten (Vergleich zum: 1. Messzeitpunkt $T_{(15)} = -3.503$, $p = .003$; 2. Messzeitpunkt $T_{(15)} = -2.546$, $p = .022$; 3. Messzeitpunkt $T_{(15)} = -3.503$, $p = .003$; 5. Messzeitpunkt $T_{(15)} = 2.076$, $p = .055$).

Probanden der Placebo-Placebo-Gruppe waren im Vergleich zum 1. und 2. Messzeitpunkt zudem deutlich unaufmerksamer als zu den nachfolgenden Messzeitpunkten (Vergleich 1. Messzeitpunkt zu: 3. Messzeitpunkt $T_{(14)} = 2.978$, $p = .010$; 4. Messzeitpunkt $T_{(14)} = 3.873$, $p = .002$; Vergleich 2. Messzeitpunkt zu: 3. Messzeitpunkt $T_{(14)} = 2.703$, $p = .017$; 4. Messzeitpunkt $T_{(14)} = 1.798$, $p = .094$).

Auf Grund der signifikanten Zeiteffekte wurden Korrelationen nach Pearson zu NBack-Parametern (NBack-Level, Reaktionszeit, Treffer, Fehler, „Genauigkeit der Antworten“) berechnet. Es konnten jedoch keine systematischen Zusammenhänge nachgewiesen werden, welche ein Testergebnis beeinflusst hätten.

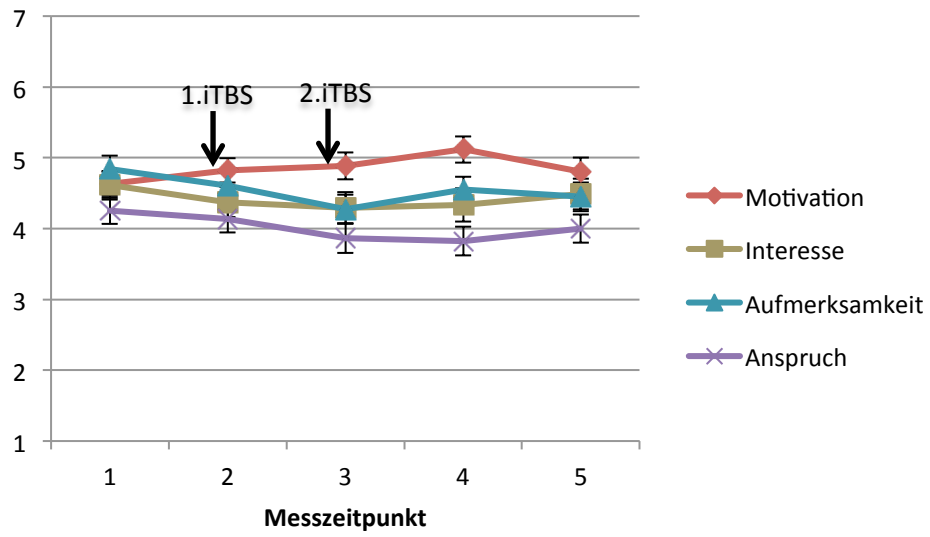


Abbildung 23: M und SE über die Selbstauskunft bzgl. Motivation etc. der Probanden (max. Wert "7" bedeutet "starke Ausprägung"). Enthalten sind Daten aller 17 Versuchspersonen

Diskussion

In dieser Arbeit wurden zwei aus der bisherigen Forschung zur TBS abgeleiteten Hypothesen untersucht:

I. Mit einem rTMS Protokoll – der iTBS über dem linken DLPFC – kann auf Leistungen des Arbeitsgedächtnisses Einfluss genommen werden.

II. Langzeiteffekte lassen sich durch zeitnahe Wiederholung der Stimulation erzeugen.

Die aufgestellten Hypothesen erforderten u.a. den Einsatz eines angemessenen Arbeitsgedächtnistests. Die dazu erforderliche Voruntersuchung zeigte die Überlegenheit des NBack Testverfahrens im Programm *BrainTwister* der Universität Bern, gegenüber eines anderen Testprogrammes.

Als Hauptergebnis der Untersuchungen zeigten die Ergebnisse von insgesamt 17 gesunden Probanden, dass eine iTBS über dem linken DLPFC keinen Einfluss auf die Leistungen in dem visuellen Arbeitsgedächtnistest NBack von *BrainTwister* hat.

Daraus ergibt sich, dass auch Langzeiteffekte nicht beobachtet werden konnten.

Im Folgenden wird die Zuverlässigkeit der Methoden und Ergebnisse genauer diskutiert.

1. Methodendiskussion

Bei einer Methodendiskussion wird das gesamte Studiendesign – über die Auswahl von Testverfahren bis zum gesamten Zeitablauf der Studie – kritisch und in Anbetracht der Ergebnisse überdacht. Im Folgenden werden nacheinander Punkte diskutiert, die einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnten.

1.1. Probandenauswahl

Zum einen wären es die Probanden, welche an der Studie teilgenommen haben. Bei der Probandenauswahl kann unterschiedlich vorgegangen werden. Ziel ist es letztendlich eine Gruppe von Probanden zu finden, deren Studienergebnisse sich auf eine Grundgesamtheit übertragen lassen. Daher ist es zunächst wichtig zu überlegen, welche Grundgesamtheit untersucht werden soll. Wer soll getestet oder behandelt werden? Gesunde Probanden oder eine bestimmte Patientengruppe? Kinder oder Erwachsene? Realschüler, Gymnasiasten oder Studenten?

1.1.1. *Geschlechtsspezifische Merkmale*

An dieser Studie nahmen sowohl weibliche als auch männliche Probanden teil. Obwohl fast doppelt so viele Frauen wie Männer in die Studie eingeschlossen wurden (elf vs. sechs) zeigte der Chi²-Test eine Gleichverteilung der Geschlechter an. Die Beschränkung auf ein Geschlecht schränkt die Aussage der Ergebnisse entsprechend ein. Dennoch können Verzerrungen der Ergebnisse auf Grund der unterschiedlichen Geschlechter entstanden sein. Rollnik et al. (2000) konnten in ihrer rTMS Studie mit zwölf schizophrenen Patienten keine signifikanten Unterschiede in einem Zahlenverbindungstest nach rTMS über dem DLPFC oder Placebo-Stimulationen beobachten. Dieselben Daten werteten Huber, Schneider und Rollnik (2003) getrennt nach Geschlechtern erneut aus und konnten für die weiblichen teilnehmenden Schizophrenie-Patienten eine deutliche Verbesserung der kognitiven Leistung beobachten – nicht aber für die männlichen Probanden. Die Rekrutierung weiblicher und männlicher Probanden in einer Versuchsgruppe kann daher kritisch betrachtet werden.

Frauen und Männer zeigen in kognitiven Testverfahren teilweise unterschiedliche Leistungen. Als Ursache dafür werden u.a. strukturelle und hormonelle Unterschiede im zentralen Nervensystems (Gehirn) gesehen (Lautenbacher, Güntürkün & Hausmann, 2007).

In der vorliegenden Studie wurde ein Arbeitsgedächtnistest mit Objekten im Raum eingesetzt: Es musste beurteilt werden, ob ein blaues Viereck n-Stellen zuvor an derselben Stelle präsentiert worden war oder nicht. Bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zum Ortsgedächtnis von Objekten konnte Folgendes beobachtet werden: Je nach Testverfahren über Ortsgedächtnis von Objekten zeigt sich einmal die Überlegenheit von Frauen, einmal die Überlegenheit von Männern (Hausmann, 2007). Leider gibt es bezüglich dem NBack-Test im Programm *BrainTwister* keine Daten, die einen Vorteil von Männern oder Frauen in diesem Test belegen. Weitere Studien in dieser Richtung wären daher sinnvoll.

Neben den strukturellen Unterschieden im Gehirn werden jedoch auch hormonelle Unterschiede für die ungleichen Testleistungen von Frauen und Männern verantwortlich gemacht. Frauen weisen starke hormonelle Schwankungen während ihres Menstruationszyklus auf. Die Produktion von Östrogenen (weibliches Sexualhormon) ist abhängig von der Phase im Monatszyklus. In Phasen mit hohem Östradiolspiegel zeigen Frauen eine Leistungssteigerung in Aufgaben, bei denen sie schon zuvor besser als Männer

abgeschnitten haben (Hausmann, 2007). Auch in Aufgaben, in denen Frauen üblicherweise schlechter als Männer abschneiden, zeigen sie in diesen Phasen im Durchschnitt bessere Testleistungen als Männer.

Doch auch bei Männern kommt es zu hormonellen Veränderungen. Im Zusammenhang mit kognitiver Leistungsfähigkeit konnten Moffat und Hampson (1996) beobachten, dass bessere räumliche Leistungen bei mittlerer Testosteronkonzentration erbracht werden.

In den wenigsten Studien wird der Hormonhaushalt – oder bei Frauen zumindest der Menstruationszyklus – mit berücksichtigt. Da in verschiedenen Studien ein Zusammenhang von Hormonkonzentration und kognitiver Leistung nachgewiesen werden konnte, ist es fraglich, ob es hier tatsächlich Geschlechtsunterschiede gibt.

Da in vorliegender Studie Frauen in die Studie aufgenommen wurden – ohne Berücksichtigung des Monatszyklus – kann davon ausgegangen werden, dass die kognitiven Leistungen unkontrolliert beeinflusst wurden. Eine Stichprobe mit nur männlichen Probanden wäre bei einer erneuten Studie mit dem verwendeten Studiendesign eine eventuelle Lösung – zumindest um den Störfaktor Geschlecht zu umgehen. Dem widerspricht jedoch die Studie von Huber et al. (2003). Nach hochfrequenter rTMS über dem DLPFC konnten sie bei Frauen eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nachweisen, bei Männern dagegen nicht. Der Hormonspiegel wurde nicht geprüft – bei einer ausschließlich männlichen Stichprobe wäre dieser rTMS Effekt übersehen worden.

1.1.2. Über die Wahl gesunder Probanden

Ob kognitive Leistungen gesunder Probanden durch rTMS beeinflusst werden können, ist in Tabelle 1 übersichtsweise dargestellt. Es gibt jedoch zahlreiche weitere rTMS Studien mit Patienten, die rTMS als vielversprechende Methode zur Bewältigung kognitiver Einbußen erkennen lässt – insbesondere im Rahmen von Depressionen (Schulze-Rauschenbach et al., 2005; Triggs et al., 1999; Ullrich, Kranaster, Sigges, Andrich & Sartorius, 2012; Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, et al., 2009). Eine rTMS-Studie mit 18 Depressionspatienten führte beispielsweise BERPohl et al. (2006) durch. Zehn der Probanden befanden sich aktuell in einer depressiven Episode, acht Probanden galten als remittiert – diese Probanden hatten bereits eine Depression, aber in den letzten Monaten waren keine depressiven Symptome mehr erkennbar. Nach einmaliger rTMS von 1 Hz über dem rechten DLPFC zeigte sich in der

Gruppe der Patienten mit aktueller depressiver Symptomatik eine kognitive Leistungsverbesserung. Ihre Fehlerraten in einer Go/-noGo-Task (Test über Verhaltenskontrolle) nahmen signifikant ab. In der Gruppe der remittierten Probanden nahm die Fehlerrate signifikant zu, nachdem sie mit ebenfalls 1 Hz über dem linken DLPFC 10 min lang stimuliert worden waren. Daraus lässt sich ableiten, dass rTMS über dem DLPFC bei Patienten und gesunden Probanden nicht zu den gleichen Effekten führen. Tatsächlich könnte der Grund, warum keine Effekte der rTMS auf Kognitionen in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnten, darin liegen, dass die Probanden keine kognitive Leistungsbeeinträchtigung hatten bzw. gesund waren. Möglicherweise führte die rTMS in vergangenen Studien bei Patienten mit Depressionen – deren häufiges Symptom kognitive Leistungseinbußen darstellen – zu kognitiven Verbesserungen, weil die rTMS die betreffenden Areale aktivieren bzw. blockieren konnte. Bei gesunden Probanden hingegen wäre lediglich eine Hemmung der Leistungen möglich, nicht aber eine weitere Leistungssteigerung, da in den betreffenden Arealen ausreichend Aktionspotentiale ausgelöst werden.

2013 führte Barr et al. (2013) eine Placebo kontrollierte rTMS Studie mit 27 Schizophrenie Patienten durch (*Verum-n* = 13, *Placebo-n* = 12). Über vier Wochen bekamen die Teilnehmer Impulse über dem linken DLPFC, gefolgt von Stimulationen über dem rechten DLPFC (oder umgekehrt), in 20 Sitzungen verabreicht (750 Stimuli pro Hemisphäre; 20 Hz; 25 trains à 1.5 sek; Intertrainintervall 30 sek). NBack-Testungen (1- und 3Back) wurden vor und nach der rTMS durchgeführt. Die Patienten zeigten nach rTMS im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Leistungsverbesserung im 3Back: Nach der rTMS waren ihre Leistungen vergleichbar mit denen einer gesunden Vergleichsgruppe. Barr hatte die Studie einige Jahre zuvor mit den gleichen rTMS-Parametern mit einer gesunden Stichprobe (siehe dazu Tabelle 1) durchgeführt. Im Gegensatz zur Studie aus 2013 konnte Barr et al. (2009) keine Effekte der rTMS auf die Leistungen im NBack nachweisen. Dieses Studienergebnis könnte, wie das Ergebnis von Berman et al. (2006), eine Erklärung dafür sein, warum in vorliegender Studie keine Veränderungen der kognitiven Leistung nach rTMS beobachtet werden konnten.

Möglich wäre auch, dass die Aufgabenanforderung für die gesunden Probanden vorliegender Studie zu gering war. In diesem Fall würden die beteiligten Hirnareale erst dann von der Stimulation beeinflusst, wenn die natürliche Aktivierung bzw. Hemmung selbst nicht mehr

ausreicht. Chung, Rogasch, Hoy, Sullivan, Cash und Fitzgerald (2018) konnten feststellen, dass es nach einer iTBS mit 75 % der rMT über dem linken PFC (Elektrodenposition F1) ausschließlich während des 3Back bei Verkürzung der Reaktionszeiten eine Erhöhung der Alpha-Power gab. Für den 2Back konnten sie dies nicht nachweisen. Auf die Testleistung der insgesamt 16 Probanden hatte die iTBS jedoch keinen Einfluss. Die neurophysiologischen Veränderungen (Alpha-Power steigt bei Leistungsverbesserung im 3Back) könnten dennoch ein Indiz für einen realen Einfluss der iTBS auf die Vorgänge im Gehirn gesunder Probanden während einer Arbeitsgedächtnisleistung sein.

Ebenfalls erst bei höherer Testanforderung einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe konnten Morgan, Jackson, van Koningsbruggen, Shapiro und Linden (2013) signifikante Effekte nach einer cTBS bei gesunden Probanden nachweisen. Insgesamt 17 Probanden erhielten eine Placebo-Stimulation gefolgt von zwei cTBS. Die Stimulationen lagen jeweils eine Woche auseinander. Stimuliert wurde neuronavigiert über dem rechten parietal Cortex (PC) oder dem linken inferioren frontal Gyrus (IFG) mit durchschnittlich 80% der aMT. Die 11minütigen Testungen erfolgten pro Stimulationstag direkt vor und nach der cTBS. Dabei mussten die Probanden in der Arbeitsgedächtnisaufgabe entweder die Lage, die Farbe oder Lage und Farbe (duale Testanforderung) von Halbkreisen beurteilen. Die cTBS – sowohl über dem PC als auch über dem IFG – führte im Vergleich zur Placebo-Bedingung zu signifikanter Verschlechterung in der Testleistung, wenn Lage und Farbe zusammen beurteilt worden waren. Ausschließlich bei einer dualen Aufgabe (höheren Testanforderung) hatte die cTBS Einfluss auf die Leistung gesunder Probanden.

Für die vorliegende Studie könnte dies bedeuten, dass ein Einfluss der iTBS auf das Verhalten der gesunden Probanden erst bei höheren NBacks deutlich geworden wäre. Die zu geringe Datenmenge verhinderte das Auswerten der höheren NBack-Level 5 bis 8. Die ausschließlich im 4Back beobachtete Tendenz unterstützt jedoch diese Annahme (siehe Kapitel: iTBS und kognitive Leistungen (NBACK)).

Die Auswahl der Probanden (gesund) in Zusammenhang mit den gewählten Leistungsanforderungen könnte damit eine Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse sein.

1.1.3. Über Motivation und andere Einflussfaktoren

Für diese Studie sollten Probanden im Alter von 20 - 45 Jahren eingeschlossen werden. Das Alter der rekrutierten Probanden lag bei 20 - 34 Jahren und war normal verteilt. Alle Probanden hatten den höchsten Schulabschluss und zeigten neurophysiologische Leistungen im Normbereich. Keiner der Probanden litt (jemals) unter einer psychiatrischen oder schweren körperlichen Erkrankung. Das Alter der Probanden als auch der Bildungsgrad ergab damit eine homogene Versuchsgruppe. Der im Screening verwendete RWT stellte zudem sicher, dass alle Probanden zum Zeitpunkt der Studie ein bestimmtes kognitives Leistungsniveau besaßen. Eine Verzerrung der Daten durch unterschiedliche kognitive Leistungsniveaus der Probanden konnte daher ausgeschlossen werden.

Großen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit eines Probanden hat – wie bereits erwähnt – die Tageszeit (Allen, Grabbe, McCarthy, Bush & Wallace, 2008). Alle Probanden starteten die Versuchstage vormittags um die gleiche Uhrzeit (10:00; +/- 1h). Damit war ausgeschlossen, dass der Testzeitpunkt einen verzerrenden Einfluss auf die Verhaltensdaten hatte.

Weitere störende Einflüsse auf das Ergebnis von Arbeitsgedächtnistests haben jedoch auch Parameter wie Motivation oder Aufmerksamkeit der Probanden. Bei kognitiven Testungen von längerer Dauer sollten diese daher mitkontrolliert werden (Heckhausen & Heckhausen, 2010; Lewalter & Schreyer, 2000). Insgesamt 50 min hatten die Probanden pro Tag den NBack bearbeitet. Die Daten zeigen, dass das Interesse an der Aufgabe und die Motivation der Probanden stets ausreichend vorhanden waren, um die Testleistungen nicht zu beeinflussen. Die Müdigkeit und die empfundene Testanforderung hingegen stiegen zum Ende einer Stimulationssitzung an. In Abbildung 23 wird deutlich, dass der Schweregrad der Aufgaben mit einem Mittelwert von $M = 4.644$ ($SD = 1.417$, $n = 17$) nicht zu hoch war. Gestützt wird diese Annahme durch die Ergebnisse über die persönliche Leistungseinschätzung, denn die Probanden schätzten ihre Leistungen als gut bis sehr gut ein ($M = 4.344$, $SD = 1.265$, $n = 17$). Die Aufmerksamkeit der Probanden war zudem zu allen Messzeitpunkten noch ausreichend stark vorhanden ($M = 3.877$, $SD = 1.353$, $n = 17$).

1.1.4. Die Stichprobengröße

Einfluss auf kognitive Leistungen zu nehmen ist für viele Menschen – mit oder ohne kognitive Leistungseinbußen – von Interesse. Um hier valide Ergebnisse zu erzielen, müsste

man eine sehr große Stichprobe von mehreren hundert Probanden rekrutieren. Dies war im Rahmen dieser Studie jedoch nicht möglich. Ferner rechtfertigt die aktuelle Studienlage über TBS bei gesunden Probanden (siehe dazu Tabelle 1) keine derart große Investition. Eine ökonomischere Variante ist es eine möglichst homogene Stichprobe zu rekrutieren. Dadurch werden mögliche Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht etc.) reduziert, die ein Ergebnis verfälschen können. Nachteil bei homogenen Stichproben ist jedoch, dass die Aussagen nicht allgemein übertragbar sind – bei einer größeren Studienpopulation relativieren sich derartige Störvariablen durch die hohe Anzahl an Daten.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht eine relativ homogene Stichprobe von 20 Probanden zu rekrutieren. Es wurden feste Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden formuliert, so dass insgesamt die Daten von 17 Probanden ausgewertet werden konnten. Diese Stichprobengröße kann im Vergleich zu anderen rTMS Studien mit gesunden Probanden als ausreichend für erste Einschätzungen gewertet werden. Die in Tabelle 1 angeführten Studien hatten im Durchschnitt eine Probandenanzahl von 19.778 und einen Modus von 17 ($MAX = 69$; $MIN = 6$).

1.2. Testmaterial

Kognitive Leistungsveränderungen nach rTMS konnten mittels des NBack-Tests in vorhergehenden Studien nachgewiesen werden (Barr et al., 2013; Mottaghy et al., 2000). Jedoch gibt es den NBack in den unterschiedlichsten Versionen. Je nach NBack-Test werden weitere bzw. andere Arbeitsgedächtnisanforderungen gestellt. Möglicherweise konnte der visuelle NBack von *BrainTwister* vorhandene Stimulationseffekte aber nicht abbilden: Falls Stimulationseffekte aufgetreten sind, könnte es sein, dass der Test nicht sensibel genug war, um diese Effekte zu erfassen.

Allerdings sollte stets auf die Praxisrelevanz einer Interventionsmethode geachtet werden. Der NBack ist ein Test, der eine praktische Relevanz besitzt, denn häufig kommt es im Alltag dazu, dass man sich ein, zwei Dinge über einen kurzen Zeitraum merken und zum richtigen Zeitpunkt abrufen muss. Sollten die Stimulationseffekte zu gering gewesen sein, als dass der NBack-Test sie sichtbar machen konnte, dürfte die Stimulation im Umkehrschluss keinen praktischen Nutzen für den Probanden haben.

Wie erwähnt, konnten mittels NBack bereits Effekte der rTMS nachgewiesen werden. Mottaghy et al. (2000) konnte in einer rTMS Studie mit 14 gesunden Probanden

Verschlechterungen der 2Back-Testleistungen nach hochfrequenter rTMS über Elektrodenposition F3 und F4 nachweisen – nicht aber nach Stimulationen über Elektrodenposition Fz. In den rTMS-Studien von Gaudeau-Bosma et al. (2013) und Guse et al. (2013) an gesunden Probanden mit dem linken DLPFC als Zielregion und dem NBack-Testverfahren konnten dagegen keine Veränderungen nach hochfrequenter rTMS beobachtet werden.

1.3. Stimulationsprotokolle

1.3.1. *Verum- und Placebo erkennen*

Einleitend wurde bereits auf die Problematik der Placebo-Bedingung eingegangen. Nach Sicht der Literatur wurde eine Placebo-Methode gewählt, die sich bereits als valides Instrument erwiesen hat (Herwig et al., 2010). Dabei wurde die Spule in einem Winkel von 45° seitlich über dem linken Temporalmuskel abgewinkelt angesetzt (siehe Kapitel: Grenzen der TMS) und die Stimulationsintensität auf 60 - 70 % der individuellen rMT reduziert. Lediglich 33,33 % der Verum-Stimulationen wurden als solche tatsächlich erkannt. Die Placebo-Stimulation wurde in 46,93 % der Fälle als solche erkannt, jedoch auch in 53,06 % der Fälle für eine Verum-Stimulation gehalten (siehe Abbildung 15). Die Daten bestätigen, dass die angewandte Placebo-Methode ein valides Instrument darstellt – die Probanden konnten nicht zwischen wirklicher und Placebo-Stimulation unterscheiden.

Leider ermöglicht diese Placebo-Methode bei einer TMS jedoch keine Doppelverblindung (Proband und Studienleiter wissen nicht, welche Stimulation angewendet wird). Eine Doppelverblindung wäre allerdings wichtig, um einen Rosenthal-Effekt (Studienleiter beeinflusst Studienergebnis) zu vermeiden (Bortz & Döring, 2006). Dies ist bei der herkömmlichen 8er-Spule technisch jedoch bisher nicht möglich.

1.3.2. *Nebenwirkungen*

In 71 % bis 82 % der Fälle hatten die Versuchspersonen Nebenwirkungen wahrgenommen. Am häufigsten jedoch, wenn sowohl eine Verum- als auch eine Placebo-Stimulation an einer Stimulationssitzung durchgeführt worden waren (Verum-Placebo). Der Anteil bemerkter Nebenwirkungen von bis zu 82 % erscheint zunächst hoch. Betrachtet man jedoch die Angaben direkt nach den Stimulationen, relativiert sich dieser Wert wieder (siehe Abbildung 21). Die Probanden beurteilten Verum- und Placebo-Stimulation auf den sieben-stufigen Likertskalen durchschnittlich mit Werten zwischen zwei und vier. Das bedeutet, die

Stimulationen wurden als mittelmäßig bis überhaupt nicht unangenehm oder schmerzhaft beurteilt. Verum- und Placebo-Stimulation wurden als ähnlich an- bzw. unangenehm beurteilt. Tendenziell wurde die Verum-Stimulation dennoch als schmerzhafter oder schmerzhaft empfunden. Bei einem Mittelwert von $M = 2.765$ ($SD = 1.494$) auf einer siebenstufigen Skala, kann man jedoch von geringer Schmerzhaftigkeit der iTBS ausgehen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den zusammengefassten Studienergebnissen von Rachid (2017). Er beschreibt die TBS – bei der Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen – als ein nebenwirkungsarmes Stimulationsverfahren.

Dennoch ist festzuhalten, dass sich die Empfindungen bei Verum- und Placebo-Stimulation in den Beurteilungen für das Item „Muskelzucken“ deutlich voneinander unterschieden (vgl. Abbildung 22). Dies lässt darauf schließen, dass die Empfindungen während der Stimulationen unterschiedlich waren. Nach einer Stimulationssitzung mit Verum-Placebo war in 65 % (11/17) der Fälle „Muskelzucken“ als Nebenwirkung angegeben worden. Möglicherweise hatte das „Muskelzucken“ während der Stimulation anschließend Einfluss auf das Testergebnis. Nach Stimulationssitzungen mit zwei Verum- oder Placebo-Stimulationen gaben über 50 % der Probanden keine Nebenwirkungen, wie Muskelzucken o.ä. an. Häufiger wurden Nebenwirkungen nach Stimulationssitzungen mit jeweils einer Verum- und Placebo-Stimulation angegeben. Nur 24 % der Probanden gaben hier keine Nebenwirkungen an. Daher empfiehlt es sich bei einer erneuten Anwendung der Placebo-Methode, diese – wenn möglich – nicht am selben Tag wie die Verum-Stimulation einzusetzen. Dies war im Studiendesign vorliegender Arbeit jedoch nicht möglich.

Abbildung 22 ist zu entnehmen, dass bei zweimaliger Verum-Stimulation in 29% (5/17) der Fälle Kopfschmerz angegeben wurde. Kopfschmerz war die häufigste Nebenwirkung, die bei einer Stimulationssitzung mit Verum-Verum angegeben wurde und trat häufiger als bei den anderen Stimulationssitzungen auf. Die Kopfschmerzen waren jedoch nur leicht und gingen rasch vorüber. Alle der angegebenen Nebenwirkungen waren 60 min nach Ende der ersten Stimulation – zum Zeitpunkt des Interviews – nicht mehr vorhanden. Damit kann die iTBS über dem linken DLPFC als sicher und gut verträglich eingestuft werden.

