

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät



**Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation des Precuneus  
auf die Speicherung und Aktualisierung räumlicher Information bei  
simulierter Selbstbewegung**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

am Deutschen Institut für Neurodegenerative Erkrankungen

Betreuer:

**Prof. Dr. med. Müller**

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

vorgelegt von

**Lisa Marie Brandt**

Geb. am 01.02.1992 in Paderborn

Magdeburg, April 2018

Bibliografische Angabe:

**Brandt, Lisa Marie:**

*Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation des Precuneus auf die Speicherung und Aktualisierung räumlicher Information bei simulierter Selbstbewegung.*

*Diss., Magdeburg, 2018, - 89 Seiten, 19 Abb., 15 Tab.*

### Kurzbeschreibung

Räumliche Orientierung und Navigation sind ein integraler Bestandteil des menschlichen Lebens. Insbesondere unter Eigenbewegung gilt es, räumliche Informationen in Relation zur eigenen Position zu speichern und zu aktualisieren. Unter dem Term ‚*spatial updating*‘ wird das konstante Aktualisieren räumlicher Informationen zur Umgebung unter Eigenbewegung im Orientierungs- und Navigationsprozess verstanden.

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt ein anerkanntes Untersuchungsmittel in der Hirnforschung und eine vielversprechende therapeutische Option neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder dar. Mittels repetitiver TMS (rTMS) soll in der vorliegenden Studie durch das Verursachen einer temporären virtuellen Läsion eine Modulation des *spatial updating* der Probanden erwirkt werden.

Dabei werden in virtueller Realität durch statische und dynamische Bedingungen das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis und das *spatial updating* in einem Verhaltensexperiment untersucht.

In vorausgegangenen Studien zeigte sich die Bedeutung des posterioren parietalen Kortex für räumliche Kognition. Durch die selektive Stimulation des Precuneus mittels rTMS soll in der vorliegenden Studie die Bedeutung dieses Hirnareals insbesondere für den Prozess des *spatial updating* verdeutlicht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen eine selektive Rolle des Precuneus im Prozess räumlicher Orientierung und Aufmerksamkeit durch Aktualisierung und Speicherung räumlicher Information unter Selbstbewegung nahe. In zukünftigen Studien ist diese Involvierung etwa in realer Umwelt und unter physischer Lokomotion zu untersuchen.

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>III</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einführung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Raumkognition</b>	<b>1</b>
1.1.1 Räumliche Orientierung und Navigation	1
1.1.2 Räumliche Referenzsysteme	2
1.1.3 Räumliches Gedächtnis	4
<b>1.2 Spatial updating</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Precuneus</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Transkranielle Magnetstimulation</b>	<b>12</b>
1.4.1 Physikalische Grundlagen	12
1.4.2 Neurophysiologische Grundlagen	13
1.4.3 Anwendungsbereiche der TMS/rTMS	15
1.4.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen	17
<b>1.5 Fragestellung</b>	<b>19</b>
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Probanden</b>	<b>20</b>
2.1.1 Probandengruppe	20
2.1.2 Fragebogen	20
2.1.3 Ausschlusskriterien	21
2.1.4 Abbruchkriterien	21
<b>2.2 Untersuchungsdesign</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Verhaltensexperiment</b>	<b>21</b>
2.3.1 Dynamische Bedingung – Spatial updating	23
2.3.2 Statische Bedingung - Arbeitsgedächtnis	25
<b>2.4 Ablauf der Messungen</b>	<b>26</b>
<b>2.5 Transkranielle Magnetstimulation</b>	<b>26</b>
2.5.1 Motorisch evozierte Potentiale	26
2.5.2 Lokalisation der Stimulationskoordinate	27
2.5.3 Co-Registrierung	27
2.5.4 Stimulationssystem und Spule	27
2.5.5 Stimulationsprotokoll	28
2.5.6 Realisierung der Placebostimulation	28

<b>2.6</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>29</b>
2.6.1	Erfassung und Aufbereitung der Daten	29
2.6.2	Zirkuläre Statistik	30
2.6.3	Variablen der Untersuchung	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Probanden</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>34</b>
<b>3.3</b>	<b>Spatial updating</b>	<b>37</b>
3.3.1	Relativer Fehler	37
3.3.2	Zirkuläre Varianz	41
3.3.3	Reaktionszeit	44
<b>3.4</b>	<b>Statische Bedingung</b>	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>47</b>
4.1.1	Spatial updating	48
4.1.2	Statische Bedingung	49
<b>4.2</b>	<b>Methodik der Studie</b>	<b>56</b>
4.2.1	Studiendesign und Probanden	56
4.2.2	rTMS	57
4.2.3	Verhaltensexperiment	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>80</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>82</b>
	<b>Ehrenerklärung</b>	<b>83</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>84</b>
	<b>Anhang</b>	<b>85</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

---

aMT	<i>Active Motor Threshold</i> (aktive motorische Schwelle)
BA	Brodmann Areal
cTBS	kontinuierliche Theta Burst Stimulation
EEG	Elektroenzephalografie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
IPS	Intraparietaler Sulcus
iTBS	intermittierende Theta Burst Stimulation
LTD	<i>Long Term Depression</i> (Langzeitdepression)
LTP	<i>Long Term Potentiation</i> (Langzeitpotenzierung)
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MT	<i>Motor Threshold</i> (motorische Schwelle)
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
rMT	<i>Resting Motor Threshold</i> (ruhende motorische Schwelle)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
TBS	Theta Burst Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

# 1 Einführung

## 1.1 Raumkognition

Navigation beim Menschen stellt eine komplexe Leistung dar, die ein faszinierendes Zusammenspiel sensorischer Systeme und verschiedener Formen des Abspeicherns von Impulsen und des Abrufens bereits rekrutierten Wissens beinhaltet. Sowohl früher, etwa bei der Suche nach Nahrung oder einer neuen Schlafstelle, als auch im heutigen täglichen Leben, auf dem Weg zur Arbeit mit dem Auto oder während des Orientierens in einer neuen Stadt, ist die Navigation ein essentieller Bestandteil des menschlichen Lebens.

Räumliche Kognition dient dabei als Grundlage des Verstehens von Orientierungs- und Navigationsprozessen. Orte, Richtungen, Distanzen und Muster werden wahrgenommen, erkannt, gespeichert, abgerufen und verwendet. Diese Leistung ist ein integraler Bestandteil der Beziehungen zwischen Mensch und Umwelt (Barkowsky u. a. 2007; Karnath und Thier 2012).

### 1.1.1 Räumliche Orientierung und Navigation

Die Begriffe Orientierung und Navigation gilt es zu differenzieren. Während räumliche Orientierung das Erstellen einer Korrespondenz zwischen der Wahrnehmung der Umwelt und des räumlichen Wissens über die Umwelt (als kognitive Repräsentation oder zuvor erlangte Informationen via verschiedener Modi, etwa mündlich, über eine präsentierte Karte oder Diagramm) beschreibt (Péruch und Lapin 1993), handelt es sich bei Navigation um eine zielgerichtete und koordinierte Bewegung durch die Umwelt, mit dem Zweck des Erreichens eines angestrebten Ortes (Montello und Sas 2006).

Der Orientierungsprozess ist somit ein Teil der Navigation und findet zielunabhängig und automatisiert statt, während die Navigation zielgebunden ist (May und Klatzky 2000; Montello und Sas 2006; Barkowsky u. a. 2007).

Das Zusammenspiel der Konzepte der Bewegung (*locomotion*) und des Wegfindens (*wayfinding*) bildet die Kernkomponente der Navigation (Montello und Sas 2006). Dabei dient das Wegfinden dazu, unter Nutzung einer abgespeicherten externalen oder internalen räumlichen Vorstellung zu einem aktuell in der Umwelt nicht wahrnehmbaren oder sichtbaren Ort zu gelangen. Dies bildet die Planungskomponente der Navigation. Die koordinierte Bewegung durch die umgebende Umwelt ist die exekutive Komponente, welches ein sicheres Erreichen des angestrebten Ortes durch Ausweichen von Hindernissen oder Korrektur der Laufrichtung des angestrebten Ortes ermöglicht (McNamara, Sluzenski, und Rump 2008).

Verschiedene Repräsentationen der Raumvorstellungen und des räumlichen Wissens werden in der Literatur beschrieben. McNamara et al. teilen das räumliche Wissen in verschiedene Kategorien ein, mittels derer das Erlernen und Abspeichern räumlicher Informationen in Hinblick auf eine erfolgreiche Navigation geschieht. Die Objektidentität oder Objekterkennung (*object identity*) ist dabei von Bedeutung, welche das Wissen über Objekte und charakteristische Merkmale in der Umwelt umfasst (McNamara, Sluzenski, und Rump 2008).

Ein ähnliches Konzept (Siegel und White 1975) stellt das Erkennen von Landmarken dar, anhand derer Wissen über die Umwelt und die räumlichen Bezüge hergestellt werden. Weitere Kategorien des räumlichen Wissens sind die Kenntnis von Routen (*route knowledge*), als eine Verknüpfungsleistung von Landmarken und daraus folgenden Handlungen und Wegentscheidungen. Weiterhin die Vorstellung und Gestaltung der Form der Umwelt (*environmental shape*) und die Kenntnis über die allgemeine Konfiguration der Umwelt, der räumlichen Beziehungen und effizienten Nutzung der Richtungen in dieser Umgebung, welche in einem gemeinsamen Referenzsystem definiert ist (*survey knowledge*). Dieses Wissen wird häufig als Begriff der ‚*cognitive map*‘ verwendet, welche von Tolman 1948 eingeführt wurde und ein internes, mentales Konzept einer spezifischen Umgebung beschreibt, auf welches zur erfolgreichen Navigation zurückgegriffen werden kann (Tolman 1948) zit. nach Wang und Spelke 2002).

### 1.1.2 Räumliche Referenzsysteme

Die Orientierung im Raum und Lokalisierung von Objekten in der Umgebung involvieren das Interpretieren der Umgebung in einem räumlichen Referenzsystem (*frame of reference*), welches aus Objekten mit einer bestimmten Position, weiteren Bezugsobjekten und den

räumlichen Beziehungen zwischen den Objekten besteht (Shelton und McNamara 2001), nach Rock 1992).

Es wird dabei zwischen egozentrischen und allozentrischen Referenzsystemen unterschieden. Egozentrische Referenzsysteme spezifizieren Lokalisation und Orientierung in Relation zum observierenden oder sich bewegenden Individuum, etwa in körperbezogenen Koordinaten (Shelton und McNamara 2001; Wolbers und Wiener 2014). In einem allozentrischen Referenzsystem werden die räumlichen Beziehungen in Relation zu Objekten oder Elementen der Umgebung angegeben, unabhängig von Position und Orientierung des Individuums.

In der Literatur wird diskutiert, in welchen Situationen welches der Referenzsysteme präferentiell zum Einsatz kommt.

Im egozentrischen Referenzsystem findet orientierungsabhängiges räumliches Erkennen und Aktualisieren dynamischer räumlicher Informationen durch Wahrnehmung der Eigenbewegung und Orientierungsänderung statt (Burgess 2006; Wang und Spelke 2002).

Für das Organisieren einer zielgerichteten Handlung, wie Erreichen eines nahen Zieles oder dem Ausweichen einer unmittelbaren Hürde, wird das egozentrische Referenzsystem als das effizientere System beschrieben. Auch die sensomotorische körperliche Eigenrepräsentation wird in diesem Referenzsystem abgebildet (Weniger u. a. 2009; McNamara, Sluzenski, und Rump 2008). Je größer die Distanzen und Anzahl an Orten, desto komplizierter wird das Beibehalten des Orientierungs- und Navigationsprozesses in einem egozentrischen Referenzsystem (Burgess 2006). Auch konnte gezeigt werden, dass alternde Individuen weniger allozentrische Repräsentationen zur Navigation nutzen (Wiener u. a. 2013).

Findet eine Bewegung eines Individuums durch die umgebende Umwelt statt, kommt es je nach Art der Bewegung (Rotation oder Translation) zu einer Änderung der egozentrischen Orientierung und dergestalt kodierter Distanzen, während die allozentrisch repräsentierten Beziehungen gleich bleiben. Für die Planung einer Navigationsstrategie ist bei Änderung der Position des Individuums im Raum somit alleinig ein Erneuern der allozentrischen Position vonnöten, um jede weitere egozentrische Orientierung und Distanz zu berechnen. Die Unabhängigkeit vom observierenden Individuum führt zu einer folglich effizienteren Nutzung einer allozentrischen Kodierung für die Erstellung eines räumlichen Langzeitgedächtnisses und der Abspeicherung in ein solches (Burgess 2006; Wolbers und Wiener 2014).

Nach derzeitigem Stand der Forschung findet eine Kombination beider Referenzsysteme statt, je nach Anforderungen komplementieren sich die beiden. Abhängig von zurückgelegter Wegstrecke, der Zeit zwischen Präsentation und Abruf, der Anzahl an Objekten, Größe und Vertrautheit der Umgebung wird zur erfolgreichen Orientierung und Navigation auf ein ego- oder allozentrisches Referenzsystem zurückgegriffen. Auch findet eine Überführung vom ego- in das allozentrische Referenzsystem unter Implementierung in das Langzeitgedächtnis statt, um dann wieder in eine egozentrische Repräsentation zur erfolgreichen Navigation gewandelt zu werden (vgl. Burgess 2006).

Die beiden vorgestellten Referenzsysteme sind auf Korrelate auf neuraler Ebene hin untersucht worden. Während das egozentrische räumliche Kodieren ebenso wie das allozentrische eine Beteiligung des frontoparietalen Kortex im Sinne der räumlichen Informationsverarbeitung aufweist, zeigt sich selektiv für das egozentrische Referenzsystem eine Rekrutierung der Prämotorregion im Frontallappen, des posterioren parietalen Cortex und des Precuneus (Galati u. a. 2000; Wolbers u. a. 2008; Weniger u. a. 2009; Jordan u. a. 2004; Zaehle u. a. 2007).

Dem superioren und inferioren Parietallappen, dem occipitotemporalen Lappen und medialen Temporallappen mit Hippocampus und parahippocampalen Arealen kommen dabei für das allozentrische Referenzsystem eine Bedeutung zu (Chersi und Burgess 2015; Parslow u. a. 2004; Wolbers u. a. 2007; Burgess, Maguire, und O'Keefe 2002).

Eine strikte Zuordnung der Hirnareale zum jeweiligen Referenzsystem oder einer selektiven Navigationsstrategie ist jedoch nicht zuletzt durch die Komplexität der häufig parallel ablaufenden kognitiven Leistungen während Orientierungs- und Navigationsprozessen kaum möglich. Es zeigte sich jedoch auch in einigen Läsionsstudien eine teilweise funktionelle Unabhängigkeit zwischen der Kodierung von Umgebungen in den jeweiligen Referenzsystemen (Weniger u. a. 2009).

### 1.1.3 Räumliches Gedächtnis

Der Begriff des räumlichen Gedächtnisses beschreibt das Abspeichern und Abrufen von räumlichen Informationen zum Erkennen von nahen oder fernen Lokalisationen sowie den sich dort befindenden Objekten und stattgefundenen Ereignissen. Kognitive Modelle versuchen zu erklären, wie die räumliche Struktur der Umwelt gespeichert und Erinnerungen an bekannte Umgebungen zur erfolgreichen Navigation verwendet werden. Darüber hinaus

sind die Dauer des Kodierens und Abrufens räumlicher Information sowie die Orientierungsabhängigkeit des Referenzsystems für das räumliche Gedächtnis von Bedeutung.

Während nach Auffassung mehrerer Forschungsgruppen die Repräsentation der räumlichen Beziehungen in einem egozentrischen Referenzsystem transient und von direkter Aufmerksamkeit moduliert sind, dabei in Abwesenheit von perzeptueller Unterstützung oder Wiederholung schnell verblasen, ist ein allozentrisches oder orientierungsunabhängiges Referenzsystem für das räumliche Langzeitgedächtnis von großer Bedeutung. Insbesondere ist dies bei einer längeren Zeitspanne zwischen Wahrnehmung und Abrufen der räumlichen Formation und einem größeren Maß an Eigenbewegung bei festen Objekt-Objekt und Objekt-Umwelt Relationen der Fall (Burgess 2006; Byrne, Becker, und Burgess 2007; Waller und Hodgson 2006).

Die räumliche Struktur der Umgebung und die darin zu berechnenden Distanzen scheinen ebenso maßgeblich für die Orientierung in einem ego- oder allozentrischen Referenzsystem zu sein, wobei in einer umschriebenen Umgebung mit geringeren Distanzen vornehmlich in einer orientierungsabhängigen Repräsentation kodiert wird (Shelton und McNamara 2001; Byrne, Becker, und Burgess 2007).

Sowohl das Kodieren als auch Abrufen von räumlichen Information in ein räumliches Kurz- und Langzeitgedächtnis erfordert die jeweilige Translation zwischen ego- und allozentrischem Referenzsystem (Land 2014). Die egozentrisch repräsentierte, perzeptuelle räumliche Information wird in das Langzeitgedächtnis allozentrisch abstrahiert und zur Anwendung für eine erfolgreiche Orientierungsleistung und das Planen einer Navigationshandlung erneut egozentrisch repräsentiert (Byrne, Becker, und Burgess 2007). Dabei kann es während des Translationsprozesses zu Fehlern kommen (Shelton und McNamara 2001). Waller und Hodgson diskutieren, dass es während der Navigation eines Individuums nach Kodierung im egozentrischen, transienten Referenzsystem nach einer abrupten Orientierungsänderung (*disorientation effect*) zu einem Wechsel kommt, der mehr auf die längerfristige Repräsentation zurückgreifen lässt (Waller und Hodgson 2006).

An dieser Stelle sei das Modell des *parietal window* erwähnt (Byrne, Becker, und Burgess 2007; Byrne und Becker 2004). Dieses stellt ein posterior-parietales Netzwerk mit einer egozentrischen Karte der Umgebung dar, welches sowohl perzeptuellen sensorischen Input als auch Informationen aus dem räumlichen, allozentrischen Langzeitgedächtnis verarbeitet und die Informationen zum Zweck der Handlungsplanung, mentalen Exploration und

Navigation moduliert. Die Transformationsleistung wird topografisch dem retrosplenialen Cortex und intraparietalen Sulcus zugeordnet.

Dem räumlichen Arbeitsgedächtnis kommt direkt nach Perzeption vestibulärer, propriozeptiver und motorefferenter Informationen die Aufgabe des temporären Zwischenspeicherns mentaler räumlicher Information zu (Byrne und Becker 2004), sodass ