

**Modulation phonologischer und semantischer Prozesse im Sprachnetzwerk:  
Eine kombinierte TMS-fMRT-Studie.**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Maren Klein

geb. 01. 03. 1987 in Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)

angefertigt an der:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Betreuer:

PD Dr. med. Dorothee Saur

Prof. Dr. phil. Gesa Hartwigsen

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21. 04. 2015

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Bibliografische Zusammenfassung .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1 Einführung und theoretischer Hintergrund .....	1
1.1 Das „klassische Sprachmodell“ – historische Entwicklung der Sprachforschung .....	2
1.2 Methodische Grundlagen .....	5
1.2.1 Die funktionelle Magnetresonanztomographie .....	5
1.2.2 Die Transkranielle Magnetstimulation .....	6
1.2.3 Die Kombination von TMS und fMRT .....	9
1.3 Aktuelle Befunde zur phonologischen und semantischen Sprachverarbeitung .....	12
1.3.1 Der Gyrus frontalis inferior .....	13
1.3.2 Der Lobus parietalis inferior .....	15
1.4 Das Dual-Stream Modell .....	17
1.5 Einordnung der Studie .....	19
2 Fragestellung .....	22
3 Methoden .....	24
3.1 Probanden .....	24
3.2 Aufklärung .....	24
3.3 Vorbereitung .....	25
3.3.1 Anatomische MRT-Standardaufnahme .....	25
3.3.2 Bestimmung der individuellen kortikalen Reizschwelle .....	25
3.4 Experimentelles Design .....	28
3.5 Überblick über den Versuchsablauf .....	28
3.6 Aufgabe: fMRT Paradigma .....	29
3.7 TMS .....	32
3.7.1 Stimulationsort .....	32

3.7.2	Stereotaktische Neuronavigation.....	32
3.7.3	cTBS-Stimulation .....	34
3.8	fMRT .....	36
3.9	Auswertung .....	37
3.9.1	Ausschluss aus der Datenauswertung:.....	37
3.9.2	Auswertung der Verhaltensdaten .....	37
3.9.3	Auswertung der fMRT-Daten .....	38
4	Ergebnisse.....	42
4.1	Verhaltensdaten .....	42
4.1.1	Fehlerraten .....	42
4.1.2	Reaktionszeiten .....	42
4.2	fMRT-Daten .....	43
4.2.1	Haupteffekte.....	44
4.2.2	Differenzielle Effekte .....	46
4.2.3	Render-Darstellung der fMRT-Ergebnisse .....	51
4.2.4	Ausgewählte Kontrastschätzer .....	52
5	Diskussion.....	55
5.1	Verhaltensdaten .....	55
5.1.1	Fehlerraten .....	55
5.1.2	Reaktionszeiten .....	55
5.2	fMRT-Daten .....	61
5.2.1	Zusammenfassung der differentiellen Kontraste in Hinsicht auf die Hypothesen .....	62
5.2.2	cTBS-induzierte Netzwerkeffekte.....	63
5.2.3	Fehlende Aufgabenspezifität der cTBS.....	68
5.2.4	Fehlende Abbildung kompensatorischer Prozesse .....	69
5.3	Fazit .....	70
5.4	Ausblick.....	71
6	Zusammenfassung.....	74
7	Literaturverzeichnis.....	78

8	Anlagen.....	85
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	105
	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Danksagung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das „klassische Modell“ der Sprachorganisation nach Geschwind 1979. ....	3
Abbildung 2: Hemmende und bahnende rTMS-Protokolle.....	8
Abbildung 3: Kombination von fMRT und TMS.....	10
Abbildung 4: Laterale Aufsicht auf die linke Großhirnhemisphäre.....	15
Abbildung 5: Das duale Modell der kortikalen Organisation des Sprachverarbeitung.....	18
Abbildung 6: Versuchsaufbau der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision).....	20
Abbildung 7: Schematische Zusammenfassung der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision).....	21
Abbildung 8: Einfluss der Voraktivierung des Zielmuskels auf die MEPS.....	27
Abbildung 9: Ablauf des Experiments. ....	29
Abbildung 10: Exemplarischer Aufbau der Aufgabenblöcke.....	30
Abbildung 11: Beispiel zweier Trials eines phonologischen Blocks.....	30
Abbildung 12: Beispiel zweier Trials eines semantischen Blocks.....	31
Abbildung 13: Stimulationsorte und –koordinaten.....	32
Abbildung 14: Materialien für die stereotaktische Neuronavigation mit TMS.....	33
Abbildung 15: Stereotaktische Neuronavigation mit Brainsight™ Framless. ....	34
Abbildung 16: Stimulation des SMG mit stereotaktisch geführter Positionierung der TMS-Spule .....	35
Abbildung 17: Design-Matrix auf dem second-level. ....	41
Abbildung 18: Mittlere Reaktionszeiten.....	43
Abbildung 19: Lokale Maxima des Kontrasts phon_ANG > Ruhe.....	45
Abbildung 20: Lokale Maxima des Kontrasts sem_SMG > Ruhe.....	46
Abbildung 21: Lokale Maxima des Kontrasts phon_ANG > phon_SMG.....	47
Abbildung 22: Lokale Maxima des Kontrasts phon_SMG > phon_ANG.....	48
Abbildung 23: Lokale Maxima des Kontrasts sem_SMG > sem_ANG.....	49
Abbildung 24: Lokale Maxima des Kontrasts sem_ANG > sem_SMG.....	50
Abbildung 25: Render-Darstellung der fMRT-Ergebnisse. ....	51
Abbildung 26: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken SMG.....	52
Abbildung 27: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken pIFG.....	53
Abbildung 28: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken ANG.....	53
Abbildung 29: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken aIFG.....	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bezeichnung der experimentellen Bedingungen.....	28
Tabelle 1: Ergebnisse der Varianzanalyse der Fehlerraten. ....	42
Tabelle 2: Mittlere Reaktionszeiten (RT) in ms .....	42
Tabelle 3: Lokale Maxima der Aktivierungen des Haupteffekts phon_ANG > Ruhe.....	45
Tabelle 4: Lokale Maxima der Aktivierungen des Haupteffekts sem_SMG> Ruhe .....	46
Tabelle 5: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts phon_ANG > phon_SMG .....	47
Tabelle 6: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts phon_SMG > phon_ANG .....	48
Tabelle 7: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts sem_SMG > sem_ANG .....	49
Tabelle 8: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts sem_ANG > sem_SMG .....	50

# Bibliografische Zusammenfassung

Klein, Maren

## **Modulation phonologischer und semantischer Prozesse im Sprachnetzwerk: eine kombinierte TMS-fMRT-Studie.**

Universität Leipzig, Dissertation

115 S., 101 Lit., 29 Abb., 8 Tab., 4 Anlagen

Insbesondere bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), haben verdeutlicht, dass verschiedene Sprachkomponenten in weit verzweigten kortikalen Netzwerken im menschlichen Gehirn repräsentiert sind. Die in dieser Arbeit durchgeführte Studie kombinierte transkranielle Magnetstimulation (TMS) und fMRT mit dem Ziel phonologische und semantische Sprachnetzwerke detaillierter zu charakterisieren. Bisherige Studien identifizierten u. a. den linken Gyrus supramarginalis (SMG) und posterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior (pIFG) als Kernregionen der phonologischen Entscheidungsaufgabe. Semantische Entscheidungsaufgaben wurden dahingegen u. a. mit dem linken Gyrus Angularis (ANG) und dem anterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior (aIFG) in Verbindung gebracht.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Laborexperiment an 17 gesunden, rechtshändigen und deutschsprachigen Probanden in zwei Sitzungen durchgeführt. Mithilfe eines hemmenden TMS-Protokolls, der „continuous Theta-Burst Stimulation“ (cTBS) sollte die kortikale Erregbarkeit über den Stimulationszeitraum hinaus reversibel moduliert werden. Eine neuronavigierte cTBS wurde entweder über dem linken SMG oder dem linken ANG appliziert. Der cTBS folgte, direkt im Anschluss, eine ereigniskorrelierte fMRT-Untersuchung, während derer die Probanden auditiv präsentierte semantische und phonologische (Einzel-) Wortentscheidungsaufgaben bearbeiteten. Mit der fMRT sollten Veränderungen kortikaler Aktivierungsmuster durch die konditionierende TMS während der Bearbeitung der Aufgaben abgebildet werden.

Die Ergebnisse der Studie tragen zum Verständnis der Wirkungsweise der cTBS über nicht-motorischen Kortexarealen bei. Die Stimulation führte zu einer signifikanten Abnahme des „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-Kontrasts am Stimulationsort. Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass die cTBS nicht nur am Ort der Stimulation zu einer Änderung der BOLD-Kontrasts führt, sondern ein gesamtes Netzwerk spezifisch zu modulieren scheint. Eine cTBS über dem linken SMG führt u. a. zu einer verminderten BOLD-Antwort im linken pIFG. Die Stimulation des linken ANG resultierte u. a. in einer erniedrigten BOLD-Reaktion des aIFG. Eine Aufgabenspezifität nach Stimulation des SMG bzw. ANG wurde nicht evident. Dennoch unterstützen die Ergebnisse die Annahme, dass mögliche Verhaltenseffekte nach einer cTBS nicht zwingend auf den Ort der Stimulation zurückgeführt werden können. Weiterhin verdeutlichen die Stimulationseffekte, dass der SMG und der ANG in zwei unterschiedliche Netzwerke eingebunden sind.

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Terminus
aIFG	anteriorer Gyrus frontalis inferior (engl. <i>inferior frontal gyrus</i> )
ANG	Gyrus angularis (engl. <i>angular gyrus</i> )
AMT	aktive motorische Schwelle (engl. <i>active motor threshold</i> )
BOLD-Kontrast	engl. <i>blood oxygenation level dependent contrast</i>
cTBS	kontinuierliche Theta Burst Stimulation (engl. <i>continuous theta burst stimulation</i> )
FDI	Musculus interosseus dorsalis (engl. <i>first dorsal interosseus muscle</i> )
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Hertz (Maßeinheit für die Frequenz)
IFG	Gyrus frontalis inferior (engl. <i>inferior frontal gyrus</i> )
iTBS	intermittierende Theta Burst Stimulation
MEP	motorisch evoziertes Potential
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
pIFG	posteriore Gyrus frontalis inferior (engl. <i>posterior inferior frontal gyrus</i> )
phon	phonologische Aufgabe
RMT	Ruhemotorschwelle (engl. <i>resting motor threshold</i> )
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
sem	semantische Aufgabe
SEM	Standardschätzfehler des Mittelwertes
SMG	Gyrus supramarginalis (engl. <i>supramarginal gyrus</i> )
STG	Gyrus temporalis superior (engl. <i>superior temporal gyrus</i> )
TBS	Theta Burst Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation

# 1 Einführung und theoretischer Hintergrund

“Language is the mental faculty that we use to communicate. It involves the association of sounds and symbols with meaningful concepts and enables us to describe our external environment and abstract thoughts. The effective use of language requires the interaction of memory with sensory input and motor output systems.”

Cathy J. Price 2000, S. 335

“The numerous stimulations by word have, on the one hand, removed us from reality [...]. On the other hand, it was nothing other than words which has made us human [...].”

Ivan P. Pavlov 1941, S. 179

“Neuroscience [...] may prove to be the brain’s ultimate challenge: Does the brain have the capacity to understand something as complex as itself?”

John P. J. Pinel 2011, S. 2

## 1.1 Das „klassische Sprachmodell“ – historische Entwicklung der Sprachforschung

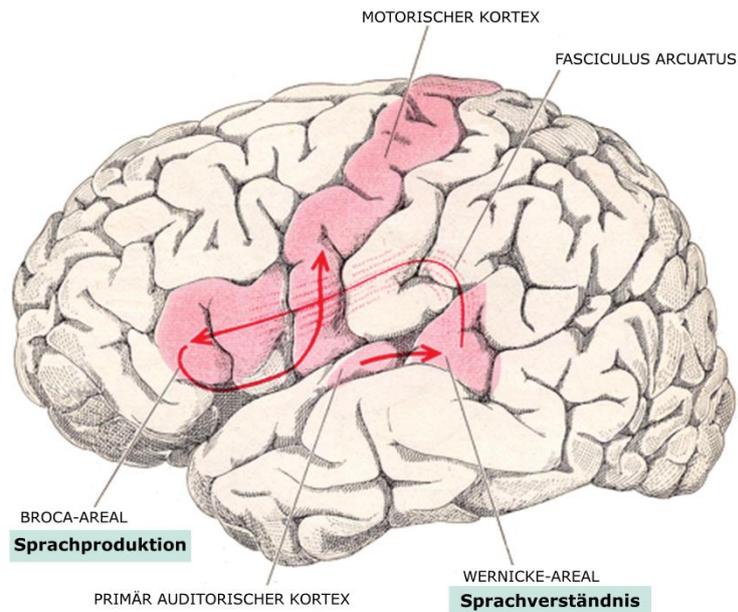
Der Beginn der systematischen Erforschung der Sprache, ihrer einzelnen Bestandteile und der Lokalisation der für ihre Verarbeitung bedeutsamen Strukturen im menschlichen Gehirn ist eng mit den Namen Broca und Wernicke verbunden. Sie begründeten in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhundert die moderne Sprachforschung.

Der französische Arzt und Anthropologe Pierre Paul Broca beschrieb 1861 erstmals das nach ihm benannte „Broca-Areal“ (heute klassifiziert als Brodmann Areal 44 und 45) und ordnete ihm relevante Funktionen im Zusammenhang mit der *Sprachproduktion* zu. Diese Zuordnung erfolgte auf Grundlage einer Post-mortem-Studie des Patienten „Monsieur Tan“, der eine Läsion in Teilen des linken Gyrus frontalis inferior (IFG) aufzeigte. Zu Lebzeiten war die Sprachproduktion des Patienten derart eingeschränkt, dass er lediglich die Silbe „Tan“ aussprechen konnte, obwohl sein Sprachverständnis nicht beeinträchtigt gewesen zu sein schien.

Carl Wernicke (1874) beobachtete, dass eine Läsion im posterioren Teil des linken Gyrus temporalis superior (STG) mit flüssiger, jedoch inhaltsloser Sprachproduktion und einem eingeschränkten Sprachverständnis assoziiert war. Folglich schrieb er dem STG, einer seither als „Wernicke-Areal“ (heute v. a. Brodmann Areal 22) bezeichneten Region, eine essentielle Rolle in der *Sprachperzeption* zu.

Lichtheim (1885) schließlich vereinigte die Befunde von Broca und Wernicke und fügte eine zusätzlich verbindende Komponente, ein sogenanntes „Konzept-Zentrum“, in das Sprachmodell ein. Er begründete ein aus drei Komponenten bestehendes funktionell-neuroanatomisches Modell, das „klassische Sprachmodell“. Er ging davon aus, dass für die Sprachperzeption das Wernicke-Areal, für die Sprachproduktion das Broca-Areal und für die semantische Verarbeitung (verteilte) verbindende Regionen verantwortlich seien (Shalom und Poeppel 2008). Das „Lichtheim-Schema“ der neuronalen Grundlagen der Sprache ist bis zum heutigen Tage in Lehrbüchern der Neurologie zu finden, da es einen verständlichen Ansatz zur Klassifizierung von Aphasien liefert.

Geschwind (1967) übernahm einen Großteil der Annahmen von Wernicke und Lichtheim und verhalf dem klassischen Modell der Sprachverarbeitung zu neuer Popularität. Er postulierte die singuläre Verbindung des Wernicke-Areals mit dem Broca-Areal über den Fasciculus arcuatus. Weiterhin schlug er vor, dass der semantischen Sprachverarbeitung ebenfalls ein lokalisierbares Äquivalent zugeordnet werden könne, welches er im Gyrus parietalis inferior (IFG) vermutete.



**Abbildung 1: Das „klassische Modell“ der Sprachorganisation nach Geschwind 1979.**

Die Skizze zeigt das Broca-Areal (historisch mit der Sprachproduktion in Verbindung gebracht) im linken posterioren Gyrus frontalis inferior und das Wernicke-Areal (historisch mit dem Sprachverständnis in Verbindung gebracht) im posterioren Gyrus temporalis superior. Beide Areale werden über den Fasciculus arcuatus verbunden (nach Shalom und Poeppel 2008).

Das „klassische Sprachmodell“ der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts stellt einen sehr durchdachten Versuch dar, komplexe Verhaltensweisen unter neuroanatomischen Aspekten zu charakterisieren. „Obwohl aus heutiger Sicht sowohl die anatomischen als auch linguistischen Grundlagen des Broca-Wernicke-Lichtenheim-Ansatzes etwas naiv erscheinen mögen, war es doch das erste stimmige funktionell anatomische Modell der Sprache und vielleicht sogar das erste einer höheren Gehirnfunktion überhaupt“ (Shalom und Poeppel 2008). Bis zum heutigen Zeitpunkt findet dieses, auf Verhaltensdefiziten von Patienten mit umschriebenen Gehirnläsionen gestützte empirische Modell, große Beachtung, wenn auch in erweiterter und abgewandelter Form.

Da Läsions-Defizit-Studien immer auf pathologischen Zuständen basieren, sind sie nur in einem begrenzten Maß geeignet, um allgemeine funktionell-anatomische Beziehungen abzuleiten. Es ist problematisch, bestimmten Hirnarealen eine genaue Funktion zuzuschreiben, da pathologische Gehirnläsionen im Gegensatz zu experimentellen Läsionen (siehe Abschnitt 1.2.2) meist von größerem Ausmaß sind und sich nicht an funktionelle Grenzen halten, sodass eine Läsion gewöhnlich mehrere neuroanatomische Systeme betrifft. Die Verhaltensdefizite der betroffenen Patienten sind meist komplex und betreffen mehrere kognitive Domänen. Weiterhin treten nach einer Hirnläsion Prozesse der kognitiven und neuronalen Kompensation auf, die der Läsion und dem damit verbundenen Verhaltensdefizit entgegenwirken und somit die Struktur-Funktions-Beziehung des geschädigten Areals verwischen. Auch ist es schwierig zu unterscheiden, ob ein Funktionsdefizit auf das beschädigte Areal selbst oder die mitgeschädigten Verbindungen zu anderen Hirnregionen zurückzuführen ist (Price 2000).

Mit der Etablierung neuer technischer Forschungsmethoden und modernen bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomografie ist es heute möglich, die funktionelle Anatomie der Sprache genauer abzubilden. Gegenüber den Läsions-Defizit-Modellen besitzt die funktionelle Bildgebung den fundamentalen Vorteil, dass die Sprachorganisation des menschlichen Gehirns nicht-invasiv und in-vivo am gesunden Probanden untersucht werden kann. Die Untersuchung des Gehirns ist damit nicht auf läionierte Areale beschränkt. Mit funktionell-bildgebenden Verfahren ist es möglich, ein aus verschiedenen kortikalen Arealen zusammengesetztes neuronales Netzwerk, welches zur Verarbeitung einer sensorischen, motorischen oder kognitiven Aufgabe beiträgt, zu identifizieren (Price 2000). Die bildgebenden Verfahren haben verdeutlicht, dass neben den klassischen Spracharealen viele andere Hirnregionen während der Sprachverarbeitung aktiv sind, was darauf hindeutet, dass ein weit verteiltes kortikales System die Grundlagen der Sprache darstellt (Mesulam 1990).

Andererseits haben bildgebende Verfahren wie die fMRT den Nachteil, dass sie aufgrund ihres korrelativen Charakters nur eine Aussage darüber zulassen, ob eine Hirnregion während einer Sprachaufgabe im Vergleich zu einer Kontrollaufgabe aktiv ist, jedoch nicht, ob diese Region auch funktionell relevant zur Ausführung einer spezifischen Aufgabe ist (Bookheimer 2002). Des Weiteren bleibt häufig unklar, welche spezifische Rolle die aktivierten Regionen bei der Bearbeitung einer Aufgabe spielen (Schlaak et al. 2007, S. 308). Price (2000) ist daher der Auffassung, dass die Relevanz der verschiedenen Areale nicht ohne das Zurückgreifen auf Läsionsdaten etabliert werden könne. Nur mit Läsionsdaten sei es möglich diejenigen Regionen (oder Verbindungen) zu identifizieren, die für die Bearbeitung einer bestimmten Aufgabenkomponente notwendig sind.

Um die Nachteile der Läsionsstudien an Patienten zu umgehen, hat sich eine weitere Methode etabliert, die eine Aussage darüber zulässt, ob eine Gehirnregion für eine bestimmte Sprachfunktion notwendig ist. Mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) ist es möglich, die Funktion eines Gehirnareals kurzzeitig und nicht-invasiv gezielt zu modulieren und somit eine örtlich und zeitlich begrenzte „virtuelle Läsion“ herbeizuführen (Pascual-Leone et al. 2000). Die „virtuelle Läsion“ bietet die Möglichkeit, einen kausalen Zusammenhang zwischen Gehirnregion und Sprachfunktionen herzustellen, wie es der korrelative Charakter der fMRT nicht erlaubt. Auch bietet die TMS eine räumliche und zeitliche Präzision, wie man sie in Patientenstudien typischerweise nicht erzielen kann (Devlin und Watkins 2007) und stellt somit eine solide Basis dar, um Rückschlüsse über die Funktionsweise des gesunden Gehirns zu ziehen (Walsh und Cowey 2000).

## 1.2 Methodische Grundlagen

Moderne Methoden der Hirnforschung, wie die Positronenemissionstomografie (PET), funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und transkranielle Magnetstimulation (TMS) haben zu vielen neuen Erkenntnissen über die Verarbeitung der Sprache im gesunden Gehirn geführt. Jede der verschiedenen Verfahren hat ihre spezifischen Stärken und Schwächen, sodass sich die Methoden gegenseitig ergänzen und nicht ersetzen (Sandrini et al. 2011).

In der vorliegenden Studie wurden TMS und fMRT in einem kombinierten Verfahren angewendet. Für die Magnetresonanztomographie des menschlichen Gehirns werden zwei verschiedene Messansätze unterschieden. Die *strukturelle Magnetresonanztomographie* erlaubt es Gewebe- und Organstrukturen als 2- oder 3-dimensionales Bild darzustellen und war im Rahmen der vorliegenden Studie Voraussetzung für die neuronavigierte transkranielle Magnetstimulation. Bei der *funktionalen Magnetresonanztomographie* werden neurophysiologische Veränderungen bestimmter Hirnareale nicht-invasiv gemessen. Beide Messansätze basieren auf dem physikalischen Prinzip der magnetischen Resonanz.

### 1.2.1 Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wird verwendet um Hirnregionen, die bei einer bestimmten Aufgabe aktiv sind, darzustellen. Das „blood-oxygenation-level-dependent“ (BOLD) Signal ist die der fMRT zugrundeliegende Methode.

Die fMRT nutzt die 1935 durch Linus Pauling beschriebenen unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, da die magnetische Eigenschaft des Eisens weitgehend maskiert wird. Desoxyhämoglobin hingegen ist paramagnetisch. Im Jahr 1982 zeigten Thulborn et al., dass Hämoglobin in Blutproben in Abhängigkeit vom Oxygenierungszustand unterschiedliche MRT-Signale erzeugt. Auf dieser Grundlage wiesen Ogawa und Lee 1990 in vivo an Versuchstieren nach, dass paramagnetisches Desoxyhämoglobin in postkapillären (venösen) Gefäßabschnitten ein natürlich vorkommendes Kontrastmittel für die MRT ist. Dieser Effekt wurde BOLD-Kontrast genannt. Seit den ersten Ergebnissen der BOLD-Bildgebung am Menschen (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1992) ist das BOLD-fMRT eine zentrale Methode in der Medizin und den kognitiven Neurowissenschaften geworden.

Der BOLD-Kontrast bildet die neuronale Aktivität dabei nur indirekt und zeitlich verzögert ab. Bei neuronalen Prozessen ist der Energiebedarf in der aktiven Hirnregion durch Stoffwechselprozesse, wie Membrandepolarisation und -repolarisation und Synthese von Neurotransmittern lokal erhöht.

Dies führt zu einem erhöhten Bedarf an Sauerstoff in dieser Hirnregion. Nach kurzem Abfall des Anteils an sauerstoffreichem Blut kommt es zu einer regional überproportionalen Erhöhung des zerebralen Blutflusses, des Blutvolumens und folglich der Konzentration an Oxyhämoglobin, was in einer Verlängerung der T2\*-Relaxationszeit und einer Erhöhung des MR-Signals resultiert. Zwar bildet das BOLD-Signal die Änderung des Sauerstoffgehalts im Blut und nicht die neuronale Aktivität ab, aber es konnte gezeigt werden, dass das BOLD-Signal sehr stark mit der neuronalen Hirnaktivität korreliert, auch wenn es mit einer hämodynamischen Latenz von ca. 5 Sekunden gegenüber den neuronalen Feldpotenzialen auftritt (Logothetis et al. 2001; Logothetis 2008).

Da die BOLD-Signaländerungen sehr gering sind und maximal nur wenige Prozente des gesamten MR-Signals ausmachen (Wohlschläger und Kellermann 2013, S. 152), müssen Aufgaben wiederholt dargeboten und in der Regel mehrere Probanden als Gruppe untersucht und analysiert werden, um statistisch untersuchen zu können, ob der Zeitverlauf des BOLD-Signals einer anatomischen Region mit der zeitlichen Darbietung des Aufgabenparadigmas korreliert. Die fMRT kann letztendlich nur eine Aussage darüber treffen, ob eine Hirnregion während einer spezifischen Aufgabe im Vergleich zu einer anderen Bedingung aktiviert ist, jedoch nicht, ob diese Region auch relevant für die Aufgabendurchführung ist. An dieser Stelle kann zusätzlich die TMS eingesetzt werden, um Aussagen über die funktionelle Relevanz aktivierter Hirnregionen bei einer bestimmten Aufgabe treffen zu können (Gough et al. 2005; Pascual-Leone et al. 2000).

## **1.2.2 Die Transkranielle Magnetstimulation**

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein Verfahren zur nichtinvasiven und schmerzlosen elektrischen Stimulation des menschlichen Kortex (Barker et al. 1985), basierend auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Die TMS verdankt ihre große Bedeutung in den kognitiven Neurowissenschaften der Möglichkeit, die Funktion einzelner kortikaler Areale direkt zu beeinflussen. Kortikale Funktionen, wie die Sprachverarbeitung, lassen sich dadurch genauer charakterisieren.

### **1.2.2.1 Grundlagen**

Die TMS bewirkt eine, durch ein magnetisches Wechselfeld induzierte, elektrische Stimulation des kortikalen Gewebes. Wird eine TMS-Spule tangential zur Schädeloberfläche aufgelegt, kann das erzeugte Magnetfeld den Schädel fast ungehindert durchdringen und führt zu einer induktiven Stimulation von neuronalen Axonen im Hirngewebe (Barker et al. 1985). Durch eine Einzelreizstimulation über dem primären motorischen Handareal kann so z. B. eine periphere motorische Antwort in Form einer Zuckung der Handmuskeln ausgelöst werden. „Die Ableitung und Beurteilung eines »motorischen evozierten Potenzials« (MEP) ist die häufigste Anwendung der TMS“ (Kaelin-Lang 2007, S. 60). Die Grundlagen der TMS-Forschung und die meisten neuromodulatorischen

Stimulationsprotokolle wurden mit Untersuchungen des primär motorischen Kortex etabliert. Im Gegensatz zu anderen Kortexarealen lässt sich dort die relative Änderung der Erregbarkeit z. B. nach einer modulierenden repetitiven TMS (rTMS) mithilfe der Amplituden der MEP quantifizieren und überprüfen. Das heutige Spektrum der experimentellen Anwendung der (r)TMS umfasst jedoch eine große Bandbreite. Differenzierte Untersuchungstechniken erlauben auch die Charakterisierung nicht-motorischer Areale und höherer kognitiver Netzwerke unter verschiedenen Fragestellungen.

Zur Untersuchung kognitiver Netzwerke und zum kortikalen Mapping werden meist fokale achterförmige Spulen verwendet. Das definierte Maximum des elektrischen Feldes befindet sich unter dem geometrischen Mittelpunkt der Spule und hat eine Stimulationsfläche von etwa 1–2cm<sup>2</sup> (Sandrini et al. 2011). Die Stärke des magnetischen Feldes fällt in Abhängigkeit von Spulentyp und Stimulationsintensität mit zunehmender Entfernung von der Spule rapide ab. Mit einer ungefähren Eindringtiefe von 1–6 cm (Weyh und Siebner 2007, S. 24) ist die TMS ein Verfahren, welches primär zur Stimulation oberflächlich gelegener Kortexstrukturen geeignet ist. Die durch TMS hervorgerufenen Änderungen der neuronalen Aktivität scheinen aber nicht nur auf das Gebiet der kortikalen Stimulation beschränkt zu sein, sondern führen auch in mit der Region in Verbindung stehenden kortikalen als auch subkortikalen Hirnarealen zu funktionellen Änderungen (Bestmann et al. 2003; Bestmann et al. 2008; Lee et al. 2003; Siebner und Rothwell 2003).

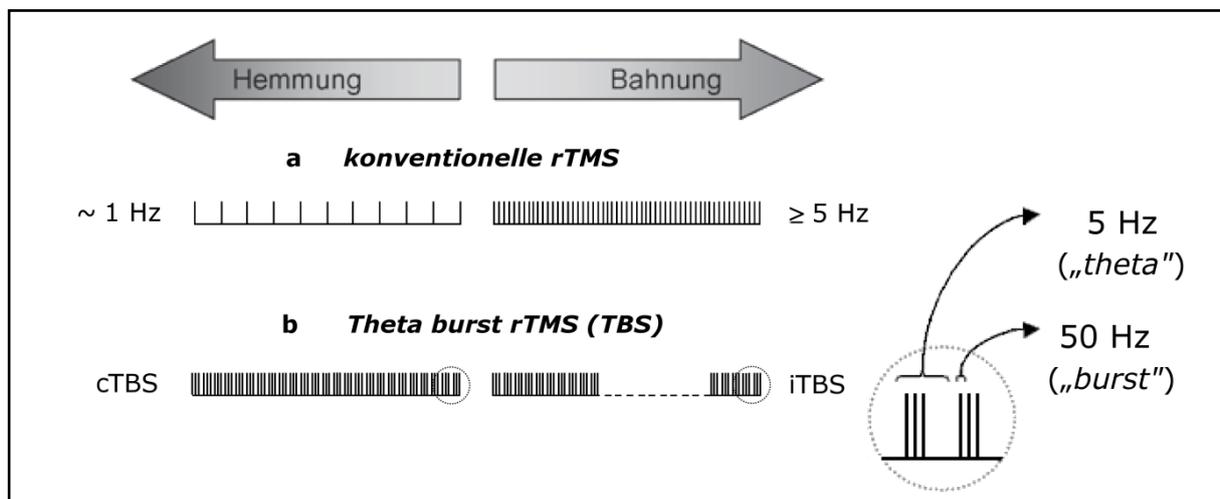
#### **1.2.2.2 Stimulationsprotokolle und die virtuelle Läsion**

Die Bedeutung der TMS für die kognitiven Neurowissenschaften liegt darin begründet, dass die TMS in der Lage ist die Funktion eines Kortexareals vorübergehend gezielt zu beeinträchtigen. Diese zeitlich und örtlich begrenzte, durch TMS herbeigeführte Funktionshemmung wird als „virtuelle Läsion“ bezeichnet und bietet die Möglichkeit einen kausalen Zusammenhang zwischen Hirnregionen und ihren jeweiligen Funktionen herzustellen. TMS kann als „Online“-Stimulation während einer experimentellen Aufgabe oder als „Offline“-Stimulation mit zeitlicher Trennung zwischen TMS und experimenteller Aufgabe appliziert werden. Der Begriff der „virtuellen Läsion“ unterscheidet nicht zwischen Online- und Offline-TMS.

**Online-TMS:** Mit der Online-TMS kann die unmittelbare funktionelle Auswirkung der (r)TMS auf ein Kortexareal während einer experimentellen Aufgabe untersucht werden (Walsh und Cowey 2000). Einzel-, Doppelpulse oder kurze Reizserien hoher Frequenz können durch eine interferierende Wirkung zu einer passageren Funktionsbeeinträchtigung (virtuelle Läsion) des stimulierten Kortexareals bei der Bearbeitung einer experimentellen Aufgabe führen. Dieser Effekt kann sich auf Verhaltensebene (Verlängerungen der Reaktionszeiten oder Erhöhung der Fehlerraten) abbilden. Mit

verschiedenen experimentellen Strategien können einem Kortexareal mit der Online-TMS aufgaben-, orts- und auch zeitspezifische Funktionen zugeordnet werden (Schlaak et al. 2007).

**Offline-TMS:** Bei der Offline-Stimulation wird zunächst über einem kortikalen Zielareal ein repetitives TMS-Protokoll (rTMS) appliziert, welches zu einer langanhaltenden, die Stimulationsdauer überdauernden Modulation der Erregbarkeit führt. Erst anschließend wird die experimentelle Aufgabe bearbeitet. Die bei der rTMS nacheinander applizierten Stimulationsimpulse können dabei konstant oder in wiederkehrenden Mustern angeordnet sein. Konventionelle rTMS-Protokolle verwenden eine kontinuierliche Folge von Reizen mit einer konstanten Wiederholungsfrequenz. Neuere rTMS-Protokolle bestehen aus komplexeren Stimulationsmustern. Ein Beispiel dafür ist die Theta-Burst-Stimulation (TBS), die aus kurzen, hochfrequenten Reizserien (engl. *bursts*) zusammengesetzt ist. Die neuromodulatorischen Effekte der TMS werden sowohl vom Stimulationsprotokoll als auch von physiologischen und neurobiologischen Charakteristika der stimulierten Hirnareale bestimmt (Schlaak et al. 2007). In Abhängigkeit der Stimulationsprotokolle sind für rTMS dabei sowohl hemmende als auch faszilitierende Effekte beschrieben. Einen Überblick gibt Abbildung 2.



**Abbildung 2: Hemmende und bahnende rTMS-Protokolle.** Die Theta Burst Stimulation (TBS) setzt sich aus hochfrequenten Dreiersalven (50 Hz) zusammen, die mit konstanter Wiederholungsfrequenz (5 Hz) appliziert werden. Dabei unterscheidet man eine bahnend wirkende intermittierende iTBS von einer hemmend wirkenden kontinuierlichen cTBS (mod. nach Lang und Siebner 2007, S. 500).

Die TBS ist das in der vorliegenden Studie offline verwendete Stimulationsprotokoll. Die 2005 von Huang et al. 2005 eingeführte TBS ist ein repetitives Stimulationsprotokoll, welches aus hochfrequenten Dreiersalven (engl. *bursts*) zusammengesetzt ist. Die Bursts bestehen aus drei biphasischen Einzelreizen, die mit einer Frequenz von 50 Hz appliziert werden. Die Bezeichnung Theta-Burst-Stimulation wird verwendet, da die Wiederholungsfrequenz der Bursts mit 5 Hz (alle 200 ms) im Theta-Bereich (4–7 Hz) liegt.

In Abhängigkeit davon, ob ein kontinuierliches oder intermittierendes (durch Pausen unterbrochenes) TBS-Protokoll über dem primären motorischen Handareal verwendet wurde, berichteten Huang et al. (2005) einen hemmenden oder einen fasilitierenden Stimulationseffekt. Ein intermittierendes Stimulationsprotokoll (iTBS, engl. *intermittent theta-burst-stimulation*) führte zu einer erhöhten kortikospinalen Erregbarkeit mit einer Bahnung der MEP-Amplituden für etwa 15 min. Dahingegen resultierte eine kontinuierliche TBS (cTBS, engl. *continuous theta-burst-stimulation*) mit 600 Stimuli über 40 s in einer Abnahme der MEP-Amplituden, die bis zu 60 Minuten nach der Stimulation anhielt. Mit der cTBS ist es möglich mit einer kurzen Stimulationszeit (< 1 min) und sehr niedrigen Stimulationsintensitäten (80 % der aktiven motorischen Schwelle) eine langanhaltende Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit des primären motorischen Kortex zu induzieren. Konventionelle 1Hz Stimulationsprotokolle, die einen ähnlichen hemmenden Effekt auf die Amplituden der motorisch-evozierten Potenziale hatten verwendeten Stimuli, die mit einer Stimulationsintensität von 100 % der Ruhemotorschwelle über einen Zeitraum von 15–20 Minuten verabreicht wurden. Die Applikation der modernen cTBS ist daher im Vergleich zur konventionellen rTMS wesentlich komfortabler für die Probanden (Bruckner et al. 2013).

Inwieweit sich die Erkenntnisse der neuromodulatorischen Effekte der rTMS von motorischen auf nicht-motorische Hirnareale übertragen lassen, ist nicht abschließend geklärt. In bisherigen Studien zur Untersuchung motorischer und kognitiver Hirnfunktionen wurden überwiegend konventionelle 1Hz rTMS-Protokolle verwendet, um eine die Stimulation überdauernde virtuelle Läsionen kognitiver Funktionen herbeizuführen (Devlin und Watkins 2007; Sandrini et al. 2011). In aktuellen Studien wurde aber auch zunehmend die TBS zur Untersuchung nicht-motorischer Arealen zur Anwendung gebracht. So konnten z.B. Nyffeler et al. (2006) in einer Studie zum frontalen Augenfeld zeigen, dass sowohl eine cTBS, als auch die 1 Hz rTMS einen hemmenden Effekt auf die Sakkadentriggerung hatten. Die Autoren konnten mit der cTBS einen im Verhalten messbaren hemmenden Stimulationseffekt (Sakkadenlatenz) für 30 Minuten herbeiführen. Aktuell gibt es nur wenige Studien, die die cTBS zur Untersuchung von Sprachfunktionen anwendeten. Eine aktuelle Arbeit von Bruckner et al. 2013 konnte verdeutlichen, dass die cTBS ein geeignetes Verfahren ist, um höhere kognitive Funktionen, wie das Sprachverständnis zu modulieren. Eine cTBS, (90 % AMT, 600 Pulse) konnte ähnlich zuverlässig wie eine 1 HZ rTMS die semantische Verarbeitung im linken Gyrus temporalis superior über die Stimulationsdauer hinweg beeinflussen.

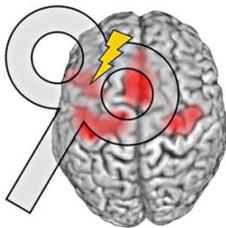
### **1.2.3 Die Kombination von TMS und fMRT**

Das fMRT ist eine sensitive Methode zur Identifizierung von Hirnregionen, in denen regionale neuronale Aktivität mit dem Verhalten korreliert. Aufgrund des korrelativen Charakters können fMRT

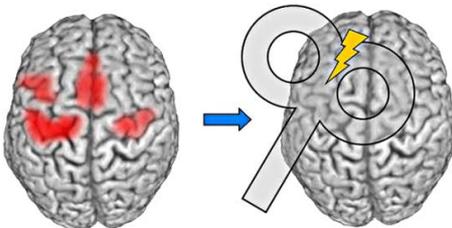
basierte Aktivierungsmuster aber keine Aussage dazu machen, ob die abgebildete Aktivierung auch funktionell zum Verhalten beiträgt. Das heißt, eine Gehirnregion ist während einer Aufgabe durchaus „aktiv“, aber daraus ergibt sich nicht zwingend, dass dieses Areal auch „notwendig“ für die Durchführung der Aufgabe ist. Mithilfe von (r)TMS können laufende neuronale Prozesse vorübergehend unterbrochen und Rückschlüsse gezogen werden, ob das stimulierte Kortexareal an einer bestimmten Hirnfunktion relevant beteiligt ist (Pascual-Leone et al. 2000). Die Kombination von TMS und fMRT ermöglicht daher die Beantwortung von Fragestellungen, die mit einer der beiden Methoden allein nicht zu beantwortet wären.

Bei der Kombination von fMRT und TMS sind verschiedene Herangehensweisen zu unterscheiden. Die TMS kann gleichzeitig mit der fMRT-Untersuchung (online) oder zeitlich getrennt (offline) vor oder nach der fMRT-Untersuchung appliziert werden (Abbildung 3).

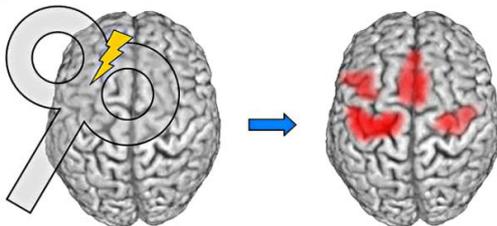
**A** "Online" approach: concurrent TMS and neuroimaging



**B** "Offline" approach: neuroimaging before TMS



**C** "Offline" approach: TMS before neuroimaging



### **Abbildung 3: Kombination von fMRT und TMS**

A) *Online-TMS-fMRT: TMS wird während der fMRT-Messung appliziert. Der direkte modulierende Effekt der fokalen TMS auf die Aktivität und Konnektivität des stimulierten neuronalen Netzwerks kann untersucht werden. Die technische Umsetzung ist anspruchsvoll.*

B) *Offline-fMRT-TMS: Eine fMRT-Untersuchung geht der TMS voraus, um Gehirnareale, die an der Bearbeitung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind, zu identifizieren. Mit der nachfolgenden TMS kann die funktionelle Bedeutung eines im fMRT aktivierten Areals bei der Bearbeitung der Aufgabe untersucht werden.*

C) *Offline-rTMS-fMRT: Nach einer konditionierenden rTMS können durch die rTMS induzierte Reorganisationsprozesse in einem funktionellen Netzwerks dargestellt werden.*

(Siebner et al. 2009a)

Die zeitlich und örtlich getrennte (offline) Anwendung von fMRT und TMS hat gegenüber der simultanen Messung den Vorteil, dass sie methodisch einfacher zu realisieren ist. Die Online-Applikation von TMS während einer fMRT Untersuchung ist aufgrund der wirkenden magnetischen Felder schwierig. Eine typische Fragestellung für eine funktionelle fMRT-Messung vor TMS wäre die Ermittlung eines individuellen Aktivierungsmusters bei Bearbeitung einer spezifischen

Aufgabe und eine nachfolgende neuronavigierte TMS am Ort der individuellen Maximalaktivierung. Wenn diese TMS die Bearbeitung der Aufgabe beeinflusst, kann angenommen werden, dass das stimulierte Areal (oder eine mit dem stimulierten Areal eng in Verbindung stehende Region) „relevant“ an der Bearbeitung der Aufgabe beteiligt ist (Siebner et al. 2009a).

Mit einer fMRT-Messung **nach** rTMS können Veränderungen der kortikalen Aktivierungsmuster dargestellt werden. Es ist somit möglich, die Stimulation überdauernde funktionelle Auswirkungen der rTMS auf die Aufgaben-bedingte neuronale Aktivität eines Netzwerks abzubilden (Siebner et al. 2009a). Beispielsweise untersuchte eine Studie von Andoh und Paus (2011) die Effekte einer 10 Hz Offline-rTMS über dem linken Wernicke-Areal bzw. dem homologen rechten posterioren Teil des Gyrus temporalis mit anschließender fMRT, während derer die Probanden Worterkennungsaufgaben lösten. Die Ergebnisse zeigten, dass die rTMS über dem linken oder rechten posterioren Gyrus temporalis u. a. zu einer gesteigerten aufgabenabhängigen fMRT-Aktivität im homologen Areal, kontralateral zur Stimulationsseite führte. Auf Ebene der Reaktionszeiten konnte für die Stimulation des linken Wernicke-Areals eine Verkürzung der Reaktionszeiten für die Worterkennungsaufgabe berichtet werden, obwohl die Stimulation die aufgabenabhängige Aktivität des linken Stimulationsareals herabsetzte. Die Autoren sind der Auffassung, dass die Ergebnisse die Rolle der homologen Areale der kontralateralen Hemisphäre für das Aufrechterhalten des Verhaltens nach einer neuronalen Störung stützen. Das Beispiel verdeutlicht, dass ein Vorteil der Kombination von TMS und fMRT darin liegt, dass die Wirkung der TMS im Gehirn nicht nur indirekt über Veränderung von Reaktionszeiten und Fehlerraten dargestellt werden kann. Die bildgebende Darstellung der modulierten neuronalen Aktivierungen durch eine TMS-induzierte „virtuelle Läsion“ erweitert das Verständnis für die Wirkungsweise der TMS und hilft Verhaltenseffekte nach TMS besser zu verstehen (Schlaak et al. 2007). So ließ sich insbesondere durch die kombinierte Anwendung von TMS und bildgebenden Verfahren zeigen, dass die rTMS nicht nur die regionale neuronale Aktivität im stimulierten Kortexareal beeinflusst, sondern auch die Aktivität, in den mit dem stimulierten Kortex in Verbindung stehenden kortikalen und subkortikalen Gehirnregionen, anhaltend modulieren kann (Andoh und Paus 2011; Bestmann et al. 2003; Bestmann et al. 2008; Siebner und Rothwell 2003). Im Sinne eines neuronalen Netzwerks scheint es daher mit der Offline-rTMS möglich, adaptive neuronale Reorganisationsprozesse und Veränderungen der Konnektivität zu charakterisieren (Siebner und Rothwell 2003).

Mit diesem sogenannten „condition-and-map“-Ansatz soll in der vorliegenden Studie erstmals der anhaltenderen Effekte der cTBS auf das phonologische und semantische Sprachnetzwerk mit fMRT untersucht werden.

### 1.3 Aktuelle Befunde zur phonologischen und semantischen Sprachverarbeitung

„Das derzeitige Verständnis der Sprachverarbeitung unterscheidet eine Reihe von verschiedenen linguistischen Funktionen. Hierzu zählen trennbare Prozesse, die mit folgenden Komponenten im Zusammenhang stehen: Den Sprachlauten (phonologische Verarbeitung), der visuellen Struktur von geschriebenen Wörtern (orthografische Verarbeitung), der Bedeutung (semantische Verarbeitung), der Struktur komplexer linguistischer Formen (syntaktische Verarbeitung), der Integration von phonologischen, semantischen und syntaktischen Eigenschaften eines Wortes (lexikalische Verarbeitung) sowie der motorischen Sprachbildung (artikulatorische Verarbeitung)“ (Poldrack et al. 1999).

Seit Einführung der funktionellen Bildgebung wurde eine große Anzahl an Studien durchgeführt, die die Organisation des Sprachsystems und ihrer Komponenten mit den verschiedensten Paradigmen, Modalitäten und Fragestellungen untersuchten. Im Gegensatz zur ursprünglichen Annahme, dass das Sprachsystem in große Zentren unterteilt werden kann, die jeweils einer spezifischen Sprachfunktion entsprechen (siehe Abschnitt 1.1), ist man heute der Auffassung, dass kognitive Funktionen in groß angelegten, sich überschneidenden und miteinander interagierenden Netzwerken organisiert sind (Mesulam 1990). Zentrale Aspekte der Sprache scheinen dabei in bestimmten Kernarealen modalitätsunabhängig verarbeitet zu werden (Baumgaertner et al. 2012; Burton et al. 2005; Spitsyna et al. 2006), so „ (...) dass der Prozess des Sprachverstehens (...) im Wesentlichen unabhängig davon ist, ob das jeweilige Wort gelesen, gehört oder gedacht wird“ (Bellebaum et al. 2012, S. 110). Für die Sprachverarbeitung ist dabei von einer Dominanz der linken Hemisphäre auszugehen (z. B. Hickok und Poeppel 2000). Diese Vorstellung wurde schon zu Zeiten von Broca und Wernicke durch Läsionsstudien etabliert und dominiert auch die derzeitigen funktionell-anatomischen Modelle der Sprachverarbeitung. Eine funktionelle Dominanz ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einer eindeutigen Zuordnung einer bestimmten Funktion zur rechten oder linken Hemisphäre, deutet aber darauf hin, dass die beiden Hemisphären in unterschiedlichem Ausmaß an einer Funktionsausübung beteiligt sind (Lindell 2006). Zwischen Sprachdominanz und Händigkeit konnte dabei eine enge Beziehung hergestellt werden (Knecht et al. 2000b; Knecht et al. 2000a). In einer Untersuchung von Knecht et al. (2000b) lag die Dominanz der rechten Hemisphäre für eindeutige Rechtshänder bei nur 4 %, während es für eindeutige Linkshänder 27% waren.

Aufgrund der Komplexität der Sprachverarbeitung haben sich viele Studien besonders auf die Untersuchung von einzelnen Wörtern konzentriert, um ein Verständnis für die neuronalen Grundlagen der Sprache zu entwickeln (McDermott et al. 2003). Bei der Sprachverarbeitung von Einzelwörtern können dabei zwei linguistische Kategorien unterschieden werden: die Phonologie

(basierend auf der Lautstruktur) und die Semantik (basierend auf der Bedeutung). Die vorliegende Studie untersuchte phonologische und semantische Sprachaspekte auf der Ebene von auditorisch präsentierten Einzelwörtern bei gesunden Probanden. Der folgende Abschnitt konzentriert sich daher bei der Darstellung der verschiedenen Netzwerke und Knotenpunkte der Sprachverarbeitung auf die in der vorliegenden Studie untersuchten Sprachaspekte. Insbesondere funktionell-bildgebende Studien haben verdeutlicht, dass semantische und phonologische Aspekte der Wortverarbeitung in unterschiedliche Netzwerke integriert sind. Dabei zeigten sich für die semantische Wortverarbeitung weiter anterior gelegene und stärker links-lateralisierte Aktivierungen im Vergleich zu phonologischen Entscheidungsaufgaben (Costafreda et al. 2006; Vigneau et al. 2006). Es wird zunächst die Rolle des inferioren frontalen Kortex (Gyrus frontalis inferior) und des inferioren parietalen Kortex (Lobus parietalis inferior) in Hinsicht auf die phonologische und semantische Sprachverarbeitung erläutert.

Es ist zu betonen, dass die Sprachverarbeitung im Sinne eines komplexen Netzwerks auch weitere Kortexregionen, insbesondere temporale Areale einschließt, auf die aber in dieser Darstellung nicht gesondert eingegangen wird (vgl. Vigneau et al. 2006). Im darauf folgenden Abschnitt wird das duale System der Sprachverarbeitung (Hickok und Poeppel 2004, 2007) beschrieben, welches einen aktuellen Versuch darstellt, verschiedene Vorstellungen über die Verarbeitung der Sprache in einem funktionell-anatomischen Modell zu vereinigen.

### **1.3.1 Der Gyrus frontalis inferior**

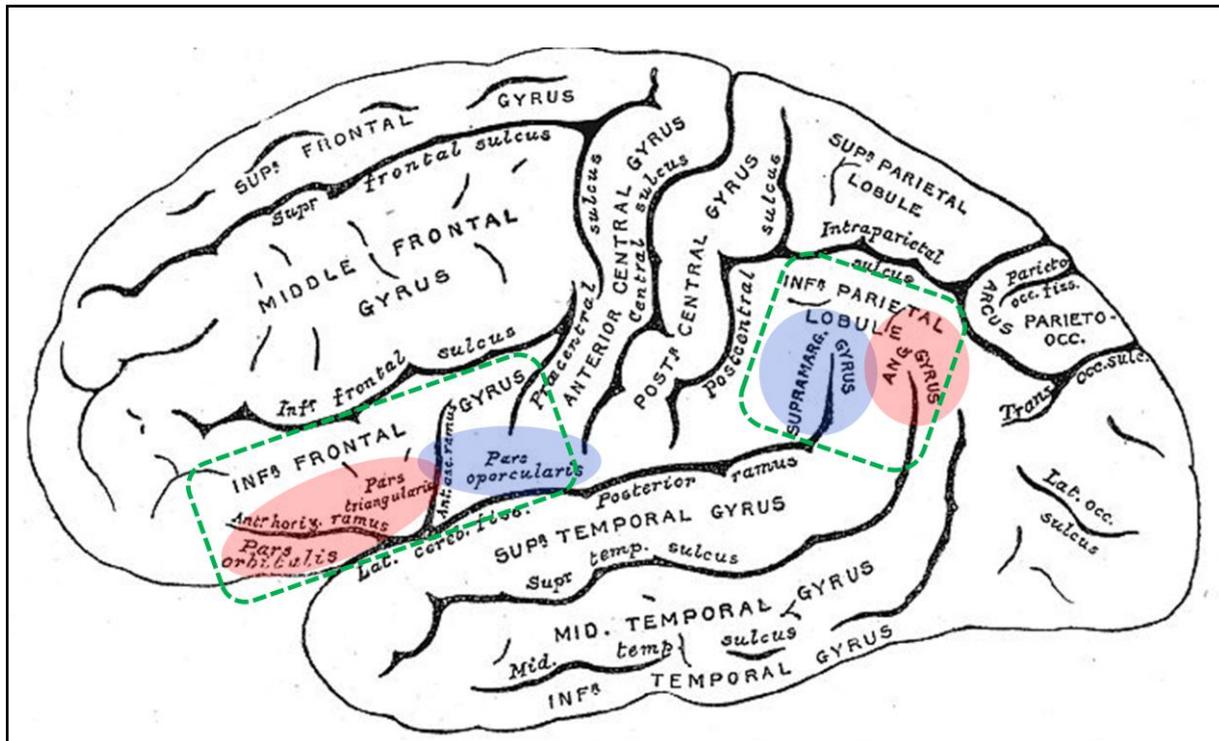
Dem Gyrus frontalis inferior (IFG, engl. *inferior frontal gyrus*) und dem dazugehörigen Broca-Areal wurden lange Zeit hauptsächlich eine Bedeutung bei der Sprachproduktion zugeschrieben. Durch die Anwendung der funktionellen Bildgebung wurde jedoch deutlich, dass der linke IFG sowohl für die Sprachproduktion, wie auch das Sprachverständnis von Bedeutung ist. Eine Metaanalyse von Vigneau et al. (2006) zeigte, dass der linke IFG bei der phonologischen, semantischen und syntaktischen Sprachverarbeitung aktiviert wird. Auch ist das Broca-Areal nach dem heutigen Verständnis kein sprachspezifisches Areal, sondern beherbergt auch verschiedene nichtlinguistische Funktionen (Bookheimer 2002).

Der IFG scheint dabei in funktionelle Subregionen unterteilt werden zu können, die präferentiell für die Verarbeitung von phonologischen und semantischen Sprachaspekten verantwortlich sind. In bildgebenden Studien ergab der direkte Vergleich von phonologischer und semantischer Verarbeitung signifikant unterschiedliche Aktivierungsmaxima innerhalb des linken IFG (Burton et al. 2003; Costafreda et al. 2006; Gitelman et al. 2005; McDermott et al. 2003; Poldrack et al. 1999). Dabei wurden die posterioren Anteile (ca. Pars opercularis) mit der Phonologie und die anterioren

Anteile (ca. Pars orbitalis und triangularis) mit der Semantik in Zusammenhang gebracht. In anderen Experimenten führten sowohl phonologische, als auch semantische Aufgaben zu einer Aktivierung des gesamten IFG (Gold und Buckner 2002; Price et al. 1997).

Mit Online-TMS wurde die funktionelle Relevanz der fMRT Aktivierungsmuster genauer untersucht. Devlin et al. (2003) konnten zeigen, dass eine Stimulation des linken anterioren IFG (aIFG) zur Verlängerung der Reaktionszeiten im Vergleich zu keiner Stimulation führte, wenn die Probanden entscheiden sollten, ob das ihnen visuell präsentierte Wort ein „natürliches“ oder ein „gefertigtes“ Objekt ist (semantische Aufgabe). Wenn die Probanden sich auf die visuellen Eigenschaften des abgebildeten Wortes konzentrierten, hatte die Stimulation keinen Effekt (Kontrollaufgabe). Eine Studie von Nixon et al. (2004) untersuchte den posterioren IFG (pIFG) und demonstrierte, dass eine TMS des linken pIFG selektiv die Fehler für die phonologische, nicht aber für eine visuelle Arbeitsgedächtnisaufgabe erhöhte.

Den Beleg einer doppelten Dissoziation innerhalb des linken IFG zwischen phonologischer und semantischer Verarbeitung erbrachten Gough et al. (2005). In der Studie wurde eine TMS in zwei Sitzungen, einmal über dem linken pIFG und einmal über dem linken aIFG appliziert, während die Probanden die phonologischen (gleicher Klang), semantischen (gleiche Bedeutung) und optischen (gleiches Aussehen) Eigenschaften zweier gleichzeitig visuell präsentierter Buchstabenfolgen beurteilten. Im Vergleich zur Kontrollbedingung ohne Stimulation verlängerte die TMS über dem aIFG selektiv die Reaktionszeiten für die semantische Aufgabe, nicht aber für die phonologische Aufgabe. Die Stimulation des pIFG führte zur entgegengesetzten Dissoziation, mit einer signifikanten Verlängerung der Reaktionszeiten für die phonologische, nicht aber für die semantische Aufgabe. Die Ergebnisse belegen eine rostrokaudale Unterteilung des linken IFG, wobei die anterioren und ventralen Regionen eher auf die semantische und die posterioren und dorsalen Anteile des linken IFG eher auf die phonologische Verarbeitung spezialisiert sind.



**Abbildung 4: Laterale Aufsicht auf die linke Großhirnhemisphäre** mit Bezeichnung von Gyri und Sulci. Grün: Gyrus frontalis inferior (INF FRONTAL GYRUS) und Lobus parietalis inferior (INF PARIETAL LOBULE) und entsprechende Unterregionen, die mit der phonologischen (blau) und semantischen (rot) Sprachverarbeitung assoziiert sind. Der posteriore Anteil des IFG (Pars opercularis) wird eher in Verbindung mit der Phonologie gebracht während der anteriore IFG (Pars triangularis und Pars orbitalis) mit der semantischen Verarbeitung assoziiert werden. Der Lobus parietalis inferior (INF PARIETAL LOBULE) entspricht in etwa dem SMG (ein phonologisches Kernareal) und dem ANG (ein eher semantisches Verarbeitungsareal). (mod., aus Gray und Lewis (2000), Illustration 726)

### 1.3.2 Der Lobus parietalis inferior

Anatomisch gesehen ist der Lobus parietalis inferior (IPL) eine heterogene Region, die unterschiedliche zytoarchitektonische Bereiche umfasst, von denen die beiden größten das Brodmann Areal 40 und 39 sind, die in etwa dem Gyrus supramarginalis (SMG) und dem Gyrus angularis (ANG) entsprechen. Der IPL liegt an der Schnittstelle von temporalem, okzipitalem und parietalem Kortex, mit denen er intensiv verbunden ist. Die verschiedenen Anteile des IPL scheinen dabei in unterschiedliche funktionelle Netzwerke eingebunden zu sein (Caspers et al. 2011). Der IPL ist eine funktionell heterogene Region, die multimodal zu einer großen Breite an Aufgaben beiträgt (Stoekel et al. 2009).

In einer PET-Studie von Price et al. (1997), die die neuronalen Korrelate phonologischer und semantischer Wortentscheidungsaufgaben untersuchte, war die phonologische Entscheidungsaufgabe (zwei- oder dreisilbiges Wort) im Vergleich zur semantischen Aufgabe (natürliches oder gefertigtes Objekt) u. a. mit einer verstärkten Aktivität des bilateralen SMG assoziiert. Im entgegengesetzten Kontrast war u. a. eine erhöhte Aktivität des linken ANG zu

beobachten. Auch andere funktionell-bildgebende Studien konnten eine erhöhte Aktivierung des SMG zeigen, wenn die Probanden sich auf die phonologischen Eigenschaften eines Wortes konzentrierten, während Aufgaben zur Bedeutung eines Wortes u. a. zu einer erhöhten Aktivierung des ANG führten (Demonet et al. 1994; Devlin et al. 2003). Aufgrund dieser räumlichen Spezialisierungen ist auch für den IPL eine ähnliche Dissoziation zwischen phonologischer und semantischer Sprachverarbeitung wie im IFG vorstellbar (Stoeckel et al. 2009). Die unterschiedliche Einbindung der beiden Regionen in verschiedene kortikale Netzwerke und ihre unterschiedlichen Verbindungen zu anderen kortikalen Regionen sprechen für eine derartige funktionelle Dissoziation (Caspers et al. 2011; Stoeckel et al. 2009). So wird angenommen, dass der SMG mit Regionen des posterioren Planum supratemporales und des posterioren Gyrus frontalis inferior verbunden ist (Catani et al. 2005), von denen beide an der phonologischen Verarbeitung beteiligt sind (Gough et al. 2005; Hickok und Poeppel 2000; Poldrack et al. 1999). Im Gegensatz dazu befindet sich der ANG am posterioren Ende des Fasciculus longitudinalis inferior, welcher diesen mit temporalen Regionen verbindet, die im Zusammenhang mit der semantischen Verarbeitung stehen (Catani et al. 2002; Spitsyna et al. 2006).

TMS-Studien belegen die Annahme, dass der SMG relevant an phonologischen Entscheidungen beteiligt ist (Hartwigsen et al. 2010a; Romero et al. 2006; Sliwinska et al. 2012). Eine Arbeit von Romero et al. (2006) untersuchte die phonologische Verarbeitung des linken SMG mit visuell präsentierten Wörtern mit 5 Hz Online-rTMS. Reaktionszeiten und Fehlerraten erhöhten sich, wenn die Probanden phonologische Entscheidungen trafen und wenn sie eine zuvor präsentierte Zahlenreihe wiederholten. Die Autoren schlussfolgerten, dass der linke SMG sowohl am phonologischen „rehearsal“ als auch an der phonologischen Entscheidung beteiligt ist. Eine Studie von Hartwigsen et al. (2010a) untersuchte mit 10 Hz Online-rTMS die Bedeutung des linken (und rechten) SMG bei der Bearbeitung phonologischer Entscheidungsaufgaben (Entscheidung, ob ein Wort zwei oder drei Silben hat) in visueller und auditorischer Modalität. In den Ergebnissen zeigten sich erhöhte Reaktionszeiten und Fehlerraten für die phonologische im Vergleich zur semantischen Aufgabe und im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine Placebostimulation erhielt. Die Studie belegt die Relevanz des linken (und rechten) SMG für phonologische Entscheidungen, unabhängig von der Modalität der Aufgabenpräsentation (visuell oder auditorisch).

Auch Läsions-Defizit-Studien zeigten, dass es zu phonologischen Defiziten nach linksseitiger temporo-parietalen Läsionen kommt (Caplan et al. 1995; Dewarrat et al. 2009) und deuten übereinstimmend mit bildgebenden und TMS-Daten auf eine relevante Bedeutung des SMG für die phonologische Sprachverarbeitung hin.

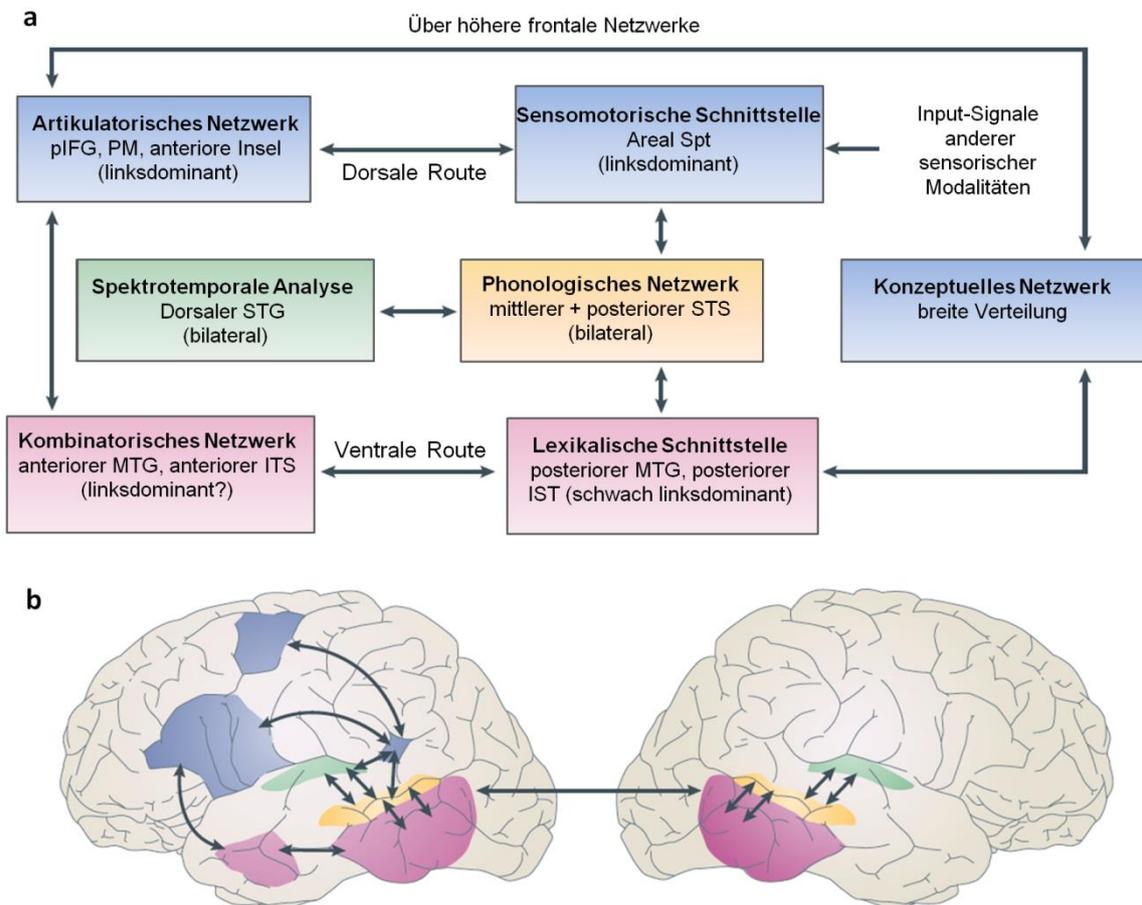
Für den ANG ist die Frage nach einer präferenziellen funktionellen Bedeutung für die Semantik schwieriger zu beantworten. Mit seiner Lokalisation am Übergang von okzipitalem, temporalem und parietalem Lappen wird der ANG als wichtige Schnittstelle gesehen, die Informationen zwischen verschiedenen Modalitäten und Verarbeitungs-Subsystemen vermittelt und integriert (Seghier 2013). Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Seghier (2013) diskutiert die vielfältigen Funktionen des ANG und seine zahlreichen anatomischen Verbindungen zu anderen Hirnregionen. So wurde der ANG in funktionell-bildgebenden Studien konsistent mit der semantischen Verarbeitung, dem Lesen von Wörtern, der Verarbeitung von Zahlen, dem Default-Netzwerk, der Aufmerksamkeits-Kognition, dem Abruf von Erinnerungen, dem Lösen von Konflikten und der sozialen Kognition in Verbindung gebracht (Seghier 2013). Es ist jedoch festzuhalten, dass die semantische Verarbeitung die konsistenteste Funktion ist, die den ANG, insbesondere den linken ANG, aktiviert (Seghier 2013). Binder et al. (2009) analysierten 120 funktionell-bildgebende Studien in einer Meta-Analyse zur semantischen Sprachverarbeitung und fand die kompakteste Anzahl semantischer Aktivierungsfoci im ANG. Studien, die die semantische mit phonologischen Aktivierungen verglichen, konnten ebenfalls eine Aktivierung des linken ANG regelmäßig der semantischen Aufgabe zuordnen (Demonet et al. 1994; Devlin et al. 2003; Price et al. 1997).

Mit TMS wurde die semantische Verarbeitung im ANG bisher nur von Hartwigsen et al. (2010a) und Hartwigsen et al. (in Revision) untersucht. Dabei konnte für die unifokale Online-Stimulation des ANG kein relevanter Beitrag des ANG bei der semantischen Wortverarbeitung im gesunden Probanden nachgewiesen werden. Eine Offline-Stimulation des ANG kombiniert mit einer Online-Stimulation des aIFG führte jedoch zu einer Verlängerung der Reaktionszeiten und einer Erhöhung der Fehlerrate (Hartwigsen et al. in Revision). Obwohl die Bedeutung des ANG für die semantische Verarbeitung durch eine Vielzahl an bildgebenden Studien (Binder et al. 2009; Vigneau et al. 2006) gefestigt wurde und diese Region an sämtlichen Aspekten der semantischen Verarbeitung beteiligt zu sein scheint (Binder et al. 2009), bleibt der exakte Beitrag des ANG für die semantische Verarbeitung jedoch weiterhin unklar.

## **1.4 Das Dual-Stream Modell**

Das von Hickok und Poeppel (2007; 2004) postulierte neurobiologische Modell der kortikalen Organisation der Sprachverarbeitung beruht sowohl auf Läsionsstudien als auch auf Daten der funktionellen Bildgebung gesunder Probanden. Es beschreibt in Analogie zum visuellen System (Goodale und Milner 1992) ein „duales System“ der Sprachverarbeitung. Das Modell geht davon aus, dass die auditive Sprachverarbeitung entlang zweier Verarbeitungswege erfolgt und damit eine

grundlegende linguistische Differenzierung widerspiegelt. Ein eher bilateraler ventraler Verarbeitungsweg dient dem Sprachverständnis („mapping from sound to meaning“), und ein linksdominanter dorsaler Verarbeitungsweg verbindet akustische Sprachsignale mit dem artikulatorischen Netzwerk („mapping from sound to articulation“).



**Abbildung 5: Das duale Modell der kortikalen Organisation der Sprachverarbeitung** (nach Hickok und Poeppel 2007). (a) Schematische Darstellung des dualen Netzwerkes. (b) Ungefähre anatomische Lokalisation der funktionellen Komponenten des dualen Netzwerkes. ITS: Sulcus temporalis inferior; MTG: Gyrus temporalis medialis; pIFG: posteriorer Anteil des Gyrus frontalis inferior; PM: prämotorische Kortex; Spt: Sylvische Fissur am Übergang des parietalen und temporalen Kortex; STG: Gyrus temporalis superior; STS: Sulcus temporalis superior (mod. nach Hickok und Poeppel 2007).

Das Verarbeitungssystem hat seinen Ursprung in den bilateralen primär auditiven Kortextarealen des Gyrus temporalis superior, in denen der auditive Sprachinput zunächst auf seine spektrotemporalen Eigenschaften hin analysiert wird (grün). Entlang des Sulcus temporalis superior erfolgt die phonologische Analyse (Lautanalyse) (gelb). Danach trennen sich beide Verarbeitungswege: Der ventrale Verarbeitungsweg (lila) projiziert zum Gyrus temporalis medialis und inferior. Hier erfolgt die lexikalisch-semantische Analyse (Bedeutungsanalyse). Eine prototypische Aufgabe des ventralen Verarbeitungsstroms sind Aufgaben des auditiven Sprachverständnisses oder semantische

(Entscheidungs-) Aufgaben wie z. B. die Entscheidung, ob ein auditiv präsentiertes Wort einem natürlichen oder gefertigten Objekt entspricht. Der dorsale Verarbeitungsweg (blau) projiziert zu einem Areal in der Tiefe der Sylvischen Fissur an der Grenze von parietalen und temporalen Cortex (Area Spt) welches die Schnittstelle zwischen sensorischen und motorischen Systemen repräsentiert. Shalom und Poeppel (2008) schlagen vor, dass die Area Spt sowohl in Lokalisation als auch Funktion einem Teil des Gyrus supramarginalis (SMG) entsprechen könnte. Von dort erfolgt die Projektion weiter zu frontalen Kortextarealen, wie dem posterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior (pIFG) und zu prämotorischen Arealen. Die prototypische Aufgabe des dorsalen Verarbeitungsweges ist das Nachsprechen oder das Silbenzählen, welches ein inneres Nachsprechen erforderlich macht. Auch bei der Sprachproduktion wird dem dorsalen Verarbeitungsstrom eine zentrale Rolle zugeschrieben.

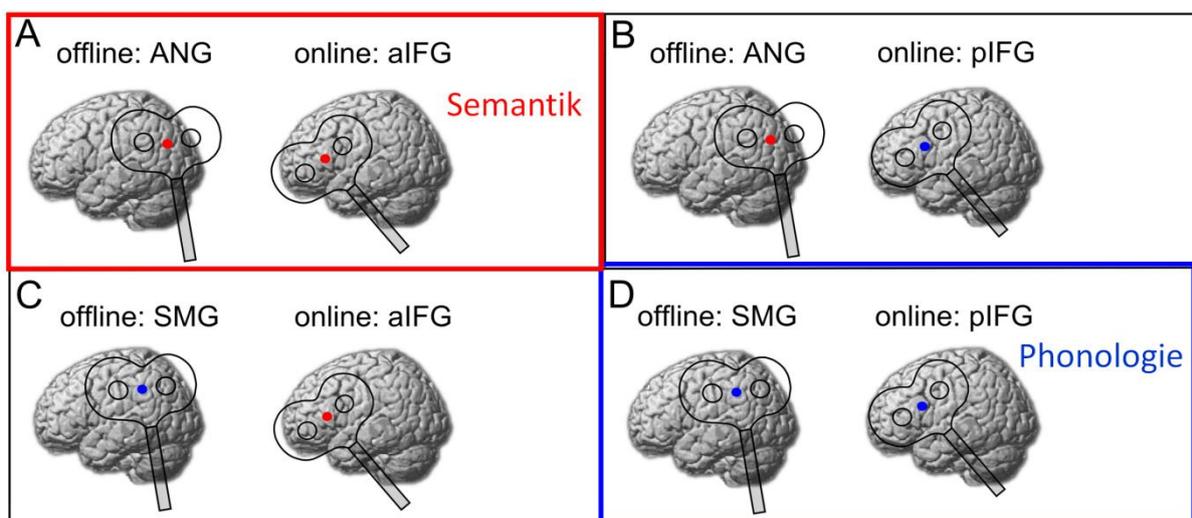
Für phonologische und semantische Wortverarbeitung sind auch nach Vorstellung des Dual Stream Modells neuroanatomisch abgrenzbare Netzwerkanteile verantwortlich. Während die dorsale Route an der Sprachverarbeitung phonologischer Aspekte beteiligt ist, dient die ventrale Route der Verarbeitung semantischer Sprachaspekte. Eine Studie von Saur et al. (2008) konnte die neuroanatomischen Grundlagen des Dual-Stream-Modells genauer charakterisieren und unterstützt die Vorstellung einer funktionell-anatomischen Unterteilung des Sprachsystems in einen dorsalen sensorisch-motorischen Verarbeitungsweg und einen ventralen Verarbeitungsweg, der für sensorisch-konzeptuelle Aspekte verantwortlich ist. Die Studie verwendete die fMRT kombiniert mit einer Diffusions-Tensor-Traktografie, um die wahrscheinlichsten anatomischen Verbindungen zwischen Gehirnregionen, die entweder mit der phonologischen oder semantischen Sprachverarbeitung assoziiert sind, zu identifizieren. Die Autoren zeigten, dass die dorsale Route, welche den superioren temporalen Kortex mit dem prämotorischen Kortex im Frontallappen über den Fasciculus arcuatus und Fasciculus longitudinalis superior verbindet, der Wiederholung gehörter Pseudowörter dient. Dahingegen wird Sprachverständnis über die ventrale Route vermittelt, die den mittleren Temporallappen über die Capsula extrema mit dem venterolateralen präfrontalen Kortex verbindet.

## 1.5 Einordnung der Studie

Im Folgenden wird eine Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) genauer beschrieben. Die Arbeit mit dem Titel *„Die funktionelle Relevanz parieto-frontaler Interaktionen beim auditiven Sprachverständnis. Ein „virtueller Läsionsansatz“ im gesunden Gehirn“* ist der Ausgangspunkt, der in dieser Dissertation untersuchten Fragestellung.

Wie im Abschnitt 1.3 beschrieben, identifizierten funktionelle Bildgebungsstudien an gesunden Probanden (neben anderen Regionen) den linken Gyrus supramarginalis (SMG) des inferioren parietalen Kortex sowie den posterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior (pIFG) als kortikale Kernregionen für die Verarbeitung von phonologischen Entscheidungen (Burton et al. 2005; Devlin et al. 2003; Poldrack et al. 1999; Price et al. 1997). Im Gegensatz dazu wurde die Verarbeitung semantischer Entscheidungen u. a. mit dem Gyrus angularis (ANG) (Binder et al. 2009; Binder und Desai 2011; Devlin et al. 2003; Vigneau et al. 2006) und dem anterioren Gyrus frontalis inferior (aIFG) (Gitelman et al. 2005; McDermott et al. 2003; Seghier et al. 2004) in Verbindung gebracht. Die Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) untersuchte die funktionelle Relevanz intakter Interaktionen innerhalb dieser parieto-frontalen Netzwerke mithilfe eines „condition and perturb“ TMS-Ansatzes. Dabei wurde eine hemmende Offline-rTMS vor der Aufgabendurchführung (konditionierende TMS) mit einer interferierenden Online-rTMS während der Aufgabendurchführung („perturbing“ TMS) kombiniert.

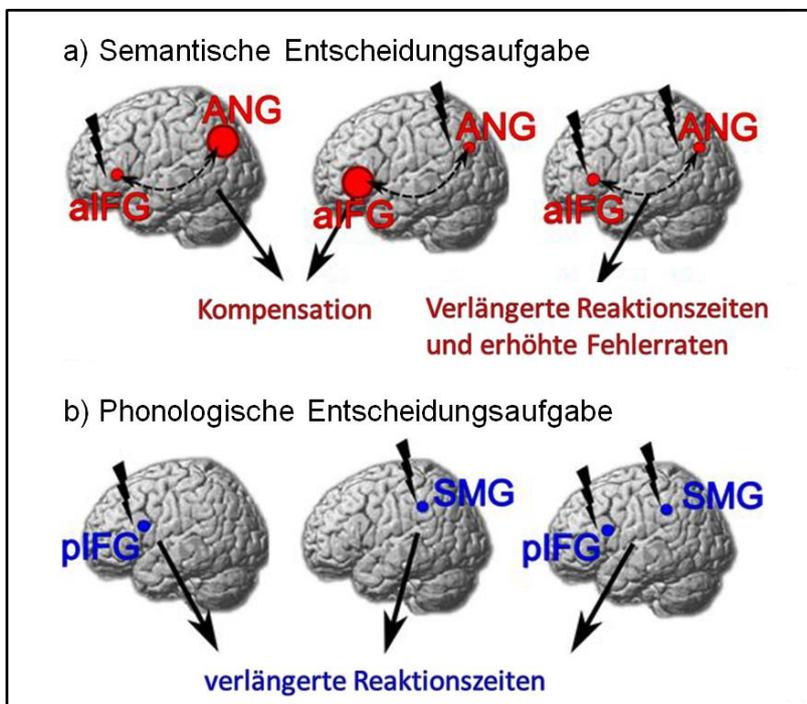
In der Studie wurden 17 gesunde Rechtshänder jeweils viermal mit rTMS untersucht. In einer Sitzung erfolgte die Offline-Stimulation über dem ANG und die Online-rTMS über dem aIFG („semantisches Netzwerk“). In einer zweiten Sitzung wurde die Offline-rTMS über dem SMG mit Online-rTMS über dem pIFG kombiniert („phonologisches Netzwerk“). Zur kompletten Ausbalancierung des experimentellen Designs wurde zudem Offline-rTMS über dem ANG mit Online-rTMS über dem pIFG sowie Offline-rTMS über dem SMG mit Online-rTMS über dem aIFG kombiniert. Während der Online-rTMS lösten die Probanden dieselben semantischen und phonologischen Entscheidungsaufgaben, wie sie auch in der Studie dieser Dissertation verwendet wurden.



**Abbildung 6: Versuchsaufbau der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision).** Jeder Proband durchlief vier Stimulationsbedingungen. Eine Offline-TMS über dem SMG bzw. ANG wurde mit einer Online-Stimulation über dem pIFG bzw. aIFG kombiniert.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich die kombinierte Offline- und Online-rTMS unterschiedlich auf beide Aufgaben auswirkte. Im Vergleich zur semantischen Aufgabe zeigte sich eine signifikante Verlängerung der phonologischen Reaktionszeiten sowohl nach Offline-rTMS über dem SMG als auch nach Online-rTMS über dem pIFG. Der Effekt verstärkte sich jedoch nicht bei kombinierter Stimulation beider phonologischer Areale. rTMS über dem ANG oder aIFG zeigten hingegen keine Effekte auf die phonologischen Entscheidungen. Im Gegensatz dazu zeigte sich für die semantische Aufgabe im Vergleich zur phonologischen nur eine Verlängerung der Reaktionszeiten nach kombinierter Stimulation des ANG und aIFG, nicht jedoch nach unilateraler rTMS über einem der Areale. Die rTMS über dem SMG oder pIFG zeigte hier keinen Effekt.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass phonologische und semantische Entscheidungen unterschiedlich in parieto-frontalen Netzwerken integriert sind. SMG und pIFG tragen beide zu effizienten phonologischen Entscheidungen bei, wobei keine Hinweise auf eine Kompensation für eine virtuelle Läsion im jeweils anderen Areal gefunden wurden. Semantische Entscheidungen scheinen hingegen redundanter angelegt zu sein und zeigten nur einen behavioralen Läsionseffekt, wenn beide semantischen Areale (ANG und aIFG) kurzfristig mit rTMS gestört wurden. Dies könnte darauf hinweisen, dass das semantische Netzwerk robuster als das phonologische Netzwerk organisiert ist.



**Abbildung 7: Schematische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision).** Parieto-frontale Interaktionen bei der (a) semantischen und (b) phonologischen Wortentscheidungsaufgabe.

## 2 Fragestellung

Die in dieser Arbeit durchgeführte Studie kombinierte cTBS und fMRT mit dem Ziel, phonologische und semantische Sprachnetzwerke detaillierter zu charakterisieren.

Der zentrale Aspekt dieser Arbeit bestand in der bildgebenden Untersuchung der Sprachnetzwerke nach erfolgter cTBS. Die vorliegende Studie erfasste erstmalig mit fMRT die Effekte einer cTBS-induzierten Funktionsunterbrechung in phonologischen und semantischen Sprachnetzwerken. Mit diesem neuartigen Ansatz sollten Veränderungen der Aktivierungsmuster im phonologischen und semantischen Sprachnetzwerk nach cTBS über einem für das Sprachnetzwerk relevanten, Knotenpunkt dargestellt und eine mögliche Plastizität dieser Sprachsysteme besser charakterisiert werden. Auf Grundlage der bisherigen Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

**(i) eine Offline-cTBS über dem linken SMG führt im Vergleich zu Stimulation des ANG (postuliertes semantisches Areal) bei einer phonologischen Wortentscheidungsaufgabe zu einer herabgesetzten Aktivität des gesamten phonologischen Netzwerks, einschließlich des linken SMG.** Die Annahme begründet sich darauf, dass in der Vorgängerstudie gezeigt werden konnte, dass schon die Beeinträchtigung eines der beiden phonologischen Areale (in Kombination mit Stimulation eines semantischen Kernareals) den „gesamten Läsionseffekt“ in Form einer Reaktionszeitverlängerung herbeiführte. Bei der TMS-induzierten Hemmung beider phonologischer Gehirnareale (SMG und pIFG) konnte kein additiver Effekt der Läsionen beobachtet werden.

**(ii) eine Offline-cTBS über dem linken ANG führt im Vergleich zu Stimulation über dem SMG (postuliertes phonologisches Areal) bei semantischer Wortentscheidungsaufgabe zu einer reaktiven Mehraktivierung in anderen Teilen des semantischen Netzwerkes (z.B. rechter ANG, linker aIFG oder linker Gyrus temporalis). Der linke ANG selbst wird durch die Stimulation in seiner Aktivität gehemmt.** Die Vorgängerstudie lässt annehmen, dass das semantische Netzwerk redundanter organisiert ist als das phonologische Netzwerk. Nur bei TMS-induzierter Hemmung beider semantischer Netzwerkknotenpunkte (ANG und aIFG) ergab sich in der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) eine signifikante Reaktionszeitverlängerung.

Ein weiteres Anliegen der Studie bestand darin, die Sprachnetzwerke auf Verhaltensebene erneut zu untersuchen. Die Ergebnisse bisheriger Arbeiten von Hartwigsen et al. (2010a) und Hartwigsen et al. (in Revision) zur funktionellen Relevanz parietaler Areale für die phonologische und semantische Verarbeitung deuten darauf hin, dass eine cTBS über dem SMG zu einer selektiven

Reaktionszeitverlängerung für die phonologische Entscheidungsaufgabe, nicht aber für die semantische Entscheidungsaufgabe führt. Entsprechend sollte eine Stimulation über dem ANG die Reaktionszeiten für die phonologische Aufgabe nicht verlängern. Bisherige Studien konnten bei unifokaler Stimulation des ANG keinen Effekt auf die Reaktionszeiten für die semantische Aufgabe messen. Folglich ist für eine cTBS über dem ANG keine Verlängerung der semantischen Reaktionszeiten zu erwarten.

## 3 Methoden

### 3.1 Probanden

Angestrebt wurde eine ähnliche Stichprobenzusammensetzung wie in der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision), bestehend aus 17 gesunden, rechtshändigen und deutschsprachigen Probanden im Alter von 18 bis 35 Jahren mit möglichst ausgeglichenem Geschlechterverhältnis. Aus der Versuchsgruppe der Hartwigsen et al. (in Revision) Studie konnten 9 Probanden erneut rekrutiert werden. Durch eine bestehende Probandenkartei und direkte Kontaktaufnahme zu Studenten wurden die restlichen 8 Probanden entsprechend der bestehenden Kriterien rekrutiert.

An der vorliegenden Studie nahmen 17 gesunde Probanden teil, von denen 5 Probanden TMS naiv waren. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Erfüllung folgender Kriterien: Alle Probanden waren Rechtshänder (Lateralitätsindex > 95 %) nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) (siehe Anlage B), mit Deutsch als Muttersprache. Sie wiesen keine neurologischen Erkrankungen, Anamnese von Kopfverletzungen oder Epilepsie in der Familie auf. Kontraindikationen für TMS oder MRT wurden vor Studienteilnahme ausgeschlossen (siehe Anlage C und D). Die Gruppe setzte sich aus 10 Frauen (58,8 %) und 7 Männer zusammen. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 21 und 30 Jahren alt ( $M = 24,5$ ;  $SD = 2,5$ ). Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und die Probanden erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

### 3.2 Aufklärung

Vor Durchführung der Experimente erfolgte eine ärztliche Aufklärung der Probanden. Die Studienteilnehmer wurden detailliert über den Ablauf des Experiments informiert und gaben gemäß der Deklaration von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Mithilfe eines standardisierten Fragebogens wurden Kontraindikationen für TMS oder MRT ausgeschlossen und die Probanden über mögliche Nebenwirkungen, insbesondere das mit TMS assoziierte Risiko für epileptische Anfälle informiert (siehe Anlage D). Bei hirngesunden Personen gilt die Anwendung von TMS mit Einzel- oder Doppelreizen grundsätzlich als sicher und risikoarm (Paulus und Siebner 2007). Insbesondere aber die Applikation von rTMS, bei der mehrere Stimuli repetitiv nacheinander appliziert werden, hat durch stärkere und länger anhaltende Effekte auf die kortikale Erregbarkeit und Funktion ein epileptogenes Potential (Dhuna et al. 1991). Das Risiko während einer rTMS einen epileptischen Anfall zu provozieren ist dabei abhängig von der Anzahl, Frequenz und Intensität der applizierten Stimuli. Welche Kombination dieser Parameter noch als sicher gelten kann, wurde

deshalb in Anwendungsrichtlinien festgehalten (Rossi et al. 2009), die auch in der vorliegenden Studie berücksichtigt wurden. Adäquate medizinische Betreuung im Falle eines epileptischen Anfalls wurde während der Durchführung der Studie gewährleistet. Die vorliegende Studie war durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt worden.

### 3.3 Vorbereitung

Das rTMS-fMRT Experiment setze sich aus zwei Sitzungen zusammen. Im Vorfeld waren zusätzlich ein Termin zur Erstellung einer anatomischen MRT-Standardaufnahme und ein Termin zur Bestimmung der TMS-Motorschwelle nötig.

#### 3.3.1 Anatomische MRT-Standardaufnahme

Eine anatomische MRT-Standardaufnahme ist Voraussetzung für die Anwendung der stereotaktischen Neuronavigation der TMS (siehe Abschnitt 3.7.2). Hierzu wurde eine hochauflösende, T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit MPRAGE-Sequenz (170 Schichten, Voxelgröße =  $1 \times 1 \times 1.5 \text{ mm}^3$ , Matrix =  $240 \times 240 \text{ pixel}^2$ , TR (Repetitionszeit) = 1.3 s, TE (Relaxationszeit) = 3.46 ms) am Siemens Verio 3-Tesla Scanner der Tagesklinik der Universitätsklinik Leipzig aufgenommen. Die MRT-Aufnahmen wurden mit Zustimmung der Probanden neuroradiologisch auf Zufallsbefunde überprüft.

#### 3.3.2 Bestimmung der individuellen kortikalen Reizschwelle

Im vorliegenden rTMS-fMRT Experiment wurde die Stimulationsintensität der cTBS an der individuellen aktiven Motorschwelle (AMT, engl. *active motor threshold*) der Probanden ausgerichtet (vgl. Huang et al. 2005). Zur Bestimmung der kortikalen Reizschwelle werden motorisch evozierte Potentiale (MEP) über dem Handareal des linken primären motorischen Kortex ( $M1_{\text{Hand}}$ ) durch TMS induziert. Die MEP werden mit Oberflächenelektroden über den Zielmuskeln der rechten Hand abgeleitet. Die individuelle kortikale Reizschwelle kann im entspannten Zustand als Ruhemotorschwelle (RMT, engl. *resting motor threshold*) oder auch unter Voraktivierung des Zielmuskels als aktive Motorschwelle (AMT, engl. *active motor threshold*) ermittelt werden. Zur Bestimmung der individuellen kortikalen Reizschwelle wurde eine Achterspule (MC-CB-60; äußerer Durchmesser 7,5 cm) zusammen mit einem MagPro X100 Stimulator (MagVenture, Farum, Dänemark) verwendet. Für 12 Probanden waren durchschnittliche individuelle kortikale Reizschwellen bereits aus anderen Studien der Arbeitsgruppe „Sprache und Aphasie“ bekannt. Die Untersuchung zur Bestimmung der kortikalen Reizschwelle der verbleibenden fünf Probanden wurde

zeitlich getrennt vor den rTMS-fMRT Hauptexperimenten in den Laborräumen der Universitätsklinik Leipzig, Abteilung für Neurologie, durchgeführt.

### **3.3.2.1 Ableitung motorisch evozierter Potentiale über dem primären motorischen Kortex**

Ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) ist die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels, die durch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) über dem primär motorischen Kortex ausgelöst wird (Rossini et al. 1994). Die MEPs wurden mit Oberflächenelektroden abgeleitet und zur Optimierung der Ableitung und Reduktion von Artefakten wurde die Haut, auf der die Oberflächenelektroden aufgeklebt wurden, zuvor gründlich mit Alkohol gereinigt. Die „differente“ Elektrode wurde über der Mitte des Muskelbauches des Zielmuskels, dem *Musculus interosseus dorsalis I (FDI)*, angebracht, die „indifferente“ Referenzelektrode über dem Muskelansatz am Fingergrundgelenk II aufgeklebt (Muskelbauch-Sehnenansatz-Technik, engl. *belly tendon montage*). Zusätzlich wurde den Probanden an der linken Hand eine Erdung angebracht um das Artefakt, welches als Folge der Magnetstimulation entsteht, in der MEP-Ableitung zu minimieren.

### **3.3.2.2 Bestimmung des optimalen Reizortes und der Ruhemotorschwelle (RMT)**

Es folgte die Bestimmung des optimalen Reizortes, des sogenannten „*motor hot spots*“ für die Stimulation des FDI. „Der optimale Reizort entspricht dem Ort der größten Dichte an kortikospinalen Verbindungen zum Zielmuskel“ (Kaelin-Lang 2007, S. 63). Die systematische Bestimmung des individuellen „*motor hot spots*“ erfolgte mit großer Sorgfalt, da bei Stimulation an einer suboptimalen Position die motorische Reizschwelle für den Zielmuskel höher ist als am „*hot spot*“ (Conforto et al. 2004).

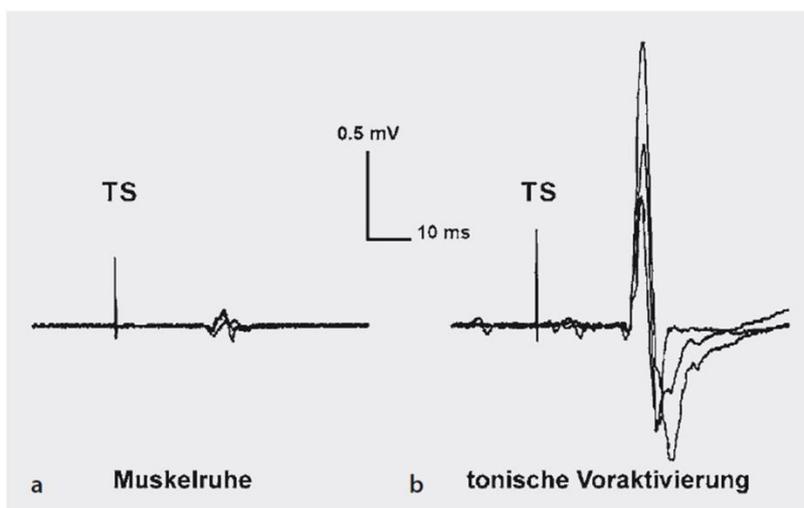
Die Probanden saßen bequem auf einem Stuhl und legten die Arme entspannt auf einem Tisch vor sich ab. Ein Kissen wurde verwendet, um die Arme in Semiflexion und die Handgelenke in Semipronation zu lagern. Mithilfe der für die Probanden gut sichtbaren, auf einem Monitor abgebildeten EMG-Ableitung, konnte die Entspannung des Zielmuskels überprüft werden. Die Bestimmung des *motor hot spots* erfolgte unter völliger Entspannung, da die Repräsentation eines Muskels auf der Kopfhaut unter Anspannung signifikant vergrößert ist (Weber und Eisen 2002).

Die Untersuchung begann mit einer orientierenden Spulenpositionierung auf der linken Hemisphäre. Für die kleinen Handmuskeln liegt der optimale Stimulationsort etwa 5 cm lateral des Vertex auf der interauralen Linie mit einer Spulenorientierung von 45° zur parasagittalen Ebene (Weber und Eisen 2002). Die Spule wurde tangential zur Kopfoberfläche platziert, um den Abstand zwischen Spule und Kortex klein zu halten.

Die RMT ist als die Stimulationsintensität definiert, bei der in etwa 50 % von 10–20 aufeinanderfolgenden Stimuli ein verlässliches MEP (etwa 100  $\mu$ V Amplitude) erzeugt wird (Rossini et al. 1994). Die Bestimmung der RMT begann mit überschwelligen transkraniellen Einzelreizen von etwa 70% der maximalen Stimulator-Leistung, um auch bei suboptimaler Positionierung eine motorische Antwort im Zielmuskel der rechten Hand zu erhalten. Die Amplitude des MEP konnte am Computerbildschirm verfolgt werden. Von der Grundposition ausgehend, wurde die Lage der Spule in kleinen Schritten (1 cm) bis an die Stelle verlagert, an der die maximale motorische Antwort im Zielmuskel ableitbar war (motor hot spot). Die Stimulationsintensität wurde an dieser Position schrittweise reduziert und die RMT bestimmt.

### 3.3.2.3 Bestimmung der aktiven Motorschwelle

Nach Bestimmung des motor hot spots, wurde an diesem Ort auch die individuelle aktive Motorschwelle (AMT) ermittelt. Die Probanden wurden angewiesen den Zielmuskel durch Zusammendrücken der Fingerspitzen von Daumen und Zeigefinger leicht tonisch anzuspannen (mit ca. 15 % der maximalen isometrischen Kraft). Die Probanden sollten die Anspannung möglichst konstant halten, was anhand der EMG-Aufzeichnung am Computerbildschirm kontrolliert werden konnte. Durch eine Voraktivierung wird die transkranielle Muskelantwort gebahnt, es kommt zur Verminderung der motorischen Reizschwelle und schon bei geringeren Intensitäten können verlässliche MEP ausgelöst werden. Die Stimulationsintensität der Einzelimpulse wurde bis zum Erreichen der AMT schrittweise gesenkt.



**Abbildung 8: Einfluss der Voraktivierung des Zielmuskels auf die MEPs.**

*Es sind jeweils drei vom rechten Musculus abductor digiti minimi abgeleitete MEP überlagert dargestellt. Die Einzel-Puls-TMS wurde entweder im entspannten Zustand (a) oder während einer leichten Voraktivierung des Zielmuskels mit ca. 5–10% der maximalen Kraft (b) verabreicht. TS: Transkranieller Stimulus, erkennbar als Stimulationsartefakt.*

(aus Kaelin-Lang 2007, S. 65)

### 3.4 Experimentelles Design

Die vorliegende Studie verwendete ein 2x2 faktorielles within-subject Design. Die Faktoren waren Stimulationsort und Aufgabentyp. Die Faktorstufen bestanden aus zwei verschiedenen Offline-rTMS Stimulationsorten (SMG vs. ANG) und zwei Aufgabentypen (phonologisch vs. semantisch). Insgesamt ergaben sich die vier folgenden experimentellen Bedingungen, die von allen 17 Probanden in zwei Sitzungen durchlaufen wurden.

Tabelle 1: Bezeichnung der experimentellen Bedingungen in Abhängigkeit von Stimulationsort und Aufgabentyp.

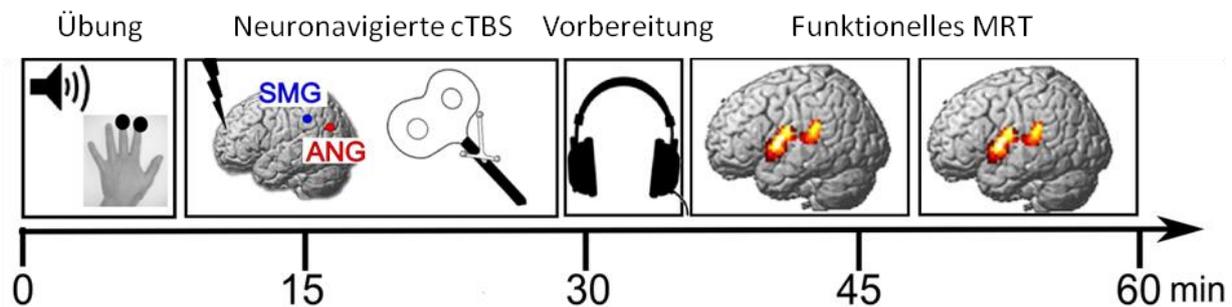
		Stimulationsort	
		SMG	ANG
Aufgabentyp	Phonologie	<b>phon_SMG</b>	<b>phon_ANG</b>
	Semantik	<b>sem_SMG</b>	<b>sem_ANG</b>

Auf Verhaltensebene wurden die Reaktionszeiten in Millisekunden gemessen und die Fehlerrate pro Bedingung in Prozent bestimmt. Weiterhin wurden fMRT-Daten für alle 4 Bedingungen über beide Stimulationsbedingungen hinweg erhoben.

### 3.5 Überblick über den Versuchsablauf

Das Hauptexperiment setzte sich aus zwei getrennten rTMS-fMRT Sitzungen zusammen. Es wurde ein TMS Offline-Ansatz mit zeitlicher und räumlicher Trennung von rTMS und fMRT verwendet. Zunächst erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Probanden (siehe Anlage C und D) und eine detaillierte Erläuterung des Versuchsablaufs. Um die Probanden mit den Aufgabentypen vertraut zu machen, absolvierten die Probanden zunächst einen Übungsdurchlauf am Computer mit je drei phonologischen und semantischen Übungsdurchgängen. Die Stimuli für die Übungsdurchgänge wurden nicht im Hauptexperiment dargeboten. Nachfolgend wurde den Probanden eine neuronavigierte cTBS entweder über dem linken SMG oder dem linken ANG appliziert. Am zweiten Sitzungstermin wurde das andere Areal stimuliert. Die Stimulationsreihenfolge wurde über die Probanden hinweg ausgeglichen. Der Offline-Stimulation folgte jeweils direkt im Anschluss eine ereigniskorrelierte (*engl. „event-related“*) fMRT-Untersuchung, während derer die Probanden auditiv präsentierte semantische und phonologische Wortentscheidungsaufgaben bearbeiteten. Die Latenz zwischen cTBS und fMRT-Untersuchung betrug etwa 5–8 Minuten. Mit der fMRT sollten Veränderungen kortikaler Aktivierungsmuster durch die konditionierende rTMS während der Bearbeitung der Aufgaben abgebildet werden. Die Reaktion der Probanden wurde durch Tastendruck

gemessen. Zwischen den beiden Sitzungen musste ein Zeitraum von mindestens einer Woche eingehalten werden, um Langzeiteffekte der rTMS auszuschließen.



**Abbildung 9: Ablauf des Experiments.** Nach einer Übung, die die Aufgabenstellung verdeutlichte, wurde den Probanden eine cTBS appliziert. In einer Sitzung wurde der SMG, in einer anderen der ANG „offline“ stimuliert. Anschließend erfolgte eine event-related fMRT-Messung (2 Durchgänge) während derer die Probanden auditiv präsentierte phonologische und semantische Wortentscheidungsaufgaben lösten.

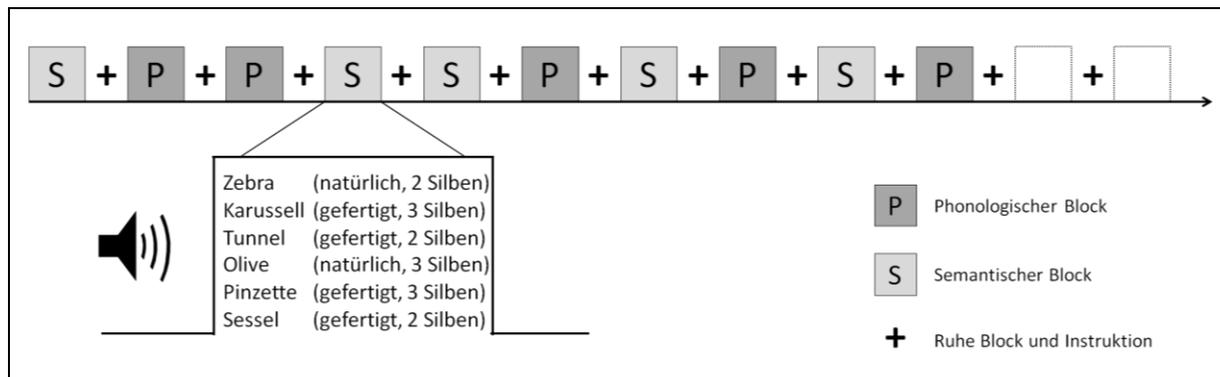
### 3.6 Aufgabe: fMRT Paradigma

Die Probanden bearbeiteten in Anlehnung an bisherige Studien (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a; Hartwigsen et al. 2010b) auditiv präsentierte phonologische und semantische Wortentscheidungsaufgaben. Die Stimuli wurden mit der Software „Presentation“ (Version 11.0, Neurobehavioral Systems, [www.neurobehavioralsystems.com](http://www.neurobehavioralsystems.com)) über MR kompatible Kopfhörer (MR Confon, Magdeburg, Deutschland) während der fMRT-Messung binaural dargeboten und Entscheidung und Reaktionszeit über Tastendruck aufgezeichnet.

Bei den Stimuli handelte es sich um 60 zweisilbige und 60 dreisilbige Wörter. 50 % der Wörter repräsentierten „natürliche“ Objekte und 50 % „gefertigte“ Objekte. In Anlage A findet sich eine vollständige Tabelle der Wörter. In jeder Sitzung wurde jedes der 120 Wörter zweimal dargeboten, einmal unter der phonologischen und einmal unter der semantischen Fragestellung. Die selektive Aufmerksamkeit der Probanden wurde unter Darbietung des identischen Stimulus einmal auf die phonologische Lautstruktur und einmal auf die semantische Bedeutung gelenkt. Somit wurde gewährleistet, dass mögliche Änderungen des BOLD-Signals auf die verschiedenen Aufgabenbedingungen und nicht auf die Art der Stimuli zurückzuführen sind.

Die Entscheidungsaufgaben waren in phonologischen und semantischen Blöcken geordnet, die sich jeweils aus 6 Wörtern zusammensetzten. In einem Durchgang wurden 10 phonologische und 10 semantische Aufgabenblöcke pseudorandomisiert dargeboten. Die Aufgabenblöcke wurden von einer 16 s dauernden Ruhephase getrennt. Innerhalb der Ruhephase erfolgte vor jedem Aufgabenblock erneut eine standardisierte Instruktion (Dauer 2 s). Die Stimuli waren in beiden Sitzungen (rTMS über dem SMG oder ANG) identisch und wurden innerhalb der Sitzung in zwei

Durchgängen zu je 120 Stimuli dargeboten. Die Abfolge der Durchgänge, Blöcke und Wortstimuli wurde pseudorandomisiert.

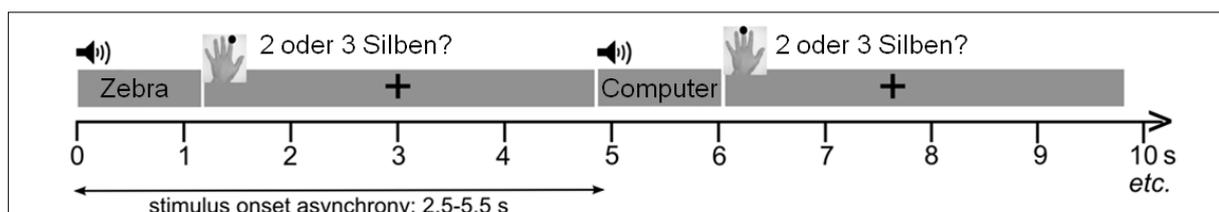


**Abbildung 10: Exemplarischer Aufbau der Aufgabenblöcke.** Ein Durchgang enthielt 10 semantische und 10 phonologische pseudorandomisierte Aufgabenblöcke mit jeweils insgesamt 120 Stimuli. In jedem Block wurden 6 Stimuli auditorisch präsentiert. Die Aufgabenblöcke wurden durch eine Ruhephase getrennt, während derer die Instruktion für den folgenden Block dargeboten wurde.

Die Probanden wurden vor dem Experiment instruiert, die Entscheidungsaufgaben so schnell und korrekt wie möglich zu bearbeiten. Mithilfe einer Tastenbox, die mit Zeigefinger und Mittelfinger der linken Hand bedient wurde, wurden Entscheidung und Reaktionszeit während des Experiments gemessen und in der Präsentationssoftware abgespeichert. Es wurde die linke Hand zum Antworten benutzt, um die Abbildung motorischer Aktivierung im fMRT-Datensatz aufgrund der Tastenbedienung in die rechte (nicht-sprachdominante) Gehirnhemisphäre zu verlagern. Während der fMRT-Messung waren die Probanden instruiert, die Augen offen zu halten und auf ein Fadenkreuz zu blicken.

Für die **phonologische** Aufgabe mussten die Probanden entscheiden, ob das ihnen auditorisch präsentierte Wort aus zwei oder drei Silben zusammengesetzt war. Die Versuchspersonen erhielten dazu folgende Instruktion:

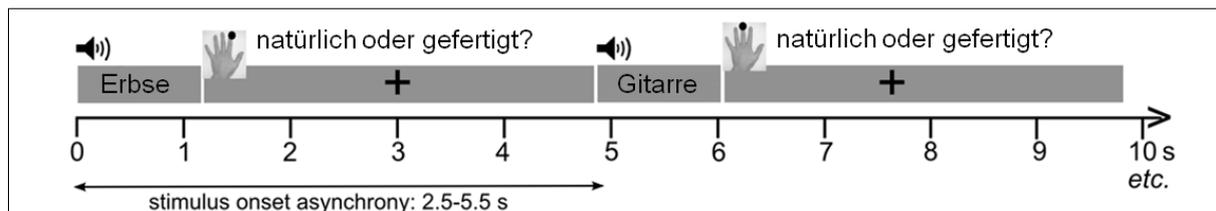
*„Bitte nehmen Sie den Zeigefinger, wenn das Wort zwei Silben hat und den Mittelfinger, wenn das Wort drei Silben hat“*



**Abbildung 11: Beispiel zweier Trials eines phonologischen Blocks**

Die **semantische** Aufgabe bestand darin zu entscheiden, ob das auditorisch präsentierte Wort ein „natürliches“ oder „gefertigtes“ Objekt darstellt. Für die Entscheidungsaufgabe galt folgende Instruktion:

*„Bitte nehmen Sie den Zeigefinger, wenn das Wort natürlich ist und den Mittelfinger, wenn es gefertigt ist“*



**Abbildung 12: Beispiel zweier Trials eines semantischen Blocks**

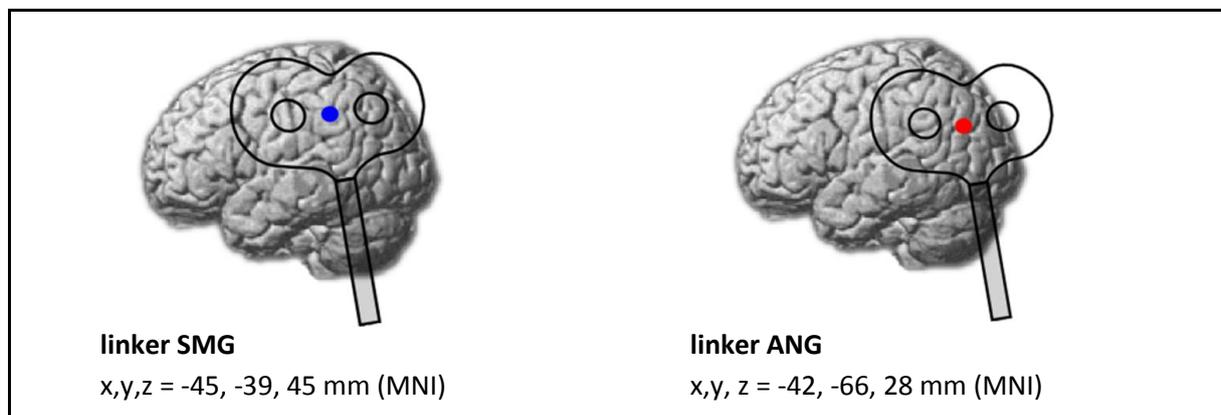
### Stimulusauswahl und Validierung

Die als Stimuli verwendeten Wörter entstammen bisherigen Experimenten (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a; Hartwigsen et al. 2010b). In einer Pilotstudie wurden dafür 254, in der deutschen Sprache sehr häufige, eindeutige, zwei- und dreisilbige Substantive aus „CELEX“, der Datenbank für deutsche Wörter (Centre for Lexical Information, Max Planck Institute for Psycholinguistics, Niederlande), ausgewählt. Zusammengesetzte Substantive, Hyperonyme oder Fremdwörter wurden nicht eingeschlossen. 30 deutsche Muttersprachler (15 weiblich, Alter 24–47 Jahre, Durchschnittsalter 29 Jahre) beurteilten die Wortliste unabhängig voneinander. Jedes Wort sollte von den Pilotprobanden als „natürliches“ oder vom Menschen „gefertigtes“ Objekt klassifiziert (semantische Aspekte), die Vorstellbarkeit auf einer Skala von 1 (konkret) bis 4 (abstrakt) bewertet und die Anzahl der Silben (phonologische Aspekte) bestimmt werden. In das Experiment wurden nur Wörter eingeschlossen, welche 29 der 30 Pilotprobanden korrekt als „natürlich“ oder „gefertigt“ klassifiziert hatten, die eine durchschnittliche Vorstellbarkeitsbewertung von kleiner 1,6 erhielten und die von mindestens 27 der 30 Pilotprobanden mit der richtigen Silbenanzahl beziffert wurden. Keine dieser Personen wurde als Proband rekrutiert. Die auditorischen Stimuli wurden von einer professionellen weiblichen Sprecherin gesprochen und hatten eine durchschnittliche Dauer von 0,74 s (zweisilbige Wörter) beziehungsweise 0,87 s (dreisilbige Wörter).

## 3.7 TMS

### 3.7.1 Stimulationsort

Die neuronavigierte cTBS-Stimulation wurde über dem linken SMG (Gyrus supramarginalis) oder dem linken ANG (Gyrus angularis) appliziert. Jeder Proband durchlief beide Stimulationsbedingungen in zwei getrennten Sitzungen. Die mittleren MNI-Koordinaten (Montreal Neurological Institute) in Millimetern wurden den Studien von Hartwigsen et al. (2010a) und Hartwigsen et al. (in Revision) entnommen. Auf Grundlage des individuellen anatomischen MRT-Bildes wurden für jeden Probanden die individuellen Zielkoordinaten des Stimulationsortes mithilfe von Matlab 7.10 (The Mathworks, Inc., Natick, MA) berechnet. Dafür wurden die Koordinaten mittels Rücknormalisierung aus dem Standardraum (MNI) in den Probanden-„eigenen“ Raum überführt.



**Abbildung 13: Stimulationsorte und -koordinaten**

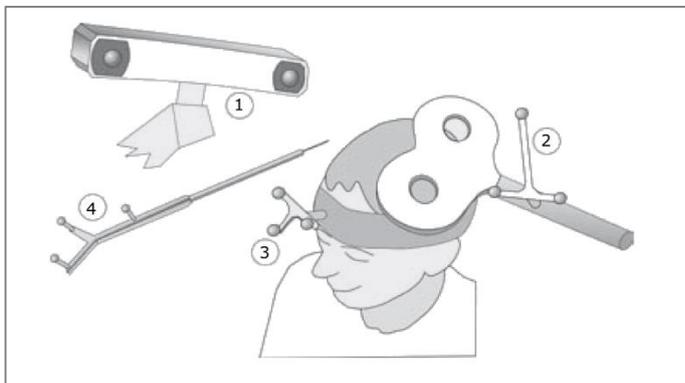
### 3.7.2 Stereotaktische Neuronavigation

„Die erfolgreiche Anwendung der TMS steht und fällt mit einer korrekten Positionierung der Stimulationsspule über dem kortikalen Zielareal“ (Herwig und Schönfeldt-Lecuona 2007, S. 317). Eine unmittelbare Überprüfung der korrekten Positionierung der Spule über der Zielregion ist anhand direkt erfassbarer Parameter nur für den primären motorischen Kortex (z. B. Muskelzuckungen) und den visuellen Kortex (z. B. Phospene) möglich. Zur exakten Positionierung der Spule über dem SMG bzw. ANG wurde daher die rahmenlose stereotaktische Neuronavigation (Brainsight™ Framless Version 1.5, Rogue Research, Montreal) verwendet.

Bevor die Probanden mit Hilfe der Navigationssoftware registriert wurden, wurden sie für die TMS und fMRT-Messung mit einem Gehörschutz ausgestattet. Bei jeder TMS wirken auch auf die Windungen der Spule selbst große magnetische Kräfte. Diese verursachen eine mechanische

Deformation der Spule und ein damit einhergehendes charakteristisches „Knackgeräusch“, welches einen Schalldruckpegel von bis zu 120–130 dB erreichen kann (Starck et al. 1996).

Nachfolgend wurde am Kopf des Probanden mit einem festsitzenden Stirnband ein dynamischer Referenzrahmen (engl. *tracker*) befestigt. Der dynamische Referenzrahmen wurde durch drei Infrarot-reflektierende Kugeln (optische Neuronavigation) gebildet, deren dreidimensionale Position und Ausrichtung mit einer Infrarotkamera erfasst wurde. Ein weiterer Tracker wurde an der Stimulationsspule befestigt. Das Kamerasystem war an der Wand vor dem Probanden so angebracht, dass die dynamischen Referenzrahmen von Kopf und Spule sicher erfasst und durch Brainsight auf einem Computerbildschirm abgebildet werden konnten.



**Abbildung 14: Materialien für die stereotaktische Neuronavigation mit TMS**

1. Kamera
2. Stimulationsspule mit optischem Tracker
3. Stirnband mit optischem Tracker
4. Pointer mit Tracker zur Markierung der Referenzpunkte

(Herwig und Schönfeldt-Lecuona 2007, S. 319)

Im nächsten Schritt wurde der dynamische Referenzrahmen des Probandenkopfs mit der individuellen Anatomie des Gehirns (T1-gewichtete MRT-Aufnahme) ins räumliche Verhältnis gesetzt. Dieser Kalibrierungsvorgang wird als Registrierung des Probanden bezeichnet. Mit der Spitze eines ebenfalls mit 3 Infrarot-reflektierenden Kugeln bestückten Pointers wurden vordefinierte Orientierungspunkte (Nasenspitze, Nasion, Inion, äußere Augenwinkel, Tragi beider Ohren) am Kopf des sitzenden Probanden berührt und mit Mausdruck am Computer (2. Untersucher) mit dem strukturellen MRT-Bild koregistriert. Da die gleichen anatomischen Orientierungspunkte zuvor auch im individuellen dreidimensionalen MRT-Datensatz mithilfe der Navigationssoftware markiert wurden, ergaben sich homologe Punkt-Paare.

Nach abgeschlossener Registrierung wurde die Position und Ausrichtung der Spule in Echtzeit relativ zur individuellen dreidimensionalen Anatomie des Gehirns (MRT-Aufnahme) auf einem Computerbildschirm abgebildet, so dass die Zielkoordinaten genau anvisiert werden konnten (engl. *Image-Guided TMS*).



**Abbildung 15: Stereotaktische Neuronavigation mit Brainsight™ Framless.** Angesteuert ist die Zielstruktur SMG (grün). Darstellung der Zielstruktur in transversaler, koronarer und sagittaler Schnittebene in der individuellen MRT-Aufnahme. Im sagittalen Schnittbild ist auch der ANG (rot) zu sehen. Das Fadenkreuz gibt die genaue Distanz der Spule zum Stimulationspunkt an und erlaubt eine zuverlässige Positionierung der Spule über dem Zielareal.

### 3.7.3 cTBS-Stimulation

Für die cTBS Stimulation wurde eine Achterspule (MC-CB-60; äußerer Durchmesser 7,5 cm) zusammen mit einem MagPro X100 Stimulator (MagVenture, Farum, Dänemark) verwendet. Da es bei einer cTBS zur erheblichen Erwärmung der Spule kommt, wurde die Spule vor Versuchsbeginn durch Kühlpads auf eine Temperatur von 15 Grad herunter gekühlt. Nachdem die Probanden instruiert und registriert worden waren, wurde die Spule manuell mithilfe der stereotaktischen Neuronavigation tangential auf der Kopfoberfläche des Stimulationsortes positioniert. Der Spulengriff wurde nach lateral zeigend, senkrecht zur Sagittallinie ausgerichtet.



**Abbildung 16:**  
**Stimulation des SMG mit**  
**stereotaktisch geführter**  
**Positionierung der**  
**TMS-Spule.**

Zunächst wurden zwei Testbursts appliziert und erfragt, ob die Stimulation für die Probanden „erträglich“ sei. Die TMS ist ein schmerzfreies Verfahren, da Schmerzrezeptoren der Kopfhaut nicht direkt erregt werden (Paulus und Siebner 2007, S. 50). Die Stimulation kann aber durch die Mitstimulation von peripheren Nerven und Kopfhautmuskulatur als unangenehm wahrgenommen werden. Nach der Teststimulation berichtete keiner der Probanden von einem sehr unangenehmen Gefühl und die eigentliche Stimulation konnte nach nochmaliger Überprüfung der Position der Spule durchgeführt werden. Es wurden 600 Pulse in 200 „bursts“ appliziert, ein „burst“ setzte sich aus 3 50-Hz-Pulsen gefolgt von einem inter-burst-Intervall von 200 ms zusammen (Huang et al. 2005). Die Stimulationsdauer betrug 40 Sekunden. Entsprechend Huang et al. (2005) wurde die Offline-Stimulation mit 80 % der aktiven motorischen Schwelle (AMT = engl. active motor threshold) des linken motorischen Handareals durchgeführt.

Nach Ende der 40 Sekunden dauernden cTBS wurde das Befinden der Probanden erfragt. Da die Probanden die Anweisung erhalten hatten nach der Stimulation ruhig sitzen zu bleiben und nicht zu reden, um den cTBS Effekt besser einwirken zu lassen, erfolgte diese über Kopfnicken. Nach einer Ruhephase von etwa drei Minuten wurden die Probanden direkt zu Fuß zum sich im benachbarten Raum befindlichen fMRT-Scanner gebracht.

### 3.8 fMRT

Die fMRT-Experimente wurden am Siemens Verio 3 Tesla Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Tagesklinik des Universitätsklinikums Leipzig durchgeführt. Das MRT-Gerät war mit einer MR-kompatiblen Audioanlage ausgestattet und über Kopfhörer konnten die Stimuli unter akustischer Isolation bei guter Qualität übertragen werden (MR Confon, Magdeburg, Deutschland). Die Präsentation der Stimuli und Aufgabensequenzen, sowie die Erfassung der motorischen Antwort wurden mit der Software „Presentation“ (Version 11.0, Neurobehavioral Systems, [www.neurobehavioralsystems.com](http://www.neurobehavioralsystems.com)) realisiert.

Das Experiment wurde im event-related Design durchgeführt, um jedes Ereignis getrennt analysieren zu können, eine genaue Zuordnung der Reaktionszeiten zu den einzelnen Stimuli zu ermöglichen und die Sequenz der Ereignisse variabel zu gestalten. Durch die Software „Presentation“ wurde jedem Stimulus eine exakte Scannerzeit in Pulsen zugeordnet.

Durch eine „Stimulus-Onset-Asynchrony“ (SOA) von 2,5–5,5 s ergaben sich unterschiedliche Messzeitpunkte der hämodynamischen Antwort und eine feste zeitliche Beziehung zwischen Stimulusdarbietung und fMRT-Datenakquisition wurde verhindert. Die Aufgabenblöcke waren von einer 16 s dauernden Ruhephase getrennt, an deren Ende eine 2 s dauernde standardisierte Instruktion für den nachfolgenden Aufgabenblock auditiv präsentiert wurde. Die Instruktion wurde innerhalb der Ruhephase gejittert dargeboten und die Zeit innerhalb des Ruheblocks „ohne Instruktion“ als Baseline berücksichtigt.

Die fMRT Aufnahme war in 2 Durchgänge gegliedert, um den Probanden nach dem ersten Durchgang nach seinem Befinden befragen zu können und bei einem möglichen Abbruch der Untersuchung einen Teil der Daten dennoch für die Auswertung verwenden zu können.

Zunächst wurde der Proband in den Scanner gelegt, es wurden ihm Kopfhörer aufgesetzt und der Kopf mithilfe von 2 Schaumstoffkeilen in der Spule fixiert. Die Tastenbox wurde so positioniert, dass der Proband diese mit Zeige- und Mittelfinger der linken Hand gut bedienen konnte. Die rechte Hand wurde mit einem Pulsoximeter und einem Notfallball ausgestattet. Über einen auf die Spule aufgesetzten Spiegel konnten die Probanden das Projektionsbild eines Fadenkreuzes sehen. Die Versuchsteilnehmer wurden aufgefordert, während der Untersuchung auf das Fadenkreuz zu blicken und sich nicht zu bewegen.

#### **MRT-Sequenzparameter**

Für die fMRT-Datenakquisition wurde eine Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI) verwendet. Die EPI-Sequenz ist eine fMRT-Standardsequenz. Ihre Vorteile liegen in einer starken T2\* Empfindlichkeit und der Schnelligkeit der Datenakquise, die eine Aufnahme des gesamten Gehirns in 1–2 Sekunden

bei einer räumlichen Auflösung von ca. 2 mm erlaubt. Im Vergleich zu langsameren Techniken ist die räumliche Auflösung etwas schlechter und die Empfindlichkeit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten und Artefakten höher. Für das fMRT-Experiment wurden 370 Bilder pro Durchgang in 37 Schichten (3 mm Dicke), in einer absteigenden Reihenfolge mit folgenden Messparametern aufgenommen: Voxelgröße =  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , TR = 2,52 s, TE = 30 ms, Flipwinkel  $\alpha = 90^\circ$ , Field of view (FOV) = 192 mm.

Bei einer fMRT Untersuchung wird neben den funktionellen Aufnahmen auch eine anatomische Schichtaufnahme des Gehirns benötigt, um später die genaue anatomische Lokalisation der Aktivierungsmuster nachvollziehen zu können. Hierzu diente eine hochauflösende T1 gewichtete MRT-Aufnahme mit MP-RAGE Sequenz (170 Schichten, Voxelgröße =  $1 \times 1 \times 1,5 \text{ mm}^3$ , Matrix =  $240 \times 240 \text{ Pixel}^2$ , TR (Repetitionszeit) = 1.3 s, TE (Relaxationszeit) = 3.46 ms), die zu Beginn der Untersuchung aufgenommen wurde.

## 3.9 Auswertung

### 3.9.1 Ausschluss aus der Datenauswertung:

Aufgrund eines technischen Problems wurde bei einer Versuchsperson die zweite Hälfte der fMRT-Messung vorzeitig beendet. Für die Bildanalyse wurde nur der komplette Datensatz der ersten Hälfte der fMRT-Messung (ein Durchgang) verwendet; für die Datenauswertung der Verhaltenseffekte konnten bis auf die letzten beiden Aufgabenblöcke (12 Aufgaben) alle Trials einbezogen werden.

### 3.9.2 Auswertung der Verhaltensdaten

Die statistische Datenauswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit der Software SPSS (Version 20, Chicago, Illinois, USA). Die Reaktionszeiten und die Fehlerraten wurden unabhängig voneinander analysiert. In die Analyse der Reaktionszeiten wurden nur die korrekt beantworteten Trials einbezogen. Ein Trial entspricht einem einzelnen Durchgang, bei dem die Probanden eine Entscheidung über die semantische bzw. phonologische Eigenschaft eines Wortes trafen. Die mittlere Anzahl von nicht korrekt beantworteten Trials lag in allen Bedingungen bei 2 von 120 Durchgängen. Die Reaktionszeiten (erste abhängige Variable) der korrekt beantworteten Trials wurden mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung untersucht. Die within-subject-Faktoren (unabhängige Variablen) bestanden aus Stimulationsort (*ANG* vs. *SMG*) und Aufgabe (*phonologisch* vs. *semantisch*). Die Fehlerrate (zweite abhängige Variable) wurde auf die gleiche Art wie die Reaktionszeiten ausgewertet.

### 3.9.3 Auswertung der fMRT-Daten

fMRT Daten bestehen aus Zeitserien von 3D-Volumendatensätzen. Ein Volumendatensatz zu einer bestimmten Zeit setzt sich wiederum aus mehreren nacheinander aufgenommenen Hirnschichten zusammen. Diese bestehen aus Reihen von Voxeln. Insgesamt ergibt sich für jedes Bildvolumen ein dreidimensionales Gitter von Voxeln. Neben der Serie an T2\* gewichteten Bilddaten und einer hochauflösenden T1- gewichteten anatomischen Aufnahme liegen die Design-Parameter als „dritter Datensatz“ vor.

Die fMRT-Datenanalyse wird in zwei Hauptschritten durchgeführt, der Datenvorverarbeitung (engl. preprocessing) und der darauffolgenden statistischen Analyse. Die Auswertung der funktionell-bildgebenden Daten erfolgte mit der Software „Statistical Parametric Mapping“ (SPM 8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) implementiert in Matlab 7.7 (The Mathworks, Inc, Natick, MA; Friston, Ashburner, et al., 1995). Zu Beginn der Datenauswertung wurden die vom fMRT-Scanner im DICOM-Format ausgegebenen Daten in das Analyseformat „NIFTI“ konvertiert.

#### 3.9.3.1 fMRT Vorverarbeitung (engl. *preprocessing*)

Das Preprocessing entspricht der Vorbereitung der funktionellen Datensätze für die statistische Analyse. Dabei werden die Daten für zeitliche Messfehler und Bewegungsartefakte korrigiert und in einen Standardraum transformiert. Es kamen folgende Schritte zur Anwendung:

Die „**Slice Timing Correction**“ dient der zeitlichen Korrektur der Datenakquisition. Bei einem event-related Design ist eine slice-timing Korrektur nötig, da nicht alle 37 Schichten zum gleichen Zeitpunkt aufgenommen werden können, sondern zur Aufnahme des gesamten Hirnvolumens entsprechend dem Interscan Intervall ( $TR = 2,52$  s) mehr Zeit vergeht. Die Akquisition der Schichten erfolgte in absteigender Reihenfolge. Entsprechend der Akquisitionzeit ( $TA = 2,45$  s) wurden alle aufgenommenen Schichten auf eine mittlere Referenzschicht interpoliert.

Mit dem „**Realignment**“ (Bewegungskorrektur) konnten Bewegungsartefakte, die durch zufällige Kopfbewegung des Probanden im Scanner entstanden, bis zu einem gewissen Maß ausgeglichen werden. Diese Korrektur sollte verhindern, dass Bewegungsartefakte Signaländerungen vortäuschen.

Bei der fMRT-Untersuchung wurden zum einen funktionelle T2\* gewichtete Bilder und zum anderen strukturelle T1 gewichtete Daten akquiriert. Im folgenden Schritt erfolgte eine Segmentierung des T1-Bilds nach grauer und weißer Substanz und nach Liquor. Das segmentierte T1-Bild wurde dann auf die funktionellen Daten koregistriert. Die **Koregistrierung** ermöglichte die Abbildung des aus der EPI-Sequenz errechneten Aktivierungsmusters, die eine weniger gute Auflösung besitzen, auf dem

anatomischen Bild. Als Referenzbild diente das mean image aus dem Realignment. Das segmentierte T1-Bild wurde entsprechend angepasst. Ziel der Koregistrierung ist es, Aktivierungen der EPI-Aufnahme genauer anatomisch lokalisieren zu können.

Der Schritt der **räumlichen Normalisierung** war Voraussetzung dafür, dass die Aktivierungsmuster verschiedener Probanden miteinander verglichen werden konnten. Dafür wurde die individuelle Hirnanatomie (segmentiertes T1-Bild) jedes Probanden erneut segmentiert und in den standardisierten anatomischen Raum, den MNI-Space (Montreal Neurological Institute) transferiert (Voxel Größe: 1x1x1 mm). Auf dieser Grundlage wurden anschließend auch die EPI-Bilder räumlich normalisiert (Voxel Größe 3x3x3 mm).

Das **Smoothing** entspricht der räumlichen Glättung der Daten und bewirkt eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Das Smoothing relativiert allerdings die räumliche Auflösung des fMRT-Datensatzes. Die Daten wurden mit einem Gauss Kernel von 9x9x9 mm geglättet.

### 3.9.3.2 fMRT Datenanalyse

Dem Preprocessing folgte die statistische Analyse der fMRT Daten, zunächst auf Ebene jedes einzelnen Probanden (First-Level) und dann auf Gruppenebene (Second-Level).

Grundlage der statistischen Datenanalyse einer Zeitserie funktioneller MRT-Daten bildet das Allgemeine Lineare Modell (ALM:  $y = X\beta + \epsilon$ ). Dabei entspricht  $y$  den experimentell erhobenen Daten, die durch  $X$  (Regressoren),  $\beta$  (Regressionskoeffizienten) und  $\epsilon$  (Fehler) erklärt werden können. Es wird für jeden einzelnen Bildpunkt (Voxel) überprüft, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aufgabenparadigma (bzw. den experimentellen Bedingungen) und den vorliegenden Signalschwankungen im Voxel über den Zeitverlauf hinweg gibt. Nach der Spezifizierung einer sogenannten Design-Matrix in SPM wird ein statistischer Unterschiedstest (t-Test) auf jedes Voxel angewandt und berechnet, wie gut das spezifizierte Modell zu den experimentellen Daten passt.

#### **Einzelanalyse (First-Level-Statistik)**

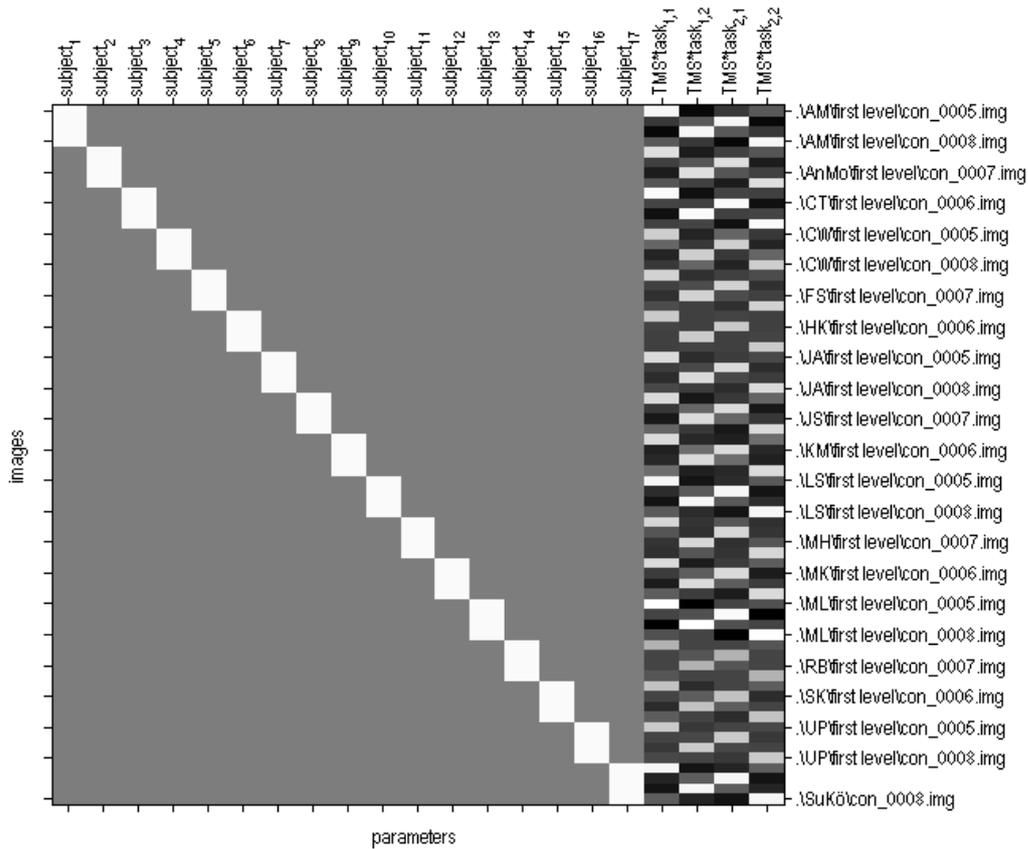
Für die First-Level-Statistik wurden für jeden einzelnen Probanden die Parameter geschätzt und die Haupteffekte (Kontraste der einzelnen Versuchsbedingungen verglichen mit Ruhe) bestimmt.

Zunächst wurde das experimentelle Design spezifiziert. Hierbei wurden der zeitliche Ablauf der Messung, sowie das Untersuchungsparadigma genau definiert. Die Design Matrix enthielt 16 Regressoren. 2 Regressoren entsprachen der Instruktion, 8 Regressoren spiegelten die möglichen Aufgabenbedingungen wieder. Für die fMRT-Auswertung ergaben sich 8 theoretische Aufgabenbedingungen, da für jeden Stimulus unterschieden werden konnte, (i) ob dieser ein natürliches ( $n = \text{natural}$ ) oder gefertigtes ( $m = \text{manmade}$ ) Objekt darstellt, (ii) ob er aus zwei (2) oder

drei (3) Silben besteht und (iii) ob er unter der phonologischen (phon) oder der semantischen (sem) Aufgabenstellung dargeboten wurde (n2\_phon; m2\_phon; n3\_phon; m3\_phon; n2\_sem; m2\_sem; n3\_sem; m3\_sem). Die letzten 6 Regressoren gaben Bewegungsparameter an. Das Design war in vier Sessions unterteilt, da jeder Durchgang der beiden Untersuchungen als separate Sitzung behandelt wurde. In das Modell wurden die entsprechenden vorverarbeiteten Daten der einzelnen Probanden geladen, wobei jedem Durchgang 370 Scans mit einer TR von 2,52 s und ein Matlab-file, welches die genauen Darbietungszeiten (Onsets) der Bedingungen enthielt, zugeordnet wurde. Mittels der Design Matrix wurde auf die einfachen Haupteffekte innerhalb jeder Bedingung getestet (SMG\_phon > Ruhe; SMG\_sem > Ruhe; ANG\_phon > Ruhe; ANG\_sem > Ruhe). Das Design wurde für jede Versuchsperson einzeln geschätzt und entsprechend der vier Haupteffekte wurden vier Kontrastbilder (*con-Image = contrast image*) pro Versuchsperson erstellt.

### **Gruppenanalyse (Second-Level Statistik)**

Die *con-Images* der Einzelanalysen bildeten die Grundlage der Gruppenanalyse. Wie bei der First-Level-Analyse wurde zunächst das Design spezifiziert, welches Informationen über alle Probanden und die Anzahl der experimentellen Bedingungen enthielt. Die Anzahl der Probanden (17) ging als Subjekt-Faktor in das experimentelle Design ein. Auf Ebene des Second-Levels wurden vier Bedingungen unterschieden (phon\_SMG; sem\_SMG; phon\_ANG; sem\_ANG). Anschließend wurden die 68 in der First-Level Analyse berechneten Kontrastbilder in einer sogenannten „Random-effects Analyse“ in einem „Flexible Factorial Design“ spezifiziert und das Modell geschätzt. Diese Analyse ermöglicht einen flexiblen Vergleich der unterschiedlichen Bedingungen über die gesamte Gruppe, wobei eine mögliche Varianz zwischen den Versuchspersonen berücksichtigt wird (Penny und Holmes 2004). Im Second-Level werden nur jene Effekte zugelassen, die sich konsistent über die Versuchspersonen zeigten, so dass Schlussfolgerungen auf die Gesamtpopulation generalisiert werden können.



**Abbildung 17: Design-Matrix der Gruppenanalyse (second-level).** Das Design wird für alle Versuchspersonen gemeinsam geschätzt. Die ersten 17 Spalten bilden die 17 Probanden als Subjekt-Faktor ab. Die vier Versuchsbedingungen (SMG\_phon; SMG\_sem; ANG\_phon; ANG\_sem) sind in den letzten vier Spalten dargestellt. Da jeder Proband diese 4 Bedingungen durchlaufen hat, werden pro Proband 4 con-Images entsprechend den Haupteffekten eingeladen. Die Images sind am rechten Grafikrand unvollständig abgebildet, da SPM hier nur über eine unzureichende Auflösung verfügt.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten kombinierten TMS-fMRT-Studie dargestellt. Nach Offline-cTBS-Stimulation des SMG oder ANG bearbeiteten die Probanden phonologische und semantische Entscheidungsaufgaben während einer fMRT-Untersuchung. Es wurden Daten auf Verhaltensebene (Reaktionszeiten und Fehlerraten) und funktionell-bildgebende Daten erhoben.

### 4.1 Verhaltensdaten

#### 4.1.1 Fehlerraten

Die Aufgaben wurden von den Probanden mit einer sehr geringen Fehlerrate bearbeitet. Die mittleren Fehlerraten waren über die vier Bedingungen in etwa gleich verteilt. Für die Stimulation des SMG ergaben sich für die phonologische, als auch semantische Aufgabe eine mittlere Fehlerrate von  $0,04 \pm 0,01$  (Standardschätzfehler des Mittelwert: SEM). Für die Stimulation des ANG betrug die mittlere Fehlerrate, unabhängig davon ob die Probanden die phonologische oder semantische Aufgabe lösten  $0,03 \pm 0,01$  (SEM). Der Mauchly-Test führte zu keinem signifikanten Ergebnis, sodass Sphärizität der Daten angenommen wurde. Die Auswertung der Fehlerraten ergab wie in Tabelle 4 abgebildet, keinen signifikanten Effekt von Stimulationsort, Aufgabentyp oder der Interaktion dieser beiden Faktoren.

Tabelle 2: Ergebnisse der Varianzanalyse der Fehlerraten.

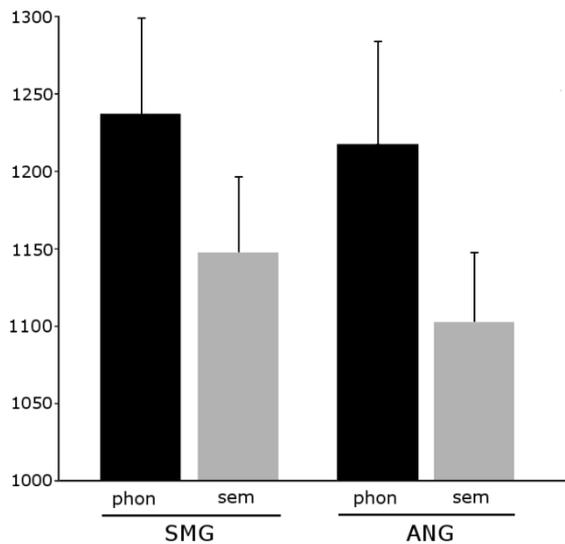
	Bedingung	F	p
Haupteffekte	Stimulationsort	$F_{1,16} = 1,20$	$p = 0,290$
	Aufgabentyp	$F_{1,16} = 0,00$	$p = 0,969$
Interaktionseffekt	Aufgabentyp* Stimulationsort	$F_{1,16} = 0,00$	$p = 0,975$

#### 4.1.2 Reaktionszeiten

Die mittleren Reaktionszeiten in ms und Standardschätzfehler der Mittelwerte sind für die vier Bedingungen in Tabelle 2 aufgeführt und in Abbildung 17 veranschaulicht.

Tabelle 3: Mittlere Reaktionszeiten (RT) in ms  $\pm$  Standardschätzfehler des Mittelwertes (SEM) in ms

		Aufgabentyp	
		phonologisch	semantisch
Stimulationsort	SMG	$1237,32 \pm 61,65$	$1147,40 \pm 48,53$
	ANG	$1217,29 \pm 65,80$	$1102,41 \pm 44,67$



**Abbildung 18: Mittlere Reaktionszeiten in ms und Standardschätzfehler des Mittelwertes für die phonologische (grau) und semantische (schwarz) Aufgabe nach Stimulation des SMG bzw. ANG.**

Der Mauchly-Test führte auch bei den Reaktionszeiten zu keinem signifikanten Ergebnis, sodass Sphärizität angenommen wurde. Der Haupteffekt für den Faktor Stimulationsort wurde nicht signifikant ( $F_{1,16} = 1,41; p = 0,252$ ). Der Haupteffekt für den Faktor Aufgabentyp ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der phonologischen und semantischen Aufgabe ( $F_{1,16} = 8,05; p = 0,012$ ), mit schnelleren Reaktionszeiten bei der semantischen Aufgabe über beide Stimulationsbedingungen. Die Interaktion von Stimulationsort und Aufgabentyp ergab keinen signifikanten Effekt ( $F_{1,16} = 0,76; p = 0,398$ ). Da die Interaktion der beiden Faktoren nicht signifikant wurde, wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungsstufen nicht weiter untersucht. Um eine eventuelle Abschwächung des Stimulationseffekts auf die Reaktionszeiten über die Zeit auszuschließen, wurden die Reaktionszeiten für die erste Hälfte der fMRT-Messung ( $\approx$  Minute 1–15) und die zweite Hälfte ( $\approx$  Minute 16–30) getrennt betrachtet. Es ergaben sich keine Unterschiede zu den Ergebnissen, die den kompletten Messzeitraum berücksichtigten.

## 4.2 fMRT-Daten

In diesem Abschnitt werden Haupteffekte und differentielle Effekte der fMRT-Untersuchungen auf Gruppenebene sowohl grafisch, als auch tabellarisch dargestellt. Grundlage der Abbildungen bildet das über die Probanden gemittelte T1 Bild, auf welches alle Kontraste projiziert wurden. In den Schnittbildgrafiken sind von links nach rechts jeweils sagittale, koronare und transversale Schnittebene abgebildet. In der koronaren Darstellungsebene entspricht die linke Bildhälfte der linken Hemisphäre. In der transversalen Ebene entspricht der obere Bildanteil der linken

Hemisphäre. Der rostrale Anteil des Gehirns ist im sagittalen und transversalen Schnittbild nach rechts orientiert. Die T-Werte der Aktivierungsmaxima sind für jeden Kontrast farblich kodiert. Zur Berechnung der Kontraste wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von  $p = 0,001$  verwendet. In alle Tabellen sind nur Aktivierungsmaxima mit einer Cluster-Größe  $> 15$  und T-Wert  $> 3,5$  aufgeführt. Mithilfe der von in SPM 8 integrierten Anatomy Toolbox 1.8 wurden den Koordinaten der Aktivierungsmaxima eine entsprechende anatomische Lokalisationen zugeordnet. Es werden zunächst Haupteffekte, dann differentielle Effekte aufgeführt. Zur Übersicht befindet sich im Abschnitt 4.2.3 eine „Render-Darstellung“ der vorgestellten Kontraste auf einem Standardhirn. Im Abschnitt 4.2.4 werden zusammenfassend Effektstärken für 4 Hirnregionen von besonderem Interesse (SMG, pIFG, ANG, aIFG) dargestellt.

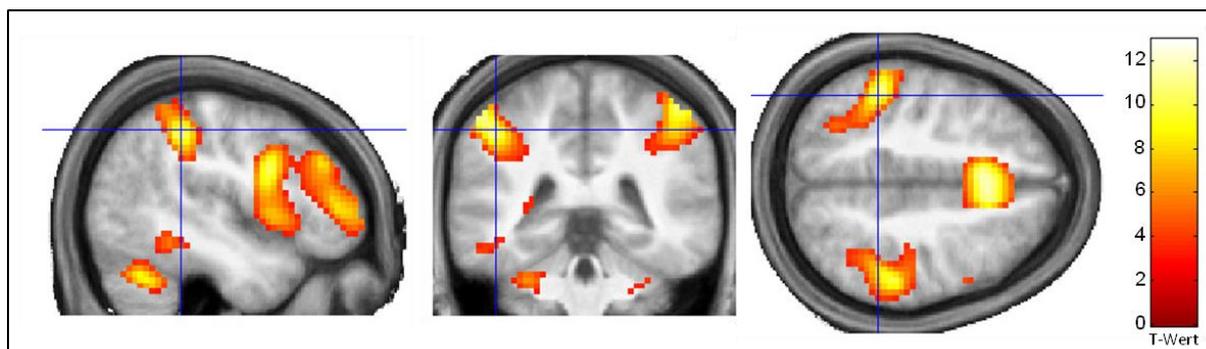
Es werden folgende Abkürzungen zur Benennung der Kontraste verwendet:

phon	phonologische Entscheidungsaufgabe
sem	semantische Entscheidungsaufgabe
SMG	Sitzung mit Stimulation des SMG
ANG	Sitzung mit Stimulation des ANG

#### 4.2.1 Haupteffekte

Zunächst werden die zwei Haupteffekte (phon\_ANG > Ruhe; sem\_SMG > Ruhe) berichtet, die als Kontrollbedingungen für die Darstellung der differentiellen Stimulationseffekte dienen. Bei Betrachtung des phonologischen Haupteffekts (phon\_ANG > Ruhe) wurde die Sitzung mit TMS über dem ANG gewählt, da anzunehmen ist, dass der ANG vorwiegend bei der Verarbeitung semantischer Sprachaspekte beteiligt ist und eine TMS über dem ANG die Bearbeitung phonologischer Entscheidungsaufgaben nicht beeinträchtigt. Gleichermäßen wurde zur Darstellung des semantischen Haupteffekts (sem\_SMG > Ruhe) die Sitzung mit TMS über dem SMG ausgewählt, da anzunehmen ist, dass der SMG vorwiegend bei der Verarbeitung von phonologischen Entscheidungsaufgaben beteiligt ist.

#### 4.2.1.1 Phonologische Aufgabe nach Stimulation ANG gegen Ruhe (phon\_ANG > Ruhe)



**Abbildung 19: Lokale Maxima des Kontrasts phon\_ANG > Ruhe.** Das Fadenkreuz markiert den linken SMG ( $x, y, z = -45, -40, 46$  mm).  $p < 0,001$  unkorrigiert.

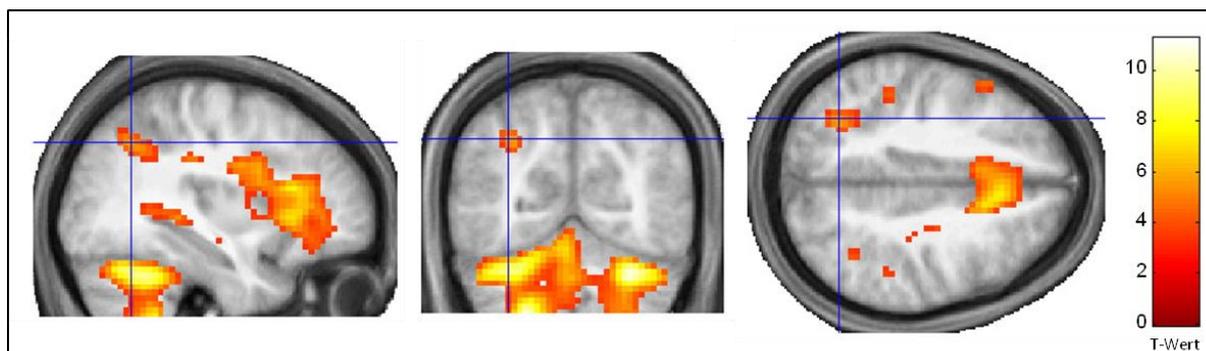
Die Kontrastierung der Bedingung phonologische Aufgabe gegen Ruhe nach Stimulation des ANG ergab ein großangelegtes links-betontes parieto-frontales Aktivierungsmuster. Das Aktivierungsmaximum lag im supplementär-motorischen Kortex (SMA) und kann mit dem Tastendruck in Verbindung gebracht werden. Dieser Aktivierungscluster erstreckte sich bis in frontale und präfrontale Areale, auch der linke pIFG zeigte dabei eine starke Aktivierung. Weitere Schwerpunkte der Aktivierung fanden sich im linken und rechten Gyrus supramarginalis (SMG) des inferior parietalen Kortex. Auch das Cerebellum wurde großflächig durch die Aufgabe aktiviert.

*Tabelle 4: Lokale Maxima der Aktivierungen des Haupteffekts phon\_ANG > Ruhe*

Region	Seite	MNI Koordinaten			T	Z	Cluster Größe
		x	y	z			
SMA	L	3	14	49	12,98	Inf.	4936
Lobus parietalis inferior (SMG)	R	54	-31	52	12,35	Inf.	663
Cerebellum	R	30	-64	-29	12,26	Inf.	2582
Lobus parietalis inferior (SMG)	L	-48	-37	46	10,84	7,67	462
Gyrus postcentralis	L	-60	-16	22	5,25	4,64	29
Hirnstamm	R	3	-16	-14	4,84	4,34	46

$p < 0,001$  unkorrigiert;  $T > 3,5$ ; Cluster Größe  $\geq 15$

#### 4.2.1.2 Semantische Aufgabe nach Stimulation des SMG gegen Ruhe (sem\_SMG > Ruhe)



**Abbildung 20: Lokale Maxima des Kontrasts sem\_SMG > Ruhe.** Das Fadenkreuz markiert den linken ANG ( $x, y, z = -33, -61, 40$  mm).  $p < 0,001$  unkorrigiert.

Die Kontrastierung der Bedingung semantische Aufgabe gegen Ruhe nach Stimulation des SMG ergab ebenfalls ein parieto-frontales Aktivierungsmuster. Die semantische Aufgabe scheint im Vergleich zur phonologischen Aufgabe (phon\_SMG > Ruhe) eher frontale aber auch temporale Gehirnareale, vorwiegend in der linken Hemisphäre, zu aktivieren. Die Aktivierung des Lobus parietalis inferior schloss auch den ANG ein. Für das Cerebellum ist in diesem Kontrast ebenfalls eine starke Aktivierung zu berichten.

*Tabelle 5: Lokale Maxima der Aktivierungen des Haupteffekts sem\_SMG > Ruhe*

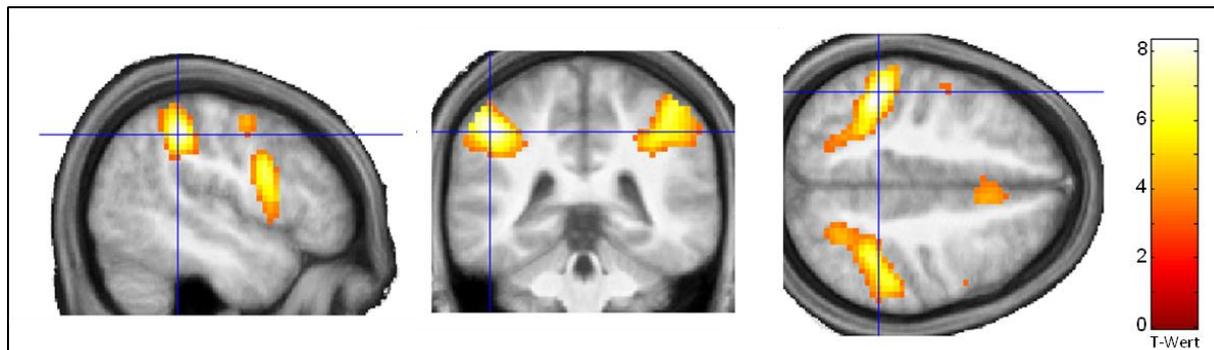
Region	Seite	MNI Koordinaten			T	Z	Cluster Größe
		x	y	z			
Präfrontaler Cortex (und SMA)	L	-18	-10	13	11,25	7,82	6599
Cerebellum	R	30	-64	-29	11,20	7,81	2606
Gyrus temporalis superior	R	48	-31	1	5,65	4,92	156
Lobus parietalis inferior (ANG)	L	-33	-61	40	5,45	4,79	100
Gyrus postcentralis	L	-57	-19	25	4,86	4,36	40
Hirnstamm		-3	-22	-50	3,94	3,65	27

$p < 0,001$  unkorrigiert;  $T > 3,5$ ; Cluster Größe  $\geq 15$

#### 4.2.2 Differenzielle Effekte

Die differenziellen Kontraste stellen die durch die Stimulation herbeigeführten Effekte (Stimulationseffekte) dar. Dabei wurden die Stimulationsbedingungen (SMG oder ANG) jeweils für den phonologischen und den semantischen Aufgabentyp kontrastiert. Ein Vergleich der beiden Aufgabentypen ist nicht aufgeführt, da die Stimulation aufgabenrelevanter Gehirnareale jeweils in den Kontrast einberechnet werden würde. Welche Gehirnareale bei welchem Aufgabentyp aktiviert werden, wurde in fMRT Studien zudem schon sehr gut untersucht (z.B. Vigneau et al. 2006) und war nicht Fragestellung der vorliegenden Untersuchung.

#### 4.2.2.1 Phonologische Aufgabe im Kontrast von Stimulation ANG gegen SMG (phon\_ANG > phon\_SMG)



**Abbildung 21: Lokale Maxima des Kontrasts phon\_ANG > phon\_SMG.** Das Fadenkreuz markiert den linken SMG ( $x, y, z = -48, -40, 43$  mm).  $p < 0,001$  unkorrigiert.

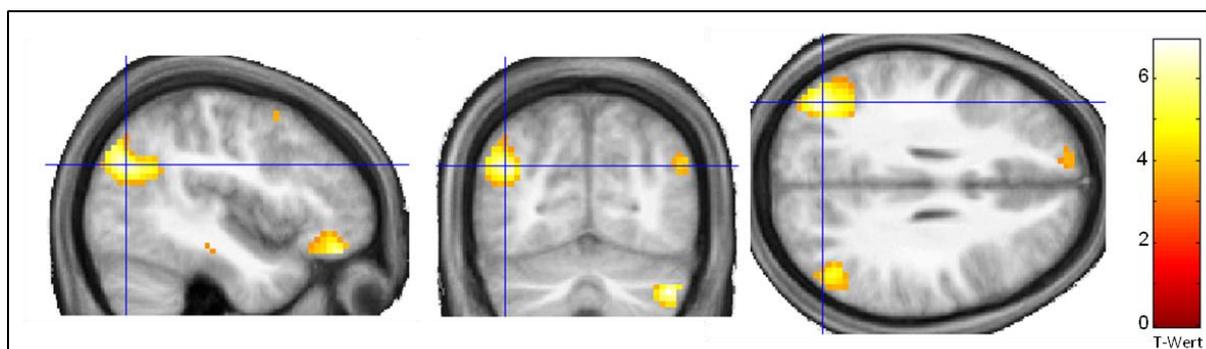
Dieser Kontrast zeigt die bei phonologischer Aufgabe nach TMS über dem ANG stärker aktivierten Areale im Vergleich zur Stimulation über dem SMG. Der **SMG-Stimulationseffekt** gibt Aufschluss, welche Gehirnareale durch die SMG Stimulation gehemmt wurden. Der SMG zeigt sowohl links, als auch rechtsseitig eine starke Aktivierung nach TMS über dem ANG vs. SMG. Die MNI Koordinaten der Aktivierung des linken SMG ( $x, y, z = -48, -40, -43$ ) stimmen mit den cTBS-Stimulationskoordinaten ( $x, y, z = -45, -39, 45$ ) überein. Im frontalen Kortex dominiert eine Aktivierung des linken IFG, pars opercularis, auch in der rechten Hemisphäre ist der posteriore IFG aktiviert. Der supplementär-motorische Kortex (SMA) und das Cerebellum zeigen beidseits eine erhöhte Aktivität.

*Tabelle 6: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts phon\_ANG > phon\_SMG*

Region	Seite	MNI Koordinaten			T	Z	Cluster Größe
		x	y	z			
<b>Lobus parietalis inferior (SMG)</b>	L	-48	-40	43	8,32	6,51	476
<b>IFG (Pars opercularis)</b>	L	-57	8	16	7,39	6,01	313
Lobus parietalis inferior (SMG)	R	51	-34	49	6,89	5,72	501
SMA	R/L	-24	-70	-50	5,68	4,95	31
Cerebellum	L	42	38	22	5,25	4,64	182
Gyrus frontalis medius	R	48	8	22	4,90	4,39	91
IFG (pars opercularis)	R	24	-73	-50	4,72	4,26	20
Cerebellum	R	30	2	58	4,60	4,17	42
Gyrus praecentralis	L	-48	-4	49	4,53	4,11	23
Cerebellum	L	-27	-64	-29	4,39	4,01	26

$p < 0,001$  unkorrigiert;  $T > 3,5$ ; Cluster Größe  $\geq 15$ . Hervorgehoben sind die gemäß der Vorstudien als Zielregionen definierten Areale.

#### 4.2.2.2 Phonologische Aufgabe im Kontrast von Stimulation SMG gegen ANG (phon\_SMG > phon\_ANG)



**Abbildung 22:** Lokale Maxima des Kontrasts *phon\_SMG > phon\_ANG*. Das Fadenkreuz markiert den linken ANG ( $x, y, z = -42, -70, 28$  mm).  $p < 0,001$  unkorrigiert.

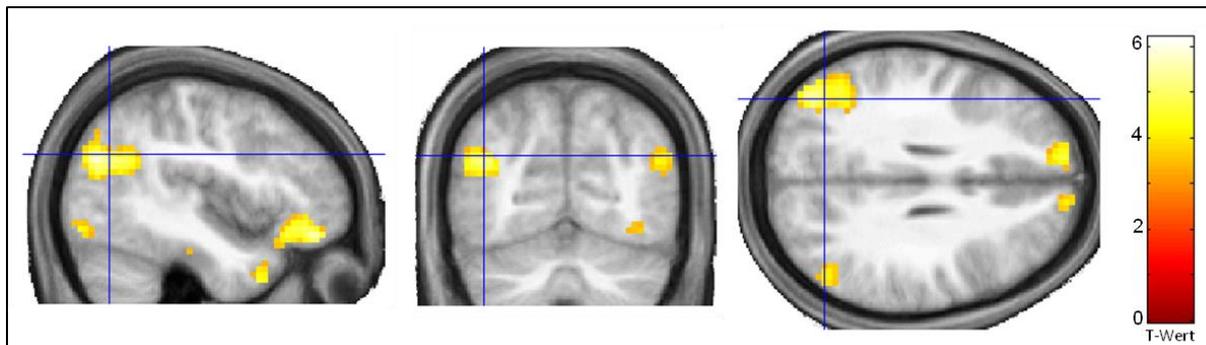
Dieser Kontrast stellt die bei der phonologischen Aufgabe im Vergleich von SMG-Stimulation mit ANG-Stimulation stärker aktivierten Gehirnareale dar, zeigt also die Areale, die auf eine TMS über dem Zielareal mit einer Hochregulierung reagiert haben. Die Effekte ähneln den Aktivierungsmaxima des Kontrasts *sem\_SMG > sem\_ANG*, u. a. mit einer Aktivierung des linken und rechten anterioren IFG und der bilateralen Gyri angularis.

*Tabelle 7: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts *phon\_SMG > phon\_ANG**

Region	Seite	MNI Koordinaten			T	Z	Cluster Größe
		x	y	z			
Gyrus rectus	L	0	23	-23	6,92	5,73	102
Cerebellum	R	42	-70	-38	6,66	5,58	252
<b>ANG</b>	L	-42	-70	28	6,59	5,53	276
<b>IFG (Pars orbitalis)</b>	L	-39	38	-17	6,45	5,45	170
Gyrus frontalis superior	L	-12	50	37	5,51	4,83	292
ANG	R	48	-64	28	5,01	4,47	102
IFG (pars orbitalis)	R	39	35	-14	4,86	4,36	26
Gyrus temporalis medius	L	-60	-1	-23	4,73	4,26	29
Gyrus fusiformis	L	-33	-31	-20	4,54	4,12	109
Precuneus	L	-6	-55	16	4,53	4,11	57
Gyrus temporalis medius	L	-57	-37	-2	4,21	3,86	33
Mittlere cinguläre Kortex	L	-3	-37	37	4,19	3,85	31

$p < 0,001$  unkorrigiert;  $T > 3,5$ ; Cluster Größe  $\geq 15$ . Hervorgehoben sind die gemäß der Vorstudien als Zielregionen definierten Areale.

#### 4.2.2.3 Semantische Aufgabe im Kontrast von Stimulation SMG gegen ANG (sem\_SMG > sem\_ANG)



**Abbildung 23: Lokale Maxima des Kontrasts sem\_SMG > sem\_ANG.** Das Fadenkreuz markiert den linken ANG ( $x, y, z = -42, -67, 28 \text{ mm}$ ).  $p < 0,001$  unkorrigiert.

Die Kontrastierung zeigt die bei semantischer Aufgabe nach TMS über dem SMG stärker aktivierten Areale im Vergleich zur Stimulation über dem ANG. Der Kontrast entspricht dem **ANG-Stimulationseffekt** (Gehirnareale die durch TMS über dem ANG gehemmt wurden). Im frontalen Kortex sind sowohl superiore als auch inferiore Regionen aktiviert. Die Aktivierungsmaxima des linken IFG befinden sich im anterioren Anteil (Pars triangularis). Die Aktivierungen im temporalen (Gyrus temporalis medius) und parietalen (ANG) Kortex sind bilateral zu finden, wobei die Aktivierungsmaxima in der linken Hemisphäre deutlicher ausgeprägt sind.

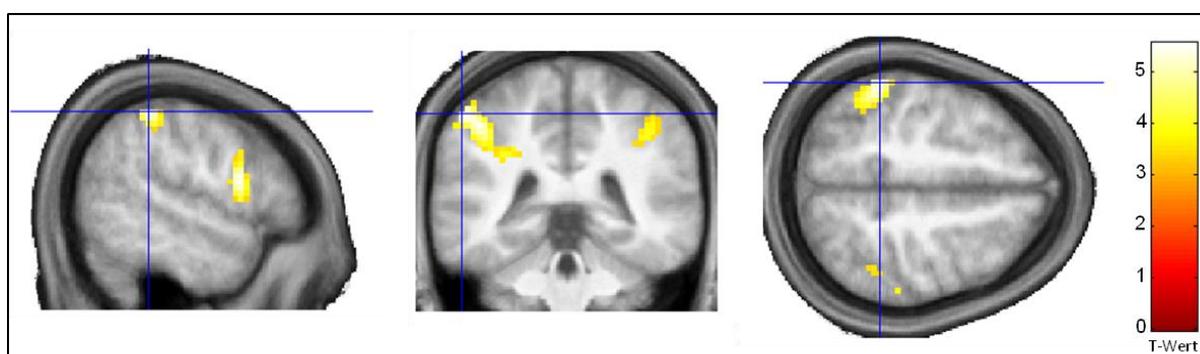
*Tabelle 8: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts sem\_SMG > sem\_ANG*

Region	Seite	MNI Koordinaten			T	Z	Cluster Größe
		x	y	z			
Gyrus temporalis medius	L	-60	-40	1	6,19	5,28	361
<b>IFG (pars triangularis)</b>	L	-57	26	10	6,09	5,22	283
<b>Gyrus parietalis inferior (ANG)</b>	L	-42	-73	25	5,78	5,01	279
Gyrus frontalis superior	L	-9	41	46	5,77	5,00	222
Cerebellum	R	24	-82	-38	5,75	4,99	156
Gyrus frontalis superior	R	12	59	25	4,65	4,21	29
Gyrus occipitalis inferior	L	-36	-85	-11	4,62	4,18	96
Gyrus occipitalis inferior	R	39	-73	-11	4,43	4,04	101
Gyrus parietalis inferior (ANG)	R	51	-64	25	4,28	3,85	100
Gyrus fusiformis	L	-36	-25	-23	4,14	3,81	27
Gyrus temporalis medius	R	54	-1	-26	4,14	3,81	18
Mittlerer cingulärer Kortex	L	-3	-37	43	4,09	3,77	19

Precuneus	L	-6	-52	13	4,07	3,75	29
Gyrus frontalis medius	L	-30	20	52	4,02	3,71	16
Gyrus temporalis medius	R	60	-37	-2	3,19	3,62	33
Gyrus fusiformis	L	-21	-46	-14	3,88	3,60	43
Gyrus occipitalis medius	R	36	-85	13	3,76	3,5	24

Fortsetzung Tabelle 7;  $p < 0,001$  unkorrigiert;  $T > 3,5$ ; Cluster Größe  $\geq 15$ . Hervorgehoben sind die gemäß der Vorstudien als Zielregionen definierten Areale.

#### 4.2.2.4 Semantische Aufgabe im Kontrast von Stimulation ANG gegen SMG (sem\_ANG > sem\_SMG)



**Abbildung 24: Lokale Maxima des Kontrasts sem\_ANG > sem\_SMG.** Das Fadenkreuz markiert den linken ANG ( $x, y, z = -42, -67, 28$ ).  $p < 0,001$  unkorrigiert.

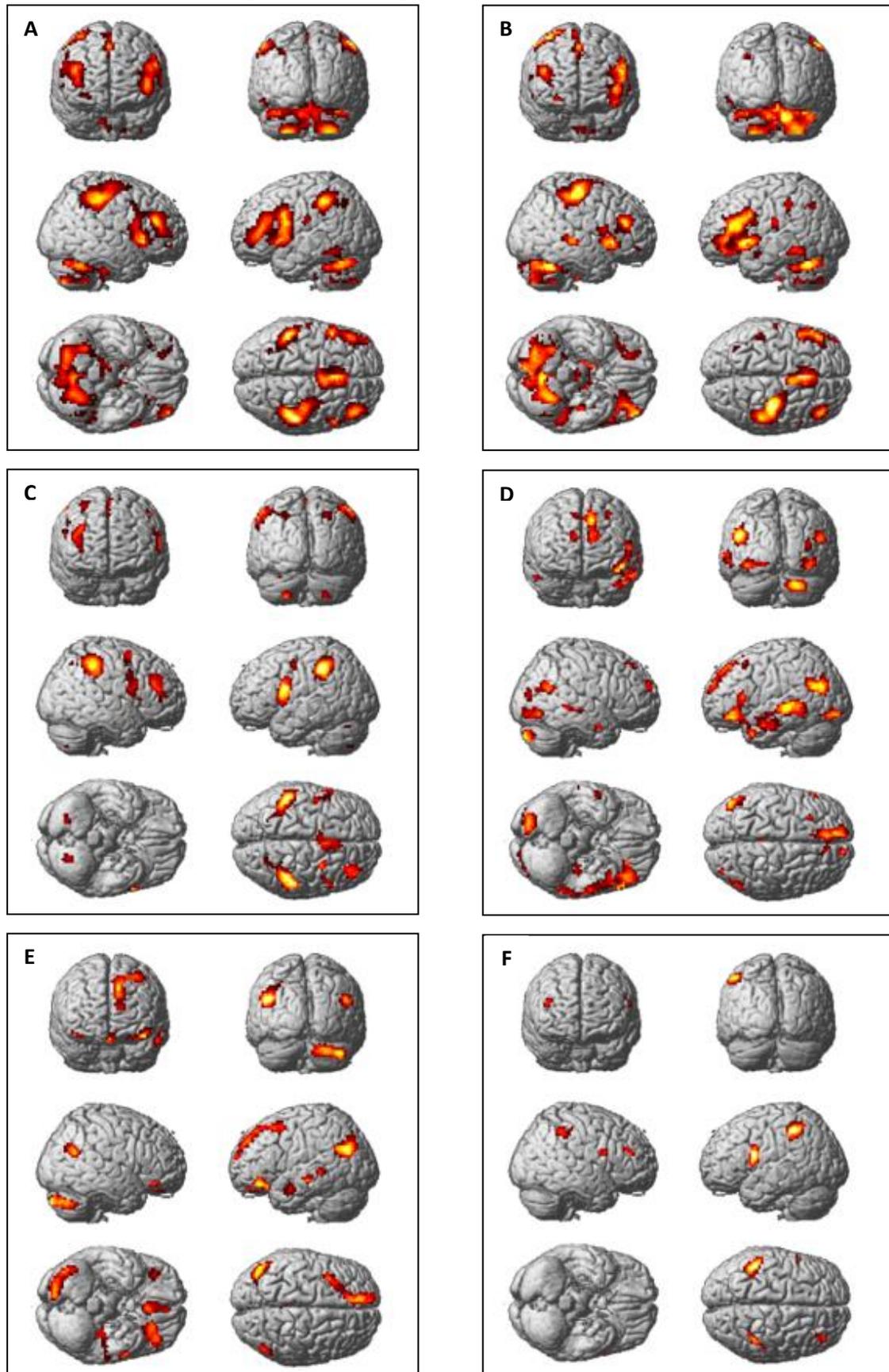
Der Kontrast gleicht den Ergebnissen des Kontrasts phon\_ANG > phon\_SMG, jedoch mit schwächeren Effekten. Es findet sich Aktivierungsmaxima im bilateralen SMG, sowie des linken und rechten posterioren IFG (Pars opercularis). Die Aktivierungen sind in der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt.

Tabelle 9: Lokale Maxima der Aktivierungen des differentiellen Effekts sem\_ANG > sem\_SMG

Region	Seite	MNI Koordinaten			T	Z	Cluster Größe
		x	y	z			
<b>Lobus parietalis inferior (SMG)</b>	L	-54	-40	52	5,56	4,86	199
<b>IFG (Pars opercularis)</b>	L	-54	8	16	5,52	4,84	115
Lobus parietalis inferior (SMG)	R	39	-43	43	4,60	4,16	68
IFG (Pars opercularis)	R	51	8	22	4,44	4,04	18
Gyrus frontalis medius	R	42	41	22	4,20	3,86	25

$p < 0,001$  unkorrigiert;  $T > 3,5$ ; Cluster Größe  $\geq 15$ . Hervorgehoben sind die gemäß der Vorstudien als Zielregionen definierten Areale.

## 4.2.3 Render-Darstellung der fMRT-Ergebnisse

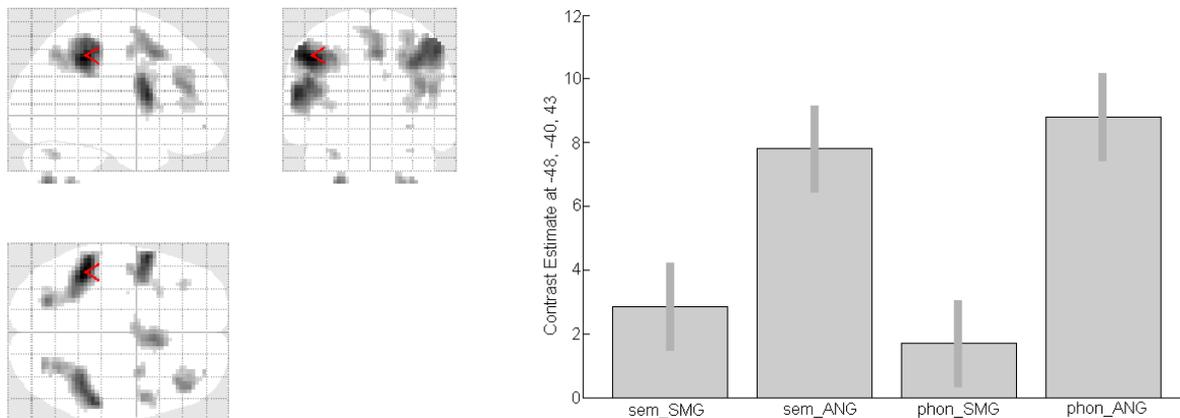


**Abbildung 25: Render-Darstellung der fMRT-Ergebnisse.** A)  $phon\_ANG > Ruhe$ ; B)  $sem\_SMG > Ruhe$ ; C)  $phon\_ANG > phon\_SMG$ ; D)  $sem\_SMG > sem\_ANG$ ; E)  $phon\_SMG > phon\_ANG$ ; F)  $sem\_ANG > sem\_SMG$ ;  $p < 0,001$  unkorrigiert, Cluster-Größe  $> 15$ .

#### 4.2.4 Ausgewählte Kontrastschätzer

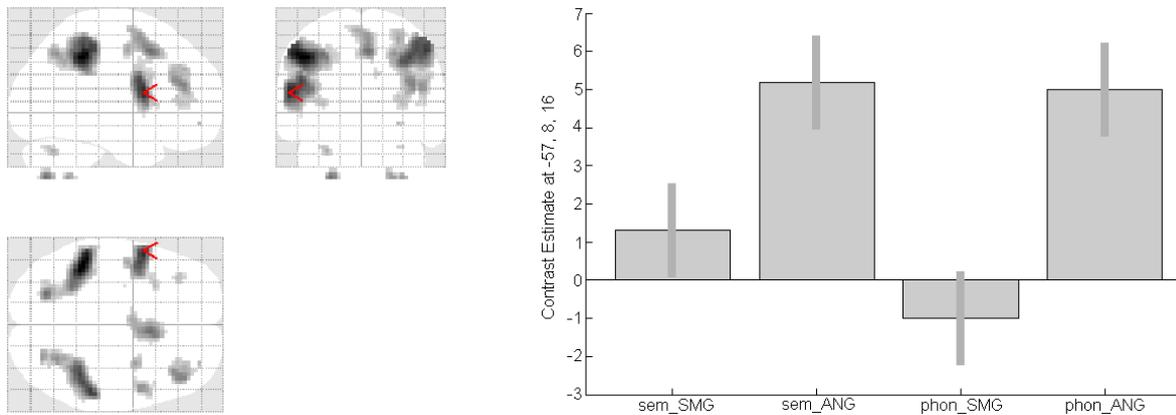
In den Abbildungen 8 bis 11 sind die mit der SPM-Funktion „Plot“ erstellten Kontrastschätzer für vier Regionen von besonderem Interesse (SMG, pIFG, ANG, aIFG) dargestellt. Die Balkendiagramme stellen die Effektgrößen (Änderung der BOLD-Antwort) einer zuvor definierten Hirnregion (Koordinaten: x, y, z) über die vier verschiedenen Versuchsbedingungen (sem\_SMG; sem\_ANG; phon\_ANG; phon\_SMG) dar. Besonders deutlich zeichnet sich der Stimulationseffekt ab. Bei Stimulation des linken SMG ist die Aktivität, im Vergleich zur Sitzung mit Stimulation des linken ANG, im linken SMG und linken pIFG deutlich vermindert. Im Gegensatz dazu führte eine Stimulation des linken ANG zur verminderten BOLD-Antwort im linken ANG und linken aIFG. Die „Glasgehirn“-Abbildungen geben nochmals jeweils einen Überblick über die Aktivierungsmaxima. Die Zielkoordinaten für die Kontrastschätzer sind jeweils mit einem roten Pfeil markiert.

##### 4.2.4.1 Linker SMG (-48, -40, 43)



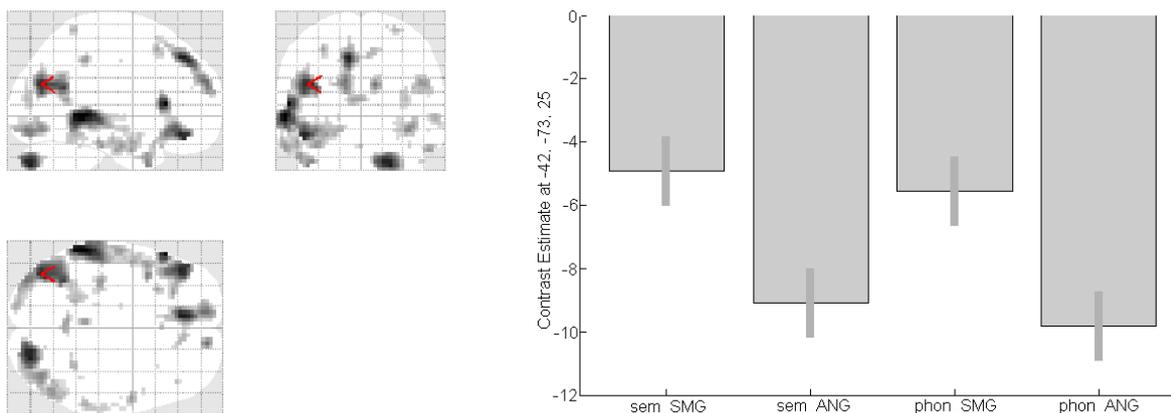
**Abbildung 26:** Links: Glasgehirn-Abbildung des Kontrasts  $\text{phon\_ANG} > \text{phon\_SMG}$ . Rechts: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken SMG. Die BOLD-Antwort des linken SMG ist unter der Bedingung SMG-Stimulation verglichen mit ANG-Stimulation deutlich vermindert.

#### 4.2.4.2 Linker pIFG (-57, 8, 16)



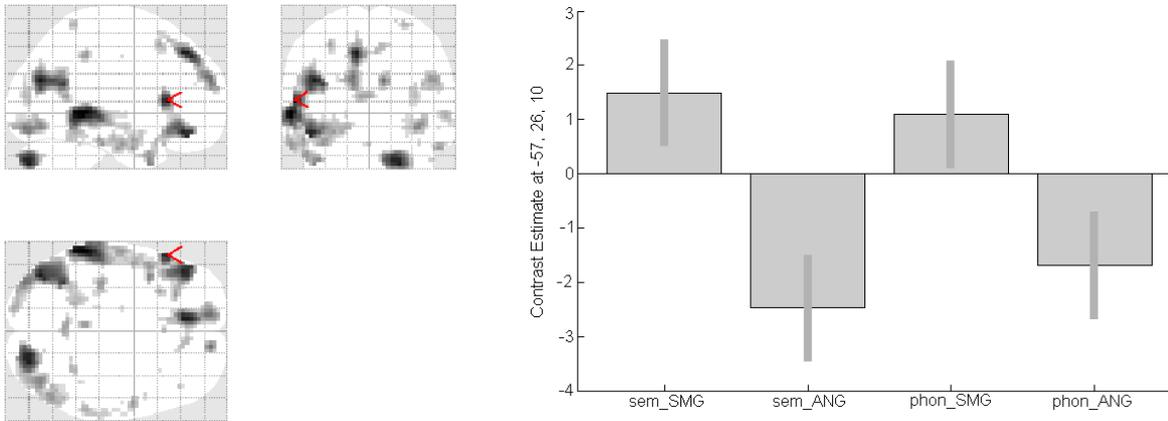
**Abbildung 27:** Links: Glasgehirn-Abbildung des Kontrasts  $phon\_ANG > phon\_SMG$ . Rechts: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken pIFG. Die BOLD-Antwort des linken pIFG ist unter der Bedingung SMG-Stimulation verglichen mit ANG-Stimulation deutlich vermindert.

#### 4.2.4.3 Linker ANG (-42, -73, 25)



**Abbildung 28:** Links: Glasgehirn-Abbildung des Kontrasts  $sem\_SMG > sem\_ANG$ . Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken ANG. Die BOLD-Antwort des linken ANG ist unter der Bedingung ANG-Stimulation verglichen mit SMG-Stimulation deutlich vermindert.

#### 4.2.4.4 Linker aIFG (-57, 26, 10)



**Abbildung 29:** Links: Glasgehirn-Abbildung des Kontrasts *sem\_SMG* > *sem\_ANG*. Rechts: Kontrastschätzer für das Aktivierungsmaximum innerhalb des linken aIFG. Die BOLD-Antwort des linken aIFG ist unter der Bedingung ANG-Stimulation verglichen mit SMG-Stimulation deutlich vermindert.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte erstmalig den Effekt einer unifokalen cTBS über dem SMG bzw. ANG auf die phonologische und semantische Wortverarbeitung im fMRT.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Offline-Stimulation über dem linken SMG im Vergleich zu Stimulation des linken ANG in weiten Teilen des phonologischen Netzwerks, wie beispielsweise dem linken SMG und linken pIFG, zu einer verminderten Aktivität sowohl bei der phonologischen als auch semantischen Aufgabe führt.

Eine cTBS über dem ANG im Vergleich zu Stimulation des SMG führt entgegen bisheriger Annahmen nicht zu einer reaktiven Mehraktivierung in anderen Teilen des semantischen Netzwerks, sondern zu einer herabgesetzten Aktivität in Arealen wie dem linken ANG und linken aIFG sowohl bei der phonologischen als auch semantischen Aufgabe.

Es werden zunächst die Verhaltensdaten diskutiert und nachfolgend wird auf die funktionell-bildgebenden Daten genauer eingegangen.

### 5.1 Verhaltensdaten

#### 5.1.1 Fehlerraten

Die Fehlerraten unterschieden sich in den verschiedenen Bedingungen nicht signifikant und die Aufgaben wurden von den Probanden mit sehr geringen Fehlerraten bearbeitet (vgl. Abschnitt 3.1.2 Fehlerraten). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision), bei der sich eine offline TMS über ANG oder SMG bzw. eine online TMS über pIFG oder aIFG ebenfalls nicht signifikant auf die Fehlerraten auswirkte. In der Vorstudie bewirkte lediglich eine kombinierte offline und online TMS über ANG und aIFG einen signifikanten Anstieg der Fehlerrate in der semantischen Aufgabe.

#### 5.1.2 Reaktionszeiten

Basierend auf den bisherigen Arbeiten zur funktionellen Relevanz parietaler Areale für die phonologische und semantische Verarbeitung wurde erwartet, dass eine cTBS über dem SMG eine selektive Verlängerung der phonologischen Reaktionszeiten, nicht aber der semantischen Reaktionszeiten bewirkt. Eine cTBS über dem ANG sollte hingegen weder in der phonologischen noch in der semantischen Aufgabe zu signifikant längeren Reaktionszeiten führen (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a).

Wie erwartet konnte für die unifokale cTBS des ANG trotz seiner (mittels funktionell-bildgebender Verfahren nachgewiesenen) Bedeutung für die semantische Verarbeitung kein Verhaltenseffekt

durch die cTBS hervorgerufen werden. In Übereinstimmung mit bisherigen Ergebnissen ergab sich kein Unterschied der semantischen Reaktionszeiten für die Stimulation des ANG und SMG (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a). Die Ergebnisse der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) wurden dahingehend interpretiert, dass das semantische Netzwerk redundanter organisiert sei und andere Areale des Netzwerks eine cTBS-Läsion des ANG kompensieren könnten. In der vorliegenden Studie wurde versucht diese Effekte mit bildgebenden Verfahren darzustellen (für Diskussion siehe Abschnitt 5.2.4).

Für das phonologische Netzwerk wurde entsprechend der Ergebnisse von Hartwigsen et al. (in Revision) eine höhere Anfälligkeit des Netzwerks für eine cTBS-Läsion über dem SMG erwartet. Entgegen der aufgestellten Hypothese konnte nach cTBS über dem SMG keine selektive Verlängerung der phonologischen Reaktionszeiten gemessen werden und eine Offline-rTMS über dem SMG führte zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den phonologischen Reaktionszeiten für die Stimulation des SMG und ANG. Es ergab sich zwar ein signifikanter Reaktionszeitunterschied zwischen der phonologischen und semantischen Aufgabe, dieser wurde aber im Gegensatz zur Vorstudie in beiden Stimulationsbedingungen evident und weist somit eher auf eine allgemein erhöhte Aufgabenschwierigkeit für die phonologische relativ zur semantischen Aufgabe hin.

Es ist festzuhalten, dass trotz aller technischen Fortschritte der kognitiven Wissenschaften in den letzten Jahren die genauen neuronalen Wirkungsmechanismen, welche die rTMS-Effekte hervorrufen, nicht vollständig verstanden sind und es schwierig bleibt, Verhaltenseffekte nach rTMS vorauszusagen (Bruckner et al. 2013; Siebner et al. 2009b). Gerade neue Stimulationsprotokolle wie die TBS sind in ihrer Wirkungsweise, insbesondere auf nicht-motorische Areale, bisher unzureichend beschrieben. Die durch rTMS vermittelten Effekte sind von einer Vielzahl von Faktoren, wie der Stimulationsintensität, -dauer, -frequenz und dem stimulierten Kortexareal, abhängig (Sack und Linden, David E J 2003). Auch ist bekannt, dass die Hemmung der kortikalen Erregbarkeit eine hohe interindividuelle Variabilität aufweist (Hamada et al. 2013) und paradoxe Effekte sind beschrieben.

Das Ausbleiben eines Verhaltenseffekts nach einer rTMS schließt die Relevanz des stimulierten Hirnareals für die untersuchte Aufgabe nicht aus. Mögliche Ursachen dafür, dass sich keine Funktionsunterbrechung auf der Verhaltensebene hervorrufen ließ, sind vielfältig (Schlaak et al. 2007) und verschiedene Schwerpunkte werden im Folgenden diskutiert.

- Unterschiede des experimentellen Designs im Vergleich zu bisherigen Studien
- Wahl der Stimulationsintensität
- Dauer des Stimulationseffekts
- Interindividuelle Unterschiede und Verfehlung des optimalen Stimulationsortes

### 5.1.2.1 Unterschiede des experimentellen Designs im Vergleich zu bisherigen Studien

Bisherige Studien (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a) begründeten die Annahme, dass nach (Offline)-Stimulation des SMG eine Reaktionszeitverlängerung für die phonologische Aufgabe zu erwarten wäre. Auch wenn die vorliegende Arbeit das gleiche Aufgabenparadigma und identische Stimulationsorte wie die bisherigen Studien verwendete, müssen dennoch methodische Unterschiede betont werden. Die vorliegende Studie ist die erste Arbeit, bei der eine unifokale Offline-Stimulation des ANG und SMG zum Einsatz kam. In den bisherigen Experimenten wurden diese Knotenpunkte des phonologischen und semantischen Sprachnetzwerks entweder mit Online-TMS (Hartwigsen et al. 2010a; Romero et al. 2006; Sliwiska et al. 2012) oder mit einer multifokalen TMS mit Kombination aus Online- und Offline-TMS untersucht (Hartwigsen et al. in Revision).

#### Online vs. Offline TMS

Mit der Online-TMS konnte der relevante Beitrag des SMG für die phonologische Entscheidungsaufgabe durch Studien belegt werden (Hartwigsen et al. 2010a; Romero et al. 2006; Sliwiska et al. 2012). Die vorliegende Studie verwendete hingegen eine Offline-TMS für die Stimulation des SMG. Es konnte kein Einfluss der cTBS auf die phonologische Entscheidungsaufgabe nachgewiesen werden. Auch wenn sowohl Online- als auch Offline-TMS ein „hemmender“ Effekt zugesprochen wird und der Begriff „virtuelle Läsion“ nicht zwischen den Stimulationsmethoden unterscheidet, liegen den beiden Stimulationsverfahren dennoch unterschiedliche Wirkungsmechanismen zugrunde und sie können nicht gleichgesetzt werden. Eine unmittelbare Online-(r)TMS, die während der Aufgabendurchführung appliziert wird, hat einen akut interferierenden Charakter. Eine Offline-rTMS wird vor der Aufgabenbearbeitung verabreicht und hat einen länger anhaltenden konditionierenden Charakter. Im Gegensatz zur Online-TMS hat das durch die Offline-TMS konditionierte Netzwerk theoretisch die Möglichkeit, sich an die durch die rTMS-induzierte Funktionshemmung zu adaptieren (Hartwigsen und Siebner 2012). Wahrscheinlich sorgt eine Offline-rTMS daher für eine geringere Funktionsunterbrechung, da das Gehirn unter Umständen die Zeit zur adaptiven Reorganisation auf Netzwerkebene hat (Schlaak et al. 2007). Es ist somit möglich, dass die Verhaltensdaten keinen phonologischen Läsionseffekt nach SMG-Stimulation aufzeigten, obwohl das konditionierte Areal zur untersuchten Funktion einen relevanten Beitrag leistet, da eine unifokale cTBS-Läsion durch andere Areale eines Netzwerks kompensiert werden konnte. Eine Kompensation der unifokalen cTBS-Läsion auf Netzwerkebene wurde insbesondere für das semantische Netzwerk nach Stimulation des ANG erwartet. Für die unifokale Offline-Stimulation des SMG wäre dieser Effekt ebenfalls vorstellbar und wurde in bisherigen Studien noch nicht untersucht.

### **Unifokale vs. multifokale TMS**

Eine Offline-TMS zur Charakterisierung phonologischer und semantischer Aspekte der Sprachverarbeitung im SMG und ANG wurde bisher nur in einer Studie eingesetzt (Hartwigsen et al. in Revision). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde die cTBS stets mit einer Online-TMS eines inferior frontalen Gehirnareals kombiniert. Die Autoren berichteten verlängerte Reaktionszeiten für die phonologische Aufgabe nach Offline-Stimulation des SMG über beide Online-Stimulationsbedingungen hinweg. So ist möglich, dass eine zusätzliche Online-TMS den Effekt der Offline-TMS verstärkte, auch bei Stimulation eines nicht-relevanten Areals. Auch ergab sich für eine Offline-Stimulation des SMG in Kombination mit Online-Stimulation eines semantischen Knotenpunkts (aIFG) nur ein Trend für verlängerte phonologische Reaktionszeiten. Es ist anzunehmen, dass die Zweifachinteraktion mit verlängerten Reaktionszeiten für die phonologische Aufgabe nach SMG Stimulation (über die beiden Online-Bedingungen hinweg) in der Vorstudie insbesondere durch die Bedingung mit Stimulation des SMG und pIFG getragen wurde.

### **Unterschiedliche Versuchsbedingungen**

Abweichend zur bisherigen Annahme, waren die Reaktionszeiten für die phonologische im Vergleich zur semantischen Wortentscheidungsaufgabe über beide Stimulationsbedingungen hinweg signifikant verlängert. Ein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten sowohl für die Stimulation des SMG, als auch des ANG scheint zunächst für einen schlechten Abgleich der beiden Aufgabentypen, z. B. hinsichtlich ihrer Schwierigkeit, zu sprechen. Das verwendete auditive Aufgabenparadigma wurde jedoch bereits in mehreren Studien erfolgreich angewendet (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a; Hartwigsen et al. 2010b). In keiner der bisherigen TMS-Studien unterschieden sich die mittleren Reaktionszeiten für die phonologische und semantische Aufgabe, gemittelt über die verschiedenen Bedingungen. Auch in einer Kontrollgruppe, die eine Placebostimulation erhielt, ergaben sich keine Unterschiede der Reaktionszeiten für die phonologische und semantische Aufgabe (Hartwigsen et al. 2010b). Ein prinzipieller schlechter Abgleich der Aufgaben lässt sich folglich ausschließen. Bei Vergleich der Reaktionszeiten zwischen der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) und der vorliegenden Studie fällt auf, dass die durchschnittliche phonologische Reaktionszeit (über alle Bedingungen hinweg) in der vorliegenden Studie mit 1227 ms etwa 200 ms länger war als in der vorherigen Studie. Auch die durchschnittliche semantische Reaktionszeit (1125 ms) war mit etwa 120 ms im Vergleich zu Hartwigsen et al. (in Revision) verlängert. Die direkte Vergleichbarkeit der Studien und ihrer Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt. In der früheren TMS-Studie wurde dasselbe auditive Aufgabenparadigma während einer Online-TMS (nach erfolgter Offline-Stimulation) gelöst und die Aufgaben waren in einen großen phonologischen und semantischen Block gegliedert, sodass die Probanden 120 phonologische und

120 semantische Aufgaben jeweils am Stück bearbeiteten. In der vorliegenden Studie wurden die Wortentscheidungsaufgaben von den Probanden nach Offline-Stimulation während einer fMRT-Messung gelöst und das cTBS-fMRT-Design erforderte eine Anordnung der Aufgaben in phonologischen und semantischen „Miniblöcken“ von nur 6 Wörtern mit einem häufigen Wechsel der Aufgabenbedingung. Obwohl die Stimuli unter möglichst guter akustischer Isolation präsentiert wurden, ist es möglich, dass das laute und rhythmische Sequenzgeräusch, welches bei einer EPI-Aufnahme selbst mit Gehörschutz laut und deutlich zu hören ist und der häufige Wechsel der Aufgabenbedingung die Schwierigkeit der Aufgaben erhöht hat. Auch ist es vorstellbar, dass das rhythmische Geräusch der fMRT-Messung die Schwierigkeit der phonologischen Aufgabe stärker erhöhte, erfordert diese doch im Vergleich zur semantischen Aufgabe ein innerliches Wiederholen des Wortes zum Zählen der Silbenanzahl. Weitere Aussagen, z.B. ob sowohl die Stimulation des ANG, als auch des SMG die Reaktionszeiten für die phonologische Aufgabe erhöht haben, können aus den vorliegenden Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Hierzu wäre eine weitere Versuchsbedingung mit Placebostimulation notwendig gewesen. In Hinsicht auf bisherige Studien (z. B. Seghier 2013; Vigneau et al. 2006) ist eine entscheidende Rolle des ANG für die phonologische Entscheidungsaufgabe unwahrscheinlich.

#### **5.1.2.2 Wahl der Stimulationsintensität**

Die Abschätzung effektiver Stimulationsintensitäten für nicht-motorische Kortexareale stellt für die TMS-Forschung eine große Herausforderung dar. Das ursprüngliche cTBS 600 Protokoll von Huang et al. (2005) verwendete eine Stimulationsintensität von 80 % AMT und führte zu einer anhaltenden Supprimierung der Erregbarkeit des Motorkortex von nahezu 60 Minuten. In Ermangelung von Alternativen ist es derzeit üblich, Stimulationsprotokolle und -intensitäten von Studien zur Untersuchung motorischer Areale auf kognitive Studien mit Stimulation von nicht-motorischen Arealen zu übertragen. TMS-Applikationen über dem primär motorischen Kortex haben im Vergleich zu den meisten anderen Kortexarealen den großen Vorteil, dass über die Ableitung der MEP die Effizienz der TMS direkt überprüft und quantifiziert werden kann. „Aufgrund regionaler biophysikalischer, neuroanatomischer und physiologischer Unterschiede ist anzunehmen, dass die gleiche TMS (gleiche Pulsconfiguration, Intensität und Spulenorientierung) bei Stimulation unterschiedlicher Hirnrindenareale eine quantitativ und qualitativ unterschiedliche Erregung neuronaler Strukturen verursacht“ (Schlaak et al. 2007, S. 309).

Eine aktuelle Arbeit von Bruckner et al. (2013) bestätigte aber, dass die cTBS ein geeignetes Verfahren ist, um kognitive Funktionen wie das Sprachverständnis vorübergehend durch eine virtuelle Läsion zu beeinträchtigen. Die Studie verglich die Effekte von cTBS und konventioneller 1 Hz rTMS auf lexikalische Entscheidungsaufgaben bei Stimulation des linken Gyrus temporalis superior.

Den drei Experimentalgruppen wurden verschiedenen Offline-Stimulationsprotokolle appliziert. Es wurde entweder mit einer konventionellen 1 Hz rTMS (100 % RMT) oder mit einer cTBS 600 mit Intensitäten von 80 % oder 90 % AMT stimuliert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Reaktionszeiten stark durch eine konventionelle 1Hz rTMS verlängert wurden (140 ms). Eine cTBS, die mit einer Intensität von 80 % AMT appliziert wurde, hatten keinen signifikanten Effekt auf die Reaktionszeiten, wohingegen eine cTBS mit 90 % AMT zu einer signifikanten Verlängerung der Reaktionszeiten um 80 ms im Vergleich zu keiner Stimulation führte. Auch berichteten die Autoren, dass die Reaktionszeiten für eine cTBS mit 90 % AMT für die Wort-Aufgabe signifikant langsamer waren, verglichen mit denen nach einer cTBS mit 80 % AMT.

In der vorliegenden Studie hatte eine cTBS 600 über dem SMG bzw. ANG, die mit einer Intensität von 80 % AMT appliziert wurde (entsprechend Huang et al. 2005), ebenfalls keinen Effekt auf die Reaktionszeiten der semantischen oder phonologischen Wortentscheidungsaufgabe. Im Hinblick auf die Studie von Bruckner et al. (2013) scheint es möglich, dass die Stimulationsintensität für eine effektive Stimulation zu niedrig war. Eine Ursache, warum die Stimulation nicht-motorischer Areale scheinbar größere Stimulationsintensitäten erfordert, kann die größere Distanz zwischen Kopfoberfläche und Zielareal im Vergleich zum Motorkortex sein. Stokes et al. (2013) empfehlen daher, für die Zunahme der Distanz zwischen Schädeloberfläche und Zielareal für nicht-motorische Areale relativ zum Motorkortex zu korrigieren. Aus Gründen der Praktikabilität und um die publizierten Sicherheitsrichtlinien zur cTBS einzuhalten (Rossi et al. 2009), wurde auf eine derartige Korrektur verzichtet. Auch ist hervorzuheben, dass einer cTBS-Stimulationsintensität von 90 % AMT, wie sie von Bruckner et al. (2013) verwendet wurde, entsprechend den bisherigen Sicherheitsrichtlinien nicht etabliert ist (Rossi et al. 2009).

### **5.1.2.3 Dauer des Stimulationseffekts**

Huang et al. (2005) konnten mit der cTBS 600 die Erregbarkeit des primär motorischen Kortex bis zu 60 Minuten hemmen. Die Dauer des Stimulationseffekts nach cTBS ist für die meisten anderen kortikalen Regionen bisher nicht beschrieben und es ist nicht ausgeschlossen, dass die cTBS in anderen Gehirnregionen nur zu kurzzeitigen oder transienten Änderungen führt (Hubl et al. 2008). Die in der vorliegenden Studie erhobenen Verhaltensdaten wurden jedoch für die erste und die zweite Versuchshälfte getrennt analysiert. Es ergab sich kein Unterschied der Reaktionszeiten zwischen dem ersten und zweiten Durchgang, sodass eine zu kurze Dauer des Stimulationseffekts als Ursache für das Ausbleiben eines Verhaltenseffekts unwahrscheinlich ist.

#### **5.1.2.4 Interindividuelle Unterschiede und Verfehlung des optimalen Stimulationsortes**

Wie auch eine aktuelle Arbeit von Hamada et al. (2013) belegt, zeigt das Ansprechen auf Plastizität-induzierende TMS-Protokolle, wie die TBS, eine beträchtliche interindividuelle Variabilität. Die Autoren diskutieren, dass das gleiche TMS-Protokoll bei unterschiedlichen Personen zu hemmenden oder faszilitierenden neurophysiologischen und Verhaltenseffekten führen kann. Dieser Effekt wird u. a. auf die individuelle kortikale Anatomie und die Rekrutierung verschiedener Interneuronen-Netzwerke zurückgeführt. In der vorliegenden Studie kann die große Streuung der Effekte in der phonologischen Aufgabe Ausdruck dieser interindividuellen Unterschiede sein. Auch andere Studien (Andoh und Martinot 2008; Thielscher et al. 2011) beschrieben, dass die individuelle Lokalisation und Anatomie der Gyri und Sulci die Wirksamkeit des durch die TMS induzierten elektrischen Feldes entscheidend beeinflusst. Sandrini et al. (2011) betont, dass eine individuell zugeschnittene Stimulation unter Berücksichtigung der jeweiligen Anatomie ein kritischer Punkt für die Wirkung der TMS sei.

Eine Verfehlung des optimalen Stimulationsortes könnte eine weitere Komponente für das Ausbleiben eines Verhaltenseffekts nach cTBS-Stimulation des SMG sein. Die individuelle funktionelle Variabilität und exakte Gyriusanatomie der Probanden wurde zur Bestimmung des Stimulationsortes nicht einbezogen. Folglich wurden die Stimulationskoordinaten nicht anhand eines individuellen aufgabenspezifischen Aktivierungsmusters mit einer zusätzlichen fMRT ermittelt, sondern die Stimulationskoordinaten aus bisherigen Studien entnommen, für die bei Stimulation des SMG eine Verlängerung der Reaktionszeiten für die phonologische Aufgabe beschrieben war (Hartwigsen et al. in Revision; Hartwigsen et al. 2010a). Die Koordinaten wurden jedoch auf jeden Probanden interpoliert. Folglich wurde an einem intendierten Stimulationsort und nicht zwingend am optimalen Stimulationsort stimuliert. Auf Grundlage der Ergebnisse der bisherigen Studien war am intendierten Stimulationsort trotz interindividueller Unterschiede ein Verhaltenseffekt zu erwarten und eine zusätzliche aufwendige fMRT-Messung unnötig. Die vorliegenden fMRT-Ergebnissen zeigen, dass die Aktivierungsmaxima des Stimulationseffekts (BOLD-Minderaktivierung) mit den Koordinaten des intendierten Stimulationsorts übereinstimmen und der Ort der Stimulation dem Ort der unmittelbaren Stimulationswirkung zu entsprechen scheint. Die Ergebnisse belegen eindrücklich, dass die neuronavigierte TMS ein sehr genaues Verfahren darstellt. In der vorliegenden Studie konnte mit dieser Methode ein Stimulationseffekt, der sich im BOLD-Signal abbildet, sicher am intendierten Stimulationsort herbeigeführt werden.

## **5.2 fMRT-Daten**

Der zentrale Aspekt der vorliegenden Arbeit bestand in einer fMRT-Untersuchung, mit welcher die Effekte einer cTBS-induzierten Funktionsunterbrechung im phonologischen und semantischen

Sprachnetzwerke erfasst werden sollten. Entsprechend der aufgestellten Hypothesen wurde ein unterschiedliches Verhalten des phonologischen und semantischen Netzwerks als Reaktion auf die cTBS erwartet.

Die Haupteffekte für die phonologische und semantische Aufgabe bildeten sich in den fMRT-Kontrasten großflächig und stark ab und zeigten für das jeweilige Sprachnetzwerk typische aufgabenspezifische parieto-frontale Aktivitätsmuster mit einem Trend zur Linkslateralisierung. Wie erwartet, aktivierte die phonologische Aufgabe (nach Stimulation des Kontrollareals ANG) im Vergleich zur Ruhebedingung u. a. den bilateralen SMG und pIFG. Die semantische Aufgabe aktivierte (nach Stimulation des Kontrollareals SMG) eher weiter frontal gelegene Areale, wobei sich das frontale Aktivierungsmuster bis in den anterioren Anteil des IFG erstreckte. Auch eine Aktivierung des linken ANG bildete sich im semantischen Haupteffekt erwartungsgemäß ab. Die Haupteffekte sind jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität wenig geeignet, die Fragestellungen der Studie zu beantworten, da sich auch nicht-sprachspezifische Aktivierungen, z. B. durch das Tastendrücker (u. a. im supplementär motorischen Kortex, Cerebellum) in den Haupteffekten abbilden. Weiterhin ist in jedem Kontrast auch der Effekt einer TMS-Stimulation eingeschlossen, wenn auch stets ein Areal stimuliert wurde, von dem anzunehmen ist, dass es zur Bearbeitung der jeweiligen Aufgabe keinen relevanten Beitrag hat. Die alleinige Aussagefähigkeit der Haupteffekte ist daher gering. Daher sollte mit den differentiellen Kontrasten die durch cTBS modulierte Aktivität der Sprachnetzwerke nach cTBS dargestellt werden.

### **5.2.1 Zusammenfassung der differentiellen Kontraste in Hinsicht auf die Hypothesen**

Mit dem differentiellen Kontrast  $\text{phon\_ANG} > \text{phon\_SMG}$  wurden die bei der phonologischen Aufgabe nach TMS über dem ANG stärker aktivierten Areale im Vergleich zur Stimulation über dem SMG dargestellt. Der Kontrast bildet indirekt die durch die Stimulation des linken SMG bei der phonologischen Wortentscheidungsaufgabe in ihrer Aktivität gehemmten Areale ab. Es wurde eine Hemmung der Aktivität des SMG und anderer Komponenten des phonologischen Netzwerks, wie dem pIFG erwartet, da in der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) schon die Stimulation eines phonologischen Knotenpunktes zu einem starken Verhaltenseffekte führte, der sich nicht durch eine kombinierte Stimulation verstärken ließ. In Übereinstimmung mit den Hypothesen bildete sich der SMG-Stimulationseffekt mit einer herabregulierten Aktivität des SMG ab. Der Stimulationseffekt war im Einklang mit den Hypothesen nicht auf das stimulierte Areal beschränkt, sondern führte auch in anderen Teilen des phonologischen Netzwerks, wie dem rechten SMG, bilateralen pIFG und dem linken Gyrus precentralis zu einer herabgesetzten Aktivität.

Der Kontrast  $\text{phon\_SMG} > \text{phon\_ANG}$  zeigte die nach SMG-Stimulation im Vergleich zur ANG-Stimulation stärker aktivierten Areale bei Bearbeitung der phonologischen Aufgabe. Es ließ sich u. a. eine vermehrte Aktivierung im bilateralen ANG und aIFG nachweisen. Das Aktivierungsmuster gleicht dem des Kontrasts  $\text{sem\_SMG} > \text{sem\_ANG}$ . Eine relevante Aktivierung des ANG und aIFG für die phonologische Aufgabe wurde nicht erwartet und entspricht nicht den bisher für diese Gehirnareale identifizierten Aufgaben (Seghier et al. 2004; Vigneau et al. 2006). Eine Diskussion dieses Effekts findet sich in Abschnitt 5.2.4.

Der differentielle Kontrast  $\text{sem\_SMG} > \text{sem\_ANG}$  stellte die bei SMG-Stimulation im Vergleich zur ANG-Stimulation bei der semantischen Aufgabe stärker aktivierten Areale dar und gibt indirekt Auskunft über den ANG-Stimulationseffekt ( $\text{sem\_ANG} < \text{sem\_SMG}$ ). Entsprechend der Hypothesen führte die cTBS über dem ANG zu einer herunter regulierten BOLD-Aktivität des stimulierten Areals. Für andere Knotenpunkte des semantischen Netzwerks wäre eine reaktive Mehraktivierung erwartet worden, da eine redundantere Organisation des semantischen Netzwerks angenommen wurde, führte doch in der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) nur eine kombinierte virtuelle Läsion von ANG und aIFG zu verlängerten semantischen Reaktionszeiten. Entgegen der Hypothesen zeichnete sich aber auch für die Stimulation des linken ANG eine herabgesetzte Aktivität in anderen Knotenpunkten des semantischen Netzwerks, wie dem rechten ANG, dem bilateralen aIFG und Gyrus temporalis medius, ab.

Eine reaktive Mehraktivierung in anderen Arealen des semantischen Netzwerks nach ANG-Stimulation hätte im Kontrast  $\text{sem\_ANG} > \text{sem\_SMG}$  abgebildet werden sollen. Die Hypothese, dass in diesem Kontrast eine Mehraktivierung in anderen Knotenpunkten des semantischen Netzwerks nachweisbar ist, konnte nicht bestätigt werden. Vielmehr zeigten nach ANG-Stimulation im Vergleich zur SMG-Stimulation Areale wie der bilaterale SMG und pIFG eine erhöhte Aktivität. Dieses Aktivierungsmuster gleicht dem Kontrast  $\text{phon\_ANG} > \text{phon\_SMG}$ . Eine relevante Aktivierung des SMG und pIFG für die semantische Aufgabe wurde nicht erwartet und entspricht nicht den bisher für diese Gehirnareale identifizierten Aufgaben (Binder und Desai 2011; Price 2010; Sliwiska et al. 2012; Vigneau et al. 2006). Eine Diskussion dieses Effekts findet sich in Abschnitt 5.2.4.

## 5.2.2 cTBS-induzierte Netzwerkeffekte

In der vorliegenden Studie ist es gelungen starke Netzwerkeffekte der cTBS nach Stimulation des SMG bzw. ANG darzustellen. Weiterhin wurde erwartet, dass die Wirkung der cTBS für das jeweilige Areal aufgabenspezifisch ist. In diesem Fall hätte die ANG-Stimulation bei der phonologischen Aufgabe keine Effekte gezeigt und die SMG-Stimulation bei der semantischen Aufgabe wäre ohne

Wirkung geblieben. Es ist in der vorliegenden Studie nicht gelungen, eine Aufgabenspezifität der cTBS-Modulation über dem SMG bzw. ANG für die phonologische oder semantische Aufgabe nachzuweisen (siehe Abschnitt 5.2.4). Besonders deutlich wird dies für die Kontrastschätzer, die für den SMG, pIFG, ANG und aIFG extrahiert wurden. Im linken SMG resultierte eine SMG-Stimulation sowohl für die phonologische als auch semantische Aufgabe in einer starken Abnahme der BOLD-Antwort im Vergleich zur ANG-Stimulation. Für den linken pIFG, einem wichtigen phonologischen Knotenpunkt, ergab sich ein vergleichbarer Effekt, obwohl dieses Areal nicht direkt stimuliert wurde. Das semantische Netzwerk zeigte nach ANG-Stimulation eine gleichartige Reaktion. Die Kontrastschätzer veranschaulichen, dass eine Stimulation des linken ANG im Vergleich zur SMG-Stimulation zu einer verminderten Aktivität des linken ANG und linken aIFG führte (jedoch unabhängig der Aufgabe). Die Betrachtung dieser ausgewählten Knotenpunkte verdeutlicht exemplarisch den Netzwerkeffekt der cTBS, der eindrücklicher als erwartet mit der durchgeführten fMRT-Untersuchung aufgezeigt werden konnte. So stützen die vorliegenden Daten die Annahme, dass eine cTBS nicht nur zu einer funktionellen Hemmung des stimulierten Areals führt, sondern auch entfernt gelegene Hirnareale in ihrer Aktivität durch die Stimulation moduliert werden. Dieser Effekt ist spezifisch für das jeweilige Netzwerk und beschränkt sich nicht auf den linken SMG /pIFG bzw. linken ANG/aIFG, die aber in der vorliegenden Studie von besonderem Interesse sind (siehe unten).

Die Auswirkung der Stimulation des linken SMG bzw. ANG veränderte erwartungsgemäß insbesondere die Aktivität in der linken Hemisphäre. Allerdings betraf der Effekt der Stimulation zumeist beide bilateralen homologen Areale. Dieser Effekt kann dahingehend interpretiert werden, dass auch die rechte Hemisphäre eng in die Sprachverarbeitung eingebunden ist. Insbesondere für das semantische Netzwerk ist die Existenz eines bilateralen Netzwerks wahrscheinlich (Hickok und Poeppel 2007; Saur et al. 2008). Auch für das phonologische Netzwerk wurde eine funktionelle Einbindung der rechten Hemisphäre vorgeschlagen (Hartwigsen et al. 2010a; Hartwigsen und Siebner 2012). Die vorliegenden bilateralen Effekte der TMS könnten durch eine stimulations-induzierte Reduktion der transkallosalen Hemmung des linken auf das rechte Areal zu erklären sein (Thiel et al. 2006).

Die Stimulationseffekte nach cTBS über dem SMG und ANG scheinen dabei zwei parallel existierende Netzwerke widerzuspiegeln.

Auch wenn in der vorliegenden Studie keine Aufgabenspezifität aufgezeigt werden konnte, decken sich die durch SMG-Stimulation in ihrer Aktivität herunter regulierten Areale gut mit phonologisch bedeutsamen Regionen. Neben dem SMG und pIFG, für die eine entscheidende Rolle für die phonologische Aufgabe als etabliert gilt (Gough et al. 2005; Hartwigsen et al. 2010a; Hartwigsen et al. 2010b; Sliwiska et al. 2012), sind auch der supplementär motorische und motorische Kortex, sowie

das Cerebellum als Teil eines phonologischen senso-motorischen Netzwerks vorstellbar (Vigneau et al. 2006; Wildgruber et al. 2001).

Auch der ANG-Stimulationseffekt modulierte spezifisch die BOLD-Aktivität in andern Arealen des semantischen Netzwerks, wie dem aIFG. Eine Metaanalyse von Binder et al. (2009) analysierte 120 funktionell bildgebende Studien, welche die semantische Verarbeitung untersucht hatten. Die Autoren identifizierten mit der Methode der „Activation Likelihood Estimation“ über die Studien hinweg verlässlich aktivierte Areale und beschrieben sieben Hauptregionen, die ein linkslateralisiertes semantisches Netzwerk bilden. Sechs der von den Autoren identifizierten Regionen (IPL/ANG; IFG: Pars orbitalis; Gyrus temporalis medius; Gyrus fusiformis/parahippocampalis; dorsomedialer präfrontaler Kortex; Gyrus cingulum/Precuneus), zeigten auch in der vorliegenden Studie eine durch die cTBS über dem ANG modulierte Aktivität. Das semantische Netzwerk scheint sich in seiner Ausdehnung überraschend gut mit der cTBS über dem linken ANG charakterisieren zu lassen. In der siebten Region, dem ventromedialen präfrontalen Kortex, konnte in der vorliegenden Studie kein Aktivierungsmaximum gefunden werden.

Auch wenn die Regionen, die durch die cTBS über dem ANG eine veränderte Aktivität zeigten, sich gut mit denen durch Binder et al. (2009) beschriebenen semantischen Arealen decken, bleibt fraglich, ob die Ergebnisse bei fehlender Aufgabenspezifität spezifisch das semantische Netzwerk beschreiben oder allgemeiner zu betrachten sind und darauf hindeuten, dass der ANG in ein globales Netzwerk eingebunden ist. So deckt sich das durch Binder identifizierte semantische Netzwerk erstaunlich genau mit dem „Default Netzwerk“, was aufgabenunabhängig quasi in Ruhe aktiviert wird (Binder et al. 2009). Auch lässt sich die nach cTBS über dem ANG modulierte Aktivität im bilateralen Gyrus occipitalis inferior nur mit Schwierigkeit in das durch Binder et al. (2009) oder in anderen Studien beschriebene semantische Netzwerk einbinden. Dieses Ergebnis könnte auf die Bedeutung des ANG als wichtige Schnittstelle, die Informationen zwischen verschiedenen Modalitäten und Verarbeitungs-Subsystemen vermittelt und integriert, hinweisen (Seghier 2013). Ein aktuelles Review von Seghier (2013) diskutiert die vielfältigen Funktionen des ANG und seine zahlreichen anatomischen Verbindungen zu anderen Gehirnregionen, über die auch die Stimulationseffekte der vorliegenden Studie global vermittelt werden könnten. Aus der Vielzahl der zugeordneten Funktionen schließt der Autor, dass die Rolle des ANG letztendlich nicht isoliert auf verständliche Weise identifiziert werden kann, sondern in Verbindung mit dem Einfluss anderer Regionen verstanden werden sollte. So bleibt die genaue Rolle des ANG für die semantische Entscheidung auch weiterhin unklar. Weiterhin wird die Interpretation der Ergebnisse dadurch erschwert, dass der ANG in der vorliegenden Studie für alle Bedingungen eine Deaktivierung zeigte, die sich lediglich in ihrem Ausmaß für die verschiedenen Bedingungen unterschied.

Trotz dieser Einschränkung scheint eine cTBS in Kombination mit fMRT geeignet, ein Netzwerk spezifisch beschreiben zu können. Die starken Netzwerkeffekte nach cTBS über dem SMG und ANG passen gut zu der in anderen Studien beschriebenen funktionell-anatomischen Konnektivität (Caspers et al. 2011; Hartwigsen et al. in Revision; Saur et al. 2008; Seghier 2013) dieser Netzwerke. In der vorliegenden Studie waren dabei der linke SMG, pIFG und ANG, aIFG von besonderem Interesse. Eine cTBS über dem linken SMG führte neben dem direkten Stimulationseffekt am Zielort spezifisch zu einer verringerten Aktivität im linken pIFG und die Stimulation des linken ANG modulierte neben der Aktivität im ANG spezifisch die Aktivität des linken aIFG. Die anatomische Konnektivität der Hirnregionen SMG und pIFG sowie ANG und aIFG wurden bereits von Hartwigsen et al. (in Revision) untersucht und gibt Auskunft, über welche Faserverbindungen die Effekte der parietalen Stimulation in die inferior frontalen Regionen am wahrscheinlichsten vermittelt wurden. Mithilfe einer Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) bestimmten die Autoren die wahrscheinlichsten strukturellen Faserverbindungen in der weißen Substanz zwischen jeweils zwei Gehirnarealen. Für den SMG und den pIFG war eine Verbindung über einen dorsalen Weg am wahrscheinlichsten, dem vermutlich der Fasciculus arcuatus und der Fasciculus longitudinalis superior zugeordnet werden kann. Im Gegensatz dazu ergab sich eine Verbindung des ANG und aIFG über einen ventralen Weg, wahrscheinlich dem dritten Zweig des Fasciculus longitudinalis superior. Die DTI-Ergebnisse von Hartwigsen et al. (in Revision) fügen sich auch in Hinsicht auf das Dual Stream Modell von Hickok und Poeppel gut in den aktuellen Stand der Wissenschaft ein und sind als Grundlage für die von parietal nach inferior-frontal vermittelten Stimulationseffekte in der vorliegenden Studie anzunehmen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen eindrücklich, dass die cTBS nicht nur die BOLD-Aktivität im direkt stimulierten Kortexareal, sondern auch auf Netzwerkebene moduliert. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien (Andoh und Paus 2011; Bestmann et al. 2008; Lee et al. 2003). Aus dieser Tatsache ergibt sich jedoch eine Einschränkung. Insbesondere für höhere kognitive Funktionen, die auf der Interaktion verschiedener Gehirnregionen basieren, kann es schwierig sein zu definieren, welcher Knotenpunkt oder welche Verbindung für mögliche Verhaltenseffekte nach TMS verantwortlich ist, da nicht zwingend davon ausgegangen werden kann, dass der Ort der Stimulation der (alleinige) Ort der Wirkung ist (Andoh und Zatorre 2012; Cai et al. 2012; Siebner et al. 2009b).

In der Vorstudie von Hartwigsen et al. (in Revision) führte bei Untersuchung des semantischen Sprachnetzwerks nur eine Kombination von ANG-Offline-Stimulation und aIFG-Online-Stimulation zu einem Verhaltenseffekt. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse dahingehend, dass beide Knotenpunkte gemeinsam an der semantischen Verarbeitung beteiligt sind und nur eine Läsion beider Knotenpunkte zu einer effektiven Störung des Systems auf Verhaltensebene führt. Es wurde

auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass die cTBS über dem linken ANG eine entfernte Wirkung auf die Funktion der linken aIFG induziert haben könnte, da beiden Regionen auch strukturell miteinander verbunden sind (siehe oben). Diese Möglichkeit wurde jedoch als unwahrscheinlich erachtet, da die Verbindung des ANG und aIFG über einen möglicherweise polysynaptischen und im Vergleich zum SMG und pIFG längeren Weg vermittelt würde. Die vorliegende Studie zeigt hingegen, dass die Offline-Stimulation des linken ANG zu einer starken Verminderung der BOLD-Aktivität u. a. im linken aIFG führte. So scheint es möglich, dass der Verhaltenseffekt bei der semantischen Aufgabe in der Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) durch eine doppelte Inhibition des aIFG herbeigeführt wurde (direkte Wirkung der Online-Stimulation des aIFG, indirekte Wirkung über Offline-Stimulation des ANG). Im Falle einer doppelten Inhibition des aIFG würde die spezielle Bedeutung des ANG für die semantische Entscheidungsaufgabe weiterhin ungeklärt bleiben.

Andererseits ist bisher unklar, inwieweit entfernte stimulationsbedingte Netzwerkeffekte in der Lage sind das Verhalten zu beeinträchtigen (Cai et al. 2012). In der vorliegenden Studie führte eine cTBS-induzierte BOLD-Minderaktivierung mehrerer wichtiger Knotenpunkte des phonologischen Sprachnetzwerks nicht zu einem Verhaltenseffekt, obwohl TMS-Studien zeigen konnten, dass der SMG und pIFG für eine virtuelle Läsion vulnerable Knotenpunkt der phonologische Sprachverarbeitung sind.

Es bedarf auch weiterer Untersuchungen um zu klären, ob die distalen Auswirkungen der TMS eine direkte Wirkung der Stimulation oder ein Ausdruck der veränderten funktionalen Konnektivität sind (van der Werf et al. 2010). Die vorliegenden Ergebnisse können keinen Beitrag zu diesen Aspekten erbringen.

Die vorliegende Studie demonstriert, dass eine funktionell-bildgebende Änderung der Aktivität eines Hirnareals oder mehrerer Knotenpunkte nicht im Zusammenhang mit der Verhaltensebene stehen muss und verdeutlicht die Schwierigkeit der Interpretation von fMRT-Ergebnissen. So ist eine Minderaktivierung im fMRT nicht zwingend mit einer intuitiv damit assoziierten Hemmung gleichzusetzen. Eine Minderaktivierung kann auch einen effektiven ressourcensparenden Prozess abbilden, da inhibitorische und exzitatorische Prozesse gleichermaßen Energie verbrauchen können (Logothetis 2008). Da MRT-Signalintensitätsänderungen vergleichend sind, schließt Bookheimer (2002) daraus, dass nicht abgeleitet werden kann, ob die Signaländerung eine Steigerung des Blutflusses für die experimentelle Aufgabe oder einer Verringerung in der Kontrollaufgabe oder eine Kombination dieser Faktoren repräsentiert.

Letztendlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden, dass sich bei Kombination von zwei Methoden zwar neue Stärken ergeben, aber sich auch Schwächen der

einzelnen Methoden aufsummieren können. Dennoch konnte die Studie mit der Kombination von cTBS und fMRT zwei Netzwerke spezifisch beschreiben, wie es mit einer alleinigen Anwendung einer der beiden Methoden nicht möglich gewesen wäre.

### 5.2.3 Fehlende Aufgabenspezifität der cTBS

Wie ausgeführt, konnte in der vorliegenden Studie weder für die Verhaltensdaten, noch auf Ebene der funktionell-bildgebenden Daten eine Aufgabenspezifität nach Stimulation des SMG bzw. ANG gefunden werden. Die Stimulation des SMG führte zu einer verminderten BOLD-Antwort u. a. des linken SMG und pIFG unabhängig davon, ob die Probanden die phonologische oder die semantische Aufgabe lösten. Nach Stimulation des ANG war eine verminderte BOLD-Reaktion u. a. des linken ANG und aIFG unabhängig vom Aufgabentyp zu verzeichnen. In bisherigen bildgebenden Studien hatte sich eine präferentielle Aktivierung des SMG für die phonologische und des ANG für die semantische Aufgabe zeigen lassen (Demonet et al. 1994; Devlin et al. 2003; Price et al. 1997). Entsprechend wurde ein Effekt der SMG-Stimulation präferentiell für die phonologische Aufgabe und der ANG-Stimulation für die semantische Aufgabe erwartet.

Eine mögliche Ursache für eine fehlende Aufgabenspezifität könnte eine automatische Verarbeitung von Aufgaben-irrelevanten phonologischen und semantischen Informationen sein (Poldrack et al. 1999; Price 2000; Stoeckel et al. 2009). Wird z. B. eine semantische Aufgabe präsentiert, erfolgt eventuell ebenfalls eine implizite phonologische Verarbeitung. Eine Aktivierung phonologischer, nicht Aufgaben-relevanter Gehirnareale wäre die Folge, wodurch eine Differenzierung der Aktivierungen erschwert würde. Dieser Prozess ist insbesondere für das Lesen von Wörtern plausibel, aber auch für die auditive Stimuluspräsentation nicht ausgeschlossen. Im gesunden Gehirn sind phonologische und semantische Verarbeitung im Normalfall interagierende und integrierende Prozesse und es bleibt unklar, inwieweit artifizielle Aufgaben zu einer „ausschließlichen“ Verarbeitung im phonologischen oder semantischen Netzwerk führen. Begünstigend für eine implizite Verarbeitung könnte die Präsentation der Aufgaben in Blöcken von nur 6 Wörtern gewirkt haben, welches zu einem häufigen Wechsel der Aufgabenstellung führte. Das Design des Experiments erforderte diesen Aufbau, da von einem abnehmenden cTBS-Effekt über die Zeit ausgegangen wurde und ein häufiger Wechsel eine mögliche Auswirkung auf beide Aufgaben garantieren sollte.

Der cTBS-Effekte führte zu einer starken Änderung der BOLD-Aktivität. Die Aufgabenbedingungen führten hingegen möglicherweise nur zu einer relativ geringen Änderung der BOLD-Aktivität. Als weiterer Aspekt für die fehlende Aufgabenspezifität ist eine relative Überlagerung des Aufgabeneffekts durch den starken Stimulationseffekt vorstellbar, da es sich bei fMRT-Ergebnissen immer um relative Änderungen der BOLD-Antwort im Vergleich von Bedingungen handelt.

Eine fehlende Aufgabenspezifität in Hinsicht auf das stimulierte Areal könnte auch Ausdruck dafür sein, dass die stimulierten Areale nicht spezifisch an der Verarbeitung der gegebenen Aufgabe beteiligt sind. Im Hinblick auf zahlreiche bildgebende, TMS- und Läsionsstudien zur phonologischen und semantischen Sprachverarbeitung ist diese Annahme jedoch unwahrscheinlich (Binder et al. 2009; Hartwigsen et al. in Revision; Price 2010; Sliwiska et al. 2012; Vigneau et al. 2006). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde in bisherigen bildgebenden Studien zur differenzierten Darstellung der Effekte jedoch oft die phonologische mit einer semantischen Bedingung kontrastiert (Devlin et al. 2003; Poldrack et al. 1999).

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit konnten andere Studien, die Offline-TMS und fMRT kombinierten, eine Änderungen der fMRT-Antwort aufgabenspezifisch messen. Jedoch schlossen sie meist eine weitere Kontrollbedingung oder einen Vergleich verschiedener Aufgabenbedingungen ein, was eine differenziertere Betrachtung der fMRT-Ergebnisse erlaubte (Andoh und Paus 2011; Andoh und Zatorre 2013).

#### **5.2.4 Fehlende Abbildung kompensatorischer Prozesse**

Ziel der Untersuchung war es, nicht nur stimulationsinduzierte Minderaktivierungen zu untersuchen, sondern auch eventuelle kompensatorische Mehraktivierung der Netzwerke nach Stimulation mit der fMRT darzustellen. Insbesondere für das semantische Netzwerk wurde entsprechend der Hypothesen nach Offline-cTBS über dem ANG im Vergleich zu Stimulation über dem SMG bei der semantischen Wortentscheidungsaufgabe eine reaktive Mehraktivierung in anderen Teilen des semantischen Netzwerkes erwartet. In der vorliegenden Studie zeigten andere Knotenpunkte des semantischen Netzwerkes wie der aIFG jedoch eine durch die TMS ebenfalls erniedrigte Aktivität. So lassen die Studienergebnisse die Frage offen, inwieweit Kompensation innerhalb eines funktionellen Netzwerkes mit cTBS untersucht werden kann, wenn diese Methode das gesamte Netzwerk in seiner Aktivität direkt herunter regulieren würde, auch jene Areale, für die eine kompensatorische Reaktion erwartet würde.

Im Sinne eines neuronalen Netzwerkes scheint es aber mit der Offline-rTMS möglich, adaptive neuronale Reorganisationsprozesse und Veränderungen der Konnektivität zwischen den Arealen zu charakterisieren (Siebner und Rothwell 2003). Eine aktuelle Studie von Andoh und Zatorre (2013) untersuchte Änderungen der Aktivität und funktionellen Konnektivität im auditorischen Kortex mit cTBS und fMRT. Dabei konnten die Autoren bei Stimulation des rechten Heschl'schen Gyrus eine gesteigerte fMRT-Antwort im Henschel Gyrus der kontralateralen Hemisphäre darstellen. Auch bei

Untersuchung des motorischen Kortex ist es bisherigen Studien gelungen, TMS-induzierte Mehraktivierungen mit fMRT darzustellen (Hubl et al. 2008; Lee et al. 2003; Stinear et al. 2009).

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie verwendeten die bisherigen Studien jedoch stets einen vor-TMS nach-TMS Vergleich oder eine Placebostimulation, um die veränderten neuronalen Aktivierungen darzustellen. In der vorliegenden Studie wurde u. a. aufgrund einer angenommenen Aufgabenspezifität der Stimulation auf dieses Vorgehen verzichtet und die Kontraste zur Darstellung der Effekte verglichen jeweils den Effekt der SMG- bzw. ANG-Stimulation. So lassen sich theoretisch im Kontrast  $sem\_ANG > sem\_SMG$  die bei der semantischen Aufgabe nach ANG-Stimulation im Vergleich zu SMG-Stimulation stärker aktivierten Regionen darstellen. Diesen Regionen hätte eine eventuelle kompensatorische Rolle für eine virtuelle Läsion über dem ANG zugesprochen werden können, wenn eine Aufgabenspezifität der Läsion gegeben wäre. Aufgrund der unzureichenden Aufgabenspezifität der Darstellung ergibt sich im Kontrast  $sem\_ANG > sem\_SMG$  jedoch eine Abbildung, die dem Kontrast  $phon\_ANG > phon\_SMG$  mit Aktivierungen u. a. des SMG und pIFG sehr ähnlich ist. Eine Aktivierung des SMG und pIFG als Reaktion auf die Hemmung des ANG ist nicht ausgeschlossen. Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass aufgrund der fehlenden Aufgabenspezifität der SMG-Stimulationseffekt den Kontrast überlagert, wobei das phonologische Netzwerk derart heruntergefahren wird, dass sich dies auch in der semantischen Aufgabe abbildet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich im Hinblick auf die Frage nach Kompensation und aufgabenspezifischer Hemmung nur unzureichend interpretieren. Eine zusätzliche fMRT-Untersuchung der Probanden ohne Stimulation oder idealerweise mit Placebostimulation (Scheinstimulation) wären an dieser Stelle für die Ergebnisdiskussion günstig gewesen. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit eines Ausbalancierens der Stimulationsbedingungen (SMG, ANG, Placebo) wurde jedoch kein Follow-up Experiment durchgeführt. In die ursprüngliche Versuchsplanung war eine Sitzung mit Placebostimulation nicht aufgenommen, da eine Aufgabenspezifität der Stimulation erwartet wurde, sich die Redundanz der Aufgaben für die Probanden sowie der zeitliche und finanzielle Aufwand enorm erhöht hätten und zahlreiche Studien schon gezeigt hatten, welche Gehirnareale an der phonologischen und semantischen Sprachverarbeitung beteiligt sind (Binder et al. 2009; Price 2010; Vigneau et al. 2006). Die Studie verdeutlicht jedoch, dass zukünftige cTBS-fMRT-Studien eine Placebo-Bedingung einschließen sollten. Dieses Vorgehen wird eine differenziertere Interpretation von Verhaltensdaten und Bilddaten ermöglichen.

### 5.3 Fazit

Die Studie konnte zeigen, dass die neuronavigierte cTBS, die mit kurzer Stimulationszeit und geringerer Stimulationsintensität auskommt, in der Lage ist, die BOLD-Reaktion stark und andauernd

am Ort der Stimulation und auf Netzwerkebene zu hemmen. In der bildgebenden Darstellung mit fMRT konnten innerhalb des jeweiligen Netzwerkes keine kompensatorischen Aktivierungen nach SMG- bzw. ANG-Stimulation sichtbar gemacht werden. Auch eine Aufgabenspezifität der Stimulation wurde in den funktionell-bildgebenden Daten und Verhaltensdaten nicht evident. Hingegen konnte der globale Netzwerkeffekt der cTBS in einem stärkeren Ausmaß als erwartet abgebildet werden. Die Ergebnisse tragen zum Verständnis der Wirkungsweise der cTBS über nicht-motorischen Kortexarealen bei und betonen, dass die cTBS nicht nur am Ort der Stimulation zu einer Änderung der BOLD-Aktivität führt, sondern ein gesamtes Netzwerk spezifisch zu modulieren scheint. Eine cTBS über dem SMG führt u. a. zu einer verminderten BOLD-Antwort im pIFG und die Stimulation des ANG resultierte u. a. in einer erniedrigten BOLD-Reaktion des aIFG. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass mögliche Verhaltenseffekte nach einer cTBS nicht zwingend auf den Ort der Stimulation zurückgeführt werden können. Weiterhin verdeutlichen die Stimulationseffekte, dass der SMG und der ANG in zwei unterschiedliche Netzwerke eingebunden sind und dass die cTBS eine Methode ist, die zur Charakterisierung von Netzwerken ihre Berechtigung hat.

#### **5.4 Ausblick**

Auch wenn die TMS eine etablierte Methode zur nichtinvasiven Untersuchung von kognitiven Prozessen ist, sind die Mechanismen, welche die virtuelle Läsion vermitteln, bisher unvollständig verstanden und werden ein wichtiger Forschungsschwerpunkt bleiben (Siebner et al. 2009b). Insbesondere für die Beeinflussung nicht-motorischer Areale besteht eine große Unsicherheit bezüglich geeigneter Stimulationsprotokolle und weitere systematische Studien werden notwendig sein, um geeignete Stimulationsprotokolle zur Modulation von sprachlichen Funktionen mit TMS zu etablieren. Im Hinblick auf die Studie von Bruckner et al. (2013) wäre eine Untersuchung des ANG und SMG mit einer cTBS mit einer Stimulationsintensität von 90 % AMT interessant. So konnten die Autoren nur mit einer gegenüber dem ursprünglichen Protokoll (Huang et al. 2005) auf 90 % AMT erhöhten Intensität einen Verhaltenseffekt der Stimulation des linken Gyrus temporalis superior auf die Bearbeitung der semantischen Aufgabe zeigen. Unter Berücksichtigung bisheriger Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al. 2009) scheint dieses Vorgehen aber nicht unproblematisch.

Gerade die Kombination von TMS und fMRT wird die Erkenntnisse für die Anwendung der TMS als „virtuelle Läsion“ und das Verständnis für die durch sie herbeigeführte Verhaltenseffekte erweitern. Der große Vorteil der Kombination der Methoden ist darin zu sehen, dass die mittels TMS veränderte neuronale Aktivität nicht nur indirekt über Reaktionszeiten und Fehlerraten einer kognitiven Aufgabe

dargestellt werden kann. Auch erlaubt die Kombination von TMS und Bildgebung die Untersuchung von Fragen zur Konnektivität und Plastizität.

In der vorliegenden Studie ist es gelungen netzwerkspezifische cTBS-Effekte aufzuzeigen. Auf funktioneller Ebene konnte das phonologische und semantische Netzwerk nur unzureichend charakterisiert werden, da eine Aufgabenspezifität nicht abgebildet werden konnte. Folglich lassen sich Aussagen zur aufgabenspezifischen Adaptation nach cTBS nicht klar treffen. Um die Fragestellung nach der funktionellen Integration und Interaktion zwischen den Hirnarealen, der funktionellen Netzwerke dennoch besser beantworten zu können, sind weiterführende Untersuchungen des fMRT-Datensatzes hinsichtlich der effektiven Konnektivität vorgesehen, die jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren. Die effektive Konnektivität ist definiert als der kausale Einfluss, den eine neuronale Einheit auf eine andere ausübt (Friston 1994) und berücksichtigt den Aspekt der Richtung und Ursächlichkeit im Informationsfluss. Ein etablierter Ansatz zur Untersuchung der effektiven Konnektivität ist das „dynamic causal modelling“ (DCM). So ist eine aufwendige Analyse geplant, in welcher vier Knotenpunkte berücksichtigt werden sollen, einerseits die Stimulationsorte (SMG, ANG) und andererseits zwei Regionen im Gyrus frontalis inferior, die eine sehr starke Aktivierungsänderung als Reaktion auf die cTBS zeigten (pIFG, aIFG). Eine DCM-Analyse kann lohnenswerte Informationen liefern, um die fMRT-Ergebnisse der vorliegenden Studie besser zu verstehen und zu interpretieren. Anhand der bisherigen Ergebnisse kann z. B. keine Aussagen getroffen werden, ob Teile des bisher angenommenen semantischen Netzwerks nicht doch teils kompensatorisch aktiviert werden, wenn der SMG gehemmt wurde oder ob dieser Effekt ein reiner Kontrasteffekt ist. Eine effektive Konnektivitätsanalyse kann auch zum Verständnis beitragen, ob die verminderte BOLD-Aktivität z. B. des phonologischen Netzwerks nach SMG-Stimulation „direkt“ durch die cTBS oder „indirekter“ über eine veränderte Konnektivität und einen veränderten „Output“ des stimulierten Areals vermittelt wird (Siebner et al. 2009b).

In Hinsicht auf die Charakterisierung des phonologischen und semantischen Netzwerks werden auch zukünftige Studien nicht mehr die Lokalisation von Gehirnarealen, die bei der Verarbeitung eines bestimmten Sprachaspekts beteiligt sind, in den Mittelpunkt rücken, sondern in besonderem Maße die Frage, wie die verschiedenen Komponenten eines Netzwerk zusammenarbeiten und interagieren. Gerade die Rolle des ANG scheint letztendlich nicht isoliert auf verständliche Weise identifiziert werden zu können, sondern sollte in Verbindung mit dem Einfluss anderer Regionen verstanden werden (Seghier 2013).

Die sprachliche Kommunikation ist ein essentieller Baustein unseres Lebens, Seins und Denkens. Die Fähigkeit sich ungehindert austauschen zu können erscheint uns alltäglich und selbstverständlich und erst im Kontrast zum möglichen Verlust dieser Fähigkeit wird uns ihre Bedeutung vorstellbar. Die Beeinträchtigung von Sprachverständnis als auch Sprachproduktion im Rahmen einer Aphasie stellt

für betroffene Patienten eine große Behinderung dar. Studien an gesunden Probanden helfen ein Verständnis für die Funktionsweise und Kompensationsfähigkeit der Sprachverarbeitung im gesunden Gehirn zu entwickeln. Das Ziel ist aber in besonderem Maße, auch pathologische Störungen im Sprachbereich erklären zu können und mit diesem Wissen neue Therapiemethoden zu entwickeln. Die überwiegende Anzahl von TMS-Läsions-Experimenten wurde bisher an gesunden Probanden durchgeführt. Die cTBS scheint insbesondere in Kombination mit fMRT auch eine aussichtsreiche Methode zur Erforschung der Sprachverarbeitung zu sein, um die krankheitsbedingte funktionelle Reorganisation kognitiver System in Zukunft besser verstehen zu können und für die Spracherholung kritische Gehirnregionen zu lokalisieren. So ist auch eine Studie an Aphasiepatienten mit einem an die vorliegende Arbeit angelehnten Design vorstellbar. Ferner bleibt in Zukunft zu klären, inwieweit die TMS als Therapieinstrument bei Patienten mit Aphasie eingesetzt werden könnte, um sprachliche Leistungen z.B. durch Beeinflussung von interhemisphärischen Hemmmechanismen zu verbessern.

## 6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades: Dr. med.

### **Modulation phonologischer und semantischer Prozesse im Sprachnetzwerk: Eine kombinierte TMS-fMRT-Studie.**

eingereicht von:

Maren Klein

angefertigt an der:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

betreut von:

PD Dr. med. Dorothee Saur

Prof. Dr. phil. Gesa Hartwigsen

Oktober 2014

Die sprachliche Kommunikation ist ein essenzieller Baustein unseres Lebens, Seins und Denkens. Insbesondere bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) haben innerhalb der letzten Jahre verdeutlicht, dass verschiedene Sprachkomponenten in weit verzweigten kortikalen Netzwerken im menschlichen Gehirn repräsentiert sind (Mesulam 1990).

Aufgrund des korrelativen Charakters der fMRT kann aber anhand eines reinen fMRT-Experimentes mithilfe des „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-Kontrast nur eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine Hirnregion während einer spezifischen Aufgabe im Vergleich zu einer anderen „aktiviert“ ist, und nicht darüber, ob diese aktivierte Region „notwendig“ für die Aufgabendurchführung ist. An dieser Stelle kann die transkranielle Magnetstimulation (TMS) zusätzlich eingesetzt werden. Die TMS ist ein Verfahren zur nichtinvasiven und schmerzlosen elektrischen Stimulation des menschlichen Kortex (Barker et al. 1985). Mithilfe von hemmenden Protokollen, wie der „continuous Theta-Burst Stimulation“ (cTBS) (Huang et al. 2005), kann die kortikale Erregbarkeit über den Stimulationszeitraum hinaus reversibel moduliert werden. Anhand dieser sogenannten „virtuellen Läsion“ können Aussagen über die funktionelle Relevanz aktivierter Hirnregionen bei einer bestimmten Aufgabe getroffen werden (Gough et al. 2005; Pascual-Leone et al. 2000).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Studie kombinierte cTBS und fMRT mit dem Ziel phonologische und semantische Sprachnetzwerke detaillierter zu charakterisieren.

Bisherige Studien legen nahe, dass semantische und phonologische Aspekte der Wortverarbeitung (die Verarbeitung der Bedeutung bzw. Lauteigenschaften von Wörtern) in unterschiedliche Netzwerke integriert sind. Bildgebende Studien und TMS-Studien identifizierten an gesunden Probanden u. a. den linken Gyrus supramarginalis (SMG) sowie den posterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior (pIFG) als kortikale Kernregionen für die Verarbeitung von phonologischen Entscheidungen (Devlin et al. 2003; Poldrack et al. 1999; Price et al. 1997). Im Gegensatz dazu wurde die Verarbeitung semantischer Entscheidungen u. a. mit dem Gyrus angularis (ANG) (Binder et al. 2009; Devlin et al. 2003; Vigneau et al. 2006) und dem anterioren Gyrus frontalis inferior (aIFG) (Gitelman et al. 2005; McDermott et al. 2003; Seghier et al. 2004) in Verbindung gebracht.

Eine Studie von Hartwigsen et al. (in Revision) untersuchte die funktionelle Relevanz intakter Interaktionen innerhalb dieser phonologischen (SMG, pIFG) und semantischen (ANG, aIFG) Netzwerke. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass phonologische und semantische Entscheidungen unterschiedlich in parieto-frontalen Netzwerken integriert sind. SMG und pIFG tragen demnach beide zu effizienten phonologischen Entscheidungen bei, wobei keine Hinweise auf eine Kompensation für eine virtuelle Läsion im jeweils anderen Areal gefunden wurden. Semantische Entscheidungen scheinen hingegen redundanter angelegt zu sein und zeigten nur einen Läsionseffekt, wenn beide semantischen Areale (ANG und aIFG) kurzfristig mit TMS gestört wurden.

Die vorliegende Studie untersuchte daraufhin erstmalig die Effekte einer cTBS-induzierten Funktionsunterbrechung über dem SMG bzw. ANG auf die Hirnaktivierung bei phonologischen und semantischen Wortentscheidungsaufgaben mittels fMRT. Mit diesem Ansatz sollten Veränderungen der Aktivierungsmuster im phonologischen und semantischen Sprachnetzwerk nach cTBS über einem für das Sprachnetzwerk relevanten Knotenpunkt dargestellt und eine mögliche Plastizität dieser Sprachsysteme besser charakterisiert werden.

Die Arbeit untersuchte folgende Hypothesen:

- (i) Eine Offline-cTBS über dem linken SMG führt im Vergleich zu Stimulation des ANG (postuliertes semantisches Areal) bei einer phonologischen Wortentscheidungsaufgabe zu einer herabgesetzten Aktivität des gesamten phonologischen Netzwerks, einschließlich des linken SMG.
- (ii) Eine Offline-cTBS über dem linken ANG führt im Vergleich zu Stimulation über dem SMG (postuliertes phonologisches Areal) bei semantischer Wortentscheidungsaufgabe zu einer reaktiven Mehraktivierung in anderen Teilen des semantischen Netzwerkes (z.B. rechter ANG, linker aIFG oder

linker Gyrus temporalis). Der linke ANG selbst wird durch die Stimulation in seiner Aktivität gehemmt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Laborexperiment an 17 gesunden, rechtshändigen und deutschsprachigen Probanden in zwei Sitzungen durchgeführt. In der ersten Sitzung wurde den Probanden eine neuronavigierte cTBS entweder über dem linken SMG oder dem linken ANG appliziert. Am zweiten Sitzungstermin wurde das jeweils andere Areal stimuliert. Der cTBS-Stimulation folgte in jeder Sitzung eine ereigniskorrelierte fMRT-Untersuchung, während derer die Probanden auditiv präsentierte semantische und phonologische (Einzel-)Wortentscheidungsaufgaben bearbeiteten. Mit der fMRT sollten Veränderungen kortikaler Aktivierungsmuster durch die konditionierende cTBS während der Bearbeitung der Aufgaben abgebildet werden. Weiterhin wurden die Reaktionszeiten der Probanden durch Tastendruck gemessen.

In der vorliegenden Studie konnte, entgegen der Hypothesen, nach ANG-Stimulation keine kompensatorischen Aktivierungen innerhalb des jeweiligen Netzwerkes mit der fMRT dargestellt werden. Auch eine Aufgabenspezifität der Stimulation wurde in den funktionell-bildgebenden Daten und Verhaltensdaten nicht evident. Hingegen wurde der globale Netzwerkeffekt der cTBS in einem stärkeren Ausmaß als erwartet abgebildet. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Offline-Stimulation über dem linken SMG im Vergleich zur Stimulation des linken ANG in weiten Teilen des phonologischen Netzwerkes, wie beispielsweise dem linken SMG und linken pIFG, zu einer verminderten Aktivität sowohl bei der phonologischen als auch semantischen Aufgabe führt. Eine cTBS über dem ANG im Vergleich zur Stimulation des SMG führt entgegen bisheriger Annahmen nicht zu einer reaktiven Mehraktivierung in anderen Teilen des semantischen Netzwerkes, sondern zu einer herabgesetzten Aktivität in Arealen wie dem linken ANG und linken aIFG sowohl bei der phonologischen als auch semantischen Aufgabe.

Die Studie zeigt, dass die neuronavigierte cTBS, die mit kurzer Stimulationszeit und geringerer Stimulationsintensität auskommt, in der Lage ist, die BOLD-Reaktion stark und andauernd am Ort der Stimulation und auf Netzwerkebene zu hemmen. Die Ergebnisse tragen zum Verständnis der Wirkungsweise der cTBS über nicht-motorischen Kortexarealen bei und betonen, dass die cTBS nicht nur am Ort der Stimulation zu einer Änderung der BOLD-Aktivität führt, sondern ein gesamtes Netzwerk spezifisch zu modulieren scheint. Eine cTBS über dem SMG führt u. a. zu einer verminderten BOLD-Antwort im pIFG, und die Stimulation des ANG resultierte u. a. in einer erniedrigten BOLD-Reaktion des aIFG. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass mögliche Verhaltenseffekte nach einer cTBS nicht zwingend auf den Ort der Stimulation zurückgeführt werden

können. Weiterhin verdeutlichen die Stimulationseffekte, dass der SMG und der ANG in zwei unterschiedliche Netzwerke eingebunden sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich im Hinblick auf die Frage nach Kompensation und aufgabenspezifischer Hemmung nur unzureichend interpretieren. Eine zusätzliche fMRT-Untersuchung der Probanden ohne Stimulation oder idealerweise mit Placebostimulation (Scheinstimulation) wären an dieser Stelle für die Ergebnisdiskussion günstig gewesen. Die Studie verdeutlicht, dass zukünftige cTBS-fMRT-Studien eine Placebo-Bedingung einschließen sollten. Dieses Vorgehen wird eine differenziertere Interpretation von Verhaltensdaten und Bilddaten ermöglichen.

In Hinsicht auf die Charakterisierung des phonologischen und semantischen Netzwerks werden auch zukünftige Studien nicht mehr die Lokalisation von Gehirnarealen, die bei der Verarbeitung eines bestimmten Sprachaspekts beteiligt sind, in den Mittelpunkt rücken, sondern in besonderem Maße die Frage, wie die verschiedenen Komponenten eines Netzwerks zusammenarbeiten und interagieren. Die cTBS scheint insbesondere in Kombination mit fMRT eine aussichtsreiche Methode zur Erforschung der Sprachverarbeitung zu sein, um in Zukunft letztendlich auch die krankheitsbedingte funktionelle Reorganisation kognitiver Systeme besser verstehen zu können und für die Spracherholung kritische Gehirnregionen zu lokalisieren

## 7 Literaturverzeichnis

- Andoh, J.; Martinot, J.-L. (2008): Interhemispheric compensation: a hypothesis of TMS-induced effects on language-related areas. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 23 (4), S. 281–288.
- Andoh, J.; Paus, T. (2011): Combining functional neuroimaging with off-line brain stimulation: modulation of task-related activity in language areas. In: *Journal of cognitive neuroscience* 23 (2), S. 349–361.
- Andoh, J.; Zatorre, R. J. (2012): Mapping the after-effects of theta burst stimulation on the human auditory cortex with functional imaging. In: *Journal of visualized experiments : JoVE* (67), S. e3985.
- Andoh, J.; Zatorre, R. J. (2013): Mapping interhemispheric connectivity using functional MRI after transcranial magnetic stimulation on the human auditory cortex. In: *NeuroImage* 79, S. 162–171.
- Barker, A. T.; Jalinous, R.; Freeston, I. L. (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. In: *Lancet* 1 (8437), S. 1106–1107.
- Baumgaertner, A.; Hartwigsen, G.; Roman Siebner, H. (2012): Right-hemispheric processing of non-linguistic word features: Implications for mapping language recovery after stroke. In: *Human brain mapping*.
- Bellebaum, Christian; Thoma, Patrizia; Daum, Irene (2012): Neuropsychologie. 1. Aufl. Wiesbaden: VS Verl. für Sozialwiss (Basiswissen Psychologie).
- Bestmann, S.; Baudewig, J.; Siebner, H. R.; Rothwell, J. C.; Frahm, J. (2003): Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. In: *NeuroImage* 20 (3), S. 1685–1696.
- Bestmann, S.; Ruff, C. C.; Blankenburg, F.; Weiskopf, N.; Driver, J.; Rothwell, J. C. (2008): Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. In: *Experimental brain research* 191 (4), S. 383–402.
- Binder, J. R.; Desai, R. H. (2011): The neurobiology of semantic memory. In: *Trends in cognitive sciences* 15 (11), S. 527–536.
- Binder, J. R.; Desai, R. H.; Graves, W. W.; Conant, L. L. (2009): Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. In: *Cerebral Cortex* 19 (12), S. 2767–2796.
- Bookheimer, S. (2002): FUNCTIONAL MRI OF LANGUAGE. New Approaches to Understanding the Cortical Organization of Semantic Processing. In: *Annual Review of Neuroscience* 25 (1), S. 151–188.
- Broca, P. (1861): Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche. In: *Bulletin de la Société d'Anthropologie* 2, S. 235–238.
- Bruckner, S.; Kiefer, M.; Kammer, T. (2013): Comparing the after-effects of continuous theta burst stimulation and conventional 1 Hz rTMS on semantic processing. In: *Neuroscience* 233, S. 64–71.

- Burton, H.; Diamond, J. B.; McDermott, K. B. (2003): Dissociating cortical regions activated by semantic and phonological tasks: a fMRI study in blind and sighted people. In: *Journal of neurophysiology* 90 (3), S. 1965–1982.
- Burton, M. W.; Locasto, P. C.; Krebs-Noble, D.; Gullapalli, R. P. (2005): A systematic investigation of the functional neuroanatomy of auditory and visual phonological processing. In: *NeuroImage* 26 (3), S. 647–661.
- Cai, W.; George, J. S.; Verbruggen, F.; Chambers, C. D.; Aron, A. R. (2012): The role of the right presupplementary motor area in stopping action: two studies with event-related transcranial magnetic stimulation. In: *Journal of neurophysiology* 108 (2), S. 380–389.
- Caplan, D.; Gow, D.; Makris, N. (1995): Analysis of lesions by MRI in stroke patients with acoustic-phonetic processing deficits. In: *Neurology* 45 (2), S. 293–298.
- Caspers, S.; Eickhoff, S. B.; Rick, T.; Kapri, A. von; Kuhlen, T.; Huang, R. et al. (2011): Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. In: *NeuroImage* 58 (2), S. 362–380.
- Catani, M.; Howard, R. J.; Pajevic, S.; Jones, D. K. (2002): Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. In: *NeuroImage* 17 (1), S. 77–94.
- Catani, M.; Jones, D. K.; ffytche, D. H. (2005): Perisylvian language networks of the human brain. In: *Annals of neurology* 57 (1), S. 8–16.
- Conforto, A. B.; Z'Graggen, W. J.; Kohl, A. S.; Rosler, K. M.; Kaelin-Lang, A. (2004): Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115 (4), S. 812–819.
- Costafreda, S. G.; Fu, C. H. Y.; Lee, L.; Everitt, B.; Brammer, M. J.; David, A. S. (2006): A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. In: *Human brain mapping* 27 (10), S. 799–810.
- Demonet, J. F.; Price, C.; Wise, R.; Frackowiak, R. S. (1994): Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. In: *Neuroscience letters* 182 (1), S. 25–28.
- Devlin, J. T.; Matthews, P. M.; Rushworth, M. F. S. (2003): Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. In: *Journal of cognitive neuroscience* 15 (1), S. 71–84.
- Devlin, J. T.; Watkins, K. E. (2007): Stimulating language: insights from TMS. In: *Brain : a journal of neurology* 130 (Pt 3), S. 610–622.
- Dewarrat, G. M.; Annoni, J.-M.; Fornari, E.; Carota, A.; Bogousslavsky, J.; Maeder, P. (2009): Acute aphasia after right hemisphere stroke. In: *Journal of neurology* 256 (9), S. 1461–1467.
- Dhuna, A.; Gates, J.; Pascual-Leone, A. (1991): Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. In: *Neurology* 41 (7), S. 1067–1071.
- Friston, K. J. (1994): Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. In: *Human Brain Mapping* 2 (1-2), S. 56–78.

- Gitelman, D. R.; Nobre, A. C.; Sonty, S.; Parrish, T. B.; Mesulam, M.-M. (2005): Language network specializations: an analysis with parallel task designs and functional magnetic resonance imaging. In: *NeuroImage* 26 (4), S. 975–985.
- Gold, B. T.; Buckner, R. L. (2002): Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. In: *Neuron* 35 (4), S. 803–812.
- Goodale, M. A.; Milner, A. D. (1992): Separate visual pathways for perception and action. In: *Trends in neurosciences* 15 (1), S. 20–25.
- Gough, P. M.; Nobre, A. C.; Devlin, J. T. (2005): Dissociating linguistic processes in the left inferior frontal cortex with transcranial magnetic stimulation. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (35), S. 8010–8016.
- Gray, Henry; Lewis, Warren H. (2000): *Anatomy of the human body*. 20th ed. New York: Bartleby.com.
- Hamada, M.; Murase, N.; Hasan, A.; Balaratnam, M.; Rothwell, J. C. (2013): The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. In: *Cerebral cortex (New York, N 23 (7)*, S. 1593–1605.
- Hartwigsen, G.; Baumgaertner, A.; Price, C. J.; Koehnke, M.; Ulmer, S.; Siebner, H. R. (2010a): Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (38), S. 16494–16499.
- Hartwigsen, G.; Price, C. J.; Baumgaertner, A.; Geiss, G.; Koehnke, M.; Ulmer, S.; Siebner, H. R. (2010b): The right posterior inferior frontal gyrus contributes to phonological word decisions in the healthy brain: Evidence from dual-site TMS. In: *Neuropsychologia* 48 (10), S. 3155–3163.
- Hartwigsen, G.; Weigel, A.; Schuschan, P.; Siebner, H. R.; Weise, D.; Classen, J.; Saur, D.; (in Revision): Dissociating parieto-frontal interactions during phonological and semantic word decisions. A condition-and-perturb TMS study.
- Hartwigsen, G.; Siebner, H. R. (2012): Probing the involvement of the right hemisphere in language processing with online transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers. In: *Aphasiology* 26 (9), S. 1131–1152.
- Herwig, U.; Schönfeldt-Lecuona, C. (2007): Neuronavigation der TMS. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin, S. 317–322.
- Hickok, G.; Poeppel, D. (2000): Towards a functional neuroanatomy of speech perception. In: *Trends in Cognitive Sciences* 4 (4), S. 131–138.
- Hickok, G.; Poeppel, D. (2004): Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. In: *Cognition* 92 (1-2), S. 67–99.
- Hickok, G.; Poeppel, D. (2007): The cortical organization of speech processing. In: *Nature reviews. Neuroscience* 8 (5), S. 393–402.
- Huang, Y.-Z.; Edwards, M. J.; Rounis, E.; Bhatia, K. P.; Rothwell, J. C. (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. In: *Neuron* 45 (2), S. 201–206.

- Hubl, D.; Nyffeler, T.; Wurtz, P.; Chaves, S.; Pflugshaupt, T.; Luthi, M. et al. (2008): Time course of blood oxygenation level-dependent signal response after theta burst transcranial magnetic stimulation of the frontal eye field. In: *Neuroscience* 151 (3), S. 921–928.
- Kaelin-Lang, A. (2007): Motorisch evoziertes Potenzial (MEP) – eine Einführung. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin, S. 59–70.
- Knecht, S.; Deppe, M.; Drager, B.; Bobe, L.; Lohmann, H.; Ringelstein, E.; Henningsen, H. (2000a): Language lateralization in healthy right-handers. In: *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 1), S. 74–81.
- Knecht, S.; Drager, B.; Deppe, M.; Bobe, L.; Lohmann, H.; Floel, A. et al. (2000b): Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. In: *Brain : a journal of neurology* 123 Pt 12, S. 2512–2518.
- Kwong, K. K.; Belliveau, J. W.; Chesler, D. A.; Goldberg, I. E.; Weisskoff, R. M.; Poncelet, B. P. et al. (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (12), S. 5675–5679.
- Lee, L.; Siebner, H. R.; Rowe, J. B.; Rizzo, V.; Rothwell, J. C.; Frackowiak, Richard S J; Friston, K. J. (2003): Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23 (12), S. 5308–5318.
- Lichtheim, L. (1885): Ueber Aphasie. Aus der medicinischen Klinik in Bern. In: *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 36, S. 204–268.
- Lindell, A. K. (2006): In your right mind: right hemisphere contributions to language processing and production. In: *Neuropsychology review* 16 (3), S. 131–148.
- Logothetis, N. K. (2008): What we can do and what we cannot do with fMRI. In: *Nature* 453 (7197), S. 869–878.
- Logothetis, N. K.; Pauls, J.; Augath, M.; Trinath, T.; Oeltermann, A. (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. In: *Nature* 412 (6843), S. 150–157.
- McDermott, K. B.; Petersen, S. E.; Watson, J. M.; Ojemann, J. G. (2003): A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging. In: *Neuropsychologia* 41 (3), S. 293–303.
- Mesulam, M. M. (1990): Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. In: *Annals of neurology* 28 (5), S. 597–613.
- Nixon, P.; Lazarova, J.; Hodinott-Hill, I.; Gough, P.; Passingham, R. (2004): The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS. In: *Journal of cognitive neuroscience* 16 (2), S. 289–300.
- Nyffeler, T.; Wurtz, P.; Luscher, H.-R.; Hess, C. W.; Senn, W.; Pflugshaupt, T. et al. (2006): Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. In: *Neuroscience letters* 409 (1), S. 57–60.

- Ogawa, S.; Lee, T. M. (1990): Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. In: *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 16 (1), S. 9–18.
- Ogawa, S.; Tank, D. W.; Menon, R.; Ellermann, J. M.; Kim, S. G.; Merkle, H.; Ugurbil, K. (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (13), S. 5951–5955.
- Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113.
- Pascual-Leone, A.; Walsh, V.; Rothwell, J. (2000): Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. In: *Current opinion in neurobiology* 10 (2), S. 232–237.
- Paulus, W.; Siebner, H. R. (2007): Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin, S. 47–56.
- Pavlov, Ivan P. (1941): *Lectures on Conditioned Reflexes, Volume Two, Conditioned Reflexes and Psychiatry*. Translated and Edited by W.H. Grantt. New York: International Publishers.
- Penny, W.; Holmes, A. (2004): Random-Effects Analysis. In: Frackowiak, Richard S. J (Hg.): *Human brain function*. 2nd ed. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press, S. 843–850.
- Pinel, John P. J (2011): *Biopsychology*. [S.l.]: Pearson Education Ltd.
- Poldrack, R. A.; Wagner, A. D.; Prull, M. W.; Desmond, J. E.; Glover, G. H.; Gabrieli, J. D. (1999): Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. In: *NeuroImage* 10 (1), S. 15–35.
- Price, C. J. (2000): The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. In: *Journal of anatomy* 197 Pt 3, S. 335–359.
- Price, C. J. (2010): The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191, S. 62–88.
- Price, C. J.; Moore, C. J.; Humphreys, G. W.; Wise, R. J. S. (1997): Segregating Semantic from Phonological Processes during Reading. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 9 (6), S. 727–733.
- Pschyrembel, Willibald (2007): *Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch*. 261. Aufl. Berlin: W. de Gruyter.
- Romero, L.; Walsh, V.; Papagno, C. (2006): The neural correlates of phonological short-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. In: *Journal of cognitive neuroscience* 18 (7), S. 1147–1155.
- Rossi, S.; Hallett, M.; Rossini, P. M.; Pascual-Leone, A. (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120 (12), S. 2008–2039.
- Rossini, P. M.; Barker, A. T.; Berardelli, A.; Caramia, M. D.; Caruso, G.; Cracco, R. Q. et al. (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles

- and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91 (2), S. 79–92.
- Sack, A. T.; Linden, David E J (2003): Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. In: *Brain research* 43 (1), S. 41–56.
- Sandrini, M.; Umiltà, C.; Rusconi, E. (2011): The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35 (3), S. 516–536.
- Saur, D.; Kreher, B. W.; Schnell, S.; Kummerer, D.; Kellmeyer, P.; Vry, M.-S. et al. (2008): Ventral and dorsal pathways for language. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (46), S. 18035–18040.
- Schlaak, B. H.; Pascual-Leone, A.; Siebner, H. R. (2007): Passagere Funktionsunterbrechung mit der TMS. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin, S. 307–316.
- Seghier, M. L. (2013): The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 19 (1), S. 43–61.
- Seghier, M. L.; Lazeyras, F.; Pegna, A. J.; Annoni, J.-M.; Zimine, I.; Mayer, E. et al. (2004): Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. In: *Human brain mapping* 23 (3), S. 140–155.
- Shalom, D. B.; Poeppel, D. (2008): Functional anatomic models of language: assembling the pieces. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 14 (1), S. 119–127.
- Siebner, H. R.; Bergmann, T. O.; Bestmann, S.; Massimini, M.; Johansen-Berg, H.; Mochizuki, H. et al. (2009a): Consensus paper: Combining transcranial stimulation with neuroimaging. In: *Brain Stimulation* 2 (2), S. 58–80.
- Siebner, H. R.; Hartwigsen, G.; Kassuba, T.; Rothwell, J. C. (2009b): How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. In: *Cortex* 45 (9), S. 1035–1042.
- Siebner, H. R.; Rothwell, J. (2003): Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. In: *Experimental brain research* 148 (1), S. 1–16.
- Sliwinska, M. W.; Khadilkar, M.; Campbell-Ratcliffe, J.; Quevenco, F.; Devlin, J. T. (2012): Early and sustained supramarginal gyrus contributions to phonological processing. In: *Frontiers in psychology* 3, S. 161.
- Spitsyna, G.; Warren, J. E.; Scott, S. K.; Turkheimer, F. E.; Wise, Richard J S (2006): Converging language streams in the human temporal lobe. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (28), S. 7328–7336.
- Starck, J.; Rimpilainen, I.; Pyykko, I.; Esko, T. (1996): The noise level in magnetic stimulation. In: *Scandinavian audiology* 25 (4), S. 223–226.

- Stinear, C. M.; Barber, P. A.; Coxon, J. P.; Verryt, T. S.; Acharya, P. P.; Byblow, W. D. (2009): Repetitive stimulation of premotor cortex affects primary motor cortex excitability and movement preparation. In: *Brain stimulation* 2 (3), S. 152–162.
- Stoeckel, C.; Gough, P. M.; Watkins, K. E.; Devlin, J. T. (2009): Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 45 (9), S. 1091–1096.
- Stokes, M. G.; Barker, A. T.; Dervinis, M.; Verbruggen, F.; Maizey, L.; Adams, R. C.; Chambers, C. D. (2013): Biophysical determinants of transcranial magnetic stimulation: effects of excitability and depth of targeted area. In: *Journal of neurophysiology* 109 (2), S. 437–444.
- Thiel, A.; Schumacher, B.; Wienhard, K.; Gairing, S.; Kracht, L. W.; Wagner, R. et al. (2006): Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26 (9), S. 1122–1127.
- Thielscher, A.; Opitz, A.; Windhoff, M. (2011): Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. In: *NeuroImage* 54 (1), S. 234–243.
- Thulborn, K. R.; Waterton, J. C.; Matthews, P. M.; Radda, G. K. (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. In: *Biochimica et biophysica acta* 714 (2), S. 265–270.
- van der Werf, Y. D.; Sanz-Arigita, E. J.; Menning, S.; van den Heuvel, O. A. (2010): Modulating spontaneous brain activity using repetitive transcranial magnetic stimulation. In: *BMC neuroscience* 11, S. 145.
- Vigneau, M.; Beaucousin, V.; Herve, P. Y.; Duffau, H.; Crivello, F.; Houde, O. et al. (2006): Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. In: *NeuroImage* 30 (4), S. 1414–1432.
- Walsh, V.; Cowey, A. (2000): Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. In: *Nature reviews* 1 (1), S. 73–79.
- Weber, M.; Eisen, A. A. (2002): Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. In: *Muscle & nerve* 25 (2), S. 160–175.
- Wernicke, Carl (1874): Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau: Cohn & Weigert.
- Weyh, T.; Siebner, H. R. (2007): Hirnstimulation – Technische Grundlagen. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin, S. 17–26.
- Wildgruber, D.; Ackermann, H.; Grodd, W. (2001): Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: effects of syllable repetition rate evaluated by fMRI. In: *NeuroImage* 13 (1), S. 101–109.
- Wohlschläger, A.; Kellermann, T. (2013): Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Frank Schneider (Hg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Aufl. Berlin: Springer, S. 151–172.

## 8 Anlagen

Anlage A	Wortliste
Anlage B	Händigkeitsfragebogen
Anlage C	MRT Fragebogen
Anlage D	Aufklärungsprotokoll zur TMS und zur Studie

## Anlage A – Wortliste

Natürlich		Gefertigt	
zweisilbig	dreisilbig	zweisilbig	dreisilbig
Bohne	Ameise	Bagger	Anorak
Distel	Banane	Balkon	Antenne
Echse	Dromedar	Ballon	Batterie
Eiche	Elefant	Becher	Bikini
Erbse	Flamingo	Bonbon	Computer
Ferkel	Forelle	Brille	Gitarre
Finger	Giraffe	Kessel	Harpune
Geier	Gorilla	Kissen	Jalousie
Katze	Holunder	Klavier	Karussell
Kirsche	Hornisse	Koffer	Kimono
Knochen	Karotte	Moped	Krawatte
Krabbe	Kartoffel	Papier	Krokette
Krähe	Kaulquappe	Peitsche	Laterne
Küken	Kolibri	Sattel	Lineal
Lippe	Koralle	Schaufel	Matratze
Muschel	Krokodil	Schere	Omnibus
Nelke	Lavendel	Schlitten	Pantoffel
Reiher	Leopard	Schlüssel	Pinzette
Rose	Libelle	Schraube	Pipette
Schwalbe	Limone	Seife	Posaune
Sonne	Moskito	Sessel	Praline
Tanne	Olive	Spaten	Pullover
Taube	Papagei	Spiegel	Pyjama
Vulkan	Pfifferling	Stiefel	Sandale
Wespe	Rhabarber	Tasche	Saxophon
Wiese	Schimpanse	Teller	Tablette
Wimper	Schmetterling	Teppich	Telefon
Wolke	Sellerie	Trommel	Trampolin
Zebra	Tomate	Tunnel	Triangel
Zwiebel	Zitrone	Zeitung	Trompete

## **Anlage B – Händigkeits-Fragebogen**

## Händigkeits-Fragebogen

### Anleitung

In diesem Fragebogen geht es darum, welche Hand oder Körperhälfte Sie bei bestimmten Tätigkeiten bevorzugen. In den meisten Fragen wird eine alltägliche Tätigkeit genannt. Bitte versuchen Sie sich vorzustellen, wie Sie diese Tätigkeit ausführen. Kreuzen Sie dann bitte an, ob Sie die Tätigkeit ...

... immer mit der linken Hand ausführen

... eher mit der linken Hand, aber manchmal auch mit der rechten ausführen

... mit beiden Händen gleich oft ausführen

... eher mit der rechten Hand, aber manchmal auch mit der linken ausführen

... immer mit der rechten Hand ausführen.

Die Fragen beziehen sich auf Situationen, in denen Sie prinzipiell die Möglichkeit haben, beide Hände zu benutzen. Wenn Sie zum Beispiel einmal einen Arm gebrochen hatten, dann beantworten Sie die Fragen bitte so, wie Sie es mit zwei gesunden Armen tun würden. Es geht darum, welche Körperhälfte Sie normalerweise bevorzugen.

Bei zwei Fragen geht es um die Bevorzugung eines Fußes oder eines Auges.

Beantworten Sie auch hier, welche Körperhälfte Sie bei den jeweiligen Tätigkeiten bevorzugen.

Vielen Dank!

(1.) Welche Hand benutzen Sie zum Schreiben?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(2.) Welche Hand benutzen Sie zum Zeichnen?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(3.) Welche Hand benutzen Sie zum Werfen?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(4.) Welche Hand benutzen Sie, wenn Sie mit der Schere schneiden?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(5.) In welcher Hand halten Sie die Zahnbürste, wenn Sie sich die Zähne putzen?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(6.) In welcher Hand halten Sie beim Essen das Messer, wenn Sie keine Gabel in der Hand halten?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(7.) In welcher Hand halten Sie den Löffel beim Essen?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(8.) Welches ist die obere Hand, wenn Sie mit einem Besen fegen?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(9.) In welcher Hand halten Sie ein Streichholz, wenn Sie es anzünden?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(10.) In welcher Hand halten Sie den Deckel, wenn Sie eine Schachtel öffnen?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(11.) Mit welchem Fuß treten Sie nach einem Ball?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(12.) Welches Auge benutzen Sie, wenn Sie nur eines benutzen dürfen (z.B. beim Fotografieren)?

immer die linke	eher die linke	beide	eher die rechte	immer die rechte
-----------------	----------------	-------	-----------------	------------------

(13) Sind Sie von links auf rechts „umtrainiert“ worden?

Ja	Nein
----	------

Wenn „Ja“, wie alt waren Sie ungefähr, als Sie umtrainiert wurden? \_\_\_\_\_

(14.) Haben Sie aufgrund einer Verletzung oder Erkrankung die bevorzugte Hand oder Körperhälfte für längere Zeit oder dauerhaft gewechselt?

Ja	Nein
----	------

Wenn „Ja“, ...

... wann war die Erkrankung oder Verletzung? \_\_\_\_\_

... unter welcher Erkrankung oder Verletzung litten Sie? \_\_\_\_\_

... haben Sie wieder zu ihrer ursprünglich bevorzugten Hand oder Körperhälfte zurückgewechselt?

Ja	Nein
----	------

(15.) Gab es Linkshändigkeit ...

... bei Ihrem Vater?	Ja	Nein	unbekannt
... bei Ihrer Mutter?	Ja	Nein	unbekannt
... bei Ihren Geschwistern?	Ja	Nein	unbekannt

## Anlage C – MRT-Fragebogen

Direktoren: Prof. Dr. Angela D. Friederici • Prof. Dr. Tania Singer • Prof. Dr. Robert Turner •  
 Prof. Dr. Arno Villringer  
 Stephanstraße 1a • 04103 Leipzig  
 Telefon: (0341) 9940-00 • Fax: (0341) 9940-104 • E-Mail: info@cbs.mpg.de

MAX  
 PLANCK  
 INSTITUT  
 FÜR  
 KOGNITIONS- UND  
 NEUROWISSENSCHAFTEN  
 LEIPZIG

### Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns bei 3 Tesla

#### Informationen zum Untersuchungsablauf und Einverständniserklärungen

##### Wie ist der Untersuchungsablauf?

Bei den Untersuchungen werden Sie in einer „Magnet-Röhre“ liegen, wie Sie es womöglich schon von einer früheren MRT-Untersuchung her kennen. Während der Messung hören Sie laute Klopfgeräusche. Dies zeigt Ihnen, dass jetzt die Aufnahme Ihrer Daten läuft. Um den Lärm zu dämpfen, erhalten Sie spezielle Ohrstöpsel und einen Kopfhörer oder einen anderen geeigneten Schallschutz. Die Gesamtdauer der Untersuchung beträgt in der Regel etwa 1 Stunde, nicht jedoch länger als 90 Minuten. In dieser Zeit sollten Sie ganz ruhig liegen und möglichst nicht sprechen.

Sie werden über eine Kamera beobachtet und können sich über eine Sprechanlage verständigen. Bei Bedarf können Sie dem MRT-Personal über einen Gummiball ein (akustisches) Signal geben.

Das Ergebnis der Untersuchung ist auch von Ihrer Mitarbeit abhängig. Die Experimente erfordern etwas Geduld. Eine besondere Vorbereitung ist nicht notwendig. Sie können vorher wie gewohnt essen und trinken.

**Metallteile können, wenn sie in den Untersuchungsraum gebracht werden, schwere Unfälle verursachen!**

##### Legen sie folgende Gegenstände vor der Untersuchung ab:

Uhren, Brieftasche, Geldbörse, Schmuck, Piercings, Zahnprothesen, Brille, Hörgeräte, Haarspangen, Haarteile, Kugelschreiber, sonstige Metallteile und sämtliche Teile aus unbekanntem Materialien.

##### Scheckkarten und Datenträger werden gelöscht!

Sie können Ihre Wertgegenstände verschließen.

##### Welche Risiken hat die Untersuchung?

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft sind bei der MRT keine schädigenden Wirkungen bekannt. Viele Personen merken den Einfluss des Magnetfelds kaum. Es kann jedoch zu leichten Kreislaufproblemen, Schwindel, Übelkeit (etwa wie bei der Reisekrankheit), dem Auftreten von Lichtblitzen oder Veränderungen in der Geschmacksempfindung kommen. Solche Symptome sind von vorübergehender Natur und verschwinden, sobald Sie den Bereich des Magneten verlassen. Sie treten besonders dann auf, wenn Sie den Kopf heftig bewegen. Wir bitten Sie daher, während der gesamten Untersuchung möglichst entspannt und ruhig zu liegen.

Einige Personen können in der Magnetöffnung zu Klaustrophobie („Platzangst“) neigen. Sollten Sie während der Untersuchung Beklemmungen entwickeln, signalisieren Sie dies bitte dem MRT-Personal.

Die Leistung des eingestrahlten Hochfrequenz-Felds wird kontinuierlich überwacht und ist so niedrig, dass keine schädigende Erwärmung des Gewebes erfolgt.



Ein bestimmter Personenkreis darf mit der MRT nicht untersucht werden. Der beigefügte Fragebogen soll klären, ob in Ihrem Fall die Untersuchung durchgeführt werden kann.

**Raum für Notizen durch die Versuchsperson oder durch Mitarbeiter des MPI**



**Fragebogen zur Person und zu Kontraindikationen im Rahmen einer  
Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns bei 3 Tesla**

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen gewissenhaft.

**Name:** \_\_\_\_\_ **Vorname:** \_\_\_\_\_ **Gewicht:** \_\_\_\_\_ kg  
**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_ **Geburtsort:** \_\_\_\_\_  
**Geschlecht:**  weiblich /  männlich  
**Straße:** \_\_\_\_\_ **PLZ/Wohnort:** \_\_\_\_\_  
**Tel.-Nr.:** \_\_\_\_\_ **Handy-Nr.:** \_\_\_\_\_  
**E-Mail:** \_\_\_\_\_  
**Beruf:** \_\_\_\_\_ **Studium / Fachrichtung:** \_\_\_\_\_  
**Muttersprache:** \_\_\_\_\_ **Fremdsprache:** \_\_\_\_\_ **Musikinstrument:** \_\_\_\_\_  
**Sehhilfe:**  keine  
 Kontaktlinsen  
 Brille  
 Astigmatismus (Hornhautverkrümmung)

Bitte kreuzen Sie nachfolgend das Zutreffende an:

- |   |                          |                            |
|---|--------------------------|----------------------------|
| 1. Tragen oder trugen Sie einen Herzschrittmacher?                        | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 2. Tragen Sie eine Insulin- bzw. eine Medikamentenpumpe?                  | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 3. Tragen Sie einen Shunt (Hirnwasserdrainage)?                           | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 4. Tragen Sie Metallclips nach Operationen?                               | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 5. Haben Sie künstliche Herzklappen?                                      | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 6. Haben Sie Metallsplitter oder Metallobjekte im Körper oder im Auge?    | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 7. Arbeiten Sie in einem Metall verarbeitenden Gewerbe?                   | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 8. Tragen Sie Gelenkprothesen aus Metall?                                 | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 9. Tragen Sie Metallplatten, -schrauben, -nägel nach Knochenverletzungen? | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| 10. Tragen Sie Innenohrimplantate?  | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |



11. Tragen Sie anderes nicht-entfernbares Metall (z.B. auch Piercings, Zahnspan-  
gen, Retainer) am oder im Körper?  ja  nein
12. Wurden bei Ihnen Elektroden zur chronischen Hirnstimulation („Hirnschrittmacher“) implantiert oder tragen Sie elektronische Geräte am oder im Körper?  ja  nein
13. Tragen Sie ein Wärmepflaster oder ein Nikotinpflaster?  ja  nein
14. Tragen Sie Tätowierungen („Tattoos“) oder tragen Sie permanente Make-ups?  ja  nein
15. Wurden Sie innerhalb der letzten zwei Monate operiert? Wenn ja, woran?  ja  nein
- .....
16. Neigen Sie zu Klaustrophobie („Platzangst“)?  ja  nein
17. Sind Sie in der Lage, während der gesamten Untersuchungszeit in Rückenlage  
völlig ruhig zu liegen?  ja  nein
18. Sind Sie besonders geräuschempfindlich oder leiden sie unter Tinnitus?  ja  nein
19. Ist bei Ihnen ein Anfallsleiden (Epilepsie) bekannt?  ja  nein
20. Leiden Sie unter Herzrhythmusstörungen?  ja  nein
21. Leiden Sie unter anderen Herzerkrankungen? (z. B. Herzklappenerkrankungen,  
Erkrankungen der Herzkranzgefäße)  ja  nein
22. Leiden Sie unter Gefäßerkrankungen oder arteriellen Durchblutungsstörungen?  ja  nein
23. Leiden Sie unter Erkrankungen der Atemwege? (z. B. akute respiratorische In-  
fekte, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Tuberkulose)  ja  nein
24. Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?  ja  nein
25. Leiden Sie unter allergischen Reaktionen?  ja  nein
26. Leiden Sie unter Nierenfunktionsstörungen?  ja  nein
27. Hatten oder haben Sie neurologische Vorerkrankungen? (z. B. Hirnhautentzündung,  
Hirnblutungen, Hirninfarkte) Wenn ja, welche?  ja  nein
- .....
28. Hatten Sie Verletzungen im Kopfbereich? (z. B. Gehirnerschütterung)  ja  nein
29. Nehmen Sie Medikamente irgendwelcher Art ein? Wenn ja, welche?  ja  nein
- .....
30. Tragen Sie ein Intrauterinpeessar (IUP, „Spirale“)?  ja  nein
- Wenn ja, bestätigen Sie bitte die folgenden Erläuterungen:
- „Ich wurde über die Möglichkeit einer Verschiebung des IUPs mit nachfolgendem Verlust der kontrazeptiven/empfangnisverhütenden Wirkung durch die MRT-Untersuchung hingewiesen und bin in Anbetracht dessen mit der MRT-Untersuchung einverstanden. Ich bin bereit, nach der MRT-Untersuchung die Lage meines IUPs gynäkologisch kontrollieren zu lassen.“

.....  
Unterschrift Versuchsperson

Wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder zusätzliche Informationen benötigen, geben wir Ihnen gerne nähere Auskünfte im Gespräch. Bitte fragen Sie uns nach allem, was Ihnen wichtig erscheint.



**Einwilligungserklärung zur**

**Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns bei 3 Tesla**

Ich wurde durch Herrn / Frau \_\_\_\_\_  
vollständig über die o. g. Untersuchung aufgeklärt.

Ich hatte die Gelegenheit und ausreichend Zeit, Fragen zu stellen. Diese wurden zufrieden stellend und vollständig beantwortet, und ich akzeptiere die Antworten.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich habe die schriftliche Probandeninformation zur o. g. Untersuchung erhalten, und ich werde nach meiner Unterschrift eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme erhalten.

**Ich bin damit einverstanden, an einer Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns bei 3 Tesla teilzunehmen.**

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum - durch Versuchsperson einzutragen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Versuchsperson – Vor- und Nachname

\_\_\_\_\_  
Name Versuchsperson in Druckbuchstaben

Die Versuchsperson wurde von mir über Ziel, Dauer, Ablauf, Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen der o. g. Untersuchung aufgeklärt und hat ohne Zwang ihre Einwilligung erteilt.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Arzt/Ärztin oder MPI-Mitarbeiter/in – Vor- und Nachname

\_\_\_\_\_  
Name Arzt/Ärztin oder MPI-Mitarbeiter/in in Druckbuchstaben



**Datenschutzerklärung zur**  
**Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns bei 3 Tesla**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Untersuchung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Untersuchung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Untersuchung teilnehmen.

**Einwilligungserklärung zum Datenschutz**

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung erhobene Daten, insbesondere MRT-Daten sowie Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern beim *Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften (MPI), Stephanstr. 1a, 04103 Leipzig* aufgezeichnet und für wissenschaftliche Zwecke weiterverarbeitet werden.

Ich bin damit einverstanden, dass meine MRT-Daten in anonymisierter Form für Publikationszwecke in wissenschaftlichen Zeitschriften verwendet werden.

Des Weiteren stimme ich zu, dass meine anonymisierten Daten möglicherweise in einem zentralen MRT-Datencenter eingereicht werden. Ein Datencenter ist ein Internet-Server für anonymisierte MRT-Daten. Es ermöglicht Wissenschaftlern weltweit den Zugriff auf bereits veröffentlichte Bilddaten. Damit sind ergänzende Nachbearbeitungen und auch Wiederholungsanalysen möglich. Diese sollen die Transparenz der Ergebnisse sichern und den wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Neurowissenschaften beschleunigen. Bei bestimmten wissenschaftlichen Zeitschriften steht die Online-Verfügbarkeit von Daten schon jetzt eine Voraussetzung zur Veröffentlichung dar.

Diese Einverständniserklärung kann von mir jederzeit widerrufen werden.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum - durch Versuchsperson einzutragen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Versuchsperson – Vor- und Nachname

\_\_\_\_\_  
Name Versuchsperson in Druckbuchstaben



**Einverständniserklärung zu unerwartet erhobenen Befunden („Zufallsbefunden“) im Rahmen einer**

**Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns bei 3 Tesla**

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass im Rahmen wissenschaftlich begründeter Untersuchungen mit der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) selten auch unerwartete krankhafte Befunde (so genannte „Zufallsbefunde“) entdeckt werden. Ich erkläre mit meiner Unterschrift, über etwaige Zufallsbefunde unterrichtet werden zu wollen.

Im Fall eines Zufallsbefunds werde ich von einer Ärztin oder einem Arzt des *Max-Planck-Institutes für Kognitions- und Neurowissenschaften* mündlich ausführlich über den Zufallsbefund aufgeklärt. Zudem wird mir ein Vorschlag für die weitere neuroradiologisch-diagnostische Abklärung des Zufallsbefunds unterbreitet.

Ich nehme zur Kenntnis, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Studie durchgeführten MRT-Aufnahmen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken dienen und nicht den Kriterien einer umfassenden neuroradiologischen Diagnostik genügen. Wegen der geringen diagnostischen Spezifität der durchgeführten MRT-Untersuchungen können pathologische Befunde unentdeckt bleiben.

Diese Einverständniserklärung kann von mir jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum - durch Versuchsperson einzutragen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Versuchsperson – Vor- und Nachname

\_\_\_\_\_  
Name Versuchsperson in Druckbuchstaben



**Teilnahme an weiteren Studien**

Ich stimme zu dass meine persönlichen Kontaktdaten (Adresse, Telefonnummer, E-Mail-Adresse) verwendet werden dürfen, um mich zur Teilnahme an anderen wissenschaftlichen Studien im Institut einzuladen.  stimme zu  
 stimme nicht zu

Diese Einverständniserklärung kann von mir jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum - durch Versuchsperson einzutragen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Versuchsperson – Vor- und Nachname

\_\_\_\_\_  
Name Versuchsperson in Druckbuchstaben



## Anlage D – Probandeninformation

Direktor: Prof. Dr. med. J. Claßen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

### Probandeninformation

#### **Modulation von Sprachnetzwerken mit transkranieller Magnetstimulation im gesunden Gehirn und bei Patienten mit Hirnschädigung**

Studienleiterin: Dr. phil. Gesa Hartwigsen, Dipl.-Psych.

Arbeitsgruppenleiterin: Dr. med. Dorothee Saur

Prüfärzte: Dr. med. David Weise, Dr. med. Jost-Julian Rumpf

Liebe Probandin, lieber Proband,

wir laden Sie ein, an einer wissenschaftlichen Untersuchung an der Neurologischen Klinik der Universität Leipzig teilzunehmen.

In dieser Studie untersuchen wir die Organisation und Anpassungsfähigkeit von Sprachnetzwerken im menschlichen Gehirn bei Erwachsenen. Im Folgenden finden Sie Informationen über die **Ziele** und den **Ablauf** der Studie.

Die geplanten Untersuchungen sollen an **fünf verschiedenen Tagen** durchgeführt werden. **Der erste Termin dauert ca. 30 Minuten**, die weiteren Termine **dauern jeweils ungefähr 2 Stunden**. Wir zahlen Ihnen für Ihren Aufwand 8 Euro pro Stunde. Bitte nehmen Sie jeweils 24 Stunden vor den Untersuchungen keine Medikamente oder Substanzen ein, die die Funktion des Gehirns beeinflussen können (z.B. Schlaf- bzw. Aufputschmittel oder Alkohol).

#### **Beschreibung der Studie: Was ist das Ziel der Studie?**

Sprachfunktionen sind im Gehirn in weitgespannten Netzwerken vornehmlich in der linken Hirnhälfte organisiert. In dieser Studie untersuchen wir Netzwerke für phonologische Aspekte, die an der Organisation der Lautstruktur einer Sprache beteiligt sind, und semantische Prozesse, die sich auf die Bedeutung von Sprachaspekten beziehen. Ziel des Projektes ist es herauszufinden, wie verschiedene Areale innerhalb einer Hirnhälfte während phonologischer oder semantischer Aufgaben interagieren.

Hierzu nutzen wir in verschiedenen Telexperimenten die transkraniellen Magnetstimulation (TMS).

Direktor: Prof. Dr. med. J. Claßen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

### **Studienplan: Wie läuft die Untersuchung ab?**

Die Studie gliedert sich in fünf Untersuchungsschritte:

In der ersten Untersuchung stellen wir mit der **Magnetresonanztomografie (MRT)** eine anatomische Aufnahme Ihres Gehirns anfertigen. Diese Aufnahme wird benötigt, um in den weiteren Experimenten die TMS über den gewünschten Arealen verabreichen zu können.

In den anderen vier Untersuchungen setzen wir die **repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)** ein. Hierbei werden an vier Terminen je zwei Hirnareale stimuliert, wobei die Kombination von Hirnarealen wechselt. Wir legen dazu zunächst eine Stimulationsspule über einem Areal im hinteren Teil des Gehirns auf. Dabei benutzen wir ein „offline“ rTMS Protokoll (die TMS wird vor einer Aufgabendurchführung verabreicht) in Form von Theta-Burst-Stimulation. Mit der offline rTMS kann man die Erregbarkeit der stimulierten Gehirnrinde über längere Zeit beeinflussen. Wir möchten die Erregbarkeit für mindestens 30 Minuten herabsetzen. Anschließend werden Sie mit einem „online“ rTMS Protokoll über einem vorderen Hirnareal während der Durchführung verschiedener Aufgaben stimuliert. Wir erwarten, dass die kombinierte offline und online Stimulation verschiedener Orte sich unterschiedlich auf die Bearbeitung der Aufgaben auswirkt.

### **Welche Messungen sind geplant?**

**Die Messungen, die wir bei Ihnen machen möchten, sind mit einem Kreuz gekennzeichnet.** Alle Verfahren sind schmerzlos, greifen nicht in den Körper ein (sind nicht invasiv) und wurden bereits in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt.

#### **Magnetresonanztomografie des Gehirns (MRT)**

Die Magnetresonanztomografie ist ein bildgebendes Schnittbildverfahren. Wir werden eine anatomische Aufnahme Ihres Gehirns anfertigen, die die Strukturen im Gehirn mit hoher Auflösung darstellt. Zur Untersuchung werden Sie auf einer Liege in das MRT-Gerät geschoben. Sie liegen während der Untersuchung ruhig im Scanner, ohne dass Sie eine Aufgabe durchführen. Da das Gerät während der Messung laute Geräusche erzeugt, werden Sie Kopfhörer tragen.

#### **offline repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) der Hirnrinde**

Mit der transkraniellen Magnetstimulation kann man die Sprachverarbeitung in wichtigen Teilen des Sprachverarbeitungssystems beeinflussen. Dabei wollen wir überprüfen, ob sich eine kurzzeitige Unterbrechung der Funktion auf das Sprachverständnis auswirkt. Die offline rTMS kann man in Form der sogenannten kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation (cTBS) durchführen. Bei der cTBS werden kurze Pulsserien (so genannte „Bursts“) über 40 Sekunden verabreicht. Hierdurch werden wir die Aktivität in einem Hirnareal kurzzeitig (für 30-60

Direktor: Prof. Dr. med. J. Claßen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Minuten) herabsetzen. Hierbei erwarten wir, dass dies zu einer Herabsetzung der Aktivität im stimulierten Areal führt.

Sie werden während der Untersuchung in einem bequemen Stuhl sitzen. Wir legen dann eine Stimulationsspule auf Ihre Kopfhaut, die kurze Magnetfelder erzeugt. Wir lagern die Mitte der Spule dabei so, dass sie über dem entsprechenden Gebiet des Sprachverarbeitungsentrums der Gehirnrinde liegt. Die Magnetpulse führen zu einer schmerzlosen Stimulation eines kleinen Bereichs der Gehirnrinde unter dem Zentrum der Stimulationsspule. Die Stimulation erfolgt durch den intakten Schädel hindurch (=transkraniell). Da die Stimulation ein klickendes Geräusch am Kopf verursacht, werden Sie während der Untersuchung Gehörschutz tragen.

online **repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) der Hirnrinde**

Die online rTMS wird während der Aufgabendurchführung verabreicht.

Die Aufgaben bestehen darin, dass Sie in verschiedenen Blöcken entscheiden, ob ein über Kopfhörer dargebotenes Wort (z.B. „Blumenkohl“) zwei oder drei Silben hat bzw. ein natürliches oder vom Menschen gefertigtes Objekt repräsentiert.

Während der Aufgabendurchführung verabreichen wir kurze Serien der rTMS über einem Areal. Hierbei erwarten wir, dass sich die Stimulation in Kombination mit der offline TMS unterschiedlich auswirkt, je nachdem, welches Areal stimuliert wird.

**Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Dr. phil. G. Hartwigsen (Tel. 0341/9724227) oder an Dr. med. D. Saur (Tel. 0341/9724197).**

**Positive Auswirkungen**

Unsere Studie ist eine rein wissenschaftliche Untersuchung, die für Sie **keinen unmittelbaren Nutzen** hat. Wir führen diese Studie durch, um die Anpassungsfähigkeit der menschlichen Hirnrinde (Plastizität) besser zu verstehen. Solche plastischen Veränderungen sind für die sprachliche Erholung von Patienten, die durch einen Schlaganfall eine Sprachstörung (Aphasie) erlitten haben, von großer Bedeutung. Die Kenntnis solcher Mechanismen soll in Zukunft helfen, die Rehabilitation von Patienten mit Aphasie zu verbessern.

Sie können jederzeit aus der Studie ausscheiden, ohne dass Sie dadurch Nachteile haben. Die Aufwandsentschädigung von 8 Euro pro Stunde wird Ihnen dann anteilig ausbezahlt. Die Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werden anonymisiert ausgewertet. Beispiele werden anonym veröffentlicht.

Direktor: Prof. Dr. med. J. Claßen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

## Risiken

### a) Magnetresonanztomografie

Für gesunde Personen ist die Magnetresonanztomografie ein völlig ungefährliches Verfahren ohne Langzeit-Nebenwirkungen.

**Für bestimmte Risikogruppen, z.B. Personen mit Implantaten, hat sie aber z.T. erhebliche Risiken: zum Beispiel können im Magnetfeld Knochenschrauben verdreht werden, Gefäßclips gelöst werden, oder Herzschrittmacher gestört werden. Damit wir eine potenzielle Gefährdung ausschließen können, erhalten Sie einen Fragebogen. Bitte füllen Sie den Fragebogen sorgfältig und gewissenhaft aus.**

**Bevor Sie den MRT-Raum betreten, müssen Sie unbedingt alle Gegenstände ablegen, die Metall enthalten (z.B. Kreditkarten / Scheckkarten, Schmuck, Uhren, Geld).**

Einige Personen empfinden wegen der Enge im Magnetresonanztomografen Platzangst. Sollten Sie Platzangst bekommen, melden Sie sich bitte sofort, wir brechen die Untersuchung dann ab. Sie können jederzeit Kontakt zum Untersucher aufnehmen; über einen Rufball und eine Gegensprechanlage. Da es im Gerät sehr laut ist, tragen Sie während der Untersuchung Kopfhörer.

Personen mit einem **Alkohol- oder Suchtproblem** dürfen an dieser Studie nicht teilnehmen. Frauen, bei denen eine **Schwangerschaft** vorliegen könnte, dürfen ebenfalls nicht teilnehmen. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft möglich ist, werden wir mit einem Schwangerschaftstest das Vorliegen einer Schwangerschaft ausschließen.

### b) Transkranielle Magnetstimulation

Das Verfahren der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird seit 1985 in vielen Kliniken weltweit eingesetzt. Was die Auswirkung der Magnetimpulse auf das Gehirn betrifft, sind keine Langzeitschäden bekannt. Sehr selten kann durch eine Steigerung der Erregbarkeit ein **epileptischer Anfall** ausgelöst werden. Dies betrifft vor allem Personen mit bekanntem cerebralen Anfallsleiden.

Das **Anfallsrisiko** ist bei gleichzeitiger Stimulation von mehreren Kortexarealen etwas höher als bei Stimulation eines einzelnen Areals. Um das Risiko zu minimieren, werden wir die für die repetitive transkranielle Magnetstimulation publizierten Sicherheitsrichtlinien sorgfältig einhalten. Zudem verwenden wir nur niedrige Stimulusintensitäten. Diese Sicherheitsrichtlinien gelten nur für erwachsene Personen ab 18 Jahren. Daher werden wir in dieser Studie nur Personen ab einem Alter von 18 Jahren einschließen.

Durch die Anwendung dieser Vorsichtsmaßnahmen ist das Anfallsrisiko der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation wie bei der konventionellen Magnetstimulation sehr

Direktor: Prof. Dr. med. J. Claßen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

niedrig. Sollte dennoch ein Anfall während der Untersuchungen eintreten, ist die ärztliche Behandlung gewährleistet.

Bei **Personen mit Herzschrittmacher oder anderen implantierten elektrischen Geräten** kann eine Entladung des Magnetstimulators in unmittelbarer Nähe des Impulsgebers eine Funktionsstörung in den Geräten auslösen. Eine Funktionsstörung des Herzschrittmachers kann lebensbedrohliche Folgen haben. Innenohrimplantate können bleibend beschädigt werden. **Daher dürfen Personen, die einen Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate tragen, nicht mit der Magnetstimulation untersucht werden. Gleiches gilt nach Kopfoperationen und bei Vorhandensein von Metallpartikeln im Körper. Auch Schwangere werden wir nicht einschließen.**

**Datenschutz:**

Um eine Gefährdung für Sie bei der Untersuchung auszuschließen, zur wissenschaftlichen Auswertung und um eventuell weitere Termine mit Ihnen zu vereinbaren, speichern wir Ihren Namen, Ihr Geburtsdatum, Ihr Geschlecht, Ihre Telefonnummer und Adresse sowie die im Rahmen der Fragebogen und der Aufklärungsgespräche erhobenen medizinischen Daten. Die Erhebung der Messdaten erfolgt anonymisiert, d.h. in namentlich nicht kenntlicher Form. Zur Auswertung der Messdaten kann es jedoch erforderlich sein, Alter, Geschlecht und für die Auswertung relevante medizinische Daten (z.B. Vorerkrankungen) wieder mit den Messdaten zusammenzuführen. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unserer Forschungsprojekte.

**Versicherung:**

Das Vorhaben ist nicht versicherungspflichtig gemäß § 40 Abs.1 Satz 3 Nr. 8 AMG. Somit besteht kein gesonderter Versicherungsschutz für den Eintritt von Schäden, die verschuldensunabhängig entstehen. Schadenersatzansprüche aus der Betriebshaftpflichtversicherung bestehen insoweit nur für Schäden, die auf ein Verschulden zurück zu führen sind.

Direktor: Prof. Dr. med. J. Claßen

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

**Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen und kreuzen die jeweils zutreffende Antwort an:**

1.	Sind Sie Träger eines elektromagnetisch beeinflussbaren Implantats oder Körperhilfsmittels, z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, implantiertes Hörgerät, Medikamentenpumpe (z.B. für Insulin), Neurostimulator, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang)? Wenn ja: welche? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2.	Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja: warum? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3.	Befinden sich in Ihrem Körper Metallteile oder Implantate, die z.B. bei einer Operation oder Verletzung mit einem metallischen Fremdkörper in Ihren Körper gelangt sind, z.B. Prothesen, künstliche Gelenke oder Herzklappen, Gefäßverschlüsse /-erweiterungen, Spirale, chirurgische Clips, Knochenschrauben oder -platten, Granatsplitter, Projektile, Shunts, Katheter, Elektroden, Spulen oder Bestrahlungsquellen? Wenn ja: welche? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
4.	Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte, z.B. Piercing, Akupunkturnadeln, Prothesen, Elektroden, Langzeit-EKG, Katheter, Bestrahlungsquellen? Wenn ja: ab- oder herausnehmbar? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
5.	Haben Sie privat / beruflich mit der Verarbeitung von Metallen zu tun?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
6.	Haben / hatten Sie schon einmal einen Fremdkörper im Auge / eine Augenverletzung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7.	Tragen Sie (außer Amalgam-Füllungen) Zahnersatz, Brücken oder Zahnklammern/-spangen? Wenn ja: herausnehmbar? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
8.	Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind? <i>Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft möglich ist, werden wir mit einem Schwangerschaftstest das Vorliegen einer Schwangerschaft ausschließen.</i>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
9.	Leiden Sie unter einer schweren Krankheit der Atemwege, des Herz-Kreislaufsystems oder des Bewegungssystems, z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen? Wenn ja: welche? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
10.	Leiden Sie unter Diabetes oder einem Anfallsleiden, z.B. Epilepsie?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
11.	Neigen Sie zu Klaustrophobie (Angst in engen Räumen), Schwindel- oder Panikanfällen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
12.	Wird bei Ihnen z.Zt. eine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
13.	Leiden Sie an Schluckbeschwerden?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
14.	Leiden Sie unter Allergien? Wenn ja: welche? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
15.	Sind Sie in bestimmten Situationen auf lebenswichtige Medikamente angewiesen?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
16.	Nehmen Sie z.Zt. regelmäßig Medikamente, z.B. Aspirin, Insulin, Anabolika? Wenn ja: welche? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
17.	Haben Sie in den letzten 24h Medikamente zu sich genommen? Wenn ja: wann und welche/wieviele? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
18.	Sind Sie tätowiert oder haben Sie ein permanentes Makeup?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
19.	Tragen Sie ein Nikotinpflaster?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
20.	Wurde bei Ihnen in den letzten 24h eine MR-Tomografie durchgeführt? Wenn ja: welches Körperteil und ungefähre Dauer? .....	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

## Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