1.3.3. Stimulationsort

Um mittels iTBS Effekte auf die Arbeitsgedächtnisleistung in einem NBack-Test beobachten zu können, wurde der linke DLPFC als Zielregion der Stimulation gewählt. Die TMS ist ein

nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren, bei dem die TMS-Spule auf den Kopf gelegt wird. Da die Lage des DLPFC von außen jedoch nicht sichtbar ist, gibt es deshalb einige Methoden zur Spulenpositionierung. In einigen Studien, die einen rTMS-Effekt nachweisen konnten, wurde beispielsweise die Elektrodenposition F3 nach dem internationalen 10-20 System verwendet (Cho, Yoon, Lee & Kim, 2012; Guse et al., 2013; Kim, Han, Ahn, Kim & Kim, 2012; Mottaghy et al., 2000; Ullrich et al., 2012). Ausgehend von den Elektrodenpositionen wird so die Spule positioniert. P. B. Fitzgerald, Maller, Hoy, Thomson und Daskalakis (2009) beobachteten jedoch, dass der linke DLPFC eher zwischen Elektrodenposition F3 und AF3 liegt.

Eine weitere Möglichkeit die Lage des DLPFC auszumachen geht, über den motorischen Kortex. Um die motorische Schwelle eines Probanden zu bestimmen, sucht man zunächst sein motorisches Handareal (siehe Kapitel: Die Motorische Schwelle). Ausgehend von diesem Areal misst man 5 cm nach vorne (anterior) und hat so die Lage des DLPFC bestimmt. Zumindest wird in einigen Studien davon ausgegangen, dass sich der DLPFC hier befindet (Avery et al., 1999; Bloch et al., 2010; Boggio et al., 2005; Fabre et al., 2004; George et al., 1995; Holzer & Padberg, 2010; Huang & Rothwell, 2004; Huber et al., 2003; Jenkins, Shajahan, Lappin & Ebmeier, 2002; Little et al., 2000; Mittrach et al., 2010; Mogg et al., 2008; Mosimann et al., 2004; Padberg et al., 1999; Pallanti et al., 2012; Pascual-Leone et al., 1993; Rami et al., 2003; Rosa et al., 2006; Schaller et al., 2013; Shajahan et al., 2002; Wagner, Rihs, Mosimann, Fisch & Schlaepfer, 2006). Rusjan et al. (2010) konnten in einer Studie mit 15 gesunden Probanden allerdings zeigen, dass mit Hilfe des 10-20 Elektrodensystems der Bereich des linken DLPFC durch die rTMS zuverlässiger erreicht wird, als mit Hilfe der 5cm-Regel.

Der Vorteil genannter Methoden zur Spulenpositionierung sind der geringe Kostenaufwand und die leichte Anwendbarkeit (Verfügbarkeit).

Eine weitere Methode die Zielregion genauer bestimmen zu können, ist die MRT-basierte Spulenpositionierung. Bei dieser Methode wird – ausgehend von MRT-Bildern oder MRT-generierten dreidimensionalen Modellen des Gehirns eines Probanden – die TMS-Spule über das zu stimulierende Hirnareal gelegt (navigiert; Schlaak, Pascual-Leone & Siebner, 2007). Die Lage des DLPFC oder anderer Regionen kann auf diese Weise genau bestimmt werden.

Dieser Methode ähnlich ist die Neuronavigation. Bei dieser Methode wird die Oberflächenstruktur des Gehirns abgebildet und der Stimulationsort kann so mit dem darunter liegenden Zielareal (z.B. BA 8/9) zeitgleich auf der Kopfoberfläche markiert werden (Herwig, Schönfeldt-Lecuona, 2007). Der Vorteil dieser Methode ist ihre Genauigkeit. Nach neuronavigierter Spulenposition kann man sicher sein, tatsächlich auch die Zielregion direkt zu stimulieren. In einer neuronavigierten Studie konnten Herwig, Satrapi und Schönfeldt-Lecuona (2003) beispielsweise nachweisen, dass BA 8/9 innerhalb des DLPFC liegt. Bei einer Stimulation, die sich nach dem 10-20 System oder aber nach der 5cm-Regel richtet, ist dies nicht der Fall, da die genaue Lage der Gyri und Sulci (siehe dazu Kapitel: Der präfrontale Kortex) und damit auch der Hirnregionen nicht bei allen Menschen exakt gleich ist – kein Gehirn gleicht dem anderen bis ins letzte Detail. Daher ist es möglich, dass die Stimulation über Elektrodenposition F3 in dieser Studie nicht die direkte Stimulation des linken DLPFC zur Folge hatte.

Bei der TMS können die magnetischen Impulse bisher nicht millimetergenau abgegeben werden. Bei der Stimulation kommt es deshalb zu einer Streuung des Magnetfeldes, die bei der 8er-Spule zwar geringer ist als bei der Doppelrundspule (Rosler et al., 1989; siehe Abbildung 2), aber dennoch nicht im mm-Bereich liegt. Ferner werden bei der rTMS durch die ausgelösten Aktionspotentiale nachgeschaltete Zellen und Bereiche mit beeinflusst (Li et al., 2004; Nahas et al., 2001; Paus et al., 2001; Strafella et al., 2001; siehe Kapitel: Gehirn und Elektrik). Daher ist davon auszugehen, dass der linke DLPFC bei allen Probanden direkt oder zumindest indirekt mitstimuliert wurde. Wenn der Bereich jedoch nur mitstimuliert wurde, könnte es sein, dass die Intensität des induzierten Magnetfeldes im linken DLPFC nicht mehr stark genug war, um Aktionspotentiale auszulösen.

1.3.4. *Stimulationsparameter*

In Tabelle 1 sind rTMS-Studien mit gesunden Probanden aufgelistet, in denen mindestens ein kognitives Testverfahren während (online) oder vor und nach (offline) der Stimulation durchgeführt wurde. Die Studienergebnisse unterscheiden sich u.a. darin, dass entweder Leistungsverlechterungen (Knoch et al., 2005; Mottaghy et al., 2000; Pascual-Leone & Hallett, 1994; Pascual-Leone, Wassermann, Grafman & Hallett, 1996; Rami et al., 2003; Saltuari et al., 1990; Wagner et al., 2006), gar kein Effekt (Boroojerdi et al., 2001; Cho et al., 2012; Jahanshahi et al., 1997; Jenkins et al., 2002; Kim et al., 2012; Vanderhasselt et al.,

2006; Waterston & Pack, 2010) oder aber eine Leistungsverbesserung beobachtet wurde (Barr et al., 2009; Gaudeau-Bosma et al., 2013; Guse et al., 2013; Hamidi et al., 2009; Huang & Rothwell, 2004; Michael et al., 2003; Schaller et al., 2013). Ursache dafür könnten die unterschiedlichen Stimulationsparameter wie Frequenz oder Stimulanzahl sein. In dieser Studie wurde ein iTBS-Protokoll mit Bursts von 3 Impulsen in einer Frequenz von 50 Hz über 2 sek alle 200 ms wiederholt (Burstfrequenz 5 Hz). Darauf folgte ein Intertrainintervall von 8 sek, bevor erneut 10 Bursts (Train) gestartet wurden. Über etwas mehr als 3 min wurden 40 Trains abgegeben und insgesamt 600 bis 1200 Impulse wurden pro Stimulationssitzung über dem linken DLPFC produziert. High-frequency rTMS-Studien, in denen kognitive Leistungsänderungen nach Stimulation des linken DLPFC nachgewiesen werden konnten, verwendeten 120 bis 1600 Stimuli.

Der entscheidende Unterschied im Studienprotokoll dieser Studie zu anderen rTMS-Versuchen liegt wahrscheinlich in den verwendeten Frequenzen. Um kognitive Veränderungen beobachten zu können, empfiehlt Guse et al. (2010) in ihrer Review eine Stimulationsfrequenz von 10, 15 oder 20 Hz. Bei TBS-Protokollen werden hingegen zwei verschiedene Frequenzen verwendet, die außerhalb dieser Empfehlung liegen: 50 Hz (Impulsfrequenz) und 5 Hz (Burstfrequenz).

Dennoch konnten Leistungsänderungen nach TBS-Protokollen bereits beobachtet werden. Erstmals wiesen Huang et al. (2005) Veränderungen nach Stimulation mit dem TBS-Protokoll nach. Nach der iTBS des primären motorischen Kortex beobachteten sie noch bis zu 15 min nach der Stimulation erhöhte Amplituden der MEPs. Mit dem cTBS-Protokoll waren die Amplituden bis zu 1 h nach der Stimulation noch geringer ausgeprägt als vor der Stimulation. Waterston und Pack (2010) verwendeten ebenfalls das von Huang et al. (2005) entwickelte cTBS-Protokoll. Stimuliert wurde der primäre visuelle Kortex (V1) und als Kontrollbedingung der Vertex (Elektrodenposition Cz). Die Stimulationsintensität betrug 43 % der maximalen Leistung des Stimulators und verwendet wurde ein Doppelrundspule (Durchmesser 70 mm). Im Vergleich zur Kontrollbedingung zeigte sich bei den Probanden eine Leistungsverbesserung in einer Aufgabe mit visuellen Stimuli („visual discrimination task“). Die Anwendung des cTBS-Protokolls bewirkt also nachweislich Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit gesunder Probanden. Holzer und Padberg (2010) wandten das iTBS nach Vorbild von Huang et al. (2005) über dem linken DLPFC vier depressiver Patienten

an. Die Stimulation wurde nach 10 min ein zweites Mal wiederholt. Ein Vergleich der Leistungen in einem Arbeitsgedächtnistest („letter-number-sequencing-task“) vor und nach dreiwöchiger Anwendung – mit der iTBS bei einer Intensität von 80 % des individuellen rMT – zeigte keine Veränderungen.

Die angeführte Studie von Holzer und Padberg (2010) ist mit dem Stimulationsprotokoll vorliegender Studie gut zu vergleichen. In beiden Studien wurde das gleiche iTBS-Protokoll verwendet, genauso wurde in beiden Studien die Stimulation nach einer kurzen Zeitspanne wiederholt. Die Ergebnisse von Holzer und Padberg (2010) und aus vorliegender Arbeit lassen Folgendes annehmen:

Eine rTMS nach dem iTBS-Protokoll von Huang et al. (2005) über dem linken DLPFC mit einer Stimulationsintensität von 80 % der motorischen Schwelle in Ruhe hat keinen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung.

Eine weitere Ursache dafür, dass keine kognitiven Leistungsveränderungen beobachtet werden konnten, könnte jedoch auch schlicht in der Anzahl der Stimulationssitzungen liegen. In ihrer Review über rTMS und kognitive Effekte empfehlen Guse et al. (2010) rTMS-Behandlungen über zehn bis fünfzehn Tage, um Leistungsveränderungen zu bewirken. In vorliegender Arbeit wurden die Probanden nur an zwei Tagen behandelt.

2. Ergebnisdiskussion

2.1. iTBS und kognitive Leistungen (NBACK)

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob mit der iTBS Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung im NBack genommen werden kann. Berechnet wurden folgende Leistungsparameter: Erreichtes NBack-Level sowie Trefferanzahl, Fehleranzahl, Anzahl verpasster Items und Antwortgenauigkeit (Trefferanteil abzüglich der Fehler) in den einzelnen NBacks 1 bis 4. Die weiteren NBack-Level wurden nicht einzeln ausgewertet, da die Datenmenge zu gering war, um valide Aussagen treffen zu können. Im Verlauf einer Stimulationssitzung wurde der NBack am Computer fünfmal durchgeführt, woraus sich fünf unterschiedliche Messzeitpunkte ergaben (siehe dazu Abbildung 14).

Für den Leistungsparameter NBack-Level zeigte sich ein Leistungsanstieg über die fünf Messzeitpunkte hinweg. Da sich dieser Anstieg in allen drei Versuchsgruppen zeigte, ist von

einem Übungseffekt auszugehen. Alle Probanden erreichten mit der Zeit ein höheres NBack-Level – die iTBS über dem linken DLPFC hatte darauf keinen Einfluss.

Ein signifikantes Ergebnis trat bei den Berechnungen über die Trefferanzahl im 2Back auf (siehe Abbildung 17). Probanden, die erst eine Verum-Stimulation und 15 min danach eine Placebo-Stimulation erhalten hatten, zeigten direkt nach der Placebo-Stimulation (3.Messzeitpunkt, 20 min nach der Verum-Stimulation) eine veränderte Testleistung: Sie erzielten signifikant weniger Treffer als zum 2.Messzeitpunkt – zur Testung direkt nach der Verum-Stimulation. Auch zum 5.Messzeitpunkt waren die Probanden signifikant schlechter. Während sich die Treffer zwischen 2. und 4.Messzeitpunkt nicht voneinander unterschieden, zeigten die Probanden zum 3. und 4.Messzeitpunkt (1 h nach der Verum-Stimulation) wiederum tendenziell einen Leistungsanstieg. Der Leistungsverlauf der Probanden dieser Gruppe ist also nicht systematisch (siehe Abbildung 17). Mal werden die Probanden der Verum-Placebo-Gruppe schlechter, dann wieder besser. Die signifikanten Ergebnisse, können daher wahrscheinlich nicht auf die iTBS zurückgeführt werden – jedenfalls nicht in dem Sinne, dass die iTBS durch das Auslösen von Aktionspotentialen im linken DLPFC und nachgeschalteten Arealen Einfluss auf die Trefferanzahl im 2Back hatte.

Für die Leistungsparameter „Anzahl verpasster Items“, „Antwortgenauigkeit“ (Trefferanteil abzüglich der Fehler) und in den Reaktionszeiten konnten in den NBacks eins bis vier keine Veränderungen über die Zeit, Gruppenunterschiede oder Interaktionen beobachtet werden.

Die Ergebnisse aus 1- bis 3Back werden durch die Studien mit hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC von Guse et al. (2013) und Gaudeau-Bosma et al. (2013) bestätigt. In der rTMS-Studie von Guse et al. (2013) wurde bei 22 gesunden Probanden die Arbeitsgedächtnisleistung u.a. mit einem verbalen 2Back getestet. Stimuliert wurde mit 110 % des rMT über Elektrodenposition F3 mit einer Stimulationsfrequenz von 10 Hz. Die Probanden erhielten 15 Behandlungen über den Zeitraum von drei Wochen (1000 Stimuli/Sitzung). Die Studie wurde Placebo kontrolliert mit elf Probanden in der Verum- und elf Probanden in der Placebo-Gruppe. Es konnten keine Veränderungen in den NBack-Testleistungen beobachtet werden. In der ebenfalls Placebo kontrollierten rTMS-Studie von Gaudeau-Bosma et al. (2013) mit jeweils zehn gesunden Probanden in Verum- und Placebo-Gruppe, wurde mit 10 Hz über dem linken DLPFC stimuliert (25 Trains à 8 sek; Intertrainintervall 30 sek; 2000 Impulse/Sitzung). Jeder Proband hatte insgesamt zehn

Stimulationssitzungen über einen Zeitraum von fünf Wochen. Die Autoren verglichen die Ergebnisse des NBack vor und nach den Stimulationen. Ausgewertet wurden die Daten eines verbalen 1-, 2- und 3Back. Gaudeau-Bosma et al. (2013) konnten ebenfalls keine Veränderungen in den NBacks eins bis drei beobachten. Es scheint also, als habe hochfrequente rTMS über dem linken DLPFC keinen Einfluss auf die Testleistungen gesunder Probanden in den NBacks eins bis drei.

In vorliegender Studie wurden im Gegensatz zu den Studien von Guse et al. (2013) und Gaudeau-Bosma et al. (2013) die Leistungen aus einem *visuellen NBack* erhoben und Daten aus dem 1- bis 4Back ausgewertet. Im 4Back zeigte sich für die Anzahl gemachter Fehler eine Tendenz für eine Interaktion ($p = .077$) zwischen den drei Gruppen und den fünf Messzeitpunkten (siehe Abbildung 18). Die angezeigte Interaktion konnte auf die Ergebnisse zum 2. Messzeitpunkt zurückgeführt werden: Post-Hoc Berechnungen ergaben, dass Probanden, die als erste Stimulation einer Stimulationssitzung eine Verum-Stimulation hatten, im direkt anschließenden NBack-Test signifikant mehr Fehler im 4Back machten als Probanden, die gerade eine Placebo-Stimulation hatten (Vergleich zum 2. Messzeitpunkt).

Die Ergebnisse der Post-hoc-Berechnungen lassen vermuten, dass die Verum-Stimulation einen kurzzeitigen Einfluss auf die NBack-Leistung im 4Back hatte. In dem Studiendesign gibt es zwei Messzeitpunkte in denen Verhaltensdaten von Probanden mit gerade erfolgter Verum-Stimulation mit Probanden, die gerade eine Placebo-Stimulation hatten, verglichen werden können: Der 2. und der 3. Messzeitpunkt (2. Messzeitpunkt: Verum-Verum vs. Placebo-Placebo; 3. Messzeitpunkt: Verum-Verum vs. Placebo-Placebo/Verum-Placebo). Wenn die iTBS einen Kurzzeit-Effekt auf die Testleistung im 4Back hat, müsste dieser sowohl zum 2. als auch zum 3. Messzeitpunkt beobachtet werden. Es konnten jedoch zu keinem weiteren Messzeitpunkt signifikante Ergebnisse oder starke Tendenzen ($p < .10$) beobachtet werden – auch nicht zum 3. Messzeitpunkt.

Möglich wäre jedoch, dass bei Probanden der Verum-Verum-Gruppe die erste Verum-Stimulation einen Effekt auf die zweite Verum-Stimulation 15 min später hatte und deshalb keine signifikanten Veränderungen im 4Back zum 3. Messzeitpunkt nachgewiesen werden konnten. Dies ist jedoch lediglich eine Vermutung und kann nicht aufgeklärt werden.

Letztendlich ist davon auszugehen, dass die iTBS über dem linken DLPFC in vorliegender Studie keinen Einfluss auf die Leistungen im 4Back hatte. Für zukünftige Studien sollten als Konsequenz der Ergebnisse dennoch auch höhere NBacks (> 3Back) in rTMS-Studien mit gesunden Probanden verwendet werden. Für diese Empfehlung sprechen auch die Studienergebnisse von Barr et al. (2009) und Barr et al. (2013): Zunächst konnte Barr et al. (2009) in seiner rTMS Studie mit 22 gesunden Probanden keine Veränderungen im NBack nachweisen. Drei Jahre später verwendete Barr et al. (2013) dieselben Stimulationsparameter und erneut den NBack-Test (1-, 2-, 3Back) bei 27 schizophrenen Patienten (für detaillierte Beschreibung des Studiendesigns siehe Kapitel: Probandenauswahl). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigten die Patienten der Verum-Gruppe nun eine so deutliche Leistungsverbesserung im 3Back, dass ihre Leistungen schließlich vergleichbar mit einer gesunden Vergleichsgruppe waren. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Studienergebnisse von 2009 und 2013 könnte sein, dass die rTMS erst dann einen abbildbaren Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung der Probanden hat, wenn das Schwierigkeitsniveau des NBack-Test's ausreichend hoch ist. Der Grund, warum Barr et al. (2009) und andere keine Effekte der rTMS auf NBack Leistungen gesunder Probanden beobachten konnten, wäre demnach das zu geringe Schwierigkeitsniveau von 1- bis 3Back für diese Versuchsgruppe.

Unterstützt wird diese Annahme durch die Studienergebnisse u.a. von Chung et al. (2018). In der bereits erwähnten Studie erhielten gesunde Probanden eine iTBS über dem linken PFC. Als Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde der NBack (2- und 3Back mit Buchstaben A-J) gewählt. Die iTBS hatte zwar keinen Einfluss auf die Testleistung der Probanden, dennoch konnten im 3Back zusammen mit der Verbesserung der Reaktionszeiten Veränderungen im Alpha-Power-Band beobachtet werden. Für den 2Back gelang dies nicht. Auch hier zeigt sich bei gesunden Probanden ein möglicher Einfluss von TBS auf die Arbeitsgedächtnisleistung bzw. die damit verbundenen neurophysiologischen Veränderungen erst bei höherer Anforderung an das Arbeitsgedächtnis.

Chung, Rogasch, Hoy und Fitzgerald (2017) führten eine weitere iTBS-Studie mit insgesamt 18 gesunden Probanden durch. Untersucht werden sollte, ob einmalige iTBS (1 x 600 Impulse) oder wiederholte iTBS (2 x iTBS à 600 Impulse mit 15 min Pause zwischen den Stimulationen) im Vergleich zu einer Placebo-Stimulation Auswirkungen auf

neurophysiologische Parameter (ERP) und/oder die Arbeitsgedächtnisleistung (NBack: 2Back, 3Back) hat. Stimuliert wurde mit 75 % der rMT über dem IPFC (Elektrodenposition F1). Pro Tag fanden zwei Behandlungen statt: Verum-Verum; Placebo-Verum; Placebo-Placebo. Vor und nach den Stimulationen wurden neurophysiologische Testungen als auch NBacks durchgeführt. Dabei konnten – ähnlich den Ergebnissen vorliegender Studie – keine signifikanten Effekte der iTBS auf die Arbeitsgedächtnisleistung im 2- und 3Back nachgewiesen werden. Alle Probanden verbesserten ihre Leistungen im Laufe der Zeit, was auf Übungseffekte – ebenso wie in dieser Studie – zurückzuführen ist. Dennoch konnten Chung et al. (2017) folgendes beobachten: Ausschließlich nach einer Verum-Stimulation stieg während des anschließenden 3Back die N200 Amplitude signifikant an. Ein Anstieg der N200 Amplitude gilt allgemein als Hinweis auf stattfindende kognitive Prozesse (Patel & Azzam, 2005). Dabei machte es jedoch keinen Unterschied, ob die iTBS ein- oder zweimal erfolgte. Dieses Ergebnis unterstützt erneut die Annahme, dass die iTBS über dem linken PFC erst dann nachweisbare Effekte auf das Arbeitsgedächtnis bei gesunden Probanden hat, wenn die Anforderungen an diese hoch genug sind.

Wie die hier beschriebenen Studien und weitere zeigen (Boroojerdi et al., 2001; Cho et al., 2012; Jahanshahi et al., 1997; Jenkins et al., 2002; Kim et al., 2012; Vanderhasselt et al., 2006; Waterston & Pack, 2010), ist es schwieriger, bei gesunden Probanden mittels rTMS kognitive Effekte zu erzeugen. Demnach könnte auch die Wahl der Stichprobe mit gesunden Probanden oder Patienten dafür verantwortlich sein, Veränderungen nach Stimulation des DLPFC beobachten zu können. Für zukünftige rTMS-Studien über kognitive Leistungen wäre die Rekrutierung einer Stichprobe mit kognitiven Einbußen daher sinnvoll, oder aber der Einsatz von Testverfahren mit hohem Schwierigkeitsgrad (4- und höhere Nbacks) bei gesunden Stichproben.

2.2. iTBS und Emotion

Die Beobachtung, dass rTMS über frontalen kortikalen Arealen stimmungsaufhellende Effekte besitzt (Bickford et al., 1987), hat zu zahlreichen Studien von rTMS bei depressiven Symptomen geführt (Padberg, Großheinrich & Schläpfer, 2007). Die Stimmungseffekte hochfrequenter rTMS über dem linken DLPFC wurden meist durch vorher-nachher-Testungen mit Depressionsskalen belegt – wie die Hamilton Depression Scale, ein Instrument zur Beurteilung des Schweregrades einer Depression (Avery et al., 2006; Fabre et al., 2004; Holzer & Padberg, 2010; Jorge et al., 2004; Rosa et al., 2006; Triggs et al., 1999). Um Effekte

der rTMS auf die Stimmung auch bei gesunden Probanden nachweisen zu können, werden dagegen Stimmungsskalen verwendet – wie z.B. die PANAS (Baeken, Leyman, De Raedt, Vanderhasselt & D'Haenen, 2008; Jenkins et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1996).

George et al. (1996) führte eine rTMS-Studie an zehn gesunden Probanden durch und kontrollierte deren Stimmung mit einer visuellen Analogskala, einer Stimmungsskala des National Institute of Mental Health und der PANAS. Jeder der Probanden wurde an fünf unterschiedlichen kortikalen Arealen mit jeweils 5 Hz und einer Stimulusintensität von 120 % MT stimuliert (10 Trains à 10 sek, Intertraininterval 2 min; 1 Stimulation/Tag; 500 Stimuli/Zielregion: IPFC, rPFC, midfrontal Kortex, Motorkortex, Occipital, Cerebellum). Ausschließlich die Stimulationen über präfrontalen Arealen (IPFC und rPFC) führten zu Veränderungen in der Bewertung einzelner Items der Skalen. Nach Stimulation des rPFC waren die Probanden glücklicher und weniger traurig. Bei der Stimulation über dem IPFC hingegen genau umgekehrt: weniger glücklich und trauriger. Allerdings zeigten sich die Veränderungen nicht in den Gesamtscores der verwendeten Skalen, sondern lediglich zu Veränderungen in der Bewertung einzelner Items innerhalb der Skalen.

In vorliegender Arbeit zeigten sich ebenfalls signifikante Veränderungen im Gesamtscore der negativen Affektskala der PANAS. Jedoch nahmen bei allen Probanden die negativen Affekte ab. Diese Beobachtung konnte daher nicht nachweislich mit den Stimulationsarten bzw. Stimulationssitzungen in Verbindung gebracht werden. Die Ergebnisse über die positiven Affekte in der PANAS sind dagegen nicht eindeutig. Es wurde ein signifikanter Zeiteffekt beobachtet, sowie eine signifikante Interaktion der Faktoren (GRUPPE x MESSZEITPUNKT). Die Werte zum 1. Messzeitpunkt waren bei allen Probanden deutlich höher als zu allen übrigen Messzeitpunkten (siehe Abbildung 19). Dies ist möglicherweise erklärbar durch eine positive Erwartungshaltung am Beginn jeder Stimulationssitzung. In Einzelvergleichen konnte ein tendenzieller Unterschied ($p = .056$) ausschließlich zum 3. Messzeitpunkt (direkt nach der 2. Stimulation) und nur zwischen den Versuchsgruppen Verum-Verum und Verum-Placebo beobachtet werden. Demnach war zum 3. Messzeitpunkt die Affektlage der Probanden mit zweimaliger Placebo-Stimulation besser als bei Probanden mit einer Verum und einer Placebo-Stimulation. Keine Veränderungen zeigten Probanden mit zweimaliger Verum-Stimulation. Die Interaktion lässt sich nicht eindeutig klären. Möglich ist, dass erneut die Empfindungen von zwei unterschiedlichen Stimulationen an einem Tag (Verum-Placebo) zu

den Ergebnissen geführt haben. Die Auswertung der Daten aus dem halb-standardisierten Interview, welches immer am Ende einer Stimulationssitzung durchgeführt wurde, zeigen, dass die Probanden an keinem Tag Stimmungsveränderungen bewusst wahrgenommen haben. Möglich ist zudem, dass Ergebnisse auf einer zu geringen Versuchspersonenanzahl beruhen. Bei einer höheren Probandenanzahl würden die signifikanten Ergebnisse in der PANAS wahrscheinlich nicht mehr nachzuweisen sein. Unterstützt wird diese Annahme durch rTMS-Studien, die mit Hilfe der PANAS ebenfalls keine Effekte auf die Stimmung gesunder Probanden nachweisen konnten (Baeken et al., 2008; George et al., 1996; Jenkins et al., 2002; Kim et al., 2012).

Ausblick

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob ein bestimmtes rTMS-Protokoll – die iTBS – Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden hat. Es sollte weiter untersucht werden, ob eine zeitversetzte Wiederholung der Stimulation zu länger anhaltenden Effekten führen würde. Zusätzlich wurden die Affektlage der Probanden und mögliche Nebenwirkungen der Stimulationen kontrolliert.

Die Analyse der Daten ergab, dass die Anwendung der iTBS im Vergleich zu einer Placebo-Stimulation keinen Effekt auf die Leistungen in einem visuellen NBack-Test (1- bis 4Back) hat und ebenfalls keinen Effekt auf die Affektlage (PANAS) der Probanden. Die iTBS erwies sich als gut verträgliches Hirnstimulationsverfahren. Die tatsächliche iTBS und die Placebo-Stimulation konnten von den Probanden nicht unterschieden werden. Bei der Verwendung der Placebo-Methode sollte jedoch darauf geachtet werden, sie zeitlich deutlich von der Verum-Stimulation zu trennen. Die unterschiedlichen Empfindungen auf der Haut könnten das Studienergebnis ansonsten beeinflussen.

Obwohl in dieser Arbeit ein Einfluss von rTMS auf kognitive Leistung nicht eindeutig beobachtet werden konnte, bedeutet dies nicht, dass bei einer anderen Stichprobenwahl, oder anderen Stimulationsparametern dies nicht möglich wäre. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, ausschließlich Frauen oder Männer in eine Versuchsgruppe zu nehmen. Da es generell schwierig zu sein scheint, Stimulationseffekte bei gesunden Probanden nachzuweisen, wäre die Wahl einer Stichprobe mit kognitiver Beeinträchtigung zudem geeigneter. Bei rTMS-Studien mit gesunden Probanden sollten hingegen bei NBack-Testungen auch höhere NBack-Level mit einbezogen werden. Zusätzlich wäre eine neuronavigierte Positionierung der Spule von Vorteil, um sicherzugehen, den Bereich des DLPFC gezielt zu stimulieren.

Ein leistungsfähiges Arbeitsgedächtnis ist Voraussetzung für die Bewältigung der Aufgaben des alltäglichen Lebens. Verminderte Leistungen können zu starken Beeinträchtigungen eines eigenständigen Lebens führen. Wie unterschiedliche Studien bereits bewiesen haben, kann mittels rTMS Einfluss auf kognitive Leistungen genommen werden. Die Studienergebnisse sind jedoch nicht einheitlich – umso wichtiger ist es demnach, die TMS-Forschung weiter voranzutreiben und dabei insbesondere die Möglichkeiten der TMS auf die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen.

Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: TMS-Gerät mit Stimulator und Spule von 1985 (Barker, Jolinous & Freeston, 1985)</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 2: Rund- und Doppelrundspule mit den entsprechenden induzierten elektrischen Feldern .</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 3: Theta-Burst-Protokolle intermittent,intermediate und continous von Huang et al. (2005)</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 4: Computertastatur mit rot gekennzeichneten Antwortmöglichkeiten im Presentation-Programm</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 5: Studiendesign der 1.Voruntersuchung zur Prüfung des NBack-Tests im Presentation Programm</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 6: M und Standardfehler (SE) im 0Back von Presentation über die Zeit für 1. und 2.Testung</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 7: M mit SE der RTs im 1Back von Presentation über die Zeit der 1. und 2.Testung</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 8: M und SE über die Anzahl richtiger Antworten (Trefferanzahl) und verpasster Items im 1Back in Presentation über die Zeit der 1. und 2.Testung.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 9: M und SE über die Anzahl richtiger Antworten (Trefferanzahl) und falscher Antworten (Fehleranzahl) im 2Back in Presentation über die Zeit der 1. und 2.Testung</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 10: Ergebnisse der 1.Voruntersuchung zum 2Back in Presentation der 1. und 2.Testung... </i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 11: Computertastatur mit rot markierten Antworttasten für den NBack im BrainTwister Programm</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 12: Schematische Darstellung des NBack-Tests in BrainTwister</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 13: Ergebnisse aus der 2.Voruntersuchung zum NBack in BrainTwister – erreichte NBack-Level der sechs Versuchspersonen (dargestellt in unterschiedlichen Farben) innerhalb von 15 min (bzw. 10 min).....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 14: Studiendesign.....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 15: Richtige und falsche Zuordnungen zu Verum- und Placebo-Stimulation</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 16: M und SE der NBack-Level der drei Versuchsgruppen über die Zeit.....</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 17: M und SE der Trefferanzahl zu den fünf Messzeitpunkten im 2Back der drei Versuchsgruppen.....</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 18: M und SE der Fehleranzahl zu den fünf Messzeitpunkten im 4Back der drei Versuchsgruppen.....</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 19: M und SE der Gesamtscores über positive Affekte (PANAS) zu den fünf Messzeitpunkten der drei Versuchsgruppen</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 20: M und SE der Gesamtscores über negative Affekte (PANAS) zu den fünf Messzeitpunkten der drei Versuchsgruppen</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 21: M und SE über Verträglichkeit der Verum- und Placebo-Stimulation (max. Wert "7" bedeutet "starke Ausprägung"</i>	<i>78</i>
<i>Abbildung 22: Anteil angegebener Nebenwirkungen jeweils am Ende einer Stimulationssitzung</i>	<i>79</i>
<i>Abbildung 23: M und SE über die Selbstauskunft bzgl. Motivation etc. der Probanden (max. Wert "7" bedeutet "starke Ausprägung"). Enthalten sind Daten aller 17 Versuchspersonen.....</i>	<i>81</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersichtstabelle wissenschaftlicher Studien über Effekte von rTMS auf kognitive Leistungen gesunder Probanden.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 2: Ergebnisse aus Wilcoxon-Tests über die Anzahl an Treffern und verpasster Items aus den einzelnen 1Back-Blöcken der 1. Testung.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 3: Ergebnisse über die Angaben in den Selbstbeurteilungsbögen zu Voruntersuchung 1.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 4: Anzahl an Blöcken und Stimuli und die dazugehörige Anzahl gemachter Treffer der sechs Probanden bei unterschiedlicher NBack-Testdauer im BrainTwister Programm.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 5: Anordnung der möglichen Stimulation-Reihenfolge an den einzelnen Versuchstagen (Stimulationssitzungen).....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 6: Übersicht der Korrelationsvariablen aus dem Selbstbeurteilungsbogen und den NBack-Leistungsparametern.....</i>	<i>71</i>

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriore Cingulate Cortex
aMT	aktive motorische Schwelle
ANOVA	Varianzanalyse (engl. Analysis of Variance)
APB	Abductor Pollicis Brevis
AVLT	auditory verbal learning test
BNT	Boston Naming Test
BVRT	Benton Visual Retention Test
COG	Cognitrone
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
cTMS	continous theta burst stimulation
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSS	Digit Symbol Substitution
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMG	Elektromyogramm
FDI	Musculus interosseus dorsalis I (engl. first dorsal interosseu)
FEF	frontales Augenfeld (engl. frontal eye field)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IFG	Inferior Frontal Gyrus
imTBS	intermediate theta burst stimulation
h	Stunde(n)
IPS	inferiore Parietallappen
iTBS	intermittent theta burst stimulation
l	links
laPFC	linker anteriorer präfrontaler Kortex
LG	logisches Gedächtnis
IH	linke Hemisphäre
M	Mittelwert
M-CIDI	Münchener Composite International Diagnostic Interview
MEP	motorisch evoziertes Potential
mFC	midline frontal cortex
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomografie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
n.a.	nicht angegeben
NA	Negative Affekte
PA	Positive Affekte
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PC	Parietal Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PVSAT	Paced Visual Serial Addition Test

r	rechts
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RBMT	Rivermead Behavioural Memory Test
RFFT	Ruff Figural Fluency Test
rH	rechte Hemisphäre
rMT	motorische Schwelle in Ruhe
RNG	Random Number Generation
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
rPC	rechter Parietal Cortex
RT	Reaktionszeit (engl. Reaction Time)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
sek	Sekunden
S1	primärer somatosensorischer Kortex
SD	Standartabweichung (engl. standard deviation)
SE	Standardfehler (engl. standard error)
SICI	short interval cortical inhibition
SMA	Supplementär Motorisches Areal
SPL	superiorer Parietallappen
SRTT	Serial Reaction Time Task
SRTT	Serial Reaction Time Task
STROOP	Farb-Wort-Interferenztest
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TBS	Theta Burst Stimulation
TMT	Trial Making Test
TES	transkranielle elektrische Stimulation
VF	Verbal Fluency
Vp	Versuchsperson
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WM	Working Memory
WMS(-R)	Wechsler Memory Scale (revidierte Version)
WPT	Weather Prediction Task

Literaturverzeichnis

Artikel:

- Allen, P. A., Grabbe, J., McCarthy, A., Bush, A. H. & Wallace, B. (2008). The early bird does not get the worm: time-of-day effects on college students' basic cognitive processing. *Am J Psychol*, *121*(4), 551-564.
- Amassian, V. E., Maccabee, P. J., Cracco, R. Q., Cracco, J. B., Rudell, A. P. & Eberle, L. (1993). Measurement of information processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation. *Brain Res*, *605*(2), 317-321.
- Avery, D. H., Claypoole, K., Robinson, L., Neumaier, J. F., Dunner, D. L., Scheele, L., . . . Roy-Byrne, P. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis*, *187*(2), 114-117.
- Avery, D. H., Holtzheimer, P. E., 3rd, Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., . . . Roy-Byrne, P. (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, *59*(2), 187-194. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.003
- Baeken, C., Leyman, L., De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A. & D'Haenen, H. (2008). Left and right High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers. *Clin Neurophysiol*, *119*(3), 568-575. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.044
- Balconi, M. & Ferrari, C. (2013). Repeated transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence. *Psychiatry Clin Neurosci*, *67*(4), 210-218. doi: 10.1111/pcn.12041
- Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *1*(8437), 1106-1107.
- Barr, M. S., Farzan, F., Rajji, T. K., Voineskos, A. N., Blumberger, D. M., Arenovich, T., . . . Daskalakis, Z. J. (2013). Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, *73*(6), 510-517. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.08.020
- Barr, M. S., Farzan, F., Rusjan, P. M., Chen, R., Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2009). Potentiation of gamma oscillatory activity through repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *34*(11), 2359-2367. doi: 10.1038/npp.2009.79
- Berpohl, F., Fregni, F., Boggio, P. S., Thut, G., Northoff, G., Otachi, P. T., . . . Pascual-Leone, A. (2006). Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res*, *141*(1), 1-13. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.018
- Bickford, R. G., Guidi, M., Fortesque, P. & Swenson, M. (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*, *20*(1), 110-116.
- Bloch, Y., Harel, E. V., Aviram, S., Govezensky, J., Ratzoni, G. & Levkovitz, Y. (2010). Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry*, *11*(5), 755-758. doi: 10.3109/15622975.2010.484466

- Boggio, P. S., Fregni, F., Berman, F., Mansur, C. G., Rosa, M., Rumi, D. O., . . . Araujo Silva, M. T. (2005). Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord*, *20*(9), 1178-1184. doi: 10.1002/mds.20508
- Bolognini, N. & Ro, T. (2010). Transcranial magnetic stimulation: disrupting neural activity to alter and assess brain function. *J Neurosci*, *30*(29), 9647-9650. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1990-10.2010
- Borckardt, J. J., Walker, J., Branham, R. K., Rydin-Gray, S., Hunter, C., Beeson, H., . . . George, M. S. (2008). Development and evaluation of a portable sham transcranial magnetic stimulation system. *Brain Stimul*, *1*(1), 52-59. doi: 10.1016/j.brs.2007.09.003
- Boroojerdi, B., Phipps, M., Kopylev, L., Wharton, C. M., Cohen, L. G. & Grafman, J. (2001). Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology*, *56*(4), 526-528.
- Buschkuhl, M., Jaeggi, S. M., Hutchison, S., Perrig-Chiello, P., Dapp, C., Muller, M., . . . Perrig, W. J. (2008). Impact of working memory training on memory performance in old-old adults. *Psychol Aging*, *23*(4), 743-753. doi: 10.1037/a0014342
- Chamod, A. S. & Petrides, M. (2007). Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(37), 14837-14842. doi: 10.1073/pnas.0607101104
- Chamod, A. S. & Petrides, M. (2010). Dissociation within the frontoparietal network in verbal working memory: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, *30*(10), 3849-3856. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0097-10.2010
- Chein, J. M., Fissell, K., Jacobs, S. & Fiez, J. A. (2002). Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiol Behav*, *77*(4-5), 635-639.
- Cho, S. S., Yoon, E. J., Lee, J. M. & Kim, S. E. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex improves probabilistic category learning. *Brain Topogr*, *25*(4), 443-449. doi: 10.1007/s10548-012-0242-1
- Chung, S.W. et al., The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimulation* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.002>
- Chung, S.W., Rogasch, N.C., Hoy, K.E., Sullivan, C.M., Cash, R.F.H. & Fitzgerald, P.B. (2018). Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp*, *39*(2), 783-802. doi: 10.1002/hbm.23882
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G. & Haxby, J. V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, *279*(5355), 1347-1351.
- Crawford, J. R. & Henry, J. D. (2004). The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*, *43*(Pt 3), 245-265. doi: 10.1348/0144665031752934
- D'Esposito, M., Postle, B. R. & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, *133*(1), 3-11.
- Dell'osso, B., Camuri, G., Castellano, F., Vecchi, V., Benedetti, M., Bortolussi, S. & Altamura, A. C. (2011). Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, *7*, 167-177. doi: 10.2174/1745017901107010167
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Saturno, E., Oliviero, A., Dileone, M., Mazzone, P., . . . Rothwell, J. C. (2005). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory

- circuits in the human motor cortex. *J Physiol*, 565(Pt 3), 945-950. doi: 10.1113/jphysiol.2005.087288
- Fabre, I., Galinowski, A., Oppenheim, C., Gallarda, T., Meder, J. F., De Montigny, C., . . . Poirier, M. F. (2004). Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(9), 833-842. doi: 10.1002/gps.1172
- Fitzgerald, P. (2003). Is it time to introduce repetitive transcranial magnetic stimulation into standard clinical practice for the treatment of depressive disorders? *Aust N Z J Psychiatry*, 37(1), 5-11; discussion 12-14.
- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R. & Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimul*, 2(4), 234-237. doi: 10.1016/j.brs.2009.03.002
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F. & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res*, 148(1), 33-45. doi: 10.1016/j.psychres.2006.04.006
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V. & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res*, 204(2), 181-187. doi: 10.1007/s00221-010-2293-4
- Gaudeau-Bosma, C., Moulier, V., Allard, A. C., Sidhoumi, D., Bouaziz, N., Braha, S., . . . Januel, D. (2013). Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: a randomized double blind study. *Brain Stimul*, 6(4), 569-575. doi: 10.1016/j.brs.2012.10.009
- George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B., . . . Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*, 48(10), 962-970.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., . . . Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853-1856.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., . . . Post, R. M. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(2), 172-180.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1445-1453. doi: 10.1098/rstb.1996.0129
- Guse, B., Falkai, P., Gruber, O., Whalley, H., Gibson, L., Hasan, A., . . . Wobrock, T. (2013). The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls--a randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study. *Behav Brain Res*, 237, 300-307. doi: 10.1016/j.bbr.2012.09.034
- Guse, B., Falkai, P. & Wobrock, T. (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm*, 117(1), 105-122. doi: 10.1007/s00702-009-0333-7
- Hamidi, M., Tononi, G. & Postle, B. R. (2009). Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 47(2), 295-302. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.026

- Hamidi, M., Johson, J. S., Feredoes, E. & Postle, B. R. (2011). Does high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation produce residual and/or cumulative effects within an experimental session? *Brain Topogr*, 23(4), 355-367. doi: 10.1007/s10548-010-0153-y
- Hausmann, A., Pascual-Leone, A., Kemmler, G., Rupp, C. I., Lechner-Schoner, T., Kramer-Reinstadler, K., . . . Weiss, E. M. (2004). No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry*, 65(6), 772-782.
- Heck, A., Fastenrath, M., Ackermann, S., Auschra, B., Bickel, H., Coynel, D. (2014). Converging genetic and functional brain imaging evidence links neuronal excitability to working memory, psychiatric disease, and brain activity. *Neuron.*, 81(5), 1203-1213. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.010
- Herwig, U., Cardenas-Morales, L., Connemann, B. J., Kammer, T. & Schonfeldt-Lecuona, C. (2010). Sham or real--post hoc estimation of stimulation condition in a randomized transcranial magnetic stimulation trial. *Neurosci Lett*, 471(1), 30-33. doi: 10.1016/j.neulet.2010.01.003
- Herwig, U., Satrapi, P. & Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 16(2), 95-99.
- Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Hu, S., Berman, R. M., Krystal, J. H. & Charney, D. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 355(9209), 1073-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02043-2
- Holzer, M. & Padberg, F. (2010). Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul*, 3(3), 181-183. doi: 10.1016/j.brs.2009.10.004
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Huang, Y. Z. & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115(5), 1069-1075. doi: 10.1016/j.clinph.2003.12.026
- Huber, T. J., Schneider, U. & Rollnik, J. (2003). Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 120(1), 103-105.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J. & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(19), 6829-6833. doi: 10.1073/pnas.0801268105
- Jahanshahi, M., Ridding, M. C., Limousin, P., Profice, P., Fogel, W., Dressler, D., . . . Rothwell, J. C. (1997). Rapid rate transcranial magnetic stimulation--a safety study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105(6), 422-429.
- Jenkins, J., Shajahan, P. M., Lappin, J. M. & Ebmeier, K. P. (2002). Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry*, 2, 1.
- Jorge, R. E., Robinson, R. G., Tateno, A., Narushima, K., Acion, L., Moser, D., . . . Chmerinski, E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 55(4), 398-405. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.08.017
- Kim, S. H., Han, H. J., Ahn, H. M., Kim, S. A. & Kim, S. E. (2012). Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neurosci Res*, 74(3-4), 256-260. doi: 10.1016/j.neures.2012.08.008
- Knoch, D., Brugger, P. & Regard, M. (2005). Suppressing versus releasing a habit: frequency-dependent effects of prefrontal transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*, 15(7), 885-887. doi: 10.1093/cercor/bhh196

- Ko, J. H., Monchi, O., Ptito, A., Petrides, M. & Strafella, A. P. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex affects performance of the wisconsin card sorting task during provision of feedback. *Int J Biomed Imaging*, 2008, 143238. doi: 10.1155/2008/143238
- Li, X., Nahas, Z., Kozel, F. A., Anderson, B., Bohning, D. E. & George, M. S. (2004). Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry*, 55(9), 882-890. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.01.017
- Little, J. T., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., Grafman, J., Figueras, S., Dunn, R. T., . . . Post, R. M. (2000). Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13(2), 119-124.
- Magistris, M. R., Rosler, K. M., Truffert, A. & Myers, J. P. (1998). Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*, 121 (Pt 3), 437-450.
- Mennemeier, M., Triggs, W., Chelette, K., Woods, A., Kimbrell, T. & Dornhoffer, J. (2009). Sham Transcranial Magnetic Stimulation Using Electrical Stimulation of the Scalp. *Brain Stimul*, 2(3), 168-173. doi: 10.1016/j.brs.2009.02.002
- Michael, N., Gosling, M., Reutemann, M., Kersting, A., Heindel, W., Arolt, V. & Pfleiderer, B. (2003). Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci*, 17(11), 2462-2468.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Mittrach, M., Thunker, J., Winterer, G., Agelink, M. W., Regenbrecht, G., Arends, M., . . . Cordes, J. (2010). The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry*, 43(3), 110-117. doi: 10.1055/s-0029-1242824
- Moffat, S. D. & Hampson, E. (1996). A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference. *Psychoneuroendocrinology*, 21(3), 323-337.
- Mogg, A., Pluck, G., Eranti, S. V., Landau, S., Purvis, R., Brown, R. G., . . . McLoughlin, D. M. (2008). A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med*, 38(3), 323-333. doi: 10.1017/S0033291707001663
- Morgan, H.M., Jackson, M.C., van Koningsbruggen, M.G., Shapiro, K.L. & Linden, D.E.J. (2013). Frontal and parietal theta burst TMS impairs working memory for visual-spatial conjunctions. *Brain Stimulation*, 6, 122-129.
- Mosimann, U. P., Schmitt, W., Greenberg, B. D., Kosel, M., Muri, R. M., Berkhoff, M., . . . Schlaepfer, T. E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*, 126(2), 123-133. doi: 10.1016/j.psychres.2003.10.006
- Mottaghy, F. M., Krause, B. J., Kemna, L. J., Topper, R., Tellmann, L., Beu, M., . . . Muller-Gartner, H. W. (2000). Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 280(3), 167-170.
- Muri, R. M., Hess, C. W. & Meienberg, O. (1991). Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Exp Brain Res*, 86(1), 219-223.

- Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D. R., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Teneback, C., . . . Bohning, D. E. (2001). Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry*, *50*(9), 712-720.
- Nyffeler, T., Wurtz, P., Luscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., . . . Muri, R. M. (2006). Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci*, *24*(10), 2961-2966. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05154.x
- Olesen, P. J., Westerberg, H. & Klingberg, T. (2004). Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci*, *7*(1), 75-79. doi: 10.1038/nn1165
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Padberg, F. & George, M. S. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*, *219*(1), 2-13. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.04.020
- Padberg, F., Goldstein-Muller, B., Zwanzger, P. & Moller, H. J. (2003). Prefrontal cortex stimulation as antidepressant treatment: mode of action and clinical effectiveness of rTMS. *Suppl Clin Neurophysiol*, *56*, 406-432.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., Greenberg, B. D., . . . Moller, H. J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*, *88*(3), 163-171.
- Pallanti, S., Di Rollo, A., Antonini, S., Cauli, G., Hollander, E. & Quercioli, L. (2012). Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical response. *Neuropsychobiology*, *65*(4), 227-235. doi: 10.1159/000336999
- Pascual-Leone, A. & Hallett, M. (1994). Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport*, *5*(18), 2517-2520.
- Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., . . . et al. (1993). Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *89*(2), 120-130.
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Grafman, J. & Hallett, M. (1996). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp Brain Res*, *107*(3), 479-485.
- Patel, S. & Azzam, P.N. (2005). Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event-Related Potential. *Int.J.Med.Sci.*, *2*(4), 147-154.
- Paus, T., Castro-Alamancos, M. A. & Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*, *14*(8), 1405-1411.
- Petrides, M. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *351*(1346), 1455-1461; discussion 1461-1452. doi: 10.1098/rstb.1996.0130
- Post, A. & Keck, M. E. (2001). Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res*, *35*(4), 193-215.
- Rachid, F. (2017). Safety and Efficacy of Theta-Burst Stimulation in the Treatment of Psychiatric Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *205*(11), 823-839.

- Rami, L., Gironell, A., Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Berthier, M. & Estevez-Gonzalez, A. (2003). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia*, *41*(14), 1877-1883.
- Rollnik, J. D., Huber, T. J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R., . . . Schneider, U. (2000). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport*, *11*(18), 4013-4015.
- Rosa, M. A., Gattaz, W. F., Pascual-Leone, A., Fregni, F., Rosa, M. O., Rumi, D. O., . . . Marcolin, M. A. (2006). Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*, *9*(6), 667-676. doi: 10.1017/S1461145706007127
- Rosler, K. M., Hess, C. W., Heckmann, R. & Ludin, H. P. (1989). Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett*, *100*(1-3), 347-352.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, *120*(12), 2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y. & Zangen, A. (2007). Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*, *24*(1), 31-38. doi: 10.1097/WNP.0b013e31802fa393
- Rusjan, P. M., Barr, M. S., Farzan, F., Arenovich, T., Maller, J. J., Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp*, *31*(11), 1643-1652. doi: 10.1002/hbm.20964
- Saltuari, L., Marosi, M., Kofler, M., Karamat, E., Schmidhuber, B., Kemmler, J. & Jeschow, M. (1990). Impaired driving fitness after electrical or magnetic cortical stimulation. *Lancet*, *336*(8714), 563.
- Schaller, G., Lenz, B., Friedrich, K., Dygon, D., Richter-Schmidinger, T., Sperling, W. & Kornhuber, J. (2013). No evidence for effects of a high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation series on verbal and figural fluency and TAP task performance in healthy male volunteers. *Neuropsychobiology*, *67*(2), 69-73. doi: 10.1159/000343502
- Schickanz, N., Fastenrath, M., Milnik, A., Spalek, K., Auschra, B., Nyffeler, T., ... Schwegler, K. (2015). Continuous Theta Burst Stimulation over the Left Dorsolateral Cortex Decreases Medium Load Working Memory Performance in Healthy Humans. *PLoS ONE*, *10*(3). doi: 10.1371/journal.pone.0120640
- Schlaepfer, T. E., George, M. S., Mayberg, H. & Stimulation, W. T. F. o. B. (2010). WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*, *11*(1), 2-18. doi: 10.3109/15622970903170835
- Schriefer, T. N., Mills, K. R., Murray, N. M. & Hess, C. W. (1988). Evaluation of proximal facial nerve conduction by transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *51*(1), 60-66.
- Schulze-Rauschenbach, S. C., Harms, U., Schlaepfer, T. E., Maier, W., Falkai, P. & Wagner, M. (2005). Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry*, *186*, 410-416. doi: 10.1192/bjp.186.5.410

- Schutter, D. J., van Honk, J., d'Alfonso, A. A., Postma, A. & de Haan, E. H. (2001). Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport*, *12*(3), 445-447.
- Shajahan, P. M., Glabus, M. F., Steele, J. D., Doris, A. B., Anderson, K., Jenkins, J. A., . . . Ebmeier, K. P. (2002). Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *26*(5), 945-954.
- Siebner, H. R., Bergmann, T. O., Bestmann, S., Massimini, M., Johansen-Berg, H., Mochizuki, H., . . . Rossini, P. M. (2009). Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul*, *2*(2), 58-80. doi: 10.1016/j.brs.2008.11.002
- Sohn, M. H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A. & Carter, C. S. (2000). The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(24), 13448-13453. doi: 10.1073/pnas.240460497
- Steele, J. D., Currie, J., Lawrie, S. M. & Reid, I. (2007). Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord*, *101*(1-3), 1-11. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.009
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J. & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, *21*(15), RC157.
- Thielscher, A. & Kammer, T. (2002). Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage*, *17*(3), 1117-1130.
- Triggs, W. J., McCoy, K. J., Greer, R., Rossi, F., Bowers, D., Kortenkamp, S., . . . Goodman, W. K. (1999). Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*, *45*(11), 1440-1446.
- Ullrich, H., Kranaster, L., Sigges, E., Andrich, J. & Sartorius, A. (2012). Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology*, *66*(3), 141-148. doi: 10.1159/000339561
- Ullsperger, M. & von Cramon, D. Y. (2006). The role of intact frontostriatal circuits in error processing. *J Cogn Neurosci*, *18*(4), 651-664. doi: 10.1162/jocn.2006.18.4.651
- van Honk, J., Schutter, D. J., Putman, P., de Haan, E. H. & d'Alfonso, A. A. (2003). Reductions in phenomenological, physiological and attentional indices of depressive mood after 2 Hz rTMS over the right parietal cortex in healthy human subjects. *Psychiatry Res*, *120*(1), 95-101.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R. & Baeken, C. (2009). Dorsolateral prefrontal cortex and Stroop performance: tackling the lateralization. *Psychon Bull Rev*, *16*(3), 609-612. doi: 10.3758/PBR.16.3.609
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L. & D'Haenen, H. (2006). The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res*, *169*(2), 279-282. doi: 10.1007/s00221-005-0344-z
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L. & D'Haenen, H. (2009). A single session of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex influences attentional control in depressed patients. *World J Biol Psychiatry*, *10*(1), 34-42. doi: 10.1080/15622970701816514
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*(4), 255-274.
- Wagner, M., Rihs, T. A., Mosimann, U. P., Fisch, H. U. & Schlaepfer, T. E. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex affects divided

- attention immediately after cessation of stimulation. *J Psychiatr Res*, 40(4), 315-321. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.06.001
- Walker, M. C. (2011). The potential of brain stimulation in status epilepticus. *Epilepsia*, 52 Suppl 8, 61-63. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03240.x
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(1), 1-16.
- Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K. & Hallett, M. (1996). Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101(5), 412-417.
- Waterston, M. L. & Pack, C. C. (2010). Improved discrimination of visual stimuli following repetitive transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*, 5(4), e10354. doi: 10.1371/journal.pone.0010354
- Wessel, K. & Kompf, D. (1991). Transcranial magnetic brain stimulation: lack of oculomotor response. *Exp Brain Res*, 86(1), 216-218.
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B. & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol*, 116(4), 775-779. doi: 10.1016/j.clinph.2004.11.008

Bücher und Buchbeiträge:

- Aizsus, F. & Feistner, H. (2007). Kortikale Reizschwelle. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.149-158). Heidelberg: Springer.
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2001). *Neuroscience. Exploring the brain* (2.Aufl.). Maryland: Lipponcott Williams & Wilkins.
- Bortz, J. & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler* (4.Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Craig, I.W. & Loat, C. (2007). Genetische Grundlagen von Geschlechtsunterschieden in ZNS-Funktionen. In S. Lautenbacher, O. Güntürkün & M. Hausmann (Hrsg.), *Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann* (S.63-83). Heidelberg: Springer.
- Danek, A. & Göhringer, T. (2005) Kognitive Neurologie und Neuropsychologie. In H. Förstl (Hrsg.), *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen* (2.Aufl.). (16-40). Heidelberg: Springer.
- George, M.S. & Belmarker, R.H. (2007). *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Arlington: APPI.
- Giese, M.A. & de Gelder, B. (2012). Nichtverbale Kommunikation. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Kognitive Neurowissenschaften* (3.Aufl.). (S. 479-489). Heidelberg: Springer.
- Gruber O., Arendt, T. & von Cramon D.Y. (2005). Neurobiologische Grundlagen. In H. Förstl (Hrsg.), *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen* (2.Aufl.). (S.16-40). Heidelberg: Springer.
- Güntürkün, O. & Hausmann, M. (2007). Funktionelle Hirnorganisation und Geschlecht. In S. Lautenbacher, O. Güntürkün & M. Hausmann (Hrsg.), *Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann* (S.87-104). Heidelberg: Springer.

- Hausmann, M. (2007). Kognitive Geschlechtsunterschiede. In S. Lautenbacher, O. Güntürkün & M. Hausmann (Hrsg.), *Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann* (S.105-123). Heidelberg: Springer.
- Heckhausen, J. & Heckhausen, H. (2010). Motivation und Handeln: Einführung und Überblick. In J. Heckhausen & H. Heckhausen (Hrsg.), *Motivation und Handeln (4.Aufl.)*. (S.1-10). Heidelberg: Springer.
- Heinen, F. & Brodbeck, V. (2007). Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.139-146). Heidelberg: Springer.
- Herwig, U. & Schönfeldt-Lecuona, C. (2007). Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.317-322). Heidelberg: Springer.
- Hess, C.W. (2007). Hirnstimulation – Historischer Überblick. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.3-16). Heidelberg: Springer.
- Higgins, E.S. & George, M.S. (2009). *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington DC: APPI.
- Kammer, T. & Grön, G. (2012). Manifestationen von Frontalhirnschädigungen. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Kognitive Neurowissenschaften (3.Aufl.)*. (S.595-605). Heidelberg: Springer.
- Kandel, E.r., Schwartz, J.H. & Jessel, T.M. (Hrsg.). (1996). *Neurowissenschaften. Eine Einführung*. Heidelberg: Spektrum.
- Karim, A.A., Birbaumer, N. & Siebner, H.R. (2007). Transkranielle Kortextstimulation. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.555-565). Heidelberg: Springer.
- Lautenbacher, S. Güntürkün, O. & Hausmann, M. (Hrsg.). (2007). *Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*. Heidelberg: Springer.
- Lewalter, D. Schreyer, I. (2000). Entwicklung von Interessen und Abneigungen – zwei Seiten einer Medaille? Studie zur Entwicklung berufsbezogener Abneigungen in der Erstausbildung. In U. Schiefele & K.-P. Wild (Hrsg.), *Interesse und Lernmotivation. Untersuchungen zur Entwicklung, Förderung und Wirkung* (S.53-72). München: Waxmann.
- Meyer (1992). Einführung mit methodengeschichtlichen Anmerkungen. In B.U. Meyer (Hrsg.), *Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung* (S.1-5). Heidelberg: Springer.
- Rösler, K.M. (2007). Triple-Stimulationstechnik. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.119-131). Heidelberg: Springer.
- Schlaak, B.H., Pascual-Leone, A. & Siebner, H.R. (2007). Passagere Funktionsunterbrechung mit der transkraniellen Magnetstimulation. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.207-316). Heidelberg: Springer.
- Schwenkreis, P., Pleger, B. & Tegenthoff, M. (2007). Schmerz. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.599-607). Heidelberg: Springer.
- Sommer, M. & Siebner, H.R. (2007). Bewegungsstörungen. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.583-591). Heidelberg: Springer.
- Ullsperger, M. & Derrfuß, J. (2012). Funktionen frontaler Strukturen. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Kognitive Neurowissenschaften (3.Aufl.)*. (S.585-594). Heidelberg: Springer.
- Wahl, M. & Ziemann, U. (2007). Kortikale Reizschwelle. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.167-176). Heidelberg: Springer.

Weyh, T. & Siebner, H.R. (2007). Hirnstimulation – Technische Grundlagen. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S.17-26). Heidelberg: Springer.

Testverfahren:

- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K.W. (2000). Der Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Buschkuehl, M., Jaeggi, S.M., Kobel, A. & Perrig W.J. (2007). *BrainTwister - Aufgabensammlung für kognitives Training, Version 1.0.1*. Manual und CD. Institut für Psychologie, Universität Bern.
- Krohne, H.W., Egloff, B., Kohlmann, C.W. & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der „Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) / Investigations with a German version of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.
- Wittchen, H.-U., Beloch, E., Garczynski, E., Holly, A., Lachner, G., Perkonigg, A., et al. (1995). Münchener Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI), Paper-pencil 2.2, 2/95. München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinisches Institut.

Andere:

- Großheinrich, N. (2009). *Einfluss repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) und Theta Burst Stimulation (TBS) auf ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) in GoNogo-Aufgaben am präfrontalen Kortex*. Dissertation, Universität München.
- Gauggel, S. & Rathgeber, K. (2002). Neuropsychologie affektiver Störungen: Eine selektive Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 13 (4), 301-312.
- Roth, Y., Padberg, F. & Zangen, A. (2007). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: principles and methods. In M.A. Marcolin & F. Padberg (Hrsg.), *Transcranial brain stimulation for treatment in mental disorders* (Vol. 23, S.204-225). Adv Biol Psychiatr.
- Padberg, F., Großheinrich, N., Zwanzger, P. & Schönfeldt-Lecuona, C. (2005). Neue Hirnstimulationsverfahren bei Depressionen. Aktueller Entwicklungsstand. *Nervenheilkunde*, 5, 369-378.

Anhänge

Anhang 1: Testinstruktion zum NBack in *Presentation*

N-Back Testanweisung

In dem folgenden Test werden Ihnen fortlaufend Zahlen an verschiedenen Positionen des Bildschirms präsentiert. Drei verschiedene Aufgabeninstruktionen werden Ihnen in regelmäßigen Abständen dazu am Bildschirm angezeigt werden: „0-back“, „1-back“ oder „2-back“. Wenn Ihnen z.B. die Aufgabeninstruktion „0-back“ angezeigt wird, werden anschließend Zahlen von 1-4 rasch nacheinander am Bildschirm erscheinen. Ihre Aufgabe ist es dann, sobald eine Zahl auf dem Bildschirm erscheint, so schnell wie möglich die entsprechende Zahl auf dem Tastenfeld zu drücken.

Beispiel: „0-back“

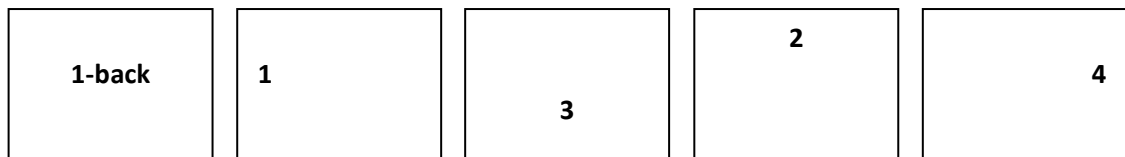


Antwort: „1“ „3“ „2“ „4“ ...

Sobald **1** am Bildschirm erscheint, Taste „1“ drücken, bei einer **3**, die „3“ usw.

Erscheint die Instruktion „1-back“ auf dem Bildschirm, ist Ihre Aufgabe die jeweils vorangegangene Zahl zu drücken.

Beispiel: „1-back“

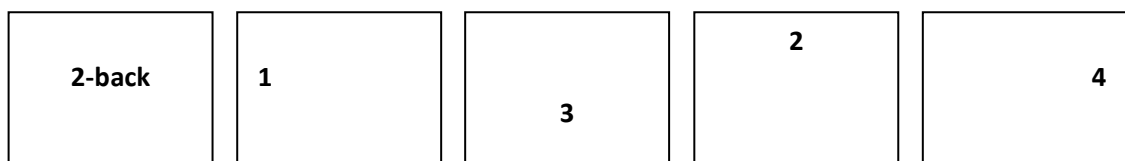


Antwort: -- „1“ „3“ „2“ ...

Sobald die **3** erscheint Taste „1“ drücken, sobald die **2** erscheint, „3“ drücken usw.

Erscheint die Instruktion „2-back“ auf dem Bildschirm, ist Ihre Aufgabe jeweils die Zahl zu drücken, die vor der vorangegangene Zahl erschienen ist.

Beispiel: „2-back“



Antwort: -- -- „1“ „3“ ...

Sobald **2** erscheint, Taste „1“ drücken, sobald, **4** erscheint, Taste „3“ drücken usw.

Der Test ist so gestaltet, dass es unmöglich ist alles richtig zu beantworten. Versuchen Sie dennoch so genau und so schnell wie möglich zu antworten! Sie werden bemerken, dass Sie sich im Testverlauf verbessern.

Anhang 2: Selbstbeurteilung zum NBack in *Presentation* (Voruntersuchung)

VpnNr.: _____ Zeit: _____ Datum: _____ VTa/VTb

Fragebogen zur n-back Testung (Vortestung)

Name: _____

Geburtsdatum: ____/____/____ ()

Bildung: _____

Beruf: _____

Geschlecht: ♂ ♀Händigkeit: rechts links

1. Hast Du Deiner Meinung nach im Laufe der Testung Dein Leistungsmaximum erreicht?

 Nein Ja

Wenn „Ja“, wann?

Anfang ; Mitte ; Ende

2. Wie motiviert warst Du während der Testung?

○-----○-----○-----○
 gar nicht mäßig deutlich sehr stark

3. Wie schätzt Du Deine eigene Leistung ein, am

Anfang:

○-----○-----○-----○
 sehr gut gut weniger gut schlecht

Mitte:

○-----○-----○-----○
 sehr gut gut weniger gut schlecht

Ende:

○-----○-----○-----○
 sehr gut gut weniger gut schlecht

Allgemein:

○-----○-----○-----○
 sehr gut gut weniger gut schlecht

4. Wie anstrengend war der Test für Dich?

○-----○-----○-----○
 gar nicht mäßig deutlich sehr

Anhang 3: Telefonscreening

TELEFONSCREENING

Angaben zum Probanden:

VpNr:	Probandeninitialen:
Geschlecht:	Geburtsdatum:
Familienstand:	Hängigkeit:

Kurzanamnese:

- Welchen Schulabschluss haben Sie erreicht?
- Welchen Beruf üben Sie aus?
- Sind Sie jemals operiert worden?

Grund:

- Waren Sie schon einmal stationär im Krankenhaus?

Grund:

- Hatten Sie jemals Erkrankungen von Nerven und Gehirn?
- Hatten Sie jemals Anfallsleiden oder unklare Bewusstseinsstörungen?
- Hatten Sie jemals Erkrankungen der Lunge oder des Herzens?
- Hatten Sie jemals Stoffwechselerkrankungen?
- Hatten Sie jemals Erkrankungen der inneren Organe?
- Hatten Sie jemals Erkrankungen der Haut oder der Knochen?
- Hatten Sie jemals Erkrankungen der Nieren, Harnwege oder Geschlechtsorgane?
- Tragen Sie irgendwelche eingepflanzten Schrittmacher, Hörgeräte, Paukenröhrchen oder Metalle?
- Nehmen Sie irgendwelche Medikamente?
- Nehmen Sie irgendwelche Schlaf-, Beruhigungs- oder Schmerzmittel?
- Tragen Sie eine Brille oder Kontaktlinsen?

M-CIDI-S:

1. Haben Sie jemals mehrere Monate lang unter körperlichen Beschwerden gelitten, für die Ihr Arzt keine eindeutige Erklärung finden konnte?
2. Hatten Sie schon einmal einen Angstanfall, manche nennen das auch Panikattacke, bei dem Sie ohne Grund ganz plötzlich von einem Gefühl starker Angst, Beklommenheit oder Unruhe überfallen wurden?
3. Gab es in Ihrem Leben schon mal eine Zeitspanne von einem Monat oder länger, in der Sie sich häufig ängstlich, angespannt und voller ängstlicher Besorgnis gefühlt haben?
4. Litten Sie jemals unter unbegründeten starken Ängsten in sozialen Situationen, wie mit anderen zu reden, etwas in Gegenwart anderer zu tun oder im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit anderer zu stehen?
5. Litten Sie jemals in Ihrem Leben unter unbegründet starken Ängsten, öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen, in Geschäfte zu gehen oder aus dem Haus zu gehen?
6. Litten Sie jemals unter einer unbegründeten starken Angst vor Situationen wie z.B. Aufzüge, Tunnel, Flugzeuge benutzen oder vor anderen Dingen wie Höhen, Unwettern, Tieren.
7. Haben Sie jemals über mehr als 2 Wochen fast täglich unter Gefühlen von Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit gelitten?
8. Litten Sie jemals über mehr als 2 Wochen fast täglich unter Interessensverlust, Müdigkeit oder Energielosigkeit?
9. Waren Sie jemals über mehrere Tage hinweg ungewöhnlich glücklich, überdreht oder reizbar, so dass sich Freunde oder Angehörige Sorgen machten?
10. Hatten Sie jemals in Zusammenhang mit Alkohol irgendwelche Probleme (z.B. Alkohol am Steuer, körperliche oder psychische Probleme, Unfälle)?
11. Haben Sie schon mehrmals Anregungs-, Beruhigungs-, Schlaf- oder Schmerzmittel ohne ärztliche Verschreibung eingenommen, oder in höherer Dosierung als verschrieben?
12. Haben Sie in Ihrem Leben schon mehrmals die nachfolgenden genannten Drogen eingenommen?
 - a) Cannabis, Marihuana oder Haschisch
 - b) Ecstasy (XTC, MDM, MDMA und ADAM)
 - c) Sonstige Designerdrogen (100X, Lovedrug, Eve, STP, DOM)
 - d) Drogen natürlichen Ursprungs (Peyotl)
 - e) LSD, Kokain oder Herion
13. Haben Sie sich schon mal verfolgt gefühlt?
14. Haben Sie schon mal Stimmen gehört oder etwas gesehen, was andere Menschen nicht hören oder sehen konnten?

„Bei dieser Aufgabe sollen Sie innerhalb einer bestimmten Zeit möglichst viele verschiedene Wörter aus der Kategorie „Tiere“ nennen. Dabei sollen Sie keine Tiere mehrfach nennen. Bitte versuchen Sie möglichst schnell viele verschiedene Tiere zu nennen.“ (in 2min.33 min.)

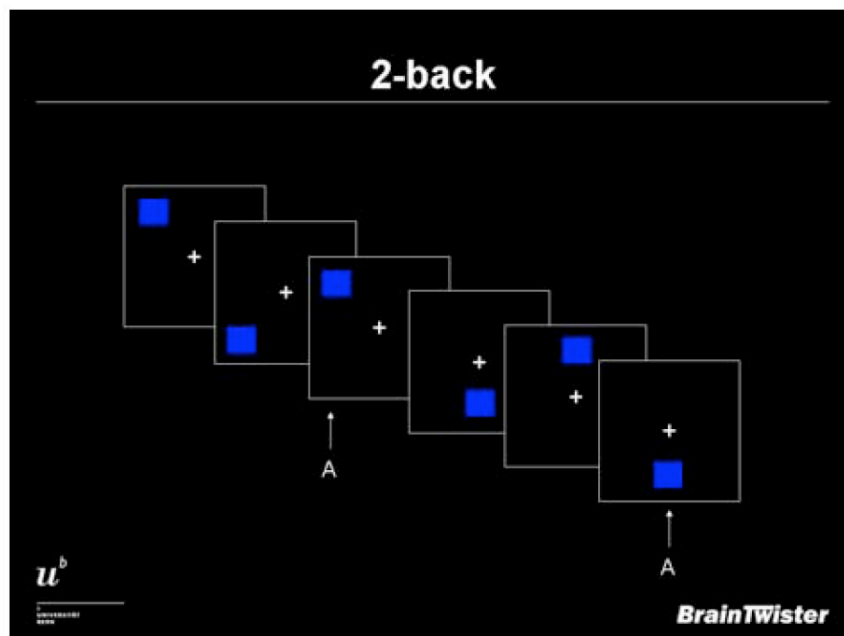
Anhang 4: Testinstruktion zum NBack in *BrainTwister*

Probandeninstruktion BrainTwister/N-back

In den folgenden Aufgaben (N-back Aufgaben) werden nacheinander blaue Quadrate an unterschiedlichen Orten auf dem Bildschirm präsentiert. Es muss immer dann die Taste "A" gedrückt werden, wenn das aktuelle Quadrat an der gleichen Stelle gezeigt wird, an der es N Stellen zuvor schon gezeigt wurde.

Die N-back Aufgabe wird umso schwieriger, je höher das N ist. Eine 1-back Aufgabe ist die einfachste Stufe. Es muss immer dann "A" gedrückt werden, wenn das aktuelle Quadrat unmittelbar vorher schon an demselben Ort gezeigt wurde.

Bei einer 2-back Aufgabe muss immer dann "A" gedrückt werden, wenn das aktuelle Quadrat, an demselben Ort auftaucht, wie das vorletzte (siehe Abbildung). Vor jedem Durchgang wird durch das Drücken der Leertaste die dann folgende N-back Aufgabe nochmal erklärt. Folgende Abbildung entspricht einer Erklärung für den 2-back:



Durch erneutes Drücken der Leertaste wird die Aufgabe dann gestartet.

Reagiert werden sollte so rasch und genau wie möglich. Nach Ende eines Durchgangs wird eine Rückmeldung über die erbrachte Leistung gegeben. Ist die Leistung über 90% wird die N-back Stufe im nächsten Durchlauf um 1 erhöht. Ist die Leistung 70% oder niedriger, dann wird die N-back Stufe um 1 Stufe vermindert, andernfalls bleibt die N-back Stufe im nächsten Durchgang dieselbe.

Von einem Durchgang zum nächsten sollte zügig vorangegangen werden. Nach 15 Minuten wird die Übung automatisch beendet.

Anhang 5: PANAS

PANAS

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen Sie dann in die Skala neben jedem Wort die Intensität ein. Sie haben die Möglichkeit, zwischen fünf Abstufungen zu wählen:

1. ganz wenig oder gar nicht 2. ein bisschen 3. einigermaßen 4. erheblich 5. äußerst

Geben Sie bitte an, wie Sie sich im Moment fühlen.

	ganz wenig oder gar nicht	ein bisschen	einiger- maßen	erheblich	äußerst
aktiv	●	-----●	-----●	-----●	-----●
bekümmert	●	-----●	-----●	-----●	-----●
interessiert	●	-----●	-----●	-----●	-----●
freudig erregt	●	-----●	-----●	-----●	-----●
verärgert	●	-----●	-----●	-----●	-----●
stark	●	-----●	-----●	-----●	-----●
schuldig	●	-----●	-----●	-----●	-----●
erschrocken	●	-----●	-----●	-----●	-----●
feindselig	●	-----●	-----●	-----●	-----●
angeregt	●	-----●	-----●	-----●	-----●
stolz	●	-----●	-----●	-----●	-----●
gereizt	●	-----●	-----●	-----●	-----●
begeistert	●	-----●	-----●	-----●	-----●
beschämt	●	-----●	-----●	-----●	-----●
wach	●	-----●	-----●	-----●	-----●
nervös	●	-----●	-----●	-----●	-----●
entschlossen	●	-----●	-----●	-----●	-----●
aufmerksam	●	-----●	-----●	-----●	-----●
durcheinander	●	-----●	-----●	-----●	-----●
ängstlich	●	-----●	-----●	-----●	-----●

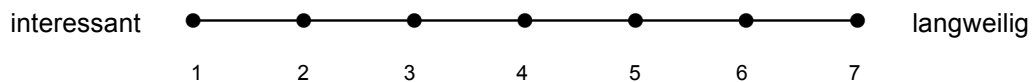
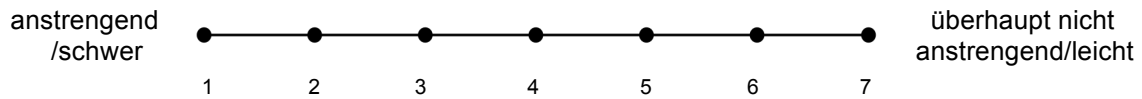
VpNr.: _____ Probandeninitialen: _____ Datum: ____/____/____

Anhang 6: Selbstbeurteilung über NBack

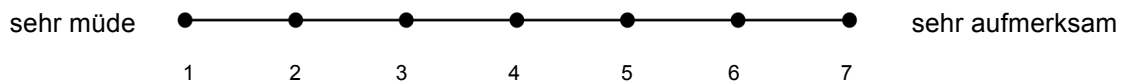
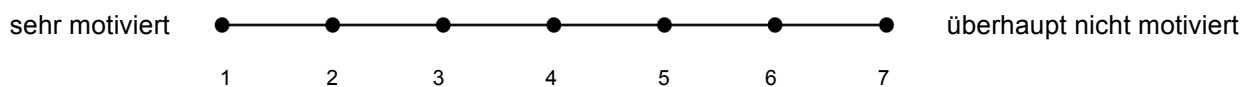
Fragebogen N-Back-Testleistung

Folgende Fragen beziehen sich ausschließlich auf den von Ihnen gerade abgeschlossenen Gedächtnistest.

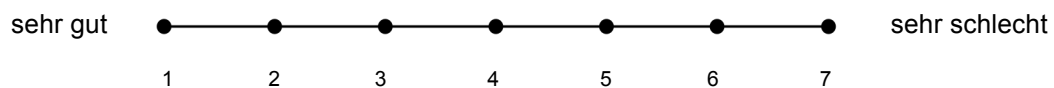
Für mich war der Test:



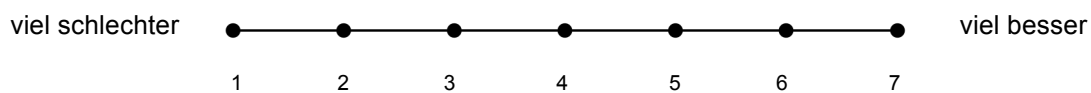
Während des Tests war ich überwiegend:



Meine eigene Leistung schätze ich ein als:



Im Vergleich zum letzten Test war meine Leistung:



Anhang 7: Selbstbeurteilung über Stimulation

TMS-Beurteilung

1. Folgende Fragen beziehen sich auf die gerade erhaltene TMS-Stimulation.

Ich empfand die TMS

schmerzhaft	●	●	●	●	●	●	●	nicht schmerzhaft
nicht laut	●	●	●	●	●	●	●	laut
nicht warm	●	●	●	●	●	●	●	warm
unangenehm	●	●	●	●	●	●	●	angenehm

Beurteilen Sie!

Es handelte sich um eine

Wirksame (Verum) TMS

Unwirksame (Placebo) TMS

Anhang 8: Halb-standardisiertes Interview

Halbstandardisierter Interviewleitfaden zur Erfassung negativer Nebenwirkungen und Stimmungsveränderungen

1. Wie haben Sie die TMS empfunden?
2. Hatten Sie irgendwelche negativen Nebenwirkungen?
 - a. Kopfschmerzen
 - b. Gesichtsschmerzen
 - c. Kieferschmerzen
 - d. Muskelzucken
 - e. Benommenheit
 - f. Übelkeit
 - g. Flimmern vor den Augen
 - h. Schwäche
 - i. Andere Nebenwirkungen
 - i. Intensität von 0-9 (9 am stärksten) bzw. ja/nein
 - ii. Bei welcher Stimulation (erste oder zweite) haben Sie die Nebenwirkung(en) am stärksten bemerkt?
3. Hatten Sie den Eindruck, dass die TMS Ihre Stimmung verändert hat?
 - a. Können Sie diese Stimmungsveränderungen beschreiben?
 - i. Hatten Sie eher den Eindruck, dass die TMS Ihre Stimmung trübt oder aufhellt?
 - ii. Haben Sie jetzt das Gefühl ängstlicher oder unängstlicher zu sein?
 - b. Können Sie sagen, welche TMS-Stimulation Ihre Stimmung verändert hat?
 - i. Bezüglich Trübung oder Aufhellung?
 - ii. Bezüglich Ängstlichkeit?
 - iii. Bezüglich allgemeiner Befindlichkeit?
4. Empfanden Sie die beiden TMS-Behandlungen gleich (un-)angenehm/schmerzhaft?
 - a. Welche war am unangenehmsten (schmerzhaftesten)?
 - b. Welche war am angenehmsten (wenig schmerzhaft)?
5. Hatten Sie den Eindruck, dass die Stimulationen die Schwierigkeit der Aufgaben am Computer beeinflusste?
 - a. Ja nach Stimulation Nummer ____ hatten ich den Eindruck, die Aufgaben fielen mir leichter.
 - b. Ja nach Stimulation Nummer ____ hatten ich den Eindruck, die Aufgaben fielen mir schwerer.
 - c. Nein

Eidesstattliche Versicherung

Pfeiffer, Ariane

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss von Theta Burst Stimulation des präfrontalen Kortex auf die
Arbeitsgedächtnisleistung in BrainTwister – Placebo kontrollierte Pilotstudie

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.04.2019

Ariane Pfeiffer