

Funktionelle Magnetresonanztomographie und transkranielle Magnetstimulation: wie die Kombination zweier Methoden neue Rückschlüsse über die Funktionsweise des Gehirns erlaubt

Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: How the combination of two methods allows new conclusions about the functioning of the brain

Thielscher, Axel; Uludag, Kamil; Ugurbil, Kamil

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen

Korrespondierender Autor

E-Mail: axel.thielscher@tuebingen.mpg.de

Zusammenfassung

Die Entwicklung der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) hat in den letzten beiden Jahrzehnten maßgeblich zum Fortschritt der kognitiven Neurowissenschaften am Menschen beigetragen. Da fMRT allerdings das neuronale Geschehen nur indirekt erfasst, können kausale Aussagen über Gehirnvorgänge nur beschränkt getroffen werden. Im Folgenden wird anhand der Kombination der fMRT mit der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) exemplarisch gezeigt, wie diese Beschränkung überwunden werden kann. Multimodale Bildgebungsmethoden eröffnen damit neue Möglichkeiten zur Erforschung des menschlichen Gehirns.

Summary

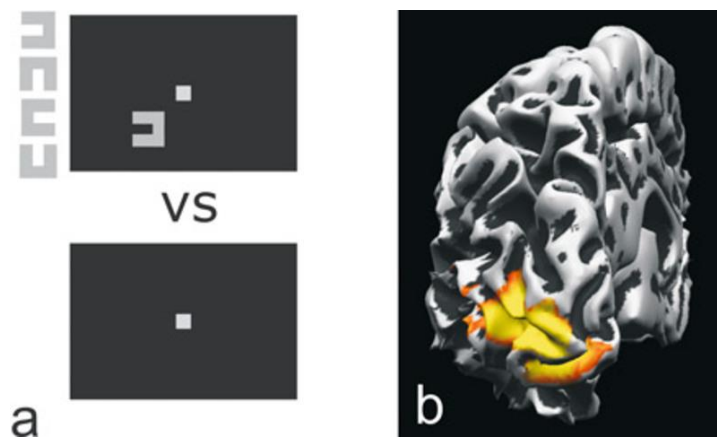
In the last two decades, the development of functional magnetic resonance imaging (fMRI) substantially contributed to the progress of human cognitive neuroscience. Because fMRI assesses neuronal activity indirectly, only limited causal statements about brain processes can be made. In the following, it is shown exemplarily by combining fMRI and transcranial magnetic stimulation (TMS) how this limitation can be overcome. Thus, multimodal brain imaging methods offer new opportunities for the exploration of the human brain.

Transkranielle Magnetstimulation contra Aktivierungsmuster

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist momentan eine der erfolgreichsten und am weitesten genutzten Methoden der kognitiven Neurowissenschaft. Die Experimente werden ohne gesundheitliche Belastung der untersuchten Personen durchgeführt, womit erstmals die Erforschung der menschlichen Gehirnvorgänge nicht-invasiv mit guter räumlicher Auflösung möglich ist. Allerdings bildet fMRT die Aktivität der Nervenzellen nicht direkt ab, sondern Grundlage für die Messungen ist die Sauerstoffbilanz im Nervengewebe: Werden Neuronen in einem Gehirnbereich bei einer bestimmten Aufgabe (z.B. beim Erkennen eines Objektes)

stärker aktiv als in Ruhe, nimmt die Durchblutung und der Sauerstoffverbrauch in dieser Gehirnregion zu und ändert die Blutoxygenierung. Da Sauerstoff die magnetischen Eigenschaften des Blutes ändert, ist so die Aktivität der Neuronen mit fMRT indirekt messbar.

Bei einem typischen fMRT-Experiment werden Zeitblöcke, in denen eine Versuchsperson eine bestimmte Aufgabe bearbeitet, abgewechselt mit Blöcken, in denen von ihr eine Kontrollaufgabe zu bearbeiten ist. Mittels statistischer Methoden werden dann diejenigen Gehirnbereiche ermittelt (und farbig dargestellt), deren Aktivität sich im Rhythmus der Zeitblöcke ändert. Ermittelt man mit dieser Methode die Gehirnareale, welche z.B. beim Betrachten des Stimulus in **Abbildung 1** (a) aktiviert werden, so erhält man einen recht großen Bereich (wie in Abb. 1b dargestellt), der einem verzweigten Netzwerk verschiedener Areale entspricht. Nur aus dem Aktivierungsmuster kann man allerdings schwer bestimmen, ob all die aktivierten Areale notwendig sind, um den Stimulus wahrzunehmen und zu verarbeiten, oder ob zumindest ein Teil von ihnen mitaktiviert wurde, ohne aber maßgeblich an der Verarbeitung des Stimulus beteiligt zu sein.



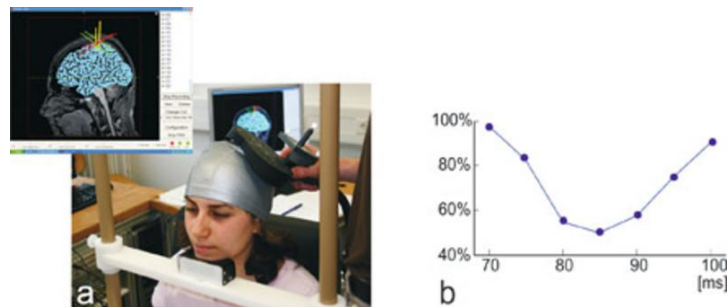
Ermittlung aktiver Hirnbereiche mittels fMRT. In diesen Experimenten besteht der Stimulus aus einem U (die Öffnung des U kann dabei in alle 4 Richtungen zeigen) (a). Dem Probanden werden im zeitlichen Wechsel die Stimuli mit und ohne U gezeigt. Anschließend wird ermittelt, welche Gehirnregionen eine höhere Aktivität aufweisen, wenn das U zu sehen ist (b).

© Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik/Thielscher

Mit der Methode der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) hingegen kann man bestimmte Gehirnbereiche kurzzeitig (und reversibel!) ausschalten, um dann zu testen, ob der Stimulus von der Versuchsperson nach wie vor erkannt werden kann. Diese Methode induziert eine so genannte virtuelle Läsion, ahmt somit krankheitsbedingte Ausfälle von Gehirnregionen nach und ist daher insbesondere von klinischem Interesse. Die TMS wurde Mitte der 80er-Jahre entwickelt. Bei ihr wird ein kurzer und sehr starker Strompuls (üblicherweise eine Sinusschwingung mit einer Dauer von 0.3 Millisekunden) durch eine am Kopf des Patienten oder der Versuchsperson anliegende Magnetspule geschickt (siehe **Abb. 2** a). Das dabei erzeugte Magnetfeld führt dazu, dass im Kopf der Person Ströme induziert werden, welche zu einer Aktivierung bzw. Deaktivierung der Nervenzellen im Bereich unterhalb der Spulenmitte führen. Stimuliert man beispielsweise den motorischen Kortex, so beobachtet man typischerweise ein Zucken der Finger. In der Neurologie wird TMS deshalb eingesetzt, um festzustellen, ob die zentralmotorischen Nervenbahnen vom Gehirn ins Rückenmark intakt sind.

Eindrucksvoll lässt sich die Methode der virtuellen Läsion bei Stimulation des okzipitalen Gehirnbereiches zeigen, welcher für die Verarbeitung von visuellen Informationen zuständig ist. Präsentiert man den visuellen Stimulus wie in Abbildung 1a und stimuliert nachfolgend etwa 75-95 ms später mit der TMS über dem okzipitalen Kortex, so können die Versuchspersonen die Richtung der Öffnung meist nicht mehr korrekt berichten (Abb. 2

b) [1, 2].



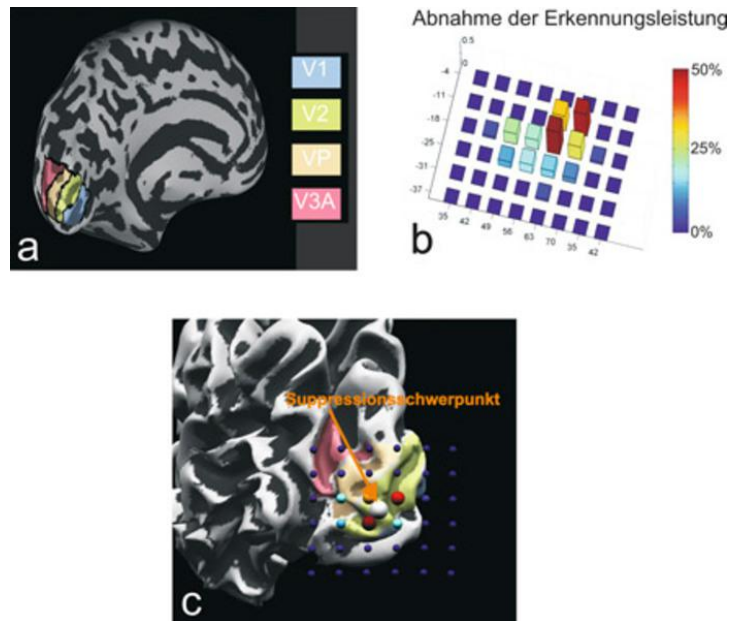
(a) TMS-Spule am Kopf einer Probandin. Der graue Rahmen über der Spule mit den weißen Kügelchen kann von einer 3D-Kamera verfolgt werden. Damit ist es möglich, die genaue Position der Spule in Relation zum Gehirn der Probandin zu bestimmen. (b) Erkennungsleistung eines Probanden bei TMS-Stimulation über dem okzipitalen Gehirnbereich. Der Proband kann nur noch in 50 % der Fälle die Richtung des U korrekt erkennen, wenn der TMS-Puls 85 ms nach der visuellen Stimulation appliziert wird.

© Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik/Thielscher

Vergleich von TMS-Suppressionsschwerpunkt und fMRT-Aktivierung

Wie ist die Aktivierung, die mit fMRT gemessen wurde, mit der durch die TMS bewirkte Suppression der Erkennungsleistung vergleichbar? Um diese Frage zu beantworten, legt man ein gleichmäßiges Gitter von Spulenpositionen um den ungefähren Ort, an dem die TMS einen Effekt erzielt, und misst nachfolgend die Stärke der visuellen Suppression an jedem dieser Orte. Aus den einzelnen Suppressionsstärken und den Koordinaten der Positionen kann dann ein „Suppressionsschwerpunkt“ berechnet werden (Abb. 3, b und c). Projiziert man diesen Schwerpunkt auf die Gehirnoberfläche, so erhält man den Punkt, an welcher die TMS die stärkste Suppression hervorruft.

Die von den Augen erhaltene Information wird im Gehirn durch eine Vielzahl von Arealen analysiert, welche großenteils in hierarchischer Beziehung zueinander angeordnet sind. Das Licht wird von der Retina in ein neuronales Signal umgewandelt, dieses gelangt vom Thalamus zum primären visuellen Areal (genannt V1) und von dort weiter zum sekundären (V2) und zu höheren Arealen. Kombiniert man das Ergebnis des TMS Experimentes mit der Bestimmung der visuellen Gehirnareale mittels fMRT [3, 4], so erhält man dasjenige sekundäre visuelle Areal V2, welches mit dem Suppressionsschwerpunkt am besten übereinstimmt (Abb. 3c: dargestellt sind die Ergebnisse von einer repräsentativen Versuchsperson). In den anderen visuellen Arealen hingegen ist die visuelle Suppression mittels TMS nur gering oder gar nicht wirksam.



(a) Die Lage der visuellen Areale V1, V2, VP und V3A in der linken Gehirnhälfte einer Versuchsperson. Zur besseren Sichtbarkeit wurde die Gehirnhälfte „aufgeblasen“. (b) Abnahme der Erkennungsleistung in Abhängigkeit von der Position der TMS-Spule, dargestellt als 2D-Balkendiagramm. (c) Das Ergebnis der visuellen Suppressionsmessung mittels TMS, überlagert über den visuellen Arealen. Der Suppressionsschwerpunkt (weißer Punkt) liegt über dem Areal V2.

© Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik/Thielscher

Dieser Befund kann zu unserem Verständnis der visuellen Wahrnehmung beitragen: Da die visuelle Information zum großen Teil zunächst durch V1 „hindurch muss“, bevor sie von anderen Gehirnbereichen verarbeitet werden kann, verwundert es auf den ersten Blick, dass die beste Suppression nicht dann auftritt, wenn Areal V1 selbst durch die TMS gestört wird. Eine nahe liegende Erklärung dafür ist, dass der Hauptteil von V1 tiefer im Gehirn liegt und der dort induzierte Strom deshalb deutlich kleiner und die TMS weniger wirksam ist als in den anderen Arealen V2, VP oder V3A. Eine andere Erklärung für unseren Befund ist, dass V2 eine stärkere Rolle in der bewussten visuellen Wahrnehmung spielt und Prozesse in V1 aufgrund fehlender Konnektivität zum präfrontalen Kortex nicht „bewusstseinsfähig“ sind [5]. Zusätzlich scheint es so zu sein, dass eine zentrale Rolle von V1 in der Zusammenführung und dem Abgleich der Informationen besteht, welche von verschiedenen höheren Arealen zurück an V1 gesendet werden. Es wird angenommen, dass ohne diese Funktion von V1 keine bewusste visuelle Wahrnehmung möglich ist. Studien in Affen zeigen, dass diese Rückkoppelung (*feedback*) nach etwa 85 ms in V1 eintrifft. Dies stimmt gut mit den oben gezeigten Ergebnissen der visuellen Suppression überein, welche ebenfalls in einem Zeitfenster von 75-95 ms stattfindet. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse, dass die in V1 eintreffende *feedback*-Information spezifisch vom Areal V2 stammt. Eine Stimulation der Nachbarareale VP oder V3A hat dagegen keinen Einfluss auf die Wahrnehmung. Die Studie ist somit ein Beispiel dafür, wie durch Kombination von fMRT- und TMS-Theorien zur menschlichen visuellen Wahrnehmung überprüft und erweitert werden können.

Ausblick: Die simultane Kombination von fMRT und TMS

In dieser Studie wurden TMS und fMRT nicht simultan durchgeführt. Die simultane Kombination beider Methoden ist aber in der Tat seit wenigen Jahren technisch möglich und wird momentan auch in unserer Gruppe aufgebaut. Mithilfe der simultanen Anwendung kann man den Einfluss der Suppression der Aktivität

auf V2 auf die mit ihr verbundenen Nervenzellaktivitäten im visuellen Kortex, aber auch im Rest des Gehirns untersuchen. Die oben genannte These, dass fehlende *feedback*-Information von Areal V2 nach V1 den Suppressionseffekt verursacht, ließe sich damit direkt überprüfen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die TMS verwendet werden kann, um die Gehirnareale einzugrenzen, welche zur Lösung einer Aufgabe besonders wichtig sind. Auch lassen sich dabei Informationen über den zeitlichen Verlauf der Informationsverarbeitung in diesen Arealen gewinnen. Wesentlicher Nachteil der TMS ist es, dass man damit nicht im „Blindflug“ das gesamte Gehirn untersuchen kann. Stattdessen ist es nur möglich, hypothesengestützt einige wenige Gehirnareale zu testen, welche man zuvor mit anderen Methoden, wie etwa der fMRT, näher eingegrenzt hat. Da die TMS eine reversible virtuelle Läsion produziert, können damit auch klinisch relevante Ausfälle von Gehirnregionen nachgeahmt und untersucht werden.

Originalveröffentlichungen



[Nach](#) [Erweiterungen](#) [suchen](#)[Bilder](#)[Erweiterung](#)[Channel](#)[ticker](#)[Datei](#)[liste](#)[HTML-](#)[Erweiterung](#)[Job](#)[ticker](#)[Kalender](#)[erweiterung](#)[Linker](#)[erweiterung](#)[MPG.PuRe-Referenz](#)[Mitarbeiter](#) (Employee Editor)[Personen](#)[erweiterung](#)[Publikation](#)[erweiterung](#)[Teaser](#) mit [Bild](#)[Text](#)[blocker](#)[erweiterung](#)[Veranstaltung](#)[sticker](#)[erweiterung](#)[Video](#)[erweiterung](#)[Video](#)[listen](#)[erweiterung](#)[YouTube-](#)[Erweiterung](#)

[1] **Amassian, V. E.; Cracco, R. Q.; Maccabee, P. J.; Cracco, J. B.; Rudell, A.; Eberle, L.:**

Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **74**, 458-462 (1989)

[2] **Kammer, T.; Puls, K.; Strasburger, H.; Hill, N. J.; Wichmann, F. A.:**

Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression.

Experimental Brain Research **160**, 118-128 (2005)

[3] **Sereno, M. I.; Dale, A. M.; Reppas, J. B.; Kwong, K. K.; Belliveau, J. W.; Brady, T. J.; Rosen, B. R; Tootell, R. B.:**

Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging.

Science **268**, 889-893 (1995)

[4] **Tootell, R. B.; Reppas, J. B.; Kwong, K. K.; Malach, R.; Born, R. T.; Brady, T. J.; Rosen, B. R; Belliveau, J. W.:**

Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging.

Journal of Neuroscience **15**, 3215-3230 (1995)

[5] **Crick, F.; Koch, C.:**

Constraints on cortical and thalamic projections: The no-strong-loops hypothesis.

Nature **391**, 245-250 (1998)