Aus dem Deutschen Institut für Neurodegenerative Erkrankungen
der Medizinische Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation des Präcuneus auf die Speicherung und Aktualisierung räumlicher Information in realer Umgebung

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Sonja Charlotte Hölzer
geboren am 29.06.1996 in Köln
Magdeburg 2024

Bibliographische Beschreibung:

Hölzer, Sonja:

Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation des Präcuneus auf die Speicherung und Aktualisierung räumlicher Information in realer Umgebung. - 2024. - 64 Bl., 11 Abb., 2 Tab., 5 Anl.

Kurzreferat

Bei Bewegung durch eine Umgebung muss der Mensch seine Position im Bezug zu anderen Objekten aktualisieren, selbst wenn einige Objekte vorübergehend oder dauerhaft aus dem Blickfeld verschwinden. Diese Fähigkeit wird als egozentrisches *spatial updating* – räumliches Aktualisieren – bezeichnet und spielt im Alltag eine wichtige Rolle. Dennoch ist das Wissen über die Repräsentation im Gehirn gering. Diese Studie hat das Ziel einen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle des Präcuneus beim *spatial updating* zu leisten. Frühere Studien mit virtuellen Bewegungen in virtuellen Umgebungen oder Patienten mit Hirnläsionen deuten darauf hin, dass der Präcuneus eine wichtige Rolle spielen könnte. Es ist jedoch unklar, ob diese Annahme auch zutrifft, wenn sich gesunde Menschen in realen Umgebungen bewegen, in denen neben den in vielen VR-Studien typischerweise verwendeten visuellen Inputs auch ganzkörperbasierte Inputs zur Verfügung stehen. Dafür untersuchte diese Studie die Rolle des Präcuneus beim egozentrischen *spatial updating* in einer realen Umgebung bei 20 gesunden Probanden, die in einem Cross-Over-Design zwei Bedingungen unterzogen wurden: (1) Stimulation durch Anwendung kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation zur Hemmung des Präcuneus und (2) Scheinstimulation. In beiden Bedingungen mussten die Probanden mit verbundenen Augen zu Objekten zurückgehen, die sie sich zuvor beim Gehen mit offenen Augen gemerkt hatten. Vereinfachte Versuche wurden als Kontrollbedingung verwendet, um sicherzustellen, dass die Probanden nicht durch Faktoren wie das Gehen mit verbundenen Augen, vestibuläre Defizite oder Arbeitsgedächtnisdefizite beeinträchtigt wurden. Es wurde eine signifikante Interaktion festgestellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten auf eine wichtige Rolle des Präcuneus beim egozentrischen *spatial updating* in der realen Umgebung hin.

Schlüsselwörter: Präcuneus – TMS – cTBS – Spatial updating

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS VII
TABELLENVERZEICHNIS IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS XI
1. EINFÜHRUNG 1
1.1. Raumkognition 2
1.1.1. Räumliche Navigation und Orientierung 2
1.1.2. Räumliche Referenzsysteme 3
1.1.3. Einfluss der Umgebungsgröße 5
1.1.4. Informationsquellen für die Navigation 6
1.1.5. Raumgedächtnis 7
1.2. Spatial Updating 9
1.3. Präcuneus 11
1.4. Transkranielle Magnetstimulation 14
1.4.1. Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation 15
1.4.2. TMS Arten/Protokolle 16
1.4.3. Sicherheit, Kontraindikationen und Adverse Effekte 17
1.5. Fragestellung und Hypothesen 19
2. MATERIAL UND METHODEN 21
2.1. Probanden 21
2.1.1. Probandengruppe 21
2.1.2. Fragebogen 21
2.1.3. Ausschlusskriterien 21
2.1.4. Abbruchkriterien 22
2.2. Studiendesign 22
2.3. Orientierungsexperiment (*spatial updating* Paradigma) 22
2.4. Ablauf der Messung 26
2.5. Transkranielle Magnetstimulation 26
2.5.1. Stimulationsintensität 27
2.5.2. Zielkoordinaten 27

2.5.3. Spulenplatzierung (Registrierung mit „Localite“) ... 27
2.5.4. Stimulationssystem und Spule ... 29
2.5.5. Protokoll ... 29
2.5.6. Durchführung der Scheinstimulation ... 29
2.6. Ergebnisgrößen und Datenanalyse ... 30
3. ERGEBNISSE ... **33**
3.1. Allgemeines ... 33
3.2. Deskriptive Statistik ... 33
4. DISKUSSION ... **39**
4.1. Allgemein ... 39
4.2. Methodik der Studie ... 44
4.2.1. Studiendesign und Probanden ... 44
4.2.2. Transkranielle Magnetstimulation ... 45
4.2.3. Verhaltensexperiment ... 47
5. ZUSAMMENFASSUNG ... **51**
LITERATURVERZEICHNIS ... **53**
DANKSAGUNG ... **65**
EHRENERKLÄRUNG ... **67**
DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES ... **69**
ANLAGE A – EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ... **A-1**
ANLAGE B – PROBANDENINFORMATION ... **B-1**
ANLAGE C – PROBANDENAUSKUNFT VOR ANWENDUNG DER TMS ... **C-1**
ANLAGE D – PROBANDENFRAGEBOGEN ... **D-1**
ANLAGE E – STIMULATIONSKOORDINATEN ... **E-1**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der sensorischen Systeme, die räumliche Informationen über die eigene Umgebung liefern können (nach Waller und Greenauer 2007) 6
Abbildung 2: Ausbreitung und Begrenzung des Präcuneus nach (Weniger et al., 2009) 11
Abbildung 3: Verbindungen des Präcuneus aus Cavanna and Trimble 2006: Zusammenfassung der kortikalen (links) und subkortikalen (rechts) Verbindungen des Präcuneus. Bidirektionale Pfeile zeigen wechselseitige Projektionen. Unidirektionale Pfeile zeigen afferente/efferente Projektionen .. 12
Abbildung 4: Versuchsaufbau 23
Abbildung 5: Ablauf der Messung im Cross-over Design 26
Abbildung 6: Ablauf eines Messtages 26
Abbildung 7: Versuchsequipment – a) Infrarotsensor; b) Probandenkopf mit Schmetterlingsspule und optischen Tracking-Markern; c) Beispielbild „Localite"-Software; d) Zeigegerät mit optischen Markern (Quelle: www.localite.de) 28
Abbildung 8: Interaktionseffekt von Stimulation und Bewegung bezogen auf den Distanzfehler in Zentimetern 35
Abbildung 9: Interaktionseffekt von Stimulation und Bewegung bezogen auf den Winkelfehler in Grad 35
Abbildung 10: Entfernungsfehler für jeden Probanden bei beiden Stufen der Stimulationsbedingung (Schein und Verum) bei dynamischen Versuchen 36
Abbildung 11: ROC-Kurve (rot) für Schein- vs. Verum- cTBS Stimulation Bedingungen (für den Parameter Distanz) 37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken und Effektgrößen für die Haupteffekte der Stimulationsbedingung (Schein vs. Verum-cTBS) und der Bewegungsbedingung (statisch vs. dynamisch) (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)..... 33
Tabelle 2: Deskriptive Statistiken und Effektgrößen für den Interaktionseffekt zwischen Stimulation und Bewegungszustand auf Distanz- und Winkelfehler (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)..... 34

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BA	Brodmann Areal
BOLD	Blood-Oxygenation-Level Dependent
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	funktionale Magnetresonanztomografie
HLM	hierarchische lineare Modelle
M	Mittelwert
MCI	leichte kognitive Gedächtnisstörung (mild cognitive impairment)
MEP	motorisch evoziertes Potential
MNI	Montreal Neurological Institute and Hospital
MT	motorische Schwelle (motor threshold)
rMT	motorische Ruheschwelle (resting motor threshold)
OLS	Kriterium der kleinsten Quadrate (ordinary least squares)
PPC	posteriorer parietaler Kortex
ROC	receiver operating characteristics
SCI	subjektive kognitive Beeinträchtigung (subjective cognitive impairment)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
TBS	Theta-Burst-Stimulation
cTBS	kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation
iTBS	intermittierende Theta-Burst-Stimulation
TMS	Magnetstimulation
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
VR	virtuelle Realität

18F-FDG PET	18F-Fluordesoxyglucose Positronenemmissionstomographie

1. Einführung

Zunächst scheint es keine Herausforderung zu sein, den Überblick darüber zu behalten, wo wir uns in Bezug auf unsere Umgebung befinden, wenn wir uns durch eine Umgebung bewegen. Unser Gehirn muss jedoch ständig und automatisch unsere mentalen Repräsentationen der Umgebung aktualisieren, wenn visuelle, vestibuläre, kinästhetische (Bewegungsempfinden) und/oder propriozeptive (Tiefensensibilität) Signale eine Eigenbewegung indizieren (Farrell & Thomson, 1998; Klatzky et al., 1998; Rieser, 1989; Wraga et al., 2004). Man unterscheidet zwischen einem egozentrischen (Ich-bezogenen) Referenzsystem, und einem allozentrischen (auf etwas Anderes bezogen), also einem objektiven Referenzsystem (vgl. Kap. 1.1.2).

Dieses *spatial updating* erfordert die Wahrnehmung der räumlichen Positionen externer Objekte und den Aufbau entsprechender interner Repräsentationen. Ins Deutsche übersetzt bedeutet *spatial updating* in etwa räumliches Aktualisieren von Lagebeziehungen. Frühere Studien zeigen, dass solche Ortsangaben die Grundlage für eine egozentrische Karte der Umwelt bilden, die entscheidend vom Präcuneus und den damit verbundenen inferioren und superioren parietalen Arealen abhängt (P. Byrne et al., 2007; Cavanna & Trimble, 2006).

Der Präcuneus ist ein stark vernetztes assoziatives kortikales Areal im posterioren Parietallappen, der ein breites Spektrum hoch integrierter Aufgaben wie den Abruf des episodischen Gedächtnisses, die visuell-räumliche Vorstellungskraft und die Selbstverarbeitungsoperationen umfasst (Cavanna und Trimble 2006; Fletcher et al. 1995; Mahayana et al. 2014; Andreasen et al. 1995; Kircher et al. 2000). Außerdem hat der Präcuneus dichte Verbindungen zum prämotorischen Kortex (Leichnetz 2001), die räumliche Informationen liefern kann, die für die Organisation von Handlungen wie Gehen, Greifen und Zeigen benötigt werden.

Läsionen des Präcuneus sind relativ selten, aber Studien mit Läsionen, die den posterioren parietalen Kortex (PPC) und den Präcuneus miteinschließen, zeigten eine gestörte *spatial updating* Fähigkeit (Farrell und Robertson 2000; Aguirre und D'Esposito 1999). Eine neuere Studie von Weniger et al. (2009) ergab, dass Probanden mit Läsionen des parietalen Kortex im Vergleich zu Kontrollprobanden bei einer virtuellen egozentrischen Aufgabe stark beeinträchtigt waren, während die Leistung in der allozentrischen Aufgabe jedoch völlig normal war. Dies deutet darauf hin, dass der PPC für die egozentrische, nicht aber für die allozentrische Raumaktualisierung wesentlich ist. Schott et al. (2019) identifizierten den Präcuneus als eine

Schlüsselstruktur des Gehirns für den Erwerb detaillierter visuell-räumlicher Informationen in einem parieto-occipito-temporalen Netzwerk.

Nach dem neuronalen Modell des räumlichen Gedächtnisses von Byrne et al. (2007), das sowohl Erkenntnisse aus humanen, als auch Tier-Studien enthält, befinden sich kurzfristige egozentrische Repräsentationen im Präcuneus. Weiterhin stellten sie die Hypothese auf, dass die Aktualisierung während der Eigenbewegung erfolgt. Dies wurde von Wolbers et al. (2008) bekräftigt, die mit Hilfe der funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigten, dass nur der Präcuneus während einer Aufgabe zum *spatial updating* in einer virtuellen Umgebung, die eine Vorwärtsbewegung simulierte, im Vergleich zu einer statischen Situation signifikant aktiv bleibt. Obwohl am *spatial updating* fast alle sensorischen Systeme beteiligt sind (Wolbers und Wiener 2014), ist über das egozentrische *spatial updating* in realen Umgebungen – das heißt, wenn sich die Teilnehmer physisch durch eine Umgebung bewegen, anstatt nur den optischen Fluss (*optic flow)* im Sitzen zu beobachten – wenig bekannt, da in den jüngsten virtuellen Realitätsexperimenten nur der optische Fluss verwendet wird.

In dieser Studie wurden die Auswirkungen der Inhibition des rechten Präcuneus in einem Paradigma zur egozentrischen räumlichen Aktualisierung in einer realen Umgebung untersucht.

1.1. Raumkognition

1.1.1. Räumliche Navigation und Orientierung

Navigation und räumliche Orientierung beruhen auf Mechanismen, die in sehr unterschiedlichem Ausmaß auf Gedächtnisleistungen zurückgreifen. So ist beispielsweise kein Langzeitgedächtnis erforderlich, um einen markierten Weg entlangzulaufen oder einem Hindernis auszuweichen. Dies benötigt nur ein einfaches Arbeitsgedächtnis, in dem Abstand und Richtung des Ausgangspunktes kontinuierlich, nach Maßgabe der momentanen Bewegung, aktualisiert werden.

Dagegen erfordert Orientierung mit Landmarken ein Langzeitgedächtnis, wobei im einfachsten Fall die Markierungen eines Zieles gespeichert werden. Komplexere Formen des Ortsgedächtnisses enthalten Landmarkenwissen mit indirekterem Bezug zum Ziel, die als Wegweiser dienen können. Ketten solcher Wegweiser, deren Endglied das Ziel, ist nennt man Routen. Auch kognitive Karten gehören zu den komplexeren Formen, hier werden Netzwerke von Orten gespeichert, von denen keiner mehr als alleiniges Ziel ausgezeichnet ist.

1.1.2. Räumliche Referenzsysteme

Ein räumliches Referenzsystem ist ein Relationssystem bestehend aus Bezugsobjekten, Objekten und den Verhältnissen zwischen ihnen. In Bezug auf das Raumgedächtnis in der Navigation unterscheidet man zwischen einem egozentrischen und allozentrischen Referenzsystem (Klatzky et al., 1998).

Bei dem egozentrischen Referenzsystem wird der Standort und die Orientierungsrichtung in Bezug auf den Organismus/ die Person angegeben. Das Gehirn verfügt über mehrere egozentrische Referenzsysteme (Selbst-zu-Objekt-Relation), die auf verschiedenen Körperteilen basieren, zum Beispiel augen-, kopf-, hand- und rumpfzentriert (Andersen et al., 1997), so dass die Ausrichtung eines egozentrischen Referenzsystems durch die Ausrichtung des jeweiligen Körperteils bestimmt wird. Der Einfachheit halber wird meist angenommen, dass alle Körperteile in dieselbe Richtung ausgerichtet sind, so dass die Richtung des Beobachters mit der Ausrichtung aller egozentrischen Referenzsysteme übereinstimmt.

Im Gegensatz zu dem beobachterabhängigen egozentrischen Referenzsystem geben allozentrische Referenzsysteme die Position eines Objekts innerhalb eines Rahmens an, der außerhalb des Beobachters liegt und unabhängig von dessen Position und Orientierung ist. Objektpositionen werden also im Bezug zu anderen Objekten gespeichert (Objekt-zu-Objekt-Relation) (Klatzky et al., 1998; McNamara et al., 2008). Man spricht auch von einer kognitiven Karte (Burgess, 2006; Klatzky et al., 1998; Tolmann, 1948).

Es wird diskutiert, in welchen Situationen welches Referenzsystem bevorzugt zum Einsatz kommt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen egozentrischen und allozentrischen Referenzsystemen besteht darin, was passiert, wenn sich der Beobachter in der Umgebung bewegt:

Dreht sich der Beobachter um, ändert sich die egozentrische Ausrichtung eines Objekts, aber seine egozentrische Entfernung bleibt gleich. Im Gegensatz dazu werden weder die allozentrische Entfernung noch die Richtung durch die Drehung des Beobachters beeinflusst. Bei Translationsbewegungen sind die Unterschiede noch stärker, hier ändern sich sowohl die egozentrische Distanz als auch die Richtung, während ihre allozentrischen Gegenstücke davon unberührt bleiben. Diese Unabhängigkeit vom Beobachter macht die allozentrischen Repräsentationen zu einem attraktiven Format für Langzeitgedächtnis-Repräsentationen (Wolbers & Wiener, 2014). Wenn sich der Beobachter in einer vertrauten Umgebung bewegt, würde die Navigation auf Basis von egozentrischer Repräsentation erfordern, dass man die

egozentrischen Vektoren (Ausrichtung,Distanz) aller potenziellen Ziele kontinuierlich aktualisiert. Im Gegensatz dazu muss der Beobachter bei einer allozentrischen Referenz nur seine eigene allozentrische Position aktualisieren, da dieses Wissen die Berechnung der egozentrischen Entfernung und Richtung zu anderen Objekten von jedem Standpunkt aus ermöglicht (Wolbers & Wiener, 2014).

Die Unterscheidung zwischen egozentrischen und allozentrischen Repräsentationen ist nützlich, um die kognitive Struktur der Navigation zu umreißen. Allerdings werden bei der Navigation in der realen Welt Informationen sowohl in egozentrischen als auch in allozentrischen Bezugsrahmen in eine kohärente Darstellung der Umgebung sowie des Standorts und des Kurses des Navigators integriert (Andersen et al., 1997). Nach dem Modell von P. Byrne et al. (2007) verwendet das räumliche Gedächtnis je nach den Anforderungen der Aufgabe egozentrische und allozentrische Informationen. Wir verwenden häufig egozentrische Darstellungsformen um Kollisionen mit Objekten zu vermeiden und uns in unserem unmittelbaren, persönlichen Raum zurechtzufinden (Burgess, 2006; R. F. Wang & Spelke, 2000). Je größer jedoch Distanzen und die Anzahl zu aktualisierender Objekte werden, desto schwieriger wird das Beibehalten des Navigations- und Orientierungsprozesses im egozentrischen Referenzsystem (Burgess, 2006).

Beide vorgestellten Referenzsysteme wurden auf ihre neuronalen Korrelate untersucht. Sowohl das egozentrische, als auch das allozentrische räumliche Kodieren weist eine Beteiligung des frontoparietalen Kortex im Sinne der Informationsverarbeitung und Planung auf (Kaplan et al., 2017).

Ein *spatial updating* System im parietalen Kortex liefert egozentrische Repräsentationen von Positionen und ermöglicht den Zugriff auf Langzeitgedächtnisinhalte, die in allozentrischer Form in den medialen temporalen Bereichen gespeichert sind (P. Byrne et al., 2007).

Selektiv für das egozentrische Referenzsystem zeigte sich eine Rekrutierung der prämotorischen Region im Frontallappen, des superioren und inferioren parietalen Kortex sowie des Präcuneus (Galati et al., 2000; Schindler & Bartels, 2013; Weniger et al., 2009; Wolbers et al., 2008). Neuronale Repräsentationen des Raums entlang des dorsalen Stroms, der vom striatalen Kortex in den posterioren parietalen Kortex verläuft und die erforderlichen sensomotorischen Transformationen für visuell gesteuerte Handlungen vermittelt, werden zunehmend unabhängig von den retinalen Koordinaten (augenzentriert) und zunehmend körperzentriert (Goodale & Milner, 1992). Während beispielsweise die lateralen intraparietalen

Areale Informationen in retinotopischen Koordinaten darstellen (Kusunoki & Goldberg, 2003), kodiert der ventrale intraparietale Sulcus Informationen in kopfzentrierten Koordinatensystemen (Avillac et al., 2005) und der anteriore intraparietale Sulcus kodiert gemäß körperzentrierten Koordinatensystemen (Fogassi & Luppino, 2005).

Im Gegensatz dazu spielen die superioren und inferioren Parietallappen, der Occipito-Temporallappen, die mesio-temporalen kortikalen Strukturen, einschließlich des Hippocampus und des entorhinalen Kortex eine Rolle für die Kodierung des Raumes in allozentrischen Koordinaten (Burgess et al., 2002; Chersi & Burgess, 2015). Im entorhinalen Kortex und im Hippocampus, wo die dorsalen und ventralen Bahnen zusammenlaufen (Felleman & van Essen, 1991), erhalten die meisten Zellen räumliche Spezifität, indem sie auf die räumliche Position des Beobachters in Bezug auf externe Orientierungspunkte reagieren. Zu diesen Zellen gehören vor allem die Ortszellen (*place cells*) im Hippocampus und die Gitterzellen (*grid cells*) im entorhinalen Kortex (Ekstrom et al., 2003; Hafting et al., 2005; O'Keefe & Nadel, 1978) .

1.1.3. Einfluss der Umgebungsgröße

Wenn man sich mit räumlicher Navigation und der Art von Bezugsrahmen, die mit verschiedenen Navigationsaufgaben oder -paradigmen verbunden sind, beschäftigt, ist es wichtig, die räumliche Dimension zu berücksichtigen, in der diese Aufgaben stattfinden. Montello (1993) unterscheidet vier Klassen von Räumen:

- den figuralen Raum,
- den sichtbaren (*vista*) Raum,
- den environmentalen Raum
- und den geographischen Raum.

Der figurale Raum beschreibt zum Beispiel einen Bereich von Bildern oder kleinen Gegenständen, während der geografische Raum sehr große Bereiche, wie Länder oder Nationen beschreibt. Beide sind zu klein oder zu groß, um durch die Navigation erfahren zu werden (Wolbers & Wiener, 2014). Aber auch hier findet *spatial updating* statt.

Eine Region, die von einen Punkt aus mit minimaler Bewegung eingesehen werden kann, wird als *Vista*-Raum, also sichtbarer Raum, beschrieben (Montello, 1993). Die meisten Studien über die Verarbeitung und Strukturierung von räumlichem Wissen arbeiten mit diesen kleinen, raumgroßen Umgebungen.

Der environmentale Raum ist ein großflächiger Bereich, der die Integration von Informationen über mehrere Trajektorien und Blickpunkte zu verschiedenen Zeitpunkten erfordert, da nicht alle Informationen von einem einzigen Blickpunkt aus erfasst werden können (Wolbers & Wiener, 2014).

In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung deuten einige neuere Studien auf mögliche Unterschiede in der Art und Weise hin, wie wir Informationen in verschiedene Raumskalen kodieren (siehe Kap. 1.1.5).

1.1.4. Informationsquellen für die Navigation

Wir beziehen unsere Informationen für die Navigation aus externalen (z.B. visuelles System) und internalen, körperbasierten Quellen (z.B. Propriozeption, vestibuläres System; vgl. Abbildung 1) Das vestibuläre System liefert Informationen über Kopfbewegungen (und damit auch Körperbewegungen) über Rezeptoren im Innenohr, die sensitiv für Rotations- und Translationsbeschleunigungen sind. Propriozeptoren in Muskeln und Gelenken liefern Informationen über Bewegungen, Haltung und die Position unseres Körpers im Raum. Diese Informationen werden mit Eindrücken aus dem visuellen und auditiven Sinnessystem integriert (Chun et al., 2019). Die visuellen Eindrücke sind von entscheidender Bedeutung, da sie eine genauere Einschätzung der Richtung liefern in die navigiert wird (Cheng & Gu, 2018). Der optische Fluss (*optic flow*) ist die Menge der Bewegungsmuster des Bildes auf der Netzhaut und gibt starke Hinweise auf die Bewegung des Körpers. Außerdem kann der optische Fluss allein die Illusion von Bewegung hervorrufen (Angelaki, 2014). Visuelle Informationen können auch verwendet werden um akkumulierte Fehler bei der Navigation durch einen Rekalibrierungsprozess zu korrigieren (R. F. Wang & Spelke, 2002). Das Sehen allein scheint auszureichen, um die Navigation zu steuern, jedoch sind somatosensorische und propriozeptive Hinweise wichtig für die Berechnung von Distanz und Drehwinkeln.

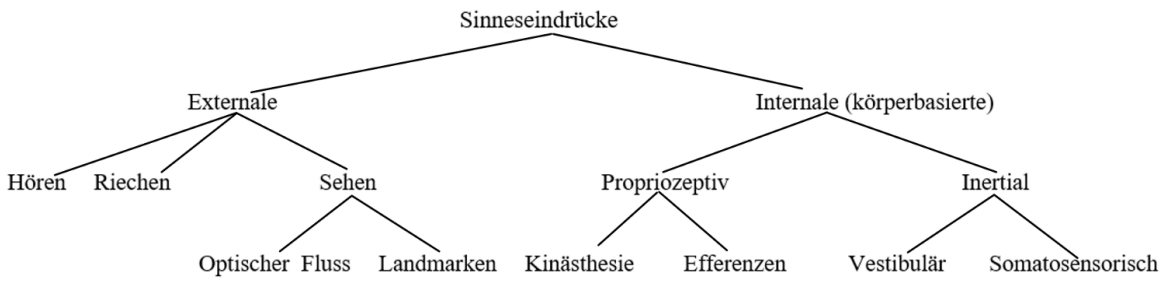

Abbildung 1: Übersicht der sensorischen Systeme, die räumliche Informationen über die eigene Umgebung liefern können (nach Waller und Greenauer 2007)

Daher sind sowohl visuelle als auch somatosensorische/propriozeptive Eingangssignale notwendig, um räumliche Repräsentationen auf hohem Niveau zu bilden (Ekstrom et al., 2014). Zusätzlich müssen Individuen während der Navigation durch den Raum nicht nur aktuelle Informationen aus der Umwelt verarbeiten, sondern auch räumliches Wissen aus dem Gedächtnis abrufen.

1.1.5. Raumgedächtnis

Der Begriff des Raumgedächtnisses beschreibt die Prozesse des Abspeicherns und Abrufens räumlicher Informationen über die Positionen von Objekten und Orten in der Umgebung. Dies ist ein wesentlicher Aspekt des menschlichen Verhaltens. Dabei sind auch die Dauer der Umgebungsexposition, also die Kodierungsdauer, und die Umgebungsgröße von Bedeutung.

Die gegenwärtig anerkannten Theorien der räumlichen Kognition nehmen zwei Systeme der räumlichen Repräsentation an. Generell haben die Theorien gemeinsam, dass es zum einen ein transientes egozentrisches Online-System gibt, das hauptsächlich durch Wahrnehmungsprozesse unterstützt wird und räumliche Informationen mit relativ hoher Präzision kodiert, und andererseits ein dauerhaftes allozentrisches Offline-System, das hauptsächlich durch das Langzeitgedächtnis unterstützt wird und dessen Kodierungen relativ grob und/oder verzerrt sind (Amorim et al., 1997; Mou et al., 2004; Waller & Hodgson, 2006; R. F. Wang & Spelke, 2000).

Die Beobachtung, dass Probanden Schwierigkeiten haben die Veränderungen der räumlichen Beziehungen während physischer Bewegung zu ignorieren, weist auf einen automatischen Aktualisierungsprozess hin (Farrell & Robertson, 2000; Farrell & Thomson, 1998; May & Klatzky, 2000). Beispielsweise untersuchten Farrell und Thomson (2000) wie Probanden reagierten, wenn sie eine ausgeführte Drehbewegung ignorieren sollten, und sich vorstellten sollten, dass sie immer noch in die ursprüngliche Richtung blickten. Die Testpersonen mussten dann auf Ziele zeigen, so als wären sie selbst noch in der Ausgangsposition. Hier zeigte sich ein großer Fehler, der darauf hindeutet, dass die Probanden die physische Drehung nicht ignorieren konnten.

Die Offline-Aktualisierung wäre bevorzugt, wenn mehrere Objektpositionen aktualisiert werden. Falls die Positionen von Objekten in der Umgebung tatsächlich nach Bedarf offline aktualisiert werden, sollte die Leistung unabhängig von der Anzahl der potenziell relevanten Standorte in der Umgebung sein. Wenn jedoch die Aktualisierung der Beziehungen zwischen sich selbst und den Objekten online erfolgt, sollte die Belastung des räumlichen

Arbeitsgedächtnisses mit der Anzahl der aktualisierten Objekte zunehmen, was sich voraussichtlich negativ auf die Leistung auswirken wird (Waller & Nadel, 2013).

Deshalb wurden die Auswirkungen der Anzahl der Zielobjekte untersucht, um die Bevorzugung der Online- oder Offline-Aktualisierung unter bestimmten Bedingungen zu untersuchen. Wang et al. (2006) wiesen nach, dass in einer virtuellen Umgebung die Aktualisierungsschwierigkeit mit der Größe der Zielmenge (ein bis drei Objekte) zunimmt. Wolbers et al. (2008) zeigten mit Hilfe von funktioneller MRT ebenfalls Hinweise auf ein Online- *spatial updating* in einer virtuellen Umgebung. Hier zeigte sich eine von der Anzahl abhängige Aktivierung des Präcuneus. Dies wäre im Falle des Offline- *spatial updating* nicht zu erwarten. Im Gegensatz dazu fanden R. F. Wang et al. (2006) keine Abhängigkeit von der Anzahl der zu speichernden Objekte (bis zu 15).

Auch die Umgebungsgröße scheint Einfluss darauf zu haben, wie wir die räumlichen Informationen kodieren. Ein Beispiel für die Abhängigkeit der Repräsentationen von der räumlichen Skala ist, dass sich egozentrische und allozentrische Repräsentationen im kleinen Raum schnell bilden, während sich die Repräsentationen in großen Umgebungen typischerweise im Laufe der Zeit dynamisch entwickeln (H. Zhang et al., 2014). Die Vorstellung ist, dass der environmentale Raum eine zeitabhängige Umwandlung von egozentrischen in allozentrische Koordinaten beinhaltet, indem er über mehrere egozentrische Bezugsrahmen integriert wird (Ekstrom et al., 2014).

Bei der Navigation in vertrauten Umgebungen oder über längere Zeiträume hinweg verwendet der Mensch in der Regel einen allozentrischen Bezugsrahmen (Waller & Hodgson, 2006). Im Gegensatz dazu basiert das *spatial updating* bei kleinen Bewegungen (z.B. weniger als 135° Drehung) und über kurze Zeiträume in unbekannten Umgebungen auf flüchtigen, egozentrischen Repräsentationen. Bei diesen muss die Beziehung zwischen jedem Objekt und dem Beobachter ständig aktualisiert werden, während sich der Beobachter bewegt (Waller & Hodgson, 2006; R. F. Wang & Spelke, 2000).

Diese empirische Studie (H. Zhang et al., 2014) vergleicht den Erwerb von vermeintlich allozentrischen und egozentrischen Repräsentationen während des Lernens von Routen und Karten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass beim Kartenlernen allozentrische und beim Routenlernen egozentrische Repräsentationen bevorzugt werden und sich beide parallel entwickeln. Obwohl Karten in der Regel allozentrisch sind, ziehen es die Probanden oft vor,

die Karte nach ihrem aktuellen Kurs zu drehen und sie somit egozentrisch zu nutzen (H. Zhang et al., 2014).

1.2. Spatial Updating

Bei der Fortbewegung durch die Umwelt findet eine ständige Veränderung der Beziehung zwischen der eigenen Position und den umgebenden Objekten statt. Für eine effektive Navigation und anhaltende Orientierung müssen Menschen das Verhältnis der eigenen Person zu der sich ändernden Umgebung fortwährend aktualisieren. *Spatial updating* beschreibt diesen Prozess der Aktualisierung der räumlichen Beziehungen zwischen der eigenen Position und externen Objektpositionen (P. Byrne et al., 2007; Wiener et al., 2011; Wolbers et al., 2008).

Als fundamentaler Bestandteil der Navigation findet *spatial updating* in Umgebungen unterschiedlicher Dimension (Wolbers & Wiener, 2014), in Interaktion mit unterschiedlichen Arten und Anzahl von Objekten (Jahn et al., 2012; R. F. Wang et al., 2006) und mithilfe von unterschiedlichen sensorischen Eingangssignalen statt.

Die Fähigkeit des *spatial updating* ist eng mit der Pfadintegration (*path integration*) verwandt, da beide die Aktualisierung von Positionen im Raum auf der Grundlage von Eigenbewegungsinformationen erfordern. Beim *spatial updating* sind diese Positionen jedoch externe Objektpositionen, während es sich bei der Pfadintegration um den Bezug auf einen bekannten Ausgangspunkt (*homing vector*) oder um Positionen handelt, die vom Navigator eingenommen wurden (Wiener et al., 2011).

In großen Umgebungen muss die eigene Position in Bezug auf entfernte Orientierungspunkte während der Navigation aktualisiert werden (Waller & Greenauer, 2007). In Umgebungen kleinen Maßstabes müssen die egozentrischen Beziehungen zu Objekten in der unmittelbaren Umgebung während der Selbstbewegung aktualisiert werden (Wraga et al., 2004).

Spatial updating findet in kognitiven Modellen des räumlichen Gedächtnisses auf zwei Ebenen statt. Die räumlichen Beziehungen zwischen sich selbst und den Objekten werden im egozentrischen System kontinuierlich und effizient aktualisiert, während sich der Navigator durch die Umgebung bewegt. Dieser automatische Prozess kann nicht oder nur schwer unterdrückt werden (Farrell & Robertson, 2000; May & Klatzky, 2000). Dieser Aktualisierungsprozess ermöglicht es dem Navigator, Öffnungen (z. B. Türöffnungen) zu passieren, Wegen zu folgen, sowie Hindernissen und Gefahren auszuweichen. Gleichzeitig muss der Navigator seine Position in der Umgebung aktualisieren, um sich zu orientieren und

entfernte Ziele zu lokalisieren. Dieser Aktualisierungsprozess findet im allozentrischen System statt.

Spatial updating basiert auf der Integration von internalen (z.B. vestibuläre und propriozeptive Informationen) sowie externen Wahrnehmungshinweisen (z.B. optischer Fluss). Vestibuläre, propriozeptive und taktile Hinweise, die durch physische Bewegungen erzeugt werden, werden allgemein als wesentlich und ausreichend für das automatische *spatial updating* angesehen, selbst wenn visuelle Informationen fehlen (Farrell & Robertson, 2000; May & Klatzky, 2000; Presson & Montello, 1994; Rieser, 1989; Wraga et al., 2004). Auch wurde gezeigt, dass rein visuelle Bewegungshinweise in Form von *optic flow* in virtueller Umgebung (May & Klatzky, 2000; Riecke & Bülthoff, 2004; Riecke et al., 2005; Wolbers et al., 2008) oder rein imaginäre Navigation anhand von Richtungsbeschreibungen für ein suffizientes *spatial updating* ausreichen (Creem-Regehr, 2003). Andererseits haben einige Studien ergeben, dass der optische Fluss allein für eine effiziente räumliche Aktualisierung nicht ausreichend zu sein scheint (Chance et al., 1998; Klatzky et al., 1998; Wraga et al., 2004). In der Tat wurde bereits gezeigt, dass das Vorhandensein einer realen, physischen Umgebung mit internalen Wahrnehmungshinweisen mit der besten Leistung einhergeht (Khenak et al., 2020; Wraga et al., 2004).

Für die neuronalen Korrelate des s*patial updating* bietet die neuronale Repräsentation von Objektpositionen einen Ansatzpunkt. Wahrgenommene Objekte werden in mehreren körperzentrierten Referenzrahmen im posterioren parietalen Kortex (PPC) kodiert, wo sie auch auf der Grundlage von Informationen über die Eigenbewegung aktualisiert werden (Colby & Goldberg, 1999; Jahn et al., 2012; Knudsen, 2007). In Verbindung mit den frontalen Augenfeldern bildet der PPC die Kernbestandteile eines fronto-parietalen Netzwerks, das räumliche Aufmerksamkeitsprozesse vermittelt (Corbetta & Shulman, 2002; Curtis, 2006). Dem Präcuneus kommt in Bezug auf den egozentrischen Referenzrahmen eine besondere Bedeutung zu, wie im folgenden Abschnitt ausgeführt wird.

1.3. Präcuneus

Als Präcuneus wird die Region des medialen parietalen Kortex bezeichnet (siehe Abbildung 2). Das Gebiet entspricht hauptsächlich der mesialen Ausdehnung des Brodmann-Areals (BA) 7, das auch den größten Teil des lateralen parietalen Kortex oberhalb des intraparietalen Sulkus einnimmt (Leichnetz, 2001). Die anatomische Lage des postero-medialen parietalen Kortex, liegend in der interhemisphärischen Spalte und umschlossen vom Sinus sagittalis und den überbrückenden Venen, macht dieses Gebiet besonders schwer zu erforschen (Cavanna & Trimble, 2006). Der Präcuneus ist daher eines der am wenigsten genau kartierten Gebiete der gesamten kortikalen Oberfläche geblieben. Darüber hinaus wird der postero-mediale parietale Kortex nur selten isoliert geschädigt, was die geringe Anzahl von Studien zu fokalen Läsionen in dieser Region erklärt (Cavanna & Trimble, 2006). Nichtsdestoweniger, seine strategisch günstige Lage und die weit verzweigten Verbindungen deuten darauf hin, dass der Präcuneus ein wichtiger Assoziationsbereich ist, der einer Vielzahl von Verhaltensfunktionen dienen kann.

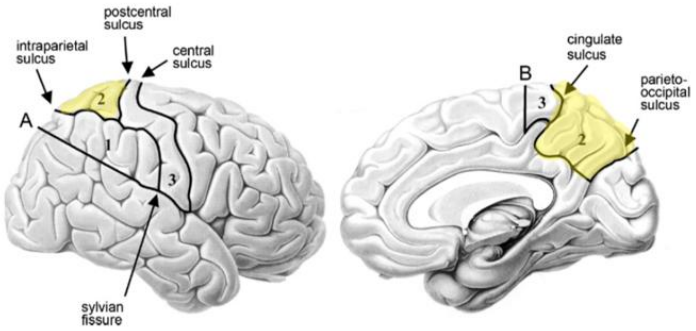

Abbildung 2: Ausbreitung und Begrenzung des Präcuneus nach (Weniger et al., 2009)

Fortschritte in der Neuro-Bildgebung haben einen besseren Einblick in die Struktur und Funktion dieser tiefen Hirnregion ermöglicht und verbesserte Daten zur neuronalen Konnektivität (Caspers & Zilles, 2018; Cavanna & Trimble, 2006; Cunningham et al., 2017; Skandalakis et al., 2020; J. Wang et al., 2019) und aktualisierte Parzellierungskarten des gesamten Gehirns (Baker et al., 2018; Glasser et al., 2016) geliefert. Entsprechend der zytoarchitektonischen Unterteilung von Scheperjans et al. (2008) kann der Präcuneus anhand seiner Verbindungen in drei Regionen unterteilt werden: (1) Eine dorsale anteriore Region entlang des Ramus marginalis des Sulcus cinguli, die eine Rolle bei der Kontrolle des räumlich gesteuerten Verhaltens spielt; (2) eine dorsale posteriore Region, die mit dem visuellen Kortex verbunden ist und an visuellen/motorischen Vorstellungen beteiligt ist; (3) eine ventrale zentrale Region, die an den subparietalen Sulcus angrenzt und eine kortikale Integration

zwischen sensorischen und übergeordneten kognitiven Funktionen liefert (Cavanna & Trimble, 2006; Margulies et al., 2009; S. Zhang & Li, 2012).

Das Ausmaß der Konnektivität des Präcuneus ist weitreichend und schließt höhere kortikale und subkortikale Assoziationsstrukturen ein. Abbildung 3 gibt einen Überblick. Tanglay et al. (2021) fanden fünf Haupttypen von Verbindungen auf beiden Seiten: (1) Kurze Assoziationsfasern verbinden die Gyri des Präcuneus und verbinden den Präcuneus mit dem oberen Parietallappen und den okzipitalen Kortex. (2) Vier verschiedene Teile des Cingulum-Bündels verbinden den Präcuneus mit dem Frontallappen und dem Temporallappen. (3) Der mittlere longitudinale Fasciculus verbindet den Präcuneus mit dem Gyrus temporalis superior und dem dorsolateralen Temporalpol. (4) Parietopontine Fasern verlaufen als Teil der kortikopontinen Fasern und verbinden den Präcuneus mit pontinen Regionen. (5) Ein umfangreiches kommissurales Bündel verbindet den Präcuneus bilateral. Allerdings wurden keine direkten Verbindungen zu den primären sensorischen Regionen beobachtet (Cavanna & Trimble, 2006).

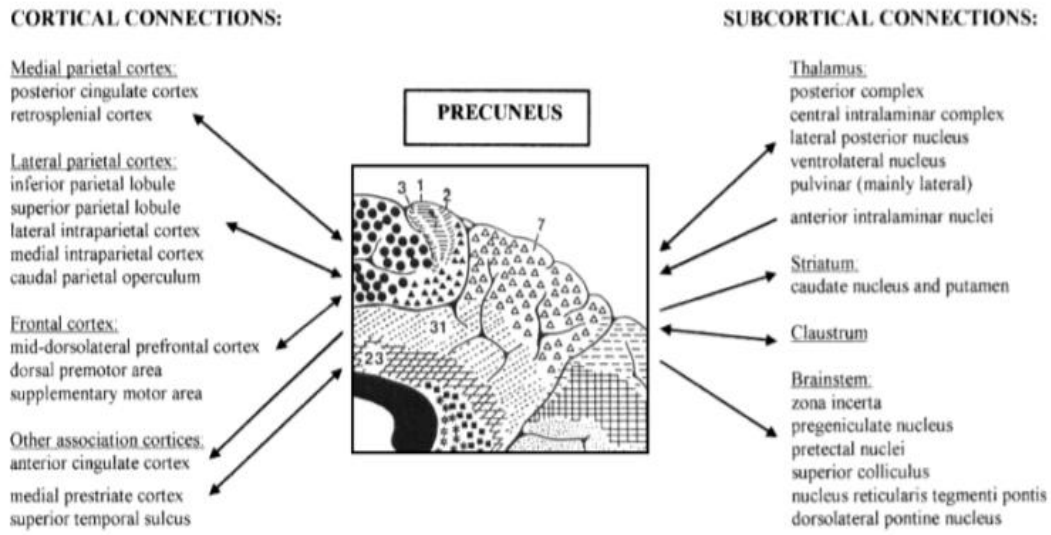

Abbildung 3: Verbindungen des Präcuneus aus Cavanna and Trimble 2006: Zusammenfassung der kortikalen (links) und subkortikalen (rechts) Verbindungen des Präcuneus. Bidirektionale Pfeile zeigen wechselseitige Projektionen. Unidirektionale Pfeile zeigen afferente/efferente Projektionen

Ein Teil des Präcuneus dient als zentraler Knotenpunkt des Default-Mode-Netzwerks, das die Integration von Ruhezustands-Prozessen, Aufmerksamkeitsregulation und Kognition höherer Ordnung erleichtert (Raichle et al., 2001; Utevsky et al., 2014). Der Präcuneus ist außerdem auch an grundlegenden sozialen kognitiven Funktionen beteiligt, wie dem autobiografischen Gedächtnis und der „Theorie des Geistes“ (Spreng et al., 2009), der Erkennung vertrauter Gesichter (Gobbini & Haxby, 2007), dem Gedächtnisabruf und der Rekonstruktion von

imaginären Szenen aus einer egozentrischen Perspektive (Freton et al., 2014; Hassabis & Maguire, 2009; Lou et al., 2004). Der Präcuneus wird durchweg mit dem Eigenbewusstsein in Verbindung gebracht, etwa wenn Menschen ihre eigene Persönlichkeit bewerten und diese mit einer anderer Personen vergleichen (Lou et al., 2004). Somit ist der Präcuneus, der die Integration zwischen der Umwelt, dem Körper und dem neuronalen System vermittelt, wahrscheinlich ein entscheidender Knotenpunkt für selbstverarbeitende Operationen und höhere kognitive Funktionen.

Auf der Grundlage früherer funktionaler Bildgebungsstudien nahmen P. Byrne et al. (2007) an, dass sich der wesentliche Teil des egozentrischen Gedächtnisses, einschließlich der Aktualisierung während der Selbstbewegung, im Präcuneus befindet. Dies wird unterstürzt von weiteren Studien:

Wolbers et al. (2008) untersuchten mit fMRT, welche Teile des Kortex an der Aktualisierung von Richtungsinformationen in einer virtuellen Umgebung mit Eigenbewegung beteiligt sind. Die Aufgabe bestand darin, sich die Positionen von ein bis vier verschiedenen geometrischen Zielobjekten auf einer strukturierten Bodenfläche zu merken. Diese verschwanden dann im Boden. Die eine Probandengruppe erlebte eine simulierte passive Vorwärtsbewegung durch *optic flow* und musste somit die Objekt-Positionen aktualisieren, während die Kontrollgruppe statisch (ohne Bewegung) blieb. Nachdem die Bewegung aufhörte, wurde eines der Ziele zur Identifizierung gezeigt und die Versuchspersonen mussten mit einem Joystick auf die neue (oder unveränderte) Position zeigen. Die Genauigkeit variierte mit der Anzahl der Ziele, was auf die Beteiligung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses mit seinen Kapazitätsgrenzen hindeutet. Nur zwei kortikale Regionen, der Präcuneus und der dorsale prämotorische Kortex, unterschieden sich in ihrer Aktivität bezogen auf das *spatial updating* und die statischen Bedingungen. Diese scheinen also an der Aktualisierung der räumlichen Richtung beteiligt zu sein. Wurden die Probanden jedoch aufgefordert, eine verbale Richtungsangabe zu machen, war der prämotorische Kortex nicht mehr aktiviert. Vermutlich, weil er nicht mehr an der Organisation des Zeigens beteiligt war. Somit blieb der Präcuneus die einzige Region, die am *spatial updating* der Zielobjekte beteiligt war (Wolbers et al., 2008).

In einer Studie von Weniger et al. (2009) wurde das räumliche Gedächtnis in einer großräumigen Umgebung in zwei virtuellen Realitäts(VR)-Aufgaben untersucht, bei denen ein virtueller Park (allozentrisches Gedächtnis) und ein virtuelles Labyrinth (egozentrisches Gedächtnis) erlernt werden mussten. Im Vergleich zwischen gesunden Kontrollpersonen und Probanden mit einseitigen Läsionen des parietalen Kortex, aufgrund eines Infarkts oder einer

intrazerebralen Blutung (14 linksseitig, 10 rechtsseitig), stellten sie fest, dass die Probanden mit Läsionen bei der egozentrischen Navigationsaufgabe signifikant schlechter abschnitten, nicht jedoch bei der allozentrischen Aufgabe. Dies deutet darauf hin, dass der parietale Kortex die egozentrische Navigation und das Vorstellungsvermögen beim räumlichen Lernen in einer großräumigen Umgebung unterstützen. Darüber hinaus standen die Volumina des rechtsseitigen Präcuneus von Läsions-Probanden in signifikantem Zusammenhang mit der Leistung im virtuellen Labyrinth, was auf eine bessere Leistung von Probanden mit größeren Volumina hindeutet (Weniger et al., 2009).

Zusammenfassend und in Bezug auf die vorliegende Studie, kommt dem Präcuneus eine zentrale Rolle beim *spatial updating* zu. Es wird davon ausgegangen, dass der Präcuneus egozentrische Repräsentationen von Orten bereitstellt, die durch Sinneseindrücke unterstützt, im räumlichen Arbeitsgedächtnis gespeichert oder aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen werden. Außerdem können diese Repräsentationen durch gerichtete Aufmerksamkeit moduliert werden. Es wird angenommen, dass die egozentrische Repräsentation im Präcuneus auf der Grundlage von Eigenbewegungsinformationen aktualisiert wird und, dass sie von Wahrnehmungssignalen losgelöst werden kann und sowohl imaginäre und erinnerte Szenen als auch vorgestellte Eigenbewegung repräsentiert. Diese zugewiesenen Funktionen sind kongruent mit Erkenntnissen, dass der Präcuneus an egozentrischen mentalen Bildern und am Abruf des episodischen Gedächtnisses beteiligt ist (Cavanna & Trimble, 2006).

1.4. Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine sichere, nicht invasive und schmerzarme Methode (Rossi et al., 2009). Sie ermöglicht eine Einflussnahme auf die laufende Gehirnaktivität mit guter räumlicher und ausgezeichneter zeitlicher Auflösung (Bolognini & Ro, 2010) und bietet damit Möglichkeiten für Forschung und Diagnostik. Kognitive Neurowissenschaftler nutzen die TMS-Forschung, weil sie die sich parallel entwickelnde fMRT-Welt ergänzt. Die Inhibition der neuronalen Aktivität durch TMS, das heißt das Konzept der virtuellen Läsion, ist attraktiv, um die funktionelle Bedeutung der BOLD-Aktivierung in der fMRT zu demonstrieren (z.B. (L. G. Cohen et al., 1997; J. X. Wang et al., 2014). Das fMRT ist zwar eine sensitive Methode zur Identifizierung von Hirnregionen in denen regionale neuronale Aktivität mit dem Verhalten korreliert, jedoch können aufgrund des korrelativen Charakters Aktivierungsmuster im fMRT keine Aussage dazu gemacht werden, ob die abgebildete Aktivierung einer Region auch funktionell zum Verhalten beiträgt. Genauer gesagt, dass eine Gehirnregion während eines Verhaltens im fMRT aktiv ist, heißt nicht, dass diese

Region auch für dieses Verhalten essenziell ist. Mithilfe von TMS können laufende neuronale Prozesse vorrübergehend unterbrochen und eine sogenannte virtuelle Läsion erzeugt werden. So können Rückschlüsse gezogen werden, ob das stimulierte Gehirnareal an einer bestimmten Hirnfunktion relevant beteiligt ist (Pascual-Leone, 2000). Darüber hinaus kann TMS für therapeutische Anwendungen bei einer Vielzahl von Hirnstörungen mit veränderter neuronaler Erregbarkeit oder Konnektivität eingesetzt werden. Es wurden bereits signifikante therapeutische Erfolge bei Depressionen (O'Reardon et al. 2007), chronischen Schmerzen (Lefaucheur et al. 2011), Schizophrenie (Schneider et al. 2008) oder motorischen Schlaganfällen (Avenanti et al. 2012) nachgewiesen.

1.4.1. Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine Technik der Neurostimulation und Neuromodulation, die auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion eines elektrischen Feldes im Gehirn beruht. Eine tangential am Schädel angelegte Magnetspule erzeugt kurzzeitig ein Magnetfeld. Die ausgelöste elektrische Potentialänderung kann im Kortex eine Depolarisation von Neuronen mit Auslösung von Aktionspotentialen bewirken. Die Stärke dieses magnetischen Feldes fällt mit der Entfernung von der Spule in erster Näherung exponentiell ab und hängt von den Eigenschaften des Kondensatorstromes und der Spule ab. Verwendet werden sogenannte Rundspulen und Doppelspulen. Letztere bestehen aus zwei Rundspulen, die sich jeweils am Rand berühren oder überlagern. Dadurch wird das Magnetfeld beider Teilspulen in dem Mittelteil der Spule überlagert und somit verstärkt. Doppelspulen werden aufgrund ihrer Form auch als Acht- oder Schmetterlingsspulen bezeichnet. Diese ist die in TMS-Studien am häufigsten verwendete Spulenform. Diese Form ermöglicht eine relativ fokale Stimulation oberflächlicher kortikaler Regionen, die sich unterhalb des zentralen Segments der Spule befinden. Die neuronalen Fasern in dieser Region mit der höchsten Stimulationswahrscheinlichkeit sind diejenigen, die parallel zum zentralen Segment der Spule ausgerichtet sind (Robert Chen et al., 2003).

Wenn TMS-Impulse wiederholt angewendet werden, können sie die kortikale Erregbarkeit modulieren, indem sie diese je nach den Stimulationsparametern verringern oder erhöhen, auch über die Dauer der Stimulation hinaus. Dies hat Auswirkungen auf das Verhalten und therapeutisches Potenzial. Um die Effekte der TMS zu untersuchen, stellt die Erregung des motorischen Kortex die einfachste Möglichkeit dar, da das Stimulationsergebnis in Form von motorisch evozierten Potentialen (MEP, *motor evoked potential*) durch Elektromyographie abgeleitet werden kann.

1.4.2. TMS Arten/Protokolle

TMS kann als Einzelimpuls-TMS (*single puls TMS*), als Paar von Reizen, die durch ein variables Intervall getrennt sind (*paired puls TMS*), oder als Serie, als repetitive TMS (rTMS), angewendet werden. Die Einzelimpuls-TMS kann beispielsweise für die Kartierung der motorischen kortikalen Leistungen, die Untersuchung der zentralen motorischen Leitungszeit und die Untersuchung der kausalen Chronometrie in den Beziehungen zwischen Gehirn und Verhalten verwendet werden. Bei gepaarten Impulstechniken kann die TMS-Stimulation über dieselbe Spule an ein einziges kortikales Ziel oder über zwei verschiedene Spulen an zwei verschiedene Hirnregionen abgegeben werden. Mit gepaarten Impulstechniken lassen sich intrakortikale Bahnung und Hemmung messen und kortikale Interaktionen untersuchen (Rossi et al., 2009).

Im Unterschied zu Einzelimpuls-TMS kann bei der rTMS durch Impulssalven ein Effekt erzielt werden, der über die Stimulation hinaus anhält. Die rTMS ist gekennzeichnet durch eine Serie repetitiver Magnetstimuli in definierten Stimulationsmustern. Man unterscheidet zwischen niederfrequenten (< 1 Hz) mit vor allem inhibitorischen Effekten, und hochfrequenten (> 1 Hz) Mustern mit exzitatorischen Effekten (Rossi et al., 2009).

Neben einfachen rTMS-Protokollen wurden auch neue rTMS-Protokolle entwickelt. Das am häufigsten verwendete Protokoll ist die Theta-Burst-Stimulation (TBS). Das Muster der TBS basiert auf dem natürlichen Theta-Rhythmus des Gehirns, der im Hippocampus auftritt. TBS besteht aus hochfrequenten Stimulationsstößen, den sogenannten Bursts. Hier werden kurze rTMS-Bursts von 50 Hz mit einer Frequenz im Theta-Bereich (5 Hz) als kontinuierliche oder intermittierende Serie wiederholt (Di Lazzaro et al., 2008; Huang et al., 2005). Verschiedene TBS-Muster haben unterschiedliche Auswirkungen auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex. Ein intermittierendes TBS-Protokoll (iTBS), bei dem die TBS für 2 s appliziert und dann alle 10 s wiederholt wird, erhöht die Erregbarkeit des motorischen Kortex (Di Lazzaro et al., 2010; Huang et al., 2005; Simonetta-Moreau, 2014). Ein kontinuierliches TBS-Protokoll (cTBS), bei dem die TBS 40 s lang ohne Pause wiederholt wird, führt zu einer gleichmäßigen Depression des MEP. Verschiedene Mechanismen sind in Betracht zu ziehen, darunter synaptische Veränderungen, die experimentellen Mechanismen der Langzeitdepression und Langzeitpotenzierung ähneln, sowie Verschiebungen der Netzwerkerregbarkeit, Aktivierung von Rückkopplungsschleifen, und aktivitätsabhängige Metaplastizität (Gentner et al., 2008; Iezzi et al., 2008). Die Dauer der TBS-Nachwirkung hängt von der Stimulation ab. Zum Beispiel iTBS, das für insgesamt 190 s angewendet wird, erhöht das MEP für mindestens

15 min, während 40 s cTBS das MEP für etwa 60 min deprimiert. Es wird angenommen, dass TBS eine Mischung aus exzitatorischen und inhibitorischen Effekten erzeugt, wobei sich die Exzitation schneller aufbaut als die Inhibition (Huang et al., 2005). Huang et al. (2005) zeigten, dass cTBS die motorische Leistung beeinflusste, indem die Reaktionszeit in der konditionierten Hand verlangsamt und in der kontralateralen Hand beschleunigt wurde. Dies deutet auf eine enthemmende interhemisphärische Interaktion hin.

TBS-Protokolle wurden in den folgenden Jahren in großem Umfang zur Induktion von Plastizität, virtuellen Läsionen und therapeutischen Effekten in klinischen Studien eingesetzt, da sie aufgrund der niedrigen Stimulationsintensität und der kurzen Dauer (cTBS < 1 min, vgl. zu rTMS 20-30 min) einfach anzuwenden und für die Probanden angenehmer sind (Brückner et al., 2013; Suppa et al., 2016). Frühere Studien haben gezeigt, dass die inhibierende kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (cTBS) für etwa 30 min nach der Stimulation anhält (Huang et al., 2005; Nyffeler et al., 2008; Nyffeler et al., 2006), sodass offline Testbedingungen möglich sind.

Für eine valide, individuell vergleichbare Stimulation muss die Stimulationsintensität an die natürliche Variabilität in der Erregbarkeit angepasst werden. Bei TMS des Motorkortex wird die Erregung cortikospinal in die Motoneurone des kontralateralen Vorderhorns im Rückenmark, und von dort über Nervenfasern zum Zielmuskel (kontralateral zum stimulierten Kortex) weitergeleitet. Diese Muskelerregung kann mittels eines Elektromyogramms als MEP abgeleitet und sichtbar gemacht werden. MEPs haben das niedrigste Schwellenpotential in den Muskeln der Hand (R. Chen et al., 1998; Wassermann et al., 1992), wahrscheinlich wegen der vielen cortikospinalen Projektion, die auf ihre spinalen Motoneuronen trifft. Mithilfe der MEP wird die individuelle motorische Schwelle (MT) bestimmt, anhand derer die TMS-Intensität angepasst wird. Als Referenzmuskel werden vor allem der Adductor pollicis brevis, der erste Musculus interosseus dorsalis oder der Abductor digiti minimi genutzt.

1.4.3. Sicherheit, Kontraindikationen und Adverse Effekte

Nach den Leitlinien der IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology) zur Anwendung und Sicherheit der TMS (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Rossini et al., 2015) ist diese bei Beachtung der geltenden Sicherheitsprotokolle eine sichere, nicht invasive und schmerzarme Methode.

Manchmal kann jedoch insbesondere rTMS leicht schmerzhaft sein. Dies ist die häufigste Nebenwirkung der TMS. Die Intensität der Schmerzen ist von Person zu Person unterschiedlich

und hängt von der individuellen Empfindlichkeit, der Kopfhaut, dem Design der Spule sowie der Intensität und Häufigkeit der Stimulation ab. Patienten und Probanden sollten gewarnt werden, dass TMS nicht angenehm ist und Schmerzen verursachen kann. Auch auf mögliche repetitive Kontraktionen des Musculus temporalis mit Zähneklappern und Kopfschmerzen sollte hingewiesen werden.

Die mögliche Auslösung von Krampfanfällen ist theoretisch die schwerwiegendste Komplikation der TMS. Das Risiko für einen gesunden Probanden kann jedoch als gering angenommen werden. Etwas häufiger komme es hingegen unter Stimulation zu einer Synkope (Grossheinrich et al., 2009; Rossi et al., 2009). Es hat sich gezeigt, dass ein solches Risiko selbst bei Patienten, die auf das zentrale Nervensystem wirkende Medikamente einnehmen, gering ist, zumindest bei der Verwendung herkömmlicher Stimulationsparameter und fokaler Spulen, für die große Datensätze verfügbar sind (Rossi et al., 2021). In den meisten TBS-Arbeiten wurden die ursprünglich von Huang et al. (2005) beschriebenen Parameter verwendet (50-Hz-Bursts mit drei Impulsen, die mit 5 Hz wiederholt wurden). Soweit bekannt ist, wurde nur ein einziger epileptischer Anfall mit diesen Parametern beschrieben (Rossi et al., 2021).

Die Erwärmung des Hirngewebes durch eine Einzelimpuls-TMS selbst ist sehr gering und das Magnetfeld scheint bei einzelnen Sitzungen keinen schädlichen Einfluss zu haben, da dieses nur sehr kurze Zeit appliziert wird und somit die Gesamtexposition gering ist. Zu Wechselwirkungen bei Langzeitanwendung von TMS existieren bisher noch keine Daten. Die durch die Stimulation erzeugte Inhibition (frühere Bezeichnung: virtuelle Läsion) ist nur von kurzer Dauer, sodass mit keiner anhaltenden Beeinflussung von kognitiven Funktionen zu rechnen ist (Koren et al., 2001).

Generell gilt, dass potentiell schwangere Personen auf die TMS verzichten und Abstand von dem Gerät halten sollten (Rossi et al., 2009). Jedoch ziehen Rossi et al. (2021) die Schlussfolgerung, dass TMS ein minimales Risiko für Mutter und Kind darstellt.

Nach der Leitlinie von Rossi et al. (2009) bestehen Wechselwirkungen des magnetischen Feldes der Spule mit ferromagnetischen und nichtferromagnetischen Objekten. Induzierte Wirbelströme in leitfähigen Materialen, wie Implantaten (Aneurysma Clips, Schädelplatten, etc.) oder Elektroden können zu starker Hitzeentwicklung führen und Verbrennungen der Haut bewirken oder bei Erwärmung von Hirngewebe irreversible Schäden hervorrufen. Deshalb sind Schmuckgegenstände, Brille, etc. vor der Stimulation zu entfernen und metallische Gegenstände im Gehirn oder Schädel (Splitter, Clips, etc.) stellen eine Kontraindikation dar.

Ein implantierter Herzschrittmacher oder Neurostimulator (Tiefe Hirnstimulation, Vagusnervstimulator, etc.) stellen eine relative Kontraindikation für die Anwendung der TMS dar. TMS bei Personen mit Vagusnervstimulator-Systemen (Schrader et al., 2005), Herzschrittmachern und Rückenmarkstimulatoren als sicher, solange die TMS-Spule nicht in der Nähe der Komponenten aktiviert wird. Durch die Entladung einer TMS-Spule in der Nähe kann jedoch eine unbeabsichtigte Nervenstimulation verursacht werden, die ein Sicherheitsrisiko darstellen kann. Schließlich sollte TMS bei Probanden mit Cochlea-Implantaten nicht durchgeführt werden, da es zu zahlreichen möglicherweise unsicheren Wechselwirkungen zwischen dem TMS-Impuls und dem Implantat kommen kann.

TMS hat eine neurophysiologische Wirkung auf Hirnströme/ EEG und Nacheffekte können auch bei fehlenden Verhaltenseffekten nachgewiesen werden. Die Dauer solcher Nachwirkungen wird bei den derzeitigen Protokollen auf etwa eine Stunde nach einer einzigen TMS-Sitzung geschätzt. Dies sollte bei der Planung von Experimenten und bei der Entscheidung, wann die Probanden entlassen werden sollen, berücksichtigt werden (Rossi et al., 2009).

Grundsätzlich ist bei der Betrachtung der Kontraindikationen der TMS die Indikationsstellung und die Risiko-Nutzen-Verhältnis zu beachten, etwa ob die Anwendung der TMS im therapeutischen oder experimentellen Rahmen geschieht.

1.5. Fragestellung und Hypothesen

Neuere Studien, insbesondere die von Wolbers et al. (2008), belegen die Bedeutung des Präcuneus und des posterioren prämotorischen Kortex für das *spatial updating.* Hierbei war der Präcuneus für die Aktualisierung und Kodierung der sich ändernden räumlichen Informationen zur eigenen Person im Raum und Relation zur Umwelt in ein räumliches Arbeitsgedächtnis zuständig (Wolbers et al., 2008). Müller et al. (2018) untersuchten angelehnt an das Paradigma von (Wolbers et al., 2008) den Einfluss von einer durch TMS induzierten Inhibition des Präcuneus auf das *spatial updating* in einer virtuellen Umgebung. Sie konnten zeigen, dass die Aktualisierungsfähigkeit bezogen auf den Winkelfehler in einer virtuellen Umgebung nach TMS eingeschränkt war.

Angelehnt an die beiden vorher genannten Experimente soll der Einfluss von TMS des Präcuneus auf die *spatial updating* Leistung untersucht werden, diesmal in realer Umgebung. Eine reale (physische) Umgebung wurde gewählt, um einen realistischeren Ansatz zu schaffen und multisensorische Eingangsparameter (visuell, propriozeptiv, vestibulär) einzubeziehen. Es

wurde ein Verhaltensexperiment, angelehnt an den Versuchsaufbau von Farrell und Thomson (1998), gewählt, welches selektiv die egozentrischen *spatial updating* Fähigkeiten der Probanden abrufen sollte. Die Inhibition des Präcuneus wurde durch cTBS ausgelöst, die in früheren Studien erfolgreich angewendet wurde (Nyffeler et al. 2008; Chaves et al. 2012; Huang et al. 2005). Anhand des in der Literatur beschriebenen Effekts der cTBS ist eine temporäre Inhibition des stimulierten Hirnareals und damit eine schlechtere Performance, sowie eine geringere Präzision des *spatial updating* zu erwarten, wenn der Präcuneus essenziell für die Funktion des *spatial updating* ist und durch die TMS inhibiert wird.

Entsprechend ist es Ziel dieser Forschungsarbeit die selektive Bedeutung des Präcuneus für das Speichern, Integrieren und Aktualisieren der räumlichen Informationen unter Eigenbewegung in realer Umgebung anhand der Einflüsse des cTBS aufzuzeigen.

2. Material und Methoden

Vor Beginn der Studie wurden die Methoden und das Studienziel schriftlich als Bestandteil des Ethikantrages formuliert. Für die Durchführung lag in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki (1964) die Genehmigung (Bewilligungsnummer 49/14) der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vor.

Vor der Durchführung der Studie fanden Pilottestungen statt, welche die Handhabbarkeit und Durchführbarkeit des Studiendesigns und der Aufgabenstellung sowie technischer Gerätschaften an freiwilligen Probanden im Vorhinein aufzeigen sollten.

2.1. Probanden

Für die Studie wurden 20 gesunde junge Probanden (11 männlich, mittleres Alter 23,00 ± 2,734 Jahre, zwischen 18 und 29) unter den Studierenden der Universität Magdeburg mittels öffentlicher Ausschreibung rekrutiert. Alle Probanden gaben ein normales oder korrigiertes Sehvermögen an, alle waren Rechtshänder. Das Experiment fand im Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen in Magdeburg im Zeitraum von Januar 2019 bis Dezember 2019 statt.

2.1.1. Probandengruppe

Nach ausführlicher mündlicher Aufklärung und eigenständiger Lektüre eines Informationsblatts (siehe Anhang) gaben alle Studienteilnehmer schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Probandengruppe setzte sich aus Studierenden verschiedener Fakultäten der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg zusammen.

2.1.2. Fragebogen

Vor Beginn des Experiments wurde zur Gewährleistung der Probandensicherheit durch Selbstauskunft Kontraindikationen und mögliche Risikofaktoren für TMS ausgeschlossen. Der Fragebogen (siehe Anhang) ist nach Rossini et al. (2015) modifiziert und übersetzt worden.

2.1.3. Ausschlusskriterien

Die für diese Studie formulierten Ausschlusskriterien in Bezug auf die Methode rTMS waren die Anwesenheit von ferromagnetischen Metallen im Körper (z.B. Cochleaimplantat, Herzschrittmacher oder intrazerebrale Metallimplantate) und eine positive Eigen- oder Familienanamnese für Epilepsie oder anderer zerebraler Krampfleiden. Weitere,

probandenbezogene Sicherheitskriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führten, waren bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, schwere Kopfverletzungen (z.B. Schädel-Hirn-Trauma) oder Operationen am Gehirn in der Vergangenheit, die Einnahme kontraindizierter Medikamente, sowie die Möglichkeit einer bestehenden Schwangerschaft (Rossi et al., 2009, 2011; Rossini et al., 2015).

2.1.4. Abbruchkriterien

Die Probanden konnten ohne Angabe von Gründen jederzeit ihre Teilnahme an der Studie beenden.

2.2. Studiendesign

Diese Studie war als Längsschnittstudie mit einem Cross-over-Design angelegt. Jeder Teilnehmer nahm an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen (Mittelwert 10,45, Spanne von 2 bis 34 Tagen) an zwei Versuchen teil, einmal mit echter TMS-Stimulation (Verumbedingung) und einmal mit Schein-TMS-Stimulation (Placebobedingung). Es erfolgte ein *within-subject* Vergleich, das heißt, die Probanden bearbeiten Parallelversionen der Aufgaben zweimal, einmal nach Schein- und einmal nach Verumstimulation (vgl. Abbildung 5). Die Reihenfolge für die Probanden ist randomisiert und für sie verblindet. In beiden Fällen erhielten die Probanden einen Trainingsversuch, gefolgt von einer Schein- oder einer Verumstimulation und des darauffolgenden Orientierungsexperiments. Dieses hatte eine Dauer von etwa 20 min. Der Trainingsversuch wurde nicht mit in die Analyse einbezogen. Eine Übersicht über den Ablauf eines Messtages gibt Abbildung 6.

2.3. Orientierungsexperiment (*spatial updating* Paradigma)

Es wurde eine modifizierte Version der von Farrell und Thompson (1998) veröffentlichten Versuchsanordnung verwendet (siehe Abbildung 4). Drei Startpunkte (0 m, 0,5 m und 1 m vom ersten Startpunkt entfernt) und drei Stoppunkte (5 m, 5,5 m und 6 m vom ersten Startpunkt entfernt) wurden für den Versuchsleiter auf dem Boden markiert, waren aber für die Versuchsperson nicht deutlich sichtbar. Unterschiedlich gefärbte, flache, kreisförmige Zielobjekte (Durchmesser 15 cm) wurden an vorgegebenen Stellen platziert (siehe Abbildung 4) und boten den Teilnehmern keine taktilen Hinweise (Variante 1: dunkelblau, gelb, orange, grün; Variante 2: hellblau, rot, weiß, violett). Die Zielobjekte wurden so platziert, dass die Positionen der Zielobjekte zwischen Start- und Stoppunkt symmetrisch waren. Die Versuchsanordnung blieb bei beiden Versuchen gleich. Es wurden lediglich die kreisförmigen

Zielobjekte an gespiegelten Positionen platziert und ihre Farben variiert, um das Risiko eines Lern-Bias zu minimieren. Die Reihenfolge der beiden Bedingungen ist randomisiert.

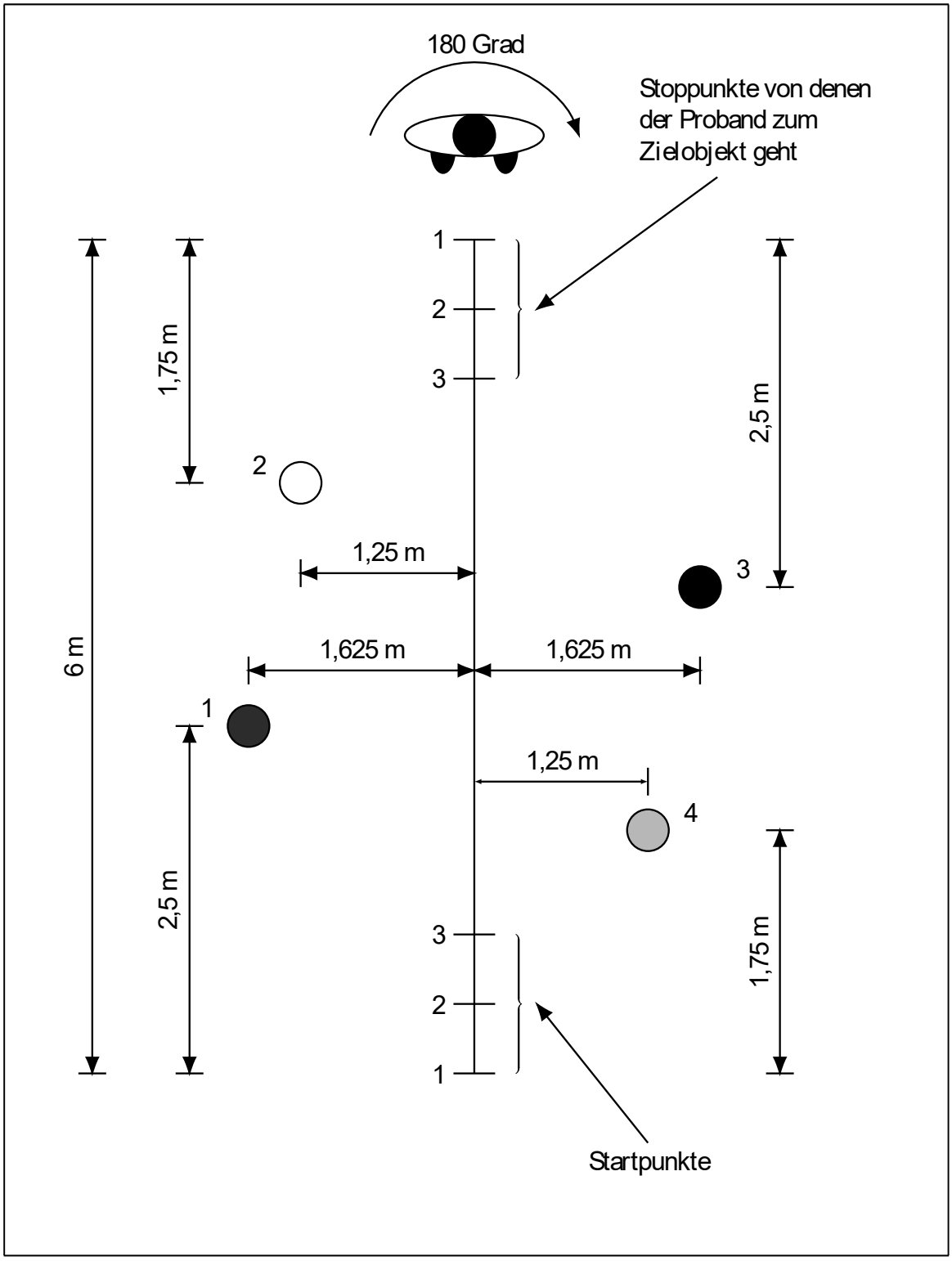

Abbildung 4: Versuchsaufbau

Das Experiment umfasste eine Aktualisierungs- (Updating) und eine Kontrollbedingung wie folgt:

a) Dynamische Bedingung- *spatial updating*:

Die Teilnehmer konnten sich zunächst die Positionen aller vier Zielobjekte von einem Startpunkt aus einprägen und wurden dann vom Versuchsleiter auf einer geraden Linie zu einem entsprechenden Haltepunkt geführt. Die Bewegungsgeschwindigkeit wurde dabei nahezu konstant gehalten. Nach Erreichen des Stopp-Punkts wurden den Probanden die Augen verbunden und sie wurden um 180 Grad gedreht, so dass sie in Richtung des Startpunktes ausgerichtet sind. Als nächstes wies der Versuchsleiter die Teilnehmer an, zu welchem Zielobjekt sie gehen sollen, indem er dessen Farbe nannte. Nachdem die Teilnehmer zum Ziel gelaufen waren, wurde ihre Position auf dem Boden markiert, um die Fehler in Bezug auf Entfernung (Zentimeter) und Winkel (Grad) zu ermitteln. Mit verbundenen Augen wurden die Teilnehmer dann zum nächsten Startpunkt für den nächsten Versuch zurückgeführt. Die Probanden wurden angewiesen, sich die Positionen der kreisförmigen Zielobjekte in Bezug auf ihren eigenen Körper zu speichern (egozentrisch).

b) Statische Bedingung- Arbeitsgedächtnis:

Um die Auswirkungen der cTBS und der konsekutiven beschriebenen temporären Inhibition auf das räumliche Arbeitsgedächtnis und somit den dazu beitragenden Einfluss dessen auf die Leistung der Probanden in der Navigationsaufgabe zu kontrollieren und zu untersuchen, wurde eine statische Bedingung in die Testung integriert.

Wie in der Aktualisierungsbedingung war den Probanden zunächst erlaubt, sich die Positionen der vier Zielobjekte von einem Startpunkt aus einzuprägen. Dann wurden Ihnen vom Versuchsleiter die Augen verbunden und sie wurden aufgefordert, direkt zu einem der Ziele zu gehen. Nachdem der Proband angehalten hatte, wurde seine Endposition auf dem Boden markiert. Die Zeit, die den Probanden gegeben wurde, sich die Zieleobjekte einzuprägen, ist identisch mit der Aktualisierungsbedingung (5 s). Vor der Benennung des Zielobjekts wurde eine Zeitverzögerung eingeführt, die der durchschnittlichen Zeit entsprach, die zum Erreichen der Stopp-Punkte in den dynamischen Bedingungen benötigt wurde. Die Versuchspersonen in dieser Bedingung profitierten also nicht von einer kürzeren Verzögerung zwischen dem Betrachten der Zielobjekte und dem Losgehen zum Ziel.

Die Bewältigung dieser Aufgabe ist ohne den Prozess des *spatial updating* möglich, da keine Aktualisierung der eigenen Lagebeziehung zur Umwelt stattfinden muss.

Insgesamt wurden mit jedem Probanden 12 Versuche in jeder Bedingung durchgeführt (drei Versuche mit unterschiedlichen Start-/Stopp-Punkten zu je vier Zielen). Die Reihenfolge der Präsentation der Zielobjekte sowie der Start- und Stopp-Punkte wurde randomisiert. Die Entfernungen, die in diesem Abschnitt des Gehens zurückgelegt wurden, variierten zwischen 1,77 und 2,98 m für die näheren Ziele und zwischen 3,51 und 4,43 m für die entfernteren Ziele. In beiden Bedingungen wurden die Probanden angewiesen, unmittelbar nach der Instruktion zu Zielobjekten zu gehen, ohne ihnen zu erlauben, aktiv darüber nachzudenken, wohin sie gehen. Dieses Vorgehen sollte sicherzustellen, dass sie sich auf die automatische räumliche Aktualisierung verlassen.

Zu Beginn eines jeden Versuchs standen die Probanden an einem der drei Startpunkte und betrachteten die vier Zielobjekte vor ihnen für 5 s. Die Punkte, an denen die Versuchspersonen aufhörten zu laufen, und so als Zielpunkt wählten, wurden durch kleine Aufkleber markiert, die auf dem Boden zwischen ihren Füßen in Höhe der Zehen angebracht wurden. Die Aufkleber waren zu klein, um Hinweise auf die frühere Leistung von den Startpunkten aus preis zu geben, und es war keine Rückmeldung über die Leistung bei einem der Versuchsdurchgänge erlaubt. Stattdessen wurden die Versuchspersonen mit geschlossenen Augen zum Startpunkt zurückgeführt.

Vor jeder Bedingung erhielten die Probanden ein kurzes Training im blinden Gehen. Nachdem sie in einer geraden Linie gelaufen waren, wurde den Probanden die Augen verbunden und sie wurden um 180 Grad gedreht. Sie wurden angewiesen in einer zufällig gewählten Reihenfolge zu Übungsobjekten zu gehen, die sich in 2, 2,5, 3,5 und 4,5 m Entfernung befanden. In diesen Trainingsdurchgängen durften die Probanden sehen, wohin sie gelaufen waren. Die Versuche wurden fortgesetzt, bis die Probanden in der Lage waren, innerhalb eines Schrittes (etwa 60-70 cm) vor dem Ziel anzuhalten. Alle Probanden erreichten dies innerhalb von 5-20 Versuchen.

2.4. Ablauf der Messung

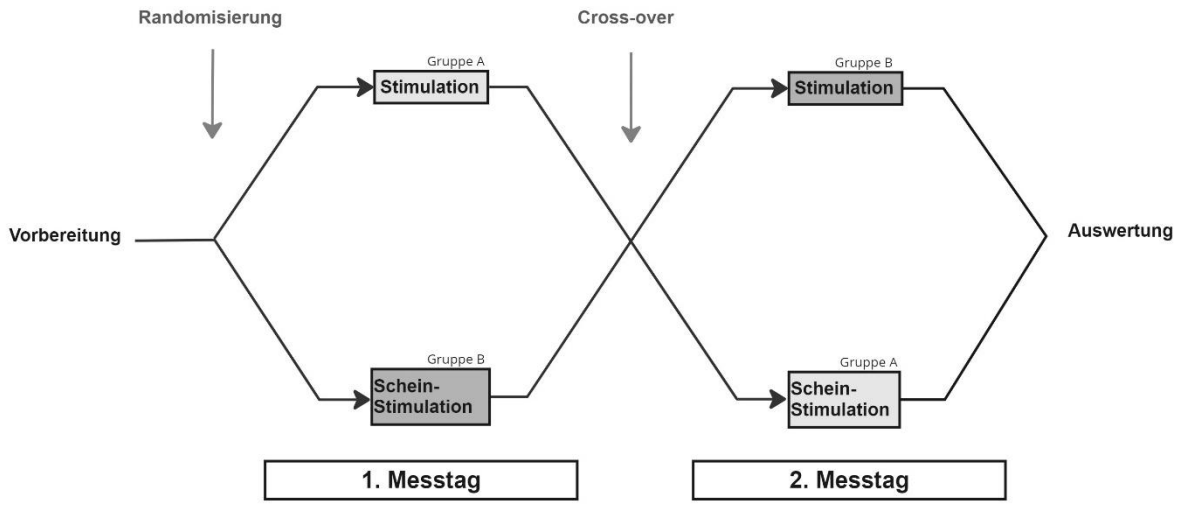

Abbildung 5: Ablauf der Messung im Cross-over Design

Abbildung 6: Ablauf eines Messtages

2.5. Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS erfolgte zeitlich nach dem Aufklärungsgespräch, dem Ausfüllen des Sicherheitsfragebogens und dem Training der Navigationsaufgabe. Somit sollte sichergestellt werden, dass der Effekt der cTBS für die zeitliche Dauer des Hauptexperiments der Literatur nach gewährleistet war (Huang et al., 2005).

2.5.1. Stimulationsintensität

In der vorliegenden Studie wurde die Impulsintensität der cTBS auf 100 % der individuellen motorischen Ruheschwelle (rMT) eingestellt. Diese ist als die niedrigste Intensität definiert, die in der Lage ist in mindestens 50 % einer Serie von zehn Einzelimpulsen ein motorisch evoziertes Potenzial von 100 µV zu induzieren. Dabei wurden die TMS-Impulse auf den linken motorischen Kortex angewendet und die motorisch evozierten Potenziale am rechten Abductor pollicis brevis aufgezeichnet. Die mittlere Impulsintensität betrug bei allen Probanden 46,0 % ± 5,6 % (zwischen 32 % und 55 %) der maximalen Stimulatorintensität.

2.5.2. Zielkoordinaten

In dieser Studie wurde der rechte Präcuneus als Zielgebiet ausgewählt, da in Studien Leistungsbeeinträchtigungen während und unmittelbar nach der rTMS des rechten und nicht des linken Parietallappen nachgewiesen werden konnten (Sack et al., 2002).

Auf der Grundlage der von Wolbers et al. (2008) angegebenen Raumkoordinaten wurde die Stimulationsstelle bestimmt. Da die Talairach-Koordinaten für den rechten Präcuneus in den verschiedenen Experimenten dieser Studie leicht voneinander abweichen, wurden die Werte über alle Experimente hinweg gemittelt. Es ergaben sich die folgenden Koordinaten: x= 5,33, y= -54,33, z= 47,33. Das verwendete Navigationssystem (Localite TMS Navigator, Version 2.1.18) ermöglicht die Co-Registrierung der individuellen Kopfoberfläche durch optisches Tracking mit Hilfe von Infrarotmarkern (Polaris, NDI medical, Waterloo, Kanada) und passt eine MNI (Montreal Neurological Institute) Koordinaten Gehirnschablone an den Kopf der Person an. Die Talairach Koordinaten wurden zu MNI-Koordinaten umgewandelt. Anhand dieser Informationen wurden die Position und die Ausrichtung der Spule auf der Kopfoberfläche relativ zu den eingegebenen Koordinaten der Stimulationsstelle vom System berechnet und während der Stimulation überwacht (siehe Kap. 2.5.3).

2.5.3. Spulenplatzierung (Registrierung mit „Localite“)

Die Registrierung des Kopfes erfolgt wie folgt: Der Kopf des Probanden wird mit optischen Tracking-Markern ausgestattet und ein spezielles Zeigegerät mit drei optischen Markern (siehe Abbildung 7) wird verwendet um die Positionen anatomischer Orientierungspunkte am Kopf der Probanden zu erfassen.

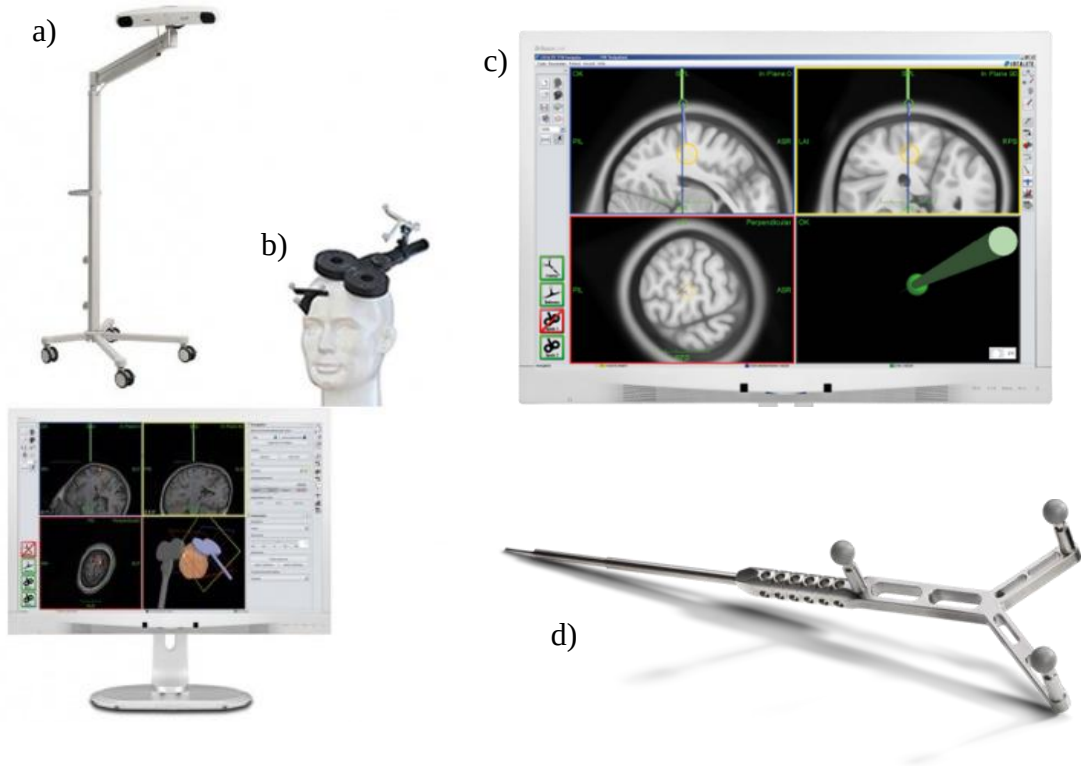

Abbildung 7: Versuchsequipment – a) Infrarotsensor; b) Probandenkopf mit Schmetterlingsspule und optischen Tracking-Markern; c) Beispielbild „Localite“-Software; d) Zeigegerät mit optischen Markern (Quelle: www.localite.de)

Alle Marker müssen sich im Sichtfeld einer Infrarotkamera befinden. Dann muss eine beliebige Anzahl zusätzlicher Punkte frei über die Kopfoberfläche aufgezeichnet werden, um eine präzise Oberflächenanpassung des realen Kopfes zu ermöglichen. Anschließend berechnet die Software die endgültige Registrierung mit Erstellung eines 3D-Kopf- und Gehirnmodells. Die anatomischen Oberflächenpunkte zur Registrierung sind: 1) Nasenwurzel (Nasion); 2) linker Augenwinkel (linkes Exocanthion); 3) rechter Augenwinkel (rechtes Exocanthion); 4) vorderer Punkt des linken Gehörgangs (linker präaurikulärer Punkt); 5) vorderer Punkt am rechten Gehörgang (rechter präaurikulärer Punkt); 6) Hinterhauptstachel (Inion); 7) Fläche am hintersten Punkt des Hinterkopfes 8) Fläche am obersten Punkt der Oberseite des Kopfes.

Vor der TMS wird der Marker der Spule kalibriert. Anhand dieser Informationen werden die Position und die Ausrichtung der Spule auf der Kopfoberfläche relativ zu den eingegebenen Koordinaten der Stimulationsstelle vom System berechnet und während der Stimulation überwacht.

2.5.4. Stimulationssystem und Spule

Die TMS wurde durch ein MagPro Stimulationssystem (X100+MagOption, MagVenture, Farum, Dänemark) kontrolliert. Es wurde eine Schmetterlingsspule, auch Achterspule genannt, mit einem Durchmesser von 75 mm (Cool B-65, MagVenture) verwendet. Diese ist mit einem Wasser-Kühlungssystem versehen, um eine Überwärmung der Spule während der Stimulation zu vermeiden. Die Schmetterlingsspule wurde aufgrund der guten Fokussierung und Eindringtiefe gewählt, um möglichst fokal das designierte Stimulationsareal zu treffen und ausreichend tief im Gewebe einen Effekt zu erzielen (Deng et al., 2013).

2.5.5. Protokoll

Frühere Studien haben gezeigt, dass die inhibierende cTBS für etwa 30 min nach der Stimulation anhält (Huang et al., 2005; Nyffeler et al., 2008; Nyffeler et al., 2006). Daher konnte eine Offline-TMS-Anwendung durchgeführt werden, sodass die experimentelle Aufgabe in völliger Abwesenheit jeglicher Stimulation durchgeführt wurde. Dies reduziert den möglichen Einfluss unspezifischer Effekte (Chaves et al., 2012; Nyffeler et al., 2008; Riemer et al., 2016).

In dieser Studie wurde eine cTBS nach dem Protokoll angewendet, das zuvor von Nyffeler et al. (2008), Chaves et al. (2012) und Riemer et al. (2016) verwendet worden ist. Eine cTBS-Serie, bestehend aus 267 Bursts (801 Einzelimpulsen), wurde 44 s lang bei 6 Hz über dem rechten posterioren Parietalkortex (PPC) appliziert, wobei jeder Burst drei biphasische Impulse (wiederholt bei 30 Hz) enthielt.

2.5.6. Durchführung der Scheinstimulation

Als Kontrollbedingung wurde eine Scheinstimulation (Placebostimulation) mit dem exakt selben Aufbau wie die cTBS durchgeführt. Nach der Ermittlung der rMT und Registrierung wurden von den Probanden, wie auch bei der Verum-Stimulation, zum MagVenture System gehörende InEar-Kopfhörer mit einem weißen Rauschen (Sham Noise Generator, MagVenture, Hückelhoven, Deutschland) zur Maskierung des Stimulationsgeräusches und der Lautstärke, getragen. Die Spule wurde für die Scheinstimulation um 180 Grad gedreht, womit das Magnetfeld in die entgegengesetzte, vom Kopf des Probanden weggehende, Richtung wirkte und die TMS-Impulse das Gehirn nicht erreichten. Für die Probanden konnte somit in beiden Sitzungen ein identisches Gefühl des Gewichtes der Spule auf der Kopfoberfläche, sowie die die Spulenoberfläche umgebene Sensation der Kopfhaut hervorgerufen werden. Ebenso wurde

die Spulenposition mithilfe des Localite Navigators während der Scheinstimulation kontrolliert. Der Output des TMS-Stimulators wurde auf die ermittelte rMT-Intensität eingestellt, da diese für die Probanden auf der Benutzeroberfläche sichtbar war. Das eingegebene Protokoll wurde in beiden Sitzungen identisch abgegeben, was in einem gleichen Rhythmus und Länge der Stimulation resultierte.

2.6. Ergebnisgrößen und Datenanalyse

Vorgegebene primäre Endpunkte waren die Entfernung zum Zielobjekt (d.h. der Abstandsfehler in cm) und die absolute Winkelabweichung vom Ziel (d.h. der Winkelfehler in Grad).

Die Daten wurden in der R-Programmierumgebung ("R," op. 2010)) und anhand eines hierarchischen linearen Regressionsansatzes analysiert. Diese Analysen wurden mit der Funktion lmer() aus dem R-Paket lme4 (Bates et al., 2014) durchgeführt. Ähnlich wie gewöhnliche Regressionsmodelle (Regression mit Kriterium der kleinsten Quadrate, *ordinary least squares regression – OLS regression*) untersuchen hierarchische lineare Modelle (HLMs) die Beziehung zwischen einer Reihe von Prädiktoren (z. B. der Stimulationsbedingung) und einer Antwortvariable (z. B. Distanzfehler in cm). Ein HLM-Ansatz wurde gewählt, da das Design unserer Studie mit wiederholten Messungen (jede Versuchsperson lieferte mehrere Messungen) zu starken Abhängigkeiten in den Daten führte und damit eine der Hauptannahmen von OLS-Modellen verletzte (Messungen sollten voneinander unabhängig sein) (Ernst & Albers, 2017). Der eingesetzte HLM-Ansatz ermöglichte es uns, die individuelle Varianz der Antwortvariablen zu berücksichtigen (z. B. ähnlichere Beobachtungen innerhalb der Probanden als zwischen den Probanden). Einer Nichtbeachtung dieser Abhängigkeiten kann zu einer erhöhten Fehlervarianz in OLS-Modellen führen, was deren Gültigkeit und statistische Aussagekraft des Modells beeinträchtigen könnte. Alle Modelle wurden mit restricted maximum likelihood geschätzt. Alle Modelle schätzten einen zufälligen Y-Achsenabschnitt für jede Person (d. h. Beobachtungen wurden innerhalb von Personen getestet). Haupteffekte und Interaktionen wurden mittels Wald-F-Tests vom Typ III bewertet, wie sie im R-Paket car (Fox & Weisberg, 2019) implementiert sind. Stimulation (Schein- vs. Verum- cTBS-Stimulation) und Bewegung (statisch vs. dynamisch) wurden vor der Analyse als Effekt kodiert und in das Modell als feste kategoriale mess-wiederholten Prädiktoren aufgenommen.

Um Interaktionseffekte zu testen, wurden paarweise Kontraste auf der Grundlage der geschätzten marginalen Mittelwerte mit dem R-Paket emmeans (Lenthe, R. et al., 2022)

berechnet. Alle p-Werte für die paarweisen Vergleiche wurden nach der Bonferroni-Methode angepasst. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte ± Standardabweichungen; außerdem werden Effektgrößen (Cohen's d, berechnet als: $d = 2 * t / \sqrt{N}$) und 95 % Konfidenzintervalle der geschätzten Differenz angegeben. Die Größe des Effekts wurde wie folgt bewertet: $\geq 0{,}2$ bedeutet kleine, $\geq 0{,}5$ mittlere und $\geq 0{,}8$ große Effekte (J. Cohen, 1988). Alle Datensätze wurden daraufhin überprüft, ob sie die Annahmen der Normalverteilung und der Homogenität der Varianz erfüllen.

Schließlich wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) zur Bestimmung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte dieses Paradigmas auf der Grundlage der Distanzfehlerwerte durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines

Es konnten alle für die Studie rekrutierten Probanden (n = 20) teilnehmen und beide Sitzungen abschließen. An Nebenwirkungen der TMS wurde von 4 Probanden Kribbeln der Kopfhaut während der Verum-Stimulation beschrieben. Außerdem beschrieb eine Probandin leichten Schwindel nach der Verumstimulation. Eine weitere Probandin gab nach der Scheinstimulation eine leichte Desorientiertheit für ca. 30 min an. Ansonsten wurde die cTBS von den Probanden gut vertragen. Es ließen sich keine unerwünschten Ereignisse verzeichnen. Nach der Durchführung des Verhaltensexperiments wurde von keinem Probanden unerwünschte Nebenwirkungen berichtet.

3.2. Deskriptive Statistik

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken und Effektgrößen für die Haupteffekte der Stimulationsbedingung (Schein vs. Verum-cTBS) und der Bewegungsbedingung (statisch vs. dynamisch) (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)

Parameter	**Placebo**	**cTBS**	**Diff. [CI]**	**Effektgröße (d)**
Distanz [cm]	56,45 ± 17,85	65,12 ± 27,63	-8.,7 [-15,40, -1,97]	-0,259 *
Winkel [°]	7,80 ± 3,34	8,44 ± 4,35	-0,65 [-1,94, 0,65]	-0,100
Parameter	**Statisch**	**Dynamisch**	**Diff. [CI]**	**Effektgröße (d)**
Distanz [cm]	49,26 ± 14,99	75,30 ± 21,54	-29,00 [-35,70, -22,30]	-0,856 ***
Winkel [°]	6,06 ± 2,54	10,18 ± 3,89	-4,12 [-5,42, -2,83]	-6,339 ***

Die Analysen ergaben einen signifikanten Haupteffekt der Stimulationsbedingung auf den Distanzfehler ($F(1, 57) = 6,705$, $p = 0,0122$), aber keinen signifikanten Haupteffekt der Stimulationsbedingung auf den Winkelfehler ($F(1, 57) = 1,005$, $p = 0,3205$). Wie in Tabelle 1 zusammengefasst, schnitten die Probanden nach der cTBS-Stimulation signifikant schlechter ab als nach der Scheinbedingung ($t(57) = -4,74$, $SE = 4,74$), mit größeren Entfernungsfehlern nach cTBS ($M = 65,12$, $SD = 27,63$) im Vergleich zur Scheinbedingung ($M = 56,45$, $SD = 17,85$). Sie zeigten aber vergleichbare Leistungen in Bezug auf den Winkelfehler

(t(57) = - 1,00, SE = 0,64). Außerdem wurde festgestellt, dass die Distanzfehler während des dynamischen Protokolls (M = 75,30, SD = 21,54) signifikant größer waren als beim statischen Protokoll (M = 49,26, SD = 14,99; t(75) = -8,67, SE = 3,35). Auch die Winkelfehler waren bei dem dynamischen Protokoll (M = 10,18, SD = 3,89) signifikant größer als beim statischen Protokoll (M = 6,06, SD = 2,54; t(57) = -6,34, SE = 0,65).

Wichtig ist, dass diese Effekte durch eine signifikante Zwei-Wege-Interaktion zwischen Stimulation und Bewegung für Distanzfehler erklärt werden konnten (F(1, 57) = 16,963, p = 0,0001) (siehe Tabelle 2, Abbildung 8 und Abbildung 9). Paarweise Vergleiche ergaben, dass es zwar signifikante Unterschiede zwischen den statischen (M = 48,83, SD = 13,68) und dynamischen (M = 64,07, SD = 18,57) Bewegungsprotokollen (t(57) = -3,12, SE = 4,74) nach der Scheinstimulation gab, dieser Effekt aber nach der cTBS-Stimulation stärker ausgeprägt war (t(57) = -9,04, SE = 4,74). Bei den Winkelfehlern ergab die Analyse eine ähnliche Zwei-Wege-Interaktion zwischen Stimulation und Bewegung für Distanzfehler (F(1, 57) = 4,809, p = 0,0324). Ein paarweiser Vergleich zeigte, dass es signifikante Unterschiede zwischen den statischen (M = 6,44, SD = 2,24) und dynamischen (M = 9,15, SD = 3,74) Bewegungsprotokollen (t(57) = -2,97, SE = 0,91) nach der Scheinstimulation gab, aber auch dieser Effekt war nach der cTBS-Stimulation stärker ausgeprägt (t(57) = -6,08, SE = 0,91). Die cTBS-Stimulation beeinträchtigte also die Fähigkeit der Versuchspersonen, genau zu den markierten und zuvor gespeicherten Punkten zu gehen, was sich in einer größeren Winkelabweichung vom korrekten Weg zu den markierten Punkten sowie in einer größeren Entfernung vom Endpunkt zu den markierten Punkten zeigte. Die Effektstärken sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Deskriptive Statistiken und Effektgrößen für den Interaktionseffekt zwischen Stimulation und Bewegungszustand auf Distanz- und Winkelfehler (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)

Parameter	Stim. Kondition	Statisch	Dynamisch	Diff. [CI]	Effektgröße (d)
Distanz [cm]	**Placebo**	48,83 ± 13,68	64,07 ± 18,57	-15,20 [-24,70, -5,75]	-0,322 **
	cTBS	43,7 ± 16,1	86,5 ± 18,5	-42,80 [-52,30, -33,35]	-0,904 ***
Winkel [°]	**Placebo**	6,44 ± 2,24	9,15 ± 3,74	-2,71 [-4,54, -0,89]	-0,298 **
	cTBS	5,67 ± 2,82	11,21 ± 3,85	-5,54 [-7,36, -3,71]	-0,698 ***

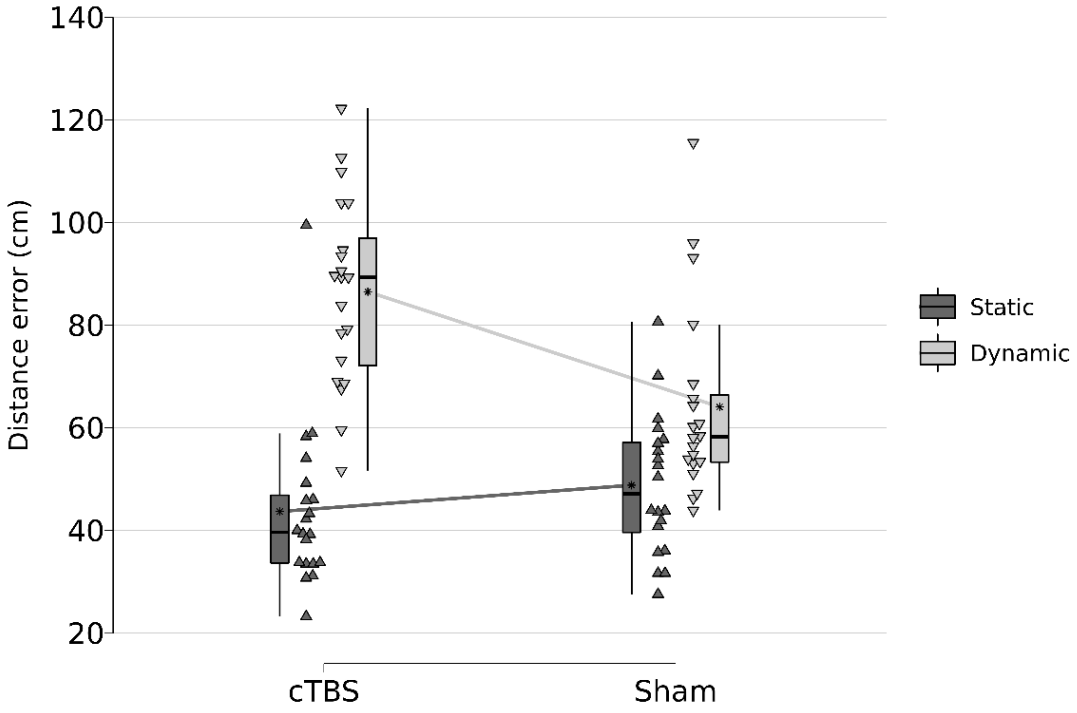

Abbildung 8: Interaktionseffekt von Stimulation und Bewegung bezogen auf den Distanzfehler in Zentimetern

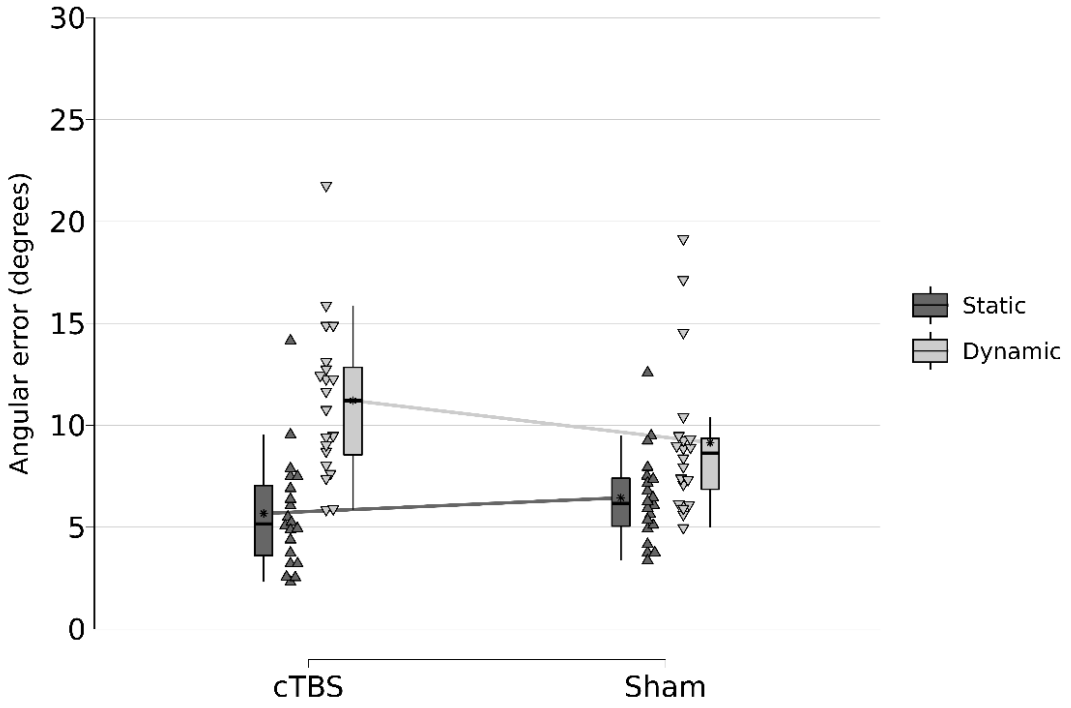

Abbildung 9: Interaktionseffekt von Stimulation und Bewegung bezogen auf den Winkelfehler in Grad

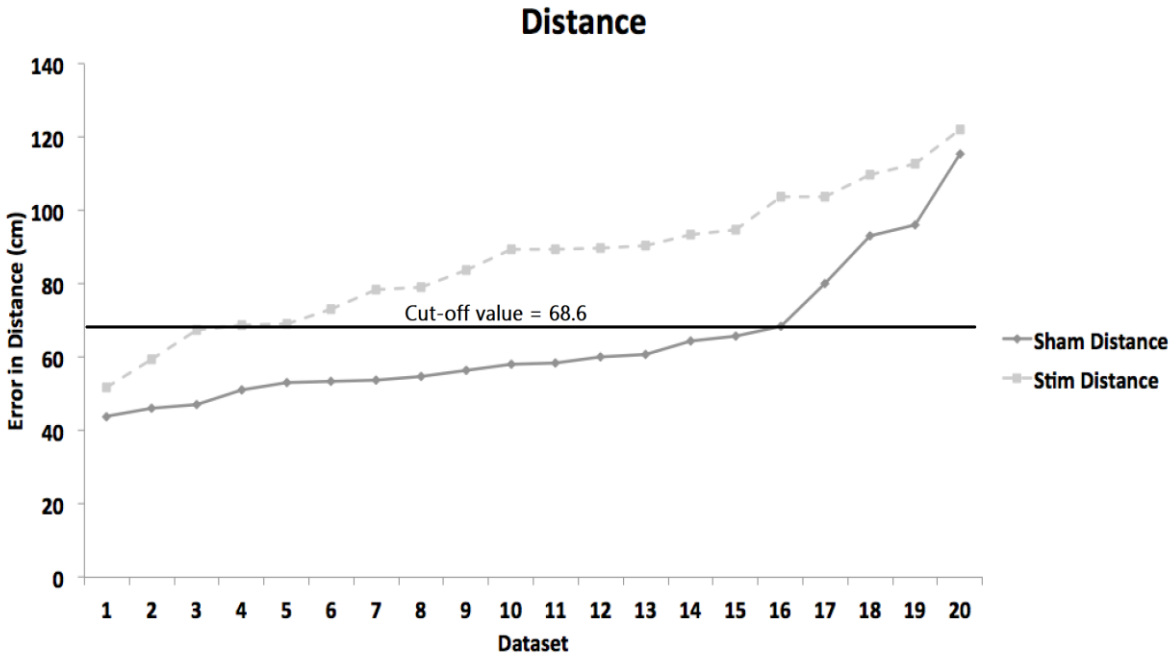

Abbildung 10: Entfernungsfehler für jeden Probanden bei beiden Stufen der Stimulationsbedingung (Schein und Verum) bei dynamischen Versuchen

Die Receiver Operator Charakteristik (ROC)-Kurve ist eine sehr aufschlussreiche Methode zur Ermittlung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte eines Tests. Um einen Cut-off-Wert festzulegen, das heißt den Wert, unter dem alle Werte der stimulierten Probanden liegen, wurden die Werte für jeden Probanden dieser Studie (sortiert vom niedrigsten bis zum höchsten Fehler unter Schein- und Stimulationsbedingungen) für beide Bedingungen aufgetragen (siehe Abbildung 10). Der Cut-off-Wert wurde dann durch Auswahl des Wertes festgelegt, bei dem die Klassifizierung der Probanden in den beiden Bedingungen optimal war (wie durch die ROC-Kurve in Abbildung 11 berechnet). Wie dargestellt, lag der optimale Wert bei 68,6 cm. Bei diesem Cut-off-Wert lagen 17 von 20 Leistungen (85 %) nach Verum TMS über dem entsprechenden Schwellenwert, wohingegen nur 4 von 20 Leistungen (20 %) nach der Scheinstimulation über diesem Schwellenwert blieben. Aus diesen Daten geht hervor, dass der Abstandsfehler ein gutes Potenzial für die Unterscheidung zwischen Verum-TMS (Inhibition) und Kontrollen hat.

Abbildung 11 zeigt die Werte der Fläche unter der Kurve (AUC) aus der ROC-Analyse als Vergleich zwischen den beiden Bedingungen (Schein- vs. Verumstimulation). Für die Cut-off-Schwelle von 68,6 cm wurde der höchste AUC-Wert von 0,818 (95 % Konfidenzintervall 0,676 - 0,959) ermittelt. Die entsprechenden Werte für Sensitivität und Spezifität lagen bei 85 % bzw. 80 %.

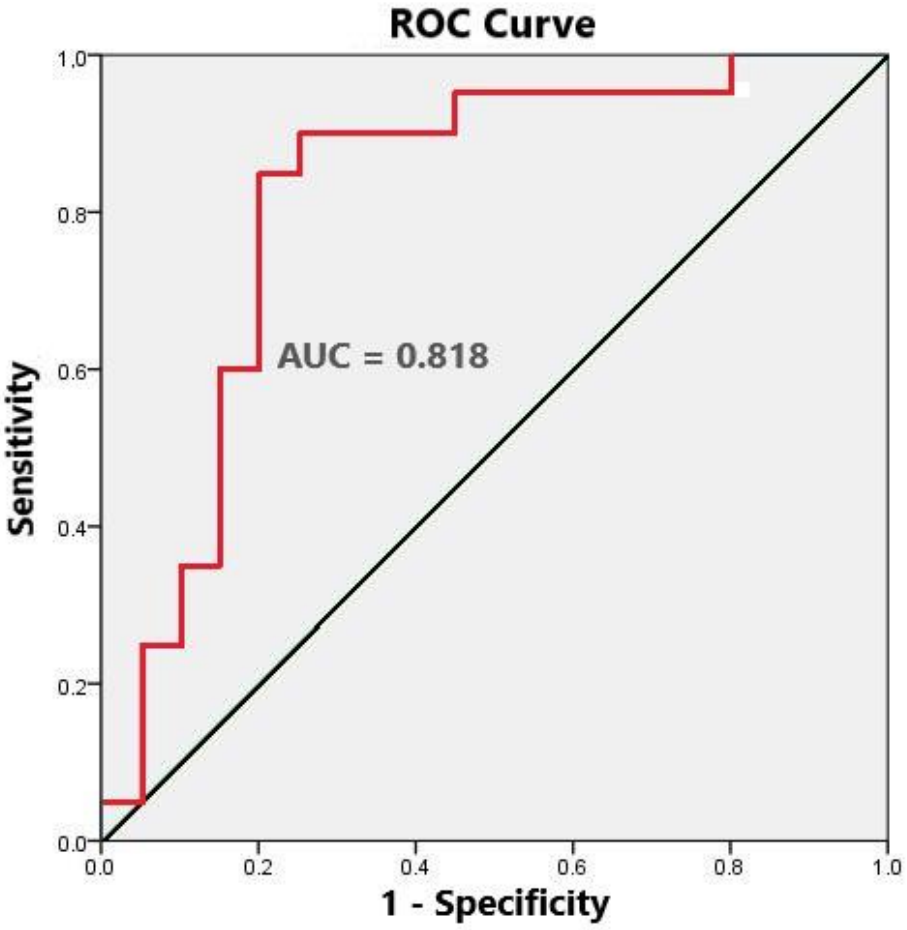

Abbildung 11: ROC-Kurve (rot) für Schein- vs. Verum- cTBS Stimulation Bedingungen (für den Parameter Distanz)

4. Diskussion

4.1. Allgemein

In dieser Studie wurde unsere Haupthypothese bestätigt. Die Hemmung des Präcuneus durch cTBS führt zu einer schlechteren Leistung beim egozentrischen *spatial updating* Paradigma in einer realen Umgebung, im Vergleich zur Scheinstimulation. Die erzielten Ergebnisse lassen daher die Vermutung zu, dass die Fähigkeit zum egozentrischen *spatial updating* durch den rechten Präcuneus vermittelt wird, zumindest in Bezug auf das angewandte Paradigma zum *spatial updating* in der realen Umgebung. Dies bezieht sich auf die verringerte Fähigkeit der Probanden, sowohl translatorische (Entfernung) als auch rotatorische (Winkel) Schätzungen der Position von Zielen als Reaktion auf die TMS des Präcuneus abzurufen. Da außerdem kein signifikanter Unterschied bei statischen Kontrollversuchen gefunden werden konnte, konnten die Ergebnisse nicht auf allgemeine Defizite der Navigationsfähigkeiten oder Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zurückgeführt werden. Schließlich konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass die Probanden mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (85 % bzw. 80 %) allein auf der Grundlage ihrer Entfernungsfehler in eine Stimulationsgruppe (temporäre Inhibition durch TMS) und eine Kontrollgruppe (Scheinstimulation) eingeteilt werden konnten. Dies könnte eine solide Grundlage für künftige Diagnoseverfahren und Bewertungen von Defiziten bei der egozentrischen *spatial updating* in der realen Umgebung darstellen.

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit früheren Studien an Probanden mit Hirnläsionen überein, in denen ebenfalls eine Beeinträchtigung der egozentrischen räumlichen Aktualisierung festgestellt wurde, die hauptsächlich auf Läsionen im posterioren parietalen Kortex, insbesondere aber im Präcuneus (Aguirre & D'Esposito, 1999; Farrell & Robertson, 2000; Weniger et al., 2009), zurückzuführen ist. Aguirre und D'Esposito (1999) beschrieben Patienten mit Läsionen des oberen Parietallappens, die unter Defiziten bei der egozentrischen Navigation litten. Sie waren nicht in der Lage, die Positionen von Objekten und Orientierungspunkten in Bezug auf sich selbst zu bestimmen. Daher waren sie oft bei Aufgaben zur Wegfindung beeinträchtigt, obwohl ihre Fähigkeit erhalten blieb, Objekte und Orientierungspunkte in der Umgebung zu erkennen und zu identifizieren. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Farrell und Robertson (2000) überein, bei denen Patienten mit Läsionen im rechten dorsalen Bereich in ihrer nicht-visuellen Aktualisierung von körperzentrierten räumlichen Beziehungen beeinträchtigt waren. Dies wurde in einem Experiment untersucht, in dem Patienten mit verbundenen Augen nach einer Körperdrehung ohne visuellen Input auf

zuvor gesehene Ziele zeigen mussten. In einer neueren Studie von Weniger et al. (2009) wurde das räumliche Gedächtnis in einer großräumigen Umgebung in zwei VR-Aufgaben untersucht, bei denen ein virtueller Park (allozentrisches Gedächtnis) und ein virtuelles Labyrinth (egozentrisches Gedächtnis) gelernt werden mussten. Im Vergleich zwischen gesunden Kontrollpersonen und Probanden mit einseitigen Läsionen des parietalen Kortex aufgrund eines Infarkts oder einer intrazerebralen Blutung (14 linksseitig, 10 rechtsseitig) stellten sie fest, dass die Probanden mit Läsionen bei der egozentrischen Navigationsaufgabe signifikant schlechter abschnitten, nicht jedoch bei der allozentrischen Aufgabe. Dies deutet darauf hin, dass der parietale Kortex die egozentrische Navigation und die Vorstellungskraft beim räumlichen Lernen in einer großräumigen Umgebung unterstützt. Darüber hinaus standen größere Volumina des rechtsseitigen Präcuneus in signifikantem Zusammenhang mit der Leistung im virtuellen Labyrinth.

Konventionelle Läsionsstudien haben den Vorteil gegenüber funktioneller Bildgebung, dass sie zeigen können, welche Gehirnareale für die Durchführung bestimmter Funktionen unverzichtbar sind. Sie erlauben so Rückschlüsse über die Regionen, in denen die Funktionen im menschlichen Gehirn repräsentiert sind (Kausalität). Nachteile sind jedoch, dass Läsionsareale zum Beispiel durch ischämische Hirninfarkte oder Hirnblutungen meist groß und nicht zielgenau sind. Somit stören diese Läsionen nicht nur die zu erforschende Funktion, sondern Erfassen weitere Areale, die für andere Funktionen essenziell sind. Es braucht große Patientengruppen, geeignete Kontrollgruppen und spezifische Analyseverfahren, wie eine Subtraktionsanalyse oder eine voxelbasierte statistische Analyse für valide Ergebnisse (Büchel et al., 2012). Des Weiteren macht die neuronale Plastizität, insbesondere die neuronale Reorganisation im Zielgebiet, die Interpretation schwierig. Im Vergleich zu Studien an Patienten mit Läsionen im PPC und Präcuneus konnten in dieser Studie durch die Verwendung von cTBS zielgenauere und homogenere Effekte erzielt werden. Beispielsweise wurden die bekannten Auswirkungen allgemeiner kognitiver und mnemotechnischer Störungen sowie neurologischer Restsymptome, die auf unspezifische neuronale Läsionen zurückzuführen sind, als auch die Auswirkungen der Reorganisation im Läsionsgebiet in dieser Studie vermieden.

Da das *spatial updating* nicht nur von internen (z. B. vestibulären und propriozeptiven Informationen), sondern auch von externen Wahrnehmungshinweisen (z. B. optischer Fluss) abhängen kann, untersuchten viele Studien die Rolle des PPC und des Präcuneus bei der räumlichen Aktualisierung mit Hilfe eines VR-Ansatzes, wobei der optische Fluss der einzige sensorische Hinweis war (Müller et al., 2018; Weniger et al., 2009; Wolbers et al., 2008).

Virtuelle Realität wird oft gewählt, da echte Bewegung im MRT nicht möglich ist, oder auch weil die Parameter besser kontrollierbar sind. Vestibuläre, propriozeptive und taktile Hinweise, die durch physische Bewegungen erzeugt werden, werden jedoch allgemein als wesentlich und ausreichend für das automatische *spatial updating* angesehen (Farrell & Robertson, 2000; May & Klatzky, 2000; Presson & Montello, 1994; Rieser, 1989; Wraga et al., 2004). In der Tat wurde bereits gezeigt, dass das eine reale physische Umgebung mit den besten Leistungen einhergeht (Khenak et al., 2020). Andererseits haben einige Studien ergeben, dass der optische Fluss allein für eine effiziente räumliche Aktualisierung nicht ausreicht (Chance et al., 1998; Klatzky et al., 1998). Darüber hinaus fanden Schöberl und Kollegen (2020) eine verringerte Aktivierung des präfrontalen Kortex bei Probanden, die VR basierte Aufgaben durchführten, im Vergleich zu den Aufgaben in der realen Umgebung. Da der präfrontalen Kortex bekanntermaßen entscheidend für die Planung und Entscheidungsfindung ist (z. B. bei der Pfadplanung (Kaplan et al., 2017)) und in Anbetracht der Tatsache, dass die Navigation im realen Raum in neuartigen Umgebungen immer Entscheidungsfindungs- und Planungsprozesse für Routen erfordert, könnte es eine Schwäche verschiedener VR-Einstellungen sein, dass Frontallappenaktivierungen unterrepräsentiert sind. Daher konnten wir in unserer aktuellen Studie durch die Wahl eines Szenarios mit realer Umgebung die Auswirkungen auf die Fähigkeit zur räumlichen Aktualisierung bewerten, während die wichtigsten Hinweise auf die Eigenbewegung, einschließlich taktiler, vestibulärer und propriozeptiver Signale, präsent sind.

Obwohl Menschen bei der Navigation in vertrauten Umgebungen oder über längere Zeiträume hinweg überwiegend einen allozentrischen Bezugsrahmen verwenden (Waller & Hodgson, 2006), gibt es mehrere Gründe, die dafür sprechen, dass unsere Aufgabe so konzipiert war, dass sie die egozentrische und nicht die allozentrische Raumaktualisierung erfasst. Erstens erfordert die Bewegung in unbekannten Umgebungen, insbesondere in kleineren Bereichen, eine ständige Aktualisierung der Beziehungen zwischen dem Beobachter und jedem Objekt im Gesichtsfeld (Waller & Hodgson, 2006; R. F. Wang & Spelke, 2000). Da die Merkmale unserer Aufgabe gut mit den Bedingungen übereinstimmen, die mit der egozentrischen *spatial updating* verbunden sind, ist davon auszugehen, dass die gespeicherten egozentrischen Objektrepräsentationen durch Hinweise auf die Eigenbewegung aktualisiert wurden. Zweitens wurden die Probanden während der Aufgabe absichtlich eingeschränkt, da das Experiment keine Orientierungspunkte enthielt und eine ungewohnte Umgebung mit kleinen Bewegungen gewählt wurde, so dass sie die Aufgabe unter Verwendung von egozentrischen Hinweisen lösen mussten. Drittens gaben die Probanden selbst an, das Experiment mithilfe von egozentrischen Strategien bewältigt zu haben. Alle gaben an die Positionen der Objekte im Raum im Bezug

auf ihren eigenen Körper gespeichert und während der Bewegung zu aktualisiert zu haben. Sieben Probanden gaben darüber hinaus an, zur besseren Einschätzung von Distanzen ihre Schritte gezählt zu haben. Daher ist die Annahme gerechtfertigt, dass die Beeinträchtigungen bei der dynamischen Aktualisierungsaufgabe als Reaktion auf die inhibitorische TMS überwiegend durch egozentrische Gedächtnisdefizite verursacht wurden. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass eine räumliche Navigationsaufgabe nicht rein egozentrisch oder allozentrisch sein kann, sondern, dass eine Kombination beider Informationsarten bei der räumlichen Navigation und beim Lernen wahrscheinlich ist (Burgess, 2008). Beispielsweise nutzen drei Probanden zusätzlich zum egozentrischen *spatial updating* auch allozentrische Strategien, indem sie sich die Reihenfolge/Ausrichtung der Objekte zueinander merkten. Darüber hinaus hängt bei dem egozentrischen *spatial updating* die Aktualisierungseffizienz in hohem Maße von der Anzahl der zu aktualisierenden Objekte ab. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der Bewegung des Beobachters jedes der gegebenen Objekte aktualisiert werden muss (R. F. Wang & Spelke, 2000). Zuvor hatten Wolbers und Kollegen (2008) gezeigt, dass Menschen während der Eigenbewegung erfolgreich bis zu vier räumliche Positionen aktualisieren können, was auch der Grund für die Wahl dieser Anzahl von Objekten in unserer Studie war.

Die relativ hohen Werte für Sensitivität und Spezifität (85 % und 80 %), die allein mit diesem Paradigma erzielt wurden, deuten darauf hin, dass es eine gute Grundlage für die Entwicklung künftiger Tests zur Beurteilung der Fähigkeit zur räumlichen Aktualisierung oder der Integrität des Präcuneus sowohl bei Gesundheit als auch bei Krankheit darstellen könnte. Das Paradigma aus dieser Studie könnte bei der Untersuchung von Patienten mit leichter kognitiven Gedächtnisstörung (MCI) und Alzheimer-Patienten eingesetzt werden, da diese eine frühzeitige Verschlechterung der räumlichen Navigationsfähigkeiten aufweisen und die folgenden Studien auf einen Zusammenhang mit dem Präcuneus hinweisen: Die Studie von Yokosawa et al. (2020), die Magnetenzephalogramme verwendet, legt nahe, dass eine Deaktivierung des Präcuneus mit früher MCI assoziiert ist, was mit einer Studie von Bailly et al. (2015) übereinstimmt, die mithilfe von MRT und 18F-FDG PET einen graduellen Hypometabolismus im posterioren cingulären Kortex und im Präcuneus bei prodromaler Alzheimer Demenz (MCI) und Alzheimerdemenz feststellte, während eine Atrophie nicht signifikant war. Love und Miners (2016) argumentieren in ihrer Übersichtsarbeit zu cerebrovaskulären Erkrankungen und Alzheimer Demenz, dass die Hypoperfusion vom Präcuneus ausgeht, lange vor dem Beginn der Demenz, und sich mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit auf den Rest des parietalen Kortex und den Gyrus Cinguli ausbreitet. Außerdem scheint die vom Präcuneus abhängige

egozentrische Aktualisierung beeinträchtigt zu sein. In einem Labyrinth der virtuellen Realität ohne Orientierungspunkte, bei dem die Probanden während der Navigation nur die Abfolge der egozentrischen Drehungen verwenden mussten, waren die amnestischen MCI-Probanden nicht in der Lage, einen Weg zu einer versteckten Belohnung zu erlernen (Weniger et al., 2011). Zusätzlich korrelierte die Anzahl der Fehler in dieser Labyrinth-Aufgabe negativ mit dem Volumen des Präcuneus. Darüber hinaus deuten frühere Studien darauf hin, dass Navigationsbeeinträchtigungen auftreten, bevor Patienten die diagnostischen Kriterien für Alzheimer Demenz erfüllen, aber sie sind kein zentrales Merkmal von einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung (SCI) (Hort et al., 2007; Tangen et al., 2015). Daher kann diese räumliche Aufgabe nützlich sein, um zwischen SCI und MCI zu unterscheiden und darüber hinaus eine frühe MCI und eine Beteiligung des Präcuneus zu erkennen.

Die präsentierte Studie hat auch Einschränkungen, die erwähnt werden müssen. Erstens waren die hemmenden Wirkungen der TMS vermutlich nicht nur auf den Präcuneus beschränkt, sondern könnten sich auch auf benachbarte Regionen des medialen parietalen Kortex und darüber hinaus ausgedehnt haben. Der zu erwartende Einfluss ist jedoch klein, wenn man die Ergebnisse früherer fMRT-Studien bedenkt. Diese zeigen, dass der Präcuneus die Gehirnregion zu sein scheint, die für die räumliche Aktualisierung wesentlich ist (Wolbers et al., 2008). Zweitens, obwohl eine reale Umgebung gewählt wurde, war die Gestaltung der Umgebung sehr einfach, da die Zielobjekte nur flache Kreise auf dem Boden waren. Ein noch realistischerer Umweltreiz hätte die Ergebnisse womöglich beeinflussen können. Die wichtigste und einflussreichste Komponente bleibt jedoch die Einbeziehung der tatsächlichen multisensorischen Eigenbewegung. Darüber hinaus war die Vereinfachung der Umgebung notwendig, um sicherzustellen, dass die Probanden sich auf die egozentrische Aktualisierung verlassen würden. Schließlich liegt ein weiterer Nachteil von Paradigmen mit realer Umgebung in der relativ schwierigen Standardisierung und experimentellen Manipulation. Daher könnte es eine Option für zukünftige Studien sein, einen hybriden Ansatz zu wählen, der die Selbstbewegung mit den Vorteilen der virtuellen Realität kombiniert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie Beweise dafür liefert, dass der Präcuneus ein wichtiger Mediator für die Fähigkeit zum egozentrischen *spatial updating* in realen Umgebungen ist. Die Probanden der aktuellen Studie zeigten zwar keine Defizite in der reinen Navigationsfähigkeit, schnitten aber in dem *spatial updating* Paradigma nach Hemmung des Präcuneus durch TMS im Vergleich zur Scheinbedingung signifikant schlechter ab. Dies gilt sowohl in Bezug auf die Translations-(Entfernungs-) als auch die Rotations-(Winkel-) fehler.

Da zur erfolgreichen Ausführung der Kontrollbedingung kein *spatial updating* nötig war, konnte sichergestellt werden, dass spezifisch das *spatial updating* und nicht allgemein das Arbeitsgedächtnis oder die allgemeinen Fähigkeiten der Probanden (zum Beispiel Gehen) beeinträchtigt waren.

Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein, in denen Patienten mit Hirnläsionen oder Paradigmen mit *optic flow* verwendet wurden. In Anbetracht der Tatsache, dass das vorliegende Paradigma hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der Region-of-Interest-Analyse mit Abstandsparametern ergab, kann es als solide Grundlage für die Entwicklung von Bewertungsinstrumenten sowohl für gesunde Probanden als auch für Patienten verwendet werden.

4.2. Methodik der Studie

Im Folgenden wird die Methodik der vorliegenden Studie kritisch diskutiert.

4.2.1. Studiendesign und Probanden

Diese Studie war als Längsschnittstudie mit einem Cross-over-Design angelegt. Jeder Proband nahm an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen (Mittelwert 10,45, Spanne von 2 bis 34 Tagen) an zwei Versuchen teil, einmal mit echter TMS (Verum-Bedingung) und einmal mit Scheinstimulation (Placebobedingung). Hier ergibt sich eine hohe Varianz der Spanne zwischen den beiden Messungen. Sie ergibt sich daraus, dass die Probanden ihre Termine frei aus Datumsoptionen wählen konnten und vier Probanden ihren ursprünglichen Folgetermin aus gesundheitlichen Gründen, unabhängig von der Studie, nicht wahrnehmen konnten und auf spätere Termine ausweichen mussten.

Es erfolgte ein *within-subject* Vergleich. Das heißt, die Probanden bearbeiten Parallelversionen der Aufgaben zweimal, einmal nach Schein-, einmal nach Verumstimulation und bilden somit ihre eigene Kontrollgruppe. Dies führt zu einer hohen Vergleichbarkeit der Stichproben.

In Bezug auf das Lebensalter der Studienteilnehmer liegt eine homogene, junge Stichprobe vor. Dies kann die Vergleichbarkeit mit den Navigationsleistungen bei älteren Menschen erschweren. Jedoch finden sich hier größere Unterschiede in der allozentrischen und nicht egozentrischen Navigationsleistung (Rodgers et al., 2012). In Bezug auf die Schulbildung liegt eine ebenso homogene Stichprobe vor, da alle Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Studie Studierende der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg waren.

Die Stichprobe mit einer Anzahl von n = 20 Probanden ist vergleichsweise klein und könnte die Ergebnisse der Studie limitieren. Eine Poweranalyse in der Vorbereitung der Studien (a priori) zeigte jedoch, dass dies als erforderliche Stichprobengröße ausreichend ist.

4.2.2. Transkranielle Magnetstimulation

In dieser Studie wurde genutzt, dass die inhibierende kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (cTBS) für etwa 30 min nach der Stimulation anhält (Huang et al., 2005; Nyffeler et al., 2008; Nyffeler et al., 2006). Daher konnte eine Offline-TMS-Anwendung durchführt werden, sodass die experimentelle Aufgabe in völliger Abwesenheit jeglicher Stimulation durchgeführt wurde, was den möglichen Einfluss unspezifischer Effekte reduziert (Chaves et al., 2012; Nyffeler et al., 2008; Riemer et al., 2016). Die langanhaltende TMS-Wirkung ermöglichte eine Durchführung eines ausführlichen Verhaltensexperiment mit einer Länge von etwa 20 min mit mehreren Varianten der Aufgabe. Den vorliegenden Studien zufolge ist also davon auszugehen, dass der Effekt der cTBS für die gesamte Dauer des Experiments ausreichend anhielt.

Das cTBS Protokoll wurde aufgrund seiner Wirkung eine temporäre Inhibition zu erzeugen (Chaves et al., 2012; Nyffeler et al., 2008; Riemer et al., 2016) ausgewählt. So konnten im Vergleich zu funktioneller Bildgebung Aussagen über Kausalität getroffen werden. Die in dieser Studie verwendete Methodik, mittels cTBS lokale und temporäre Hirnfunktionsminderungen zu erzeugen, ermöglicht es zielgenauere und homogenere Effekte zu erzielen, als es in Patienten-Läsionsstudien möglich ist. Es ermöglicht zudem Vergleichsmessungen an denselben Personen mit unbeeinträchtigten Hirnregionen und nach cTBS, mit regional gehemmten Hirnregionen.

Um eine möglichst zielgenaue cTBS zu erreichen, wurde eine Schmetterlingsspule aufgrund der guten Fokussierung und Eindringtiefe gewählt, um so möglichst fokal das designierte Stimulationsareal zu treffen und ausreichend tief im Gewebe einen Effekt zu erzielen (Deng et al., 2013; Fleming et al., 2012). So wurde sichergestellt, dass der designierte Stimulationsbereich, der durch die Koordinaten festgelegt wurde, möglichst genau getroffen wurde und über den Präcuneus hinausgehende Bereiche nicht stimuliert wurden. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hemmende Wirkung der TMS nur auf den Präcuneus beschränkt war, sondern sich auch auf benachbarte Regionen des medialen parietalen Kortex und darüber hinaus ausgedehnt haben könnte. Jedoch ist davon auszugehen, dass diese Effekte gering waren, wenn man die Ergebnisse früherer fMRT-Studien bedenkt. Diese zeigen, dass der Präcuneus die Gehirnregion zu sein scheint, die für die räumliche Aktualisierung

wesentlich ist (Wolbers et al., 2008). Allerdings bietet die vorliegende Studie keine Kontrollmethode, inwiefern die TMS das Zielgebiet im Präcuneus fokussiert getroffen hat. Es ist mit der vorliegenden Methode nicht genau nachvollziehbar in welchem Ausmaß welche Region betroffen war und wie die genutzten Stimulationskoordinaten dies widerspiegeln.

Die Stimulationskoordinaten für die Lokalisierung des Präcuneus wurden aus der fMRT Studie von Wolbers et al. (2008) übernommen. Da sich hier leicht abweichende Koordinaten der einzelnen Probanden zeigten wurden diese für unsere Studie gemittelt. Ob dies exakt ist, kann diskutiert werden. Außerdem hat das Areal des Präcuneus verschiedene Subdivisionen (Scheperjans et al., 2008), die sich sowohl zytoarchitektonisch als auch in ihren Funktionen unterscheiden. Teilweise zeigt sich auch eine interindividuelle Variabilität in Volumen und Subdimensionen des Präcuneus.

Das verwendete Localite System ermöglichte es auch ohne individuelles MRT zu navigieren und stimulieren, dazu wurde ein standardisierter Datensatz individuell verformt. Genauere Ergebnisse hätten durch individuelle MRT-Bilder erreicht werden können. Durch die fehlenden individuellen MRT-Bilder blieben anatomische Unterschiede zwischen den Probanden unberücksichtigt. Jedoch sind diese Unterschiede bezogen auf das Aufwand/ Nutzen Verhältnis gering, insbesondere bei Berücksichtigung der Spulengröße und Stimulationszielgenauigkeit.

In dieser Studie wurde der rechte Präcuneus als Zielgebiet ausgewählt. Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass es eine funktionelle parietale Asymmetrie in Bezug auf visuell-räumliche Prozesse gibt. Beispielsweise konnte in einer Studie von Sack et al. (2002) gezeigt werden, dass visuell-räumliche Operationen zwar mit einer beidseitigen parietalen Aktivierung im fMRT verbunden waren. Aber nur die Versuchsgruppe, die rTMS im rechten Parietallappen erhielt, zeigte eine Leistungsbeeinträchtigung während und unmittelbar nach der rTMS. Diese funktionelle parietale Asymmetrie könnte auf eine Fähigkeit des rechten Parietallappens hinweisen, eine vorübergehende Unterdrückung des linken zu kompensieren. (Sack et al., 2002). Dies wird unterstützt von einer weiteren Studie bei der TMS über dem rechten PPC, aber nicht dem linken PPC, visuell-räumliche Leistungen einschränkte (Prime et al., 2008). Darüber hinaus fanden Weniger et al. (2009), dass die Volumen des rechten Präcuneus der Läsionspatienten in signifikantem Zusammenhang mit der Leistung im egozentrischen Verhaltensexperiment (virtuelles Labyrinth) standen, was auf eine bessere Leistung von Probanden mit größeren Volumina hindeutete. Boccia et al. (2014) fanden in ihrer Metaanalyse von 66 Navigationsstudien zwar eine bilaterale Aktivierung des Präcuneus. Jedoch fanden sie Hinweise auf die Existenz eines speziellen Netzwerks für die egozentrische

Repräsentation des Raums in der rechten Hemisphäre, das Bereiche im parietalen Kortex (wahrscheinlich im Zusammenhang mit der räumlichen Repräsentation) und im retrosplenialen Kortex (möglicherweise zur Kodierung von Richtungsvektoren mit Hilfe von Kopfrichtungszellen) umfasst (Boccia et al., 2014).

Die vorliegende Studie war einfach verblindet. Die Probanden hatten bis zum Abschluss des gesamten Experiments keine Information darüber, wann sie die Scheinstimulation und wann die Verumstimulation erhielten. Auch durch einen identischen Versuchsablauf in der Schein- und Verum-TMS-Bedingung erhielten die Probanden keine Hinweise. Eine Doppelte Verblindung, also auch seitens des Versuchsleiters, war technisch nicht realisierbar, da sich die Durchführung insbesondere die Spulenplatzierung während der Stimulation und Spulenkalibrierung zwischen den beiden Bedingungen unterschied.

Der Verblindungserfolg des Schein-TMS-Ansatzes ist in erster Linie eine technologische Herausforderung, da er davon abhängt, dass die akustischen und somato-sensorischen Effekte der aktiven TMS nachgeahmt werden und gleichzeitig sichergestellt wird, dass keine Hirnstimulation stattfindet, insbesondere bei *within-subjekt* Vergleichsstudien wenn Probanden Schein- und Verumstimulation erleben. Der Versuchsablauf war jedoch bei beiden Bedingungen identisch, inklusive des Procederes vor und nach der Stimulation. Hier wurde zuerst die individuelle motorische Schwelle (rMT) bestimmt, dann folgte die Registrierung des Kopfes zur Erstellung einer individuellen MNI-Gehirnschablone, und zuletzt wurde die Spule kalibriert. Die Scheinstimulation wurde durch eine Drehung der Spule um 180 Grad realisiert, sodass die TMS das Gehirn nicht erreichte, dies stellt in der Literatur eine valide Form dar (Kosslyn et al., 1999; Müller et al., 2018). Durch die Verwendung des gleichen Stimulationsprotokolls und eines zusätzlichen weißen Rauschens (Sham Noise Generator, MagVenture, Hückelhoven, Deutschland) mittels In-Ear Kopfhörer wurden die gleichen akustischen, visuellen und somatosensorischen (sichtbares Display, gleiche Spulenhaltung und Platzierung) Effekte erzeugt. Außerdem wurde die TMS in allen Versuchsdurchgängen von der gleichen Person durchgeführt.

4.2.3. Verhaltensexperiment

Das Verhaltensexperiment in der vorliegenden Studie besteht aus einer vista-skalierten, realen Umgebung (modifiziert nach Farrell und Thompson (1998)). Die Objekte waren zur Vereinfachung flache Kreise in verschiedenen Farben. Die Objektpositionen wurden angegeben, indem die Probanden aktiv mit verbundenen Augen zu diesen Positionen gehen

mussten. Während des Gehens durch den Raum, insbesondere nachdem die Zielobjekte aus dem Sichtfeld verschwunden waren, und der Drehung um 180 Grad mit verbundenen Augen, mussten die Objektpositionen in Bezug auf den eigenen Körper kontinuierlich, im Sinne des egozentrischen *spatial updating*, aktualisiert werden.

Da die Dimension der Umgebung einen Einfluss auf Orientierung und Navigationsstrategien hat und außerdem die Wahl der Umgebungsrepräsentationen, also ein egozentrischer oder allozentrischer Referenzrahmen, beeinflusst (Presson & Montello, 1994), ist dies kritisch zu evaluieren. Die unbekannte, raumgroße *Vista*-Umgebung scheint eine gute Wahl um egozentrische *spatial updating* Prozesse zu erfassen, da die Bewegung in unbekannten Umgebungen, insbesondere in kleineren raumgroßen Bereichen, eine ständige Aktualisierung der Beziehungen zwischen dem Beobachter und jedem Objekt im Gesichtsfeld, im Sinne des egozentrischen *spatial updating*, erfordert (Waller & Hodgson, 2006; R. F. Wang & Spelke, 2000).

Durch die verbundenen Augen konnte sichergestellt werden, dass andere Umgebungsinformationen für die Probanden nicht zu Verfügung standen. Hiermit wurde erreicht, dass die Probanden andere Navigations- und Orientierungsstrategien, wie zum Beispiel das Wegfinden anhand von Landmarken nicht anwenden konnten. Allerdings schränkt dies den Grad einer natürlichen Umgebung und Orientierungssituation ein. Auch die Nutzung von flachen, runden, einfarbigen Objekten als Zielobjekte ist recht artifiziell. Nichtdestotrotz war diese Vereinfachung nötig, um sicher zu stellen, dass sich die Probanden auf das egozentrische *spatial updating* verlassen. Darüber hinaus stellt dieser Versuchsaufbau mit seinem multisensorischen Input und tatsächlicher Eigenbewegung, im Vergleich zur virtuellen Realität, in der die Eigenbewegung nur durch *optic flow* suggeriert wird, einen realistischeren Ansatz dar.

Es sollte kritisch evaluiert werden, ob die Versuchspersonen im gesamten Versuch nach dem Ansehen der Zielobjekte mit verbundenen Augen laufen sollten. Da jedoch die meisten neueren Studien *spatial updating* in virtuellen Umgebungen mit *optic flow* untersuchen (Müller et al., 2018; Wolbers et al., 2008), inkludierten wir den visuellen Input (und damit *optic flow*) in unser experimentelles Design.

In der statischen Kontrollbedingung war das räumliche Arbeitsgedächtnis allein, ohne die Komponente des Aktualisierens, während der Eigenbewegung erforderlich. So konnte sichergestellt werden, das TMS-Effekte tatsächlich auf eine Beeinträchtigung des Prozesses des

spatial updating, und nicht auf beispielsweise eine Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses oder der Fähigkeit zum Zielobjekt zu laufen, zurückzuführen sind. Tatsächlich waren sowohl Distanz- und Winkelfehler während der dynamischen Bedingung signifikant größer als bei der statischen Kontrollbedingung, was jedoch in Anbetracht der leichteren Aufgabe auch zu erwarten war.

5. Zusammenfassung

Räumliche Wahrnehmung und Navigation sind im menschlichen Alltag von essenzieller Bedeutung. Bei Bewegung durch eine Umgebung muss der Mensch seine Position im Bezug zu anderen Objekten aktualisieren, selbst wenn einige Objekte vorübergehend oder dauerhaft aus dem Blickfeld verschwinden. Diese Fähigkeit wird als egozentrisches *spatial updating* – räumliches Aktualisieren – bezeichnet und spielt im Alltag eine wichtige Rolle. Dennoch ist das Wissen über die Repräsentation im Gehirn gering. Die vorliegende Studie hatte das Ziel einen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle des Präcuneus beim *spatial updating* zu leisten. Frühere Studien mit virtuellen Bewegungen in virtuellen Umgebungen oder Patienten mit Hirnläsionen deuten darauf hin, dass der Präcuneus eine wichtige Rolle spielen könnte. Daher wurde in dieser Studie die Rolle des Präcuneus beim egozentrischen *spatial updating* in einer realen Umgebung untersucht.

Die Studie umfasste 20 gesunde, junge Probanden, die in einem Cross-Over-Design zwei Bedingungen unterzogen wurden: (1) Stimulation durch Anwendung kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) zur Hemmung des Präcuneus und (2) Scheinstimulation (aktivierte Spule auf den Kopf gestellt). In beiden Bedingungen mussten die Probanden mit verbundenen Augen zu Objekten zurückgehen, die sie sich zuvor beim Gehen mit offenen Augen gesehen hatten. Vereinfachte Versuche (ohne *spatial updating*) wurden als Kontrollbedingung verwendet, um sicherzustellen, dass die Probanden nicht durch Faktoren wie das Gehen mit verbundenen Augen, vestibuläre Defizite oder Arbeitsgedächtnisdefizite beeinträchtigt wurden. Diese Daten wurden anhand eines hierarchischen linearen Regressionsansatzes analysiert. Die Haupteffekte und Interaktionen wurden mittels eines Wald-F-Tests vom Typ III bewertet. Dabei wurde eine signifikante Interaktion festgestellt, wobei die Probanden in der Scheinbedingung besser abschnitten als in der realen Stimulationsbedingung und sowohl bei der Entfernung als auch beim Winkel geringere Fehler zeigten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten auf eine wichtige Rolle des Präcuneus beim egozentrischen *spatial updating* in der realen Umgebung hin.

Als Ausblick für weiterführende Studien des Präcuneus anhand cTBS wäre die Kombination physischer Lokomotion mit den Möglichkeiten der VR interessant, um durch Unterstützung des visuellen Inputs für das *spatial updating* durch vestibuläre und propriozeptive Informationen eine auf Orientierung und Navigation in der Natur übertragbare Performance abzubilden, sowie durch Hinzunahme von VR visuell realistischere Umgebungen zu schaffen. Die Ergebnisse der

vorliegenden Studie und zukünftige Forschungsergebnisse können zur Behandlung und zum Verständnis der zugrundeliegenden neuronalen Korrelate von Patienten mit Orientierungsschwierigkeiten beitragen. Zusätzlich sind Studien an größeren Stichproben und gegebenenfalls anderen Altersgruppen notwendig, um dieses Ergebnis zu bestätigen und weiter zu untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Aguirre, G. K. & D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain: a Journal of Neurology*, *122 (Pt 9)*, 1613–1628. https://doi.org/10.1093/brain/122.9.1613
2. Amorim, M. A., Glasauer, S., Corpinot, K. & Berthoz, A [A.] (1997). Updating an object's orientation and location during nonvisual navigation: a comparison between two processing modes. *Perception & Psychophysics*, *59*(3), 404–418. https://doi.org/10.3758/bf03211907
3. Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C. & Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annual Review of Neuroscience*, *20*, 303–330. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.303
4. Angelaki, D. E. (2014). How Optic Flow and Inertial Cues Improve Motion Perception. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *79*, 141–148. https://doi.org/10.1101/sqb.2014.79.024638
5. Avillac, M., Denève, S., Olivier, E., Pouget, A. & Duhamel, J.-R. (2005). Reference frames for representing visual and tactile locations in parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *8*(7), 941–949. https://doi.org/10.1038/nn1480
6. Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. & Walker, S. (2014, 23. Juni). *Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4*. https://arxiv.org/pdf/1406.5823
7. Boccia, M., Nemmi, F. & Guariglia, C. (2014). Neuropsychology of environmental navigation in humans: review and meta-analysis of FMRI studies in healthy participants. *Neuropsychology Review*, *24*(2), 236–251. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9247-8
8. Bolognini, N. & Ro, T. (2010). Transcranial magnetic stimulation: disrupting neural activity to alter and assess brain function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(29), 9647–9650. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1990-10.2010
9. Brückner, S., Kiefer, M. & Kammer, T. (2013). Comparing the after-effects of continuous theta burst stimulation and conventional 1 Hz rTMS on semantic processing. *Neuroscience*, *233*, 64–71. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.033<
10. Büchel, C., Karnath, H.-O. & Thier, P. (2012). Methoden der kognitiven Neurowissenschaften. In *Kognitive Neurowissenschaften* (S. 9–32). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25527-4_2

11. Burgess, N. (2006). Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(12), 551–557. https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.10.005
12. Burgess, N. (2008). Spatial cognition and the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 77–97. https://doi.org/10.1196/annals.1440.002
13. Burgess, N., Maguire, E. A. & O'Keefe, J [John] (2002). The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron*, *35*(4), 625–641. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9
14. Byrne, P., Becker, S. & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review*, *114*(2), 340–375. https://doi.org/10.1037/0033-295x.114.2.340
15. Cavanna, A. E. & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain: a Journal of Neurology*, *129*(Pt 3), 564–583. https://doi.org/10.1093/brain/awl004
16. Chance, S. S., Gaunet, F., Beall, A. C. & Loomis, J. M. (1998). Locomotion Mode Affects the Updating of Objects Encountered During Travel: The Contribution of Vestibular and Proprioceptive Inputs to Path Integration. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *7*(2), 168–178. https://doi.org/10.1162/105474698565659
17. Chaves, S., Vannini, P., Jann, K., Wurtz, P., Federspiel, A., Nyffeler, T., Luethi, M., Hubl, D., Wiest, R., Dierks, T. & Müri, R. M. (2012). The link between visual exploration and neuronal activity: a multi-modal study combining eye tracking, functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, *59*(4), 3652–3661. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.094
18. Chen, R [R.], Tam, A., Bütefisch, C., Corwell, B., Ziemann, U [U.], Rothwell, J. C [J. C.] & Cohen, L. G [L. G.] (1998). Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *80*(6), 2870–2881. https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.2870
19. Chen, R [Robert], Yung, D. & Li, J.-Y. (2003). Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *89*(3), 1256–1264. https://doi.org/10.1152/jn.00950.2002
20. Cheng, Z. & Gu, Y. (2018). Vestibular System and Self-Motion. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 456. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00456
21. Chersi, F. & Burgess, N. (2015). The Cognitive Architecture of Spatial Navigation: Hippocampal and Striatal Contributions. *Neuron*, *88*(1), 64–77. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.021

22. Chun, J., Kim, Y., Choi, J. W., Kim, D. & Jo, S. (2019). Egocentrically-stable discriminative stimulus-based spatial navigation in mice: implementation and comparison with allocentric cues. *Scientific Reports*, *9*(1), 6451. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42852-0
23. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. ed.). Erlbaum. https://doi.org/10.4324/9780203771587
24. Cohen, L. G [L. G.], Celnik, P., Pascual-Leone, A [A.], Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catalá, M. D. & Hallett, M [M.] (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, *389*(6647), 180–183. https://doi.org/10.1038/38278
25. Colby, C. L. & Goldberg, M. E [M. E.] (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *22*, 319–349. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.319
26. Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–215. https://doi.org/10.1038/nrn755
27. Creem-Regehr, S. H. (2003). Updating space during imagined self- and array translations. *Memory & Cognition*, *31*(6), 941–952. https://doi.org/10.3758/bf03196447
28. Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, *139*(1), 173–180. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.070
29. Deng, Z.-D., Lisanby, S. H. & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, *6*(1), 1–13. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005
30. Di Lazzaro, V [V.], Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., Meglio, M., Tonali, P. A. & Rothwell, J. C [J. C.] (2008). The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *586*(16), 3871–3879. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152736
31. Di Lazzaro, V [V.], Profice, P., Pilato, F., Dileone, M., Oliviero, A. & Ziemann, U [U.] (2010). The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clinical Neurophysiology: official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *121*(4), 464–473. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.007
32. Ekstrom, A. D., Arnold, A. E. G. F. & Iaria, G. (2014). A critical review of the allocentric spatial representation and its neural underpinnings: toward a network-based

perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 803. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00803

33. Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L. & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*(6954), 184–188. https://doi.org/10.1038/nature01964
34. Ernst, A. F. & Albers, C. J. (2017). Regression assumptions in clinical psychology research practice-a systematic review of common misconceptions. *PeerJ*, *5*, e3323. https://doi.org/10.7717/peerj.3323
35. Farrell, M. J. & Robertson, I. H. (2000). The automatic updating of egocentric spatial relationships and its impairment due to right posterior cortical lesions. *Neuropsychologia*, *38*(5), 585–595. https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00123-2
36. Farrell, M. J. & Thomson, J. A. (1998). Automatic spatial updating during locomotion without vision. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, *51*(3), 637–654. https://doi.org/10.1080/713755776
37. Felleman, D. J. & van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, *1*(1), 1–47. https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1-a
38. Fleming, M. K., Sorinola, I. O., Di Newham, J., Roberts-Lewis, S. F. & Bergmann, J. H. M. (2012). The effect of coil type and navigation on the reliability of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, *20*(5), 617–625. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2202692
39. Fogassi, L. & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(6), 626–631. https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.015
40. Fox, J. & Weisberg, S. (2019). *An R companion to applied regression* (Third edition). SAGE.
41. Freton, M., Lemogne, C., Bergouignan, L., Delaveau, P., Lehéricy, S. & Fossati, P. (2014). The eye of the self: precuneus volume and visual perspective during autobiographical memory retrieval. *Brain Structure and Function*, *219*(3), 959–968. https://doi.org/10.1007/s00429-013-0546-2
42. Galati, G., Lobel, E., Vallar, G., Berthoz, A [A.], Pizzamiglio, L. & Le Bihan, D. (2000). The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Experimental Brain Research*, *133*(2), 156–164. https://doi.org/10.1007/s002210000375

43. Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D. & Classen, J. (2008). Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cerebral Cortex*, *18*(9), 2046–2053. https://doi.org/10.1093/cercor/bhm239
44. Gobbini, M. I. & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, *45*(1), 32–41. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015
45. Goodale, M. A. & Milner, A. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20–25. https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8
46. Grossheinrich, N., Rau, A., Pogarell, O., Hennig-Fast, K., Reinl, M., Karch, S., Dieler, A., Leicht, G., Mulert, C., Sterr, A. & Padberg, F. (2009). Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biological Psychiatry*, *65*(9), 778–784. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.029
47. Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B. & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, *436*(7052), 801–806. https://doi.org/10.1038/nature03721
48. Hassabis, D. & Maguire, E. A. (2009). The construction system of the brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*(1521), 1263–1271. https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0296
49. Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bures, J. & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnestic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(10), 4042–4047. https://doi.org/10.1073/pnas.0611314104
50. Huang, Y.-Z [Ying-Zu], Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033
51. Iezzi, E., Conte, A., Suppa, A [Antonio], Agostino, R., Dinapoli, L., Scontrini, A. & Berardelli, A. (2008). Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *Journal of Neurophysiology*, *100*(4), 2070–2076. https://doi.org/10.1152/jn.90521.2008
52. Jahn, G., Wendt, J., Lotze, M., Papenmeier, F. & Huff, M. (2012). Brain activation during spatial updating and attentive tracking of moving targets. *Brain and Cognition*, *78*(2), 105–113. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.12.001

53. Kaplan, R., King, J., Koster, R., Penny, W. D., Burgess, N. & Friston, K. J. (2017). The Neural Representation of Prospective Choice during Spatial Planning and Decisions. *PLOS Biology*, *15*(1), e1002588. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002588
54. Khenak, N., Vezien, J. & Bourdot, P. (2020). Spatial Presence, Performance, and Behavior between Real, Remote, and Virtual Immersive Environments. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, *26*(12), 3467–3478. https://doi.org/10.1109/TVCG.2020.3023574
55. Klatzky, R. L., Loomis, J. M., Beall, A. C., Chance, S. S. & Golledge, R. G. (1998). Spatial Updating of Self-Position and Orientation During Real, Imagined, and Virtual Locomotion. *Psychological Science*, *9*(4), 293–298. https://doi.org/10.1111/1467-9280.00058
56. Knudsen, E. I. (2007). Fundamental components of attention. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 57–78. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094256
57. Koren, D., Shefer, O., Chistyakov, A., Kaplan, B., Feinsod, M. & Klein, E. (2001). Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(4), 424–430. https://doi.org/10.1076/jcen.23.4.424.1225
58. Kosslyn, S. M., Pascual-Leone, A [A.], Felician, O., Camposano, S., Keenan, J. P [J. P.], Thompson, W. L., Ganis, G., Sukel, K. E. & Alpert, N. M. (1999). The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science*, *284*(5411), 167–170. https://doi.org/10.1126/science.284.5411.167
59. Kusunoki, M. & Goldberg, M. E [Michael E.] (2003). The time course of perisaccadic receptive field shifts in the lateral intraparietal area of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, *89*(3), 1519–1527. https://doi.org/10.1152/jn.00519.2002
60. Leichnetz, G. R. (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *The Anatomical record*, *263*(2), 215–236. https://doi.org/10.1002/ar.1082
61. Lenthe, R., Buerkner, P., Herve, M., Love, J., Riebl, H. & Singmann, H. (2022). *Package "emmeans" type package title estimated marginal means, aka least-squares means [Computer software]*. https://cran.r-project.org/web/packages/emmeans/emmeans.pdf
62. Lou, H. C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J. P [Julian P.], Nowak, M., Kjaer, T. W., Sackeim, H. A. & Lisanby, S. H. (2004). Parietal cortex and representation of the

mental Self. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(17), 6827–6832. https://doi.org/10.1073/pnas.0400049101

63. Love, S. & Miners, J. S. (2016). Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *131*(5), 645–658. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1522-0
64. Margulies, D. S., Vincent, J. L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Villringer, A., Castellanos, F. X., Milham, M. P. & Petrides, M. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(47), 20069–20074. https://doi.org/10.1073/pnas.0905314106
65. May, M. & Klatzky, R. L. (2000). Path integration while ignoring irrelevant movement. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(1), 169–186. https://doi.org/10.1037/0278-7393.26.1.169
66. McNamara, T. P [T. P.], Sluzenski, J. & Rump, B [B.]. (2008). Human Spatial Memory and Navigation. In J. H. Byrne (Hrsg.), *Learning and memory: A comprehensive reference* (S. 157–178). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-012370509-9.00176-5
67. Montello, D. R [Daniel R.]. (1993). Scale and multiple psychologies of space. In G. Goos, J. Hartmanis, A. U. Frank & I. Campari (Hrsg.), *Lecture Notes in Computer Science: Bd. 716. Spatial information theory: A theoretical basis for GIS ; European conference, COSIT '93, Marciana Marina, Elba Island, Italy, September 19 - 22, 1993 ; proceedings* (Bd. 716, S. 312–321). Springer. https://doi.org/10.1007/3-540-57207-4_21
68. Mou, W., McNamara, T. P [Timothy P.], Valiquette, C. M. & Rump, B [Bjorn] (2004). Allocentric and egocentric updating of spatial memories. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *30*(1), 142–157. https://doi.org/10.1037/0278-7393.30.1.142
69. Müller, N. G., Riemer, M., Brandt, L. & Wolbers, T. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals a causal role of the human precuneus in spatial updating. *Scientific Reports*, *8*(1), 10171. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28487-7
70. Nyffeler, T., Cazzoli, D., Wurtz, P., Lüthi, M., Wartburg, R. von, Chaves, S., Déruaz, A., Hess, C. W. & Müri, R. M. (2008). Neglect-like visual exploration behaviour after theta burst transcranial magnetic stimulation of the right posterior parietal cortex. *The European Journal of Neuroscience*, *27*(7), 1809–1813. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06154.x

71. Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H.-R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., Wartburg, R. von, Lüthi, M. & Müri, R. M. (2006). Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neuroscience Letters*, *409*(1), 57–60. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.011
72. O'Keefe, J [J.] & Nadel, L [L.]. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10103569/1/hcmcomplete.pdf
73. Pascual-Leone, A [A.] (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(2), 232–237. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7
74. Presson, C. C. & Montello, D. R [D. R.] (1994). Updating after rotational and translational body movements: coordinate structure of perspective space. *Perception*, *23*(12), 1447–1455. https://doi.org/10.1068/p231447
75. Prime, S. L., Vesia, M. & Crawford, J. D. (2008). Transcranial magnetic stimulation over posterior parietal cortex disrupts transsaccadic memory of multiple objects. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(27), 6938–6949. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-08.2008
76. *R [Computer software]*. (op. 2010). R Foundation for Statistical Computing. https://www.yumpu.com/en/document/view/6853895/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing
77. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676–682. https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676
78. Riecke, B. E. & Bülthoff, H. H. (2004). Spatial updating in real and virtual environments. In V. Interrante (Hrsg.), *ACM Conferences, Proceedings of the 1st Symposium on Applied perception in graphics and visualization* (S. 9). ACM. https://doi.org/10.1145/1012551.1012553
79. Riecke, B. E., Heyde, M. von der & Bülthoff, H. H. (2005). Visual cues can be sufficient for triggering automatic, reflexlike spatial updating. *ACM Transactions on Applied Perception*, *2*(3), 183–215. https://doi.org/10.1145/1077399.1077401
80. Riemer, M., Diersch, N., Bublatzky, F. & Wolbers, T. (2016). Space, time, and numbers in the right posterior parietal cortex: Differences between response code associations and congruency effects. *NeuroImage*, *129*, 72–79. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.030

81. Rieser, J. J. (1989). Access to knowledge of spatial structure at novel points of observation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(6), 1157–1165. https://doi.org/10.1037/0278-7393.15.6.1157
82. Rodgers, M. K., Sindone, J. A. & Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 202.e15-22. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.021
83. Rossi, S [Simone], Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R [Robert], Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V [Vincenzo], Fox, M. D., George, M. S [Mark S.], Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P [Jean Pascal], Leocani, L., . . . Hallett, M [Mark] (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology: official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 269–306. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003
84. Rossi, S [Simone], Hallett, M [Mark], Rossini, P. M [Paolo M.] & Pascual-Leone, A [Alvaro] (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016
85. Rossi, S [Simone], Hallett, M [Mark], Rossini, P. M [Paolo M.] & Pascual-Leone, A [Alvaro] (2011). Screening questionnaire before TMS: an update. *Clinical Neurophysiology: official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *122*(8), 1686. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037
86. Rossini, P. M [P. M.], Burke, D., Chen, R [R.], Cohen, L. G [L. G.], Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V [V.], Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S [M. S.], Hallett, M [M.], Lefaucheur, J. P [J. P.], Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C [C.], Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A [A.], Paulus, W [W.], Rossi, S [S.], . . . Ziemann, U [U.] (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology: official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071–1107. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001

87. Sack, A. T., Sperling, J. M., Prvulovic, D., Formisano, E., Goebel, R., Di Salle, F., Dierks, T. & Linden, D. E. (2002). Tracking the Mind's Image in the Brain II. *Neuron*, *35*(1), 195–204. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00745-6
88. Scheperjans, F., Hermann, K., Eickhoff, S. B., Amunts, K., Schleicher, A. & Zilles, K. (2008). Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cerebral Cortex*, *18*(4), 846–867. https://doi.org/10.1093/cercor/bhm116
89. Schindler, A. & Bartels, A. (2013). Parietal cortex codes for egocentric space beyond the field of view. *Current Biology*, *23*(2), 177–182. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.060
90. Schöberl, F., Zwergal, A. & Brandt, T. (2020). Testing Navigation in Real Space: Contributions to Understanding the Physiology and Pathology of Human Navigation Control. *Frontiers in Neural Circuits*, *14*, 6. https://doi.org/10.3389/fncir.2020.00006
91. Schrader, L. M., Stern, J. M., Fields, T. A., Nuwer, M. R. & Wilson, C. L. (2005). A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clinical Neurophysiology: official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *116*(10), 2501–2504. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.025
92. Simonetta-Moreau, M. (2014). Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *57*(8), 530–542. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.08.003
93. Spreng, R. N., Mar, R. A. & Kim, A. S. N. (2009). The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Prospection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(3), 489–510. https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029
94. Suppa, A [A.], Huang, Y.-Z [Y-Z], Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V [V.], Ziemann, U [U.] & Rothwell, J. C [J. C.] (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, *9*(3), 323–335. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006
95. Tangen, G. G., Engedal, K., Bergland, A., Moger, T. A., Hansson, O. & Mengshoel, A. M. (2015). Spatial navigation measured by the Floor Maze Test in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *27*(8), 1401–1409. https://doi.org/10.1017/S1041610215000022

96. Tanglay, O., Young, I. M., Dadario, N. B., Briggs, R. G., Fonseka, R. D., Dhanaraj, V., Hormovas, J., Lin, Y.-H. & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and white-matter connections of the precuneus. *Brain Imaging and Behavior*, 1–13. https://doi.org/10.1007/s11682-021-00529-1
97. Tolmann, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, *55*(4), 189–208. https://doi.org/10.1037/h0061626
98. Utevsky, A. V., Smith, D. V. & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(3), 932–940. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014
99. Waller, D. & Greenauer, N. (2007). The role of body-based sensory information in the acquisition of enduring spatial representations. *Psychological Research*, *71*(3), 322–332. https://doi.org/10.1007/s00426-006-0087-x
100. Waller, D. & Hodgson, E. (2006). Transient and enduring spatial representations under disorientation and self-rotation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *32*(4), 867–882. https://doi.org/10.1037/0278-7393.32.4.867
101. Waller, D. & Nadel, L [Lynn]. (2013). *Handbook of spatial cognition*. American Psychological Association. https://doi.org/10.1037/13936-000
102. Wang, J. X., Rogers, L. M., Gross, E. Z., Ryals, A. J., Dokucu, M. E., Brandstatt, K. L., Hermiller, M. S. & Voss, J. L. (2014). Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science*, *345*(6200), 1054–1057. https://doi.org/10.1126/science.1252900
103. Wang, R. F., Crowell, J. A., Simons, D. J., Irwin, D. E., Kramer, A. F., Ambinder, M. S., Thomas, L. E., Gosney, J. L., Levinthal, B. R. & Hsieh, B. B. (2006). Spatial updating relies on an egocentric representation of space: effects of the number of objects. *Psychonomic Bulletin & Review*, *13*(2), 281–286. https://doi.org/10.3758/bf03193844
104. Wang, R. F. & Spelke, E. S. (2000). Updating egocentric representations in human navigation. *Cognition*, *77*(3), 215–250. https://doi.org/10.1016/s0010-0277(00)00105-0
105. Wang, R. F. & Spelke, E. S. (2002). Human spatial representation: insights from animals. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(9), 376–382. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01961-7
106. Wassermann, E. M., McShane, L. M., Hallett, M [Mark] & Cohen, L. G [Leonardo G.] (1992). Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, *85*(1), 1–8. https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90094-R

107. Weniger, G., Ruhleder, M., Wolf, S., Lange, C. & Irle, E. (2009). Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*, *47*(1), 59–69. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.018
108. Wiener, J. M., Berthoz, A [Alain] & Wolbers, T. (2011). Dissociable cognitive mechanisms underlying human path integration. *Experimental Brain Research*, *208*(1), 61–71. https://doi.org/10.1007/s00221-010-2460-7
109. Wolbers, T., Hegarty, M., Büchel, C. & Loomis, J. M. (2008). Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion. *Nature Neuroscience, 11*(10), 1223–1230. https://doi.org/10.1038/nn.2189
110. Wolbers, T. & Wiener, J. M. (2014). Challenges for identifying the neural mechanisms that support spatial navigation: the impact of spatial scale. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 571. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00571
111. Wraga, M., Creem-Regehr, S. H. & Proffitt, D. R. (2004). Spatial updating of virtual displays during self- and display rotation. *Memory & Cognition*, *32*(3), 399–415. https://doi.org/10.3758/BF03195834
112. Zhang, H., Zherdeva, K. & Ekstrom, A. D. (2014). Different "routes" to a cognitive map: dissociable forms of spatial knowledge derived from route and cartographic map learning. *Memory & Cognition*, *42*(7), 1106–1117. https://doi.org/10.3758/s13421-014-0418-x
113. Zhang, S. & Li, C. R. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *NeuroImage*, *59*(4), 3548–3562. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.023

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation des Präcuneus auf die Speicherung und Aktualisierung räumlicher Information in realer Umgebung“

im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen am Standort Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Müller

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

_____

Sonja Hölzer

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Anlage A – Einverständniserklärung

DZNE
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft

OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Beteiligte Stellen:

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Leipziger Straße 44, Haus 64 39120 Magdeburg	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Universitätsklinik für Neurologie Leipziger Straße 44, Haus 60 39120 Magdeburg

Einwilligungserklärung zur Studie „Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) auf Funktionen des Precuneus beim räumlichen Gedächtnis und beim Orientierungsvermögen“

Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die oben genannte Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die Teilnehmerinformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.
Ich bin damit einverstanden, dass das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. meine Daten, insbesondere medizinische Gesundheitsdaten, zum Zwecke der Durchführung dieser Studie elektronisch und in Papierform erhebt, verarbeitet und nutzt. Meine Gesundheitsdaten werden vom DZNE in pseudonymisierter Form verarbeitet. Meine identifizierenden Daten (z. B. Name, Anschrift) werden getrennt von den Gesundheitsdaten gespeichert. Einsicht in meine Studiendaten dürfen alle an der Studiendurchführung Beteiligten nehmen sowie hierfür gesondert zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen, die die Qualität der Daten gewährleisten.
Zehn Jahre nach Beendigung der Studie werden meine Daten anonymisiert. Meine erhobenen Daten können zeitlich unbegrenzt auch nach meinem Tod für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden.
Meine Daten dürfen in pseudonymisierter Form für Kooperationsprojekte mit Kooperationspartnern ggf. auch internationalen Kooperationspartnern ausgetauscht werden. Aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen werden keine Rückschlüsse auf meine Person möglich sein.

Widerruf der Einwilligung:

Meine Einwilligung kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber dem DZNE e.V. widerrufen. Mir entstehen durch den Widerruf keinerlei Nachteile. Im Falle meines Widerrufs werden meine Daten auf meinen Wunsch gelöscht oder anonymisiert. Dies gilt nur, soweit die Daten nicht bereits in Analysen eingegangen sind oder anonymisiert wurden.

Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Kopien der Teilnehmerinformation und dieser Einwilligung sowie der Versicherungsunterlagen wurden mir ausgehändigt.

Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

Ort, Datum	Name, Vorname (Druckschrift)	Unterschrift des Probanden

Der Proband wurde von mir über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen und sämtliche Risiken der Untersuchung mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgetretene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Proband hat ohne Zwang seine Einwilligung erteilt. Die schriftliche Teilnehmerinformation und eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich dem Probanden ausgehändigt.

Ort, Datum	Name, Vorname (Druckschrift)	Unterschrift des Studienleiters

Anlage B – Probandeninformation

DZNE
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft

OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Beteiligte Stellen:

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Leipziger Straße 44, Haus 64 39120 Magdeburg	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Universitätsklinik für Neurologie Leipziger Straße 44, Haus 60 39120 Magdeburg

Probandeninformation zur Studie „Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) auf Funktionen des Precuneus beim räumlichen Gedächtnis und beim Orientierungsvermögen“

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie nach Ihrer Bereitschaft fragen, an einer wissenschaftlichen Studie mit dem oben genannten Titel teilzunehmen. Bitte lesen Sie die nachfolgenden Informationen sorgfältig durch und fragen Sie den Studienleiter, wenn Sie etwas nicht verstehen.

Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) die Rolle des Precuneus für das räumliche Gedächtnis und das Orientierungsvermögen zu untersuchen.

Wer kann an der Studie teilnehmen?

An der Studie teilnehmen können gesunde Personen zwischen 18 und 30 Jahren ohne Erfahrung mit ähnlichen Aufgaben.

Art und Ablauf der Untersuchungen

Vor der Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die geplanten Messungen und die Ziele informiert. Sie haben das Recht, die Teilnahme an der Messung jederzeit ohne Angabe von Gründen abzulehnen.
Vor dem Messbeginn werden über eine Magnetspule, die auf den Kopf aufgelegt wird, Magnetstimuli über eine Zeitdauer von knapp einer Minute verabreicht. Zuvor wird ein für Sie individueller Wert an Intensität ermittelt, mit der die Stimuli gegeben werden. Dies geschieht über Verabreichung von einzelnen Stimuli, die eine Aktivität in der Handmuskulatur hervorrufen, welche wiederum gemessen werden kann.
Nach der Stimulation wird Ihnen in einem Raum eine Aufgabe gestellt, die sie entsprechend der Instruktionen lösen. Die gesamte Untersuchung dauert ca. 60 Minuten.

Im Rahmen der Studie sind folgende Untersuchungen geplant:

Tests zum räumlichen Gedächtnis und den Orientierungsfähigkeiten: Anhand der Tests wird Ihr räumliches Gedächtnis sowie Ihre räumliche Navigationsleistung unter verschiedenen Bedingungen analysiert. Diese Tests werden im DZNE mit bestimmten Messinstrumenten (C-Screen; triangle completion test, spatial-updating test etc.) durchgeführt.

Untersuchungstermin 1 im Haus 64 auf dem Universitätsklinikum (DZNE)

- Probandeninformation, TMS-Fragebogen, Einwilligungserklärung
- TMS
- Tests zu den Orientierungsfähigkeiten

  Dauer: 1,5 h

Untersuchungstermin 2 im Haus 64 auf dem Universitätsklinikum (DZNE)

- TMS
- Tests zu den Orientierungsfähigkeiten

  Dauer: 1 h

Nutzen und Risiken

Die TMS ist eine gut verträgliche Untersuchung und unerwünschte Nebenwirkungen sind selten. Es kann durch die Mitstimulation der Muskulatur zu vorübergehenden Kopfschmerzen kommen. In seltenen Fällen kann das Verfahren als unangenehm empfunden werden. Als typische Nebenwirkungen treten gelegentlich Missempfindungen oder leichte Schmerzen im Bereich der stimulierten Kopfhaut auf. Weitere seltene aber mögliche Komplikationen wären die Indizierung einer akuten Hypomanie, welche sich durch eine über das Normalniveau gehobene Stimmung sowie daraus folgender Schlafstörung äußert, Hörprobleme, die aus dem erzeugten Lärm des TMS-Gerätes resultieren. Als äußerst selten beobachtete Nebenwirkung kann es zu einem epileptischen Anfall kommen, deswegen dürfen Epilepsiepatienten an der Studie nicht teilnehmen. Bei anderen Messungen sind keine Risiken zu erwarten.

Zufallsfunde

Diese Untersuchungen werden nicht im Rahmen einer klinisch-diagnostischen Fragestellung durchgeführt, so dass möglicherweise bestehende Befunde nicht erfasst werden, falls sie außerhalb der wissenschaftlichen Fragestellung liegen. Jedoch kann es sein, dass im Rahmen der Untersuchungen Zufallsfunde erhoben werden, die weitere diagnostische Untersuchungen und/oder eine Behandlung notwendig machen.

Zufallsfunde sind Auffälligkeiten für die zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und die nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurden.

Zufallsfunde sind selten. Zu möglichen relevanten Auffälligkeiten zählen beispielsweise Durchblutungsstörungen oder Hirntumore. Die Entdeckung von Auffälligkeiten kann ggf. die Therapie dieser Veränderungen in einem frühen Stadium ermöglichen. Sie kann aber auch psychisch belastend sein, insbesondere wenn es keine oder nur risikoreiche

Behandlungsmöglichkeiten gibt. Bitte setzen Sie sich im Vorfeld der Studie mit dieser Situation auseinander und klären Sie Fragen im Gespräch mit Ihrem Ansprechpartner in der Studie.

Die Vorgehensweise bei Zufallsfunden orientiert sich an Richtlinien, die von der Gruppe Neuroethik in Bonn entwickelt wurden. Diese Richtlinien sehen vor, dass Sie mit der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, dass Ihnen diese Zufallsfunde in jedem Fall mitgeteilt werden und zu diesem Zwecke die Pseudonymisierung aufgehoben wird (Wiederherstellung des Personenbezuges). Sie verzichten damit auf Ihr Recht auf „Nicht-Wissen".

Die Entdeckung eines Zufallsfundes kann eine weitere Diagnostik erforderlich machen. Daher ist die Einwilligung zur Weitergabe der erhobenen Daten an weiterbehandelnde ärztliche Kollegen im Falle eines relevanten Zufallsfundes Voraussetzung für die Studienteilnahme.

Bitte beachten Sie auch versicherungsrechtliche Konsequenzen aus Zufallsfunden, insbesondere ggf. eine Mitteilungspflicht gegenüber privaten Kranken- oder Lebensversicherungen.

Was geschieht mit meinen Daten und Proben?

Zur eindeutigen Identifikation der Messungen werden einige persönliche Daten von Ihnen erfasst und intern auf einem Rechner archiviert. Des Weiteren wird dort auch Ihre Bankverbindung eingetragen. Diese Informationen sind aber nur wenigen, am DZNE beschäftigten Mitarbeitern und Forschern zugänglich, die zur vertraulichen Behandlung der Daten verpflichtet sind. Die Daten werden nach den geltenden Vorschriften des Datenschutzes behandelt.
Die Messdaten werden gleichfalls in einem Rechnersystem archiviert und ausgewertet. Diese Datensätze sind vollständig anonymisiert und werden ausschließlich in anonymisierter Form publiziert.

Versicherung

Für die studienbezogenen Untersuchungen besteht für die Studienteilnehmer ein Versicherungsschutz über die Betriebshaftpflichtversicherung des DZNE. Folglich kann bei schuldhaft verursachten Schädigungen ein Entschädigungsanspruch geltend gemacht werden.

Zudem hat das DZNE eine Wegeunfallversicherung zu Ihren Gunsten abgeschlossen. Diese Versicherung greift, wenn Sie und/oder Ihre Begleitperson auf den Wegen zu und von den Untersuchungen einen Unfall haben.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich Ihrem Ansprechpartner in der Studie oder der Versicherung anzeigen, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Ansprechpartner in der Studie.

Im Schadensfall werden Ihre personenbezogenen Daten an die Versicherung weitergeleitet, jedoch nur in dem Umfang, wie Sie für den Versicherungsfall relevant sind.

Widerrufsrecht

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden und Anonymisierung oder Löschung Ihrer Daten bzw. Anonymisierung oder Vernichtung Ihrer Proben verlangen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Wenden Sie sich dazu bitte an die unten angegebene Kontaktadresse. Wurden die Daten und Proben bereits anonymisiert (die Daten und Proben können nicht mehr mit Ihnen in Verbindung gebracht werden) oder sind bereits in Analysen eingegangen, ist eine Löschung bzw. Vernichtung nicht mehr möglich.

Bei der Kontaktadresse erhalten Sie auch Auskunft darüber, welche Daten von Ihnen gespeichert sind und können diese gegebenenfalls berichtigen lassen. Auf Wunsch wird Ihnen unentgeltlich eine Kopie überlassen.

Aufwandsentschädigung

Für Ihre Teilnahme an der Studie erhalten sie eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro.

An dieser Stelle möchten wir Sie darauf hinweisen, dass die Überweisung des Geldes i.d.R. frühestens eins bis drei Monate nach Ihrer Teilnahme erfolgt. Leider ist uns dies aus organisatorischen Gründen nicht anders möglich und wir bitten um Ihr Verständnis. Selbstverständlich liegt uns Ihre angemessene Entlohnung und Zufriedenheit am Herzen. Sollten Sie also auch nach 4 Monaten keinerlei Vergütung erhalten haben, wenden Sie sich bitte an Organisatoren der Studie.

Kontaktadressen

Herr Prof. Dr. med. Notger Müller
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Leipziger Straße 44, Haus 64
39120 Magdeburg
E-Mail: notger.mueller@dzne.de
Tel: 0391/67-24517

Herr M.Sc. Milos Dordevic
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Leipziger Straße 44, Haus 64
39120 Magdeburg
E-Mail: milos.dordevic@dzne.de
Tel: 0391/67-24592

Anlage C – Probandenauskunft vor Anwendung der TMS

(angelehnt an Rossini et. al. 2015)

Fragebogen für Teilnehmer/innen an TMS-Studien

Name:.....

Vorname:.....Geschlecht:.....

Geburtsdatum:.....

Straße/Hausnummer:.....

Wohnort:.....

Telefon:.....

Beruf:.....

Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes unterstreichen):

Leiden Sie an epileptischen Anfällen?	ja	weiß nicht	nein
Leiden Sie an Herzerkrankungen?	ja	weiß nicht	nein
Leiden Sie an Diabetes (Zucker)?	ja	weiß nicht	nein
Sind neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bekannt?	ja	weiß nicht	nein
Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?	ja	weiß nicht	nein
Tragen Sie Kontaktlinsen?	ja	weiß nicht	nein
Haben Sie Implantate im Kopfbereich (z.B. Hörschnecke)?	ja	weiß nicht	nein
Tragen Sie einen Herzschrittmacher?	ja	weiß nicht	nein
Hatten Sie einmal eine schwere Kopfverletzung (mit Bewusstlosigkeit)?	ja	weiß nicht	nein
Leiden Sie an Fehlbildungen im Bereich des Übergangs von Schädel und Hals?	ja	weiß nicht	nein
Ist bei Ihnen eine Rückenmarkserkrankung bekannt?	ja	weiß nicht	nein
Sind Sie mehrsprachig aufgewachsen?	ja	weiß nicht	nein
Sind Sie Brillenträger/in?	ja	weiß nicht	nein

Sind Sie Raucher/in? ja weiß nicht nein

Sind Sie linkshändig oder rechtshändig? links rechts

Haben Sie schon einmal an einer TMS Studie teilgenommen? Ja weiß nicht nein

Wenn ja, gab es dabei Probleme ? ja weiß nicht nein

Wurde bei Ihnen ein MRT Bild gemacht? Ja weiß nicht nein

Wenn ja, gab es dabei Probleme ? ja weiß nicht nein

Haben Sie Metall in Ihrem Körper ? ja weiß nicht nein

Wenn, ja bitte genau angeben:

_____

Bitte listen Sie alle Medikamente auf, die Sie aktuell einnehmen:

_____

_____

_____

_____

_____

Bitte listen Sie alle Medikamente auf, die Sie innerhalb des letzten Jahres eingenommen haben:

_____

_____

_____

Ich habe alle Fragen auf diesen Seiten wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet.

_____

Ort, Datum Unterschrift Proband/in

Anlage D – Probandenfragebogen

Messung 1

Lieber Proband,

bitte geben Sie uns Auskunft über Ihre Motivation und Aufmerksamkeit. Die Antworten werden benötigt um Einflüsse auf Ihre Aufmerksamkeit in dieser Studie zu erkennen.

	ich stimme voll zu	ich stimme zu	ich stimme eher zu	teil/teils	ich stimme eher nicht zu	ich stimme nicht zu	ich stimme gar nicht zu	keine Angabe
Ich habe letzte Nacht sehr gut geschlafen.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich habe letzte Nacht ausreichend lange geschlafen.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich habe in den letzten 24 Stunden kein Rauschmittel konsumiert.	○	○	○	○	○	○	○	○
Wenn doch, wie viel?	_____							
Ich war zu Beginn des Versuchs sehr müde.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich bin nach Ende des Versuchs sehr müde.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich war während der Tests sehr motiviert.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich war während der Tests sehr aufmerksam.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich finde die Aufgaben sehr schwierig.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich habe während der Tests zwischendurch in meiner Aufmerksamkeit nachgelassen.	○	○	○	○	○	○	○	○

Die letzten 7 Tage war ich sehr …

… motiviert.	○	○	○	○	○	○	○	○
… müde.	○	○	○	○	○	○	○	○
… krank.	○	○	○	○	○	○	○	○
… gestresst.	○	○	○	○	○	○	○	○

Wie viele Tassen Kaffee haben Sie heute Morgen getrunken? _____

Ist das eine übliche Menge? ja ○ nein ○ Falls nein: mehr ○ oder weniger ? ○

ID: Messung: Datum:

Messung 1

Wie schätzen Sie Ihre heutige Leistung im Experiment ein(Skale 1-10 mit 10 bestmöglich)?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hatte das Verhalten des Versuchsleiters Einfluss auf Ihre Leistung im Experiment?

_____
_____

Haben Sie zum Lösen der Aufgabe bestimmte Strategien verwendet? Wenn ja welche ?

_____
_____
_____
_____

Hatten sie ein „Lieblingsobjekt“ ?

_____
_____
_____

Anmerkungen:

_____
_____
_

ID: Messung: Datum:

Messung 2

Lieber Proband,

bitte geben Sie uns Auskunft über Ihre Motivation und Aufmerksamkeit. Die Antworten werden benötigt um Einflüsse auf Ihre Aufmerksamkeit in dieser Studie zu erkennen.

	ich stimme voll zu	ich stimme zu	ich stimme eher zu	teil/teils	ich stimme eher nicht zu	ich stimme nicht zu	ich stimme gar nicht zu	keine Angabe
Ich habe letzte Nacht sehr gut geschlafen.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich habe letzte Nacht ausreichend lange geschlafen.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich habe in den letzten 24 Stunden kein Rauschmittel konsumiert.	○	○	○	○	○	○	○	○
Wenn doch, wie viel?	_____							
Ich war zu Beginn des Versuchs sehr müde.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich bin nach Ende des Versuchs sehr müde.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich war während der Tests sehr motiviert.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich war während der Tests sehr aufmerksam.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich finde die Aufgaben sehr schwierig.	○	○	○	○	○	○	○	○
Ich habe während der Tests zwischendurch in meiner Aufmerksamkeit nachgelassen.	○	○	○	○	○	○	○	○

Die letzten 7 Tage war ich sehr …

… motiviert.	○	○	○	○	○	○	○	○
… müde.	○	○	○	○	○	○	○	○
… krank.	○	○	○	○	○	○	○	○
… gestresst.	○	○	○	○	○	○	○	○

Wie viele Tassen Kaffee haben Sie heute Morgen getrunken? _____

Ist das eine übliche Menge? ja ○ nein ○ Falls nein: mehr ○ oder weniger ? ○

ID: Messung: Datum:

Messung 2

Wie schätzen Sie Ihre heutige Leistung im Experiment ein(Skale 1-10 mit 10 bestmöglich)?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hatte das Verhalten des Versuchsleiters Einfluss auf Ihre Leistung im Experiment?

_____
_____

Haben Sie zum Lösen der Aufgabe bestimmte Strategien verwendet? Wenn ja welche ?

_____
_____
_____
_____

Hatten Sie ein „Lieblingsobjekt“ , wenn ja welches ?

_____
_____

Haben Sie Nebenwirkungen von der TMS Stimulation bemerkt ?

_____

Haben Sie das Gefühlt beim zweiten Mal besser/ schlechter gewesen zu sein ?

_____

Haben Sie einen Unterschied zwischen den beiden Sitzungen gemerkt wenn ja inwiefern ?

_____
_____
_____

Anmerkungen:

_____
_____

ID: Messung: Datum:

Anlage E – Stimulationskoordinaten

Talairachkoordinaten der regions of interest (Wolbers et al. 2008)		
x	**y**	**z**
8	-52	50
10	-44	52
6	-58	46
6	-58	48
0	-56	44
2	-58	44
5,33	**-54,33**	**47,33**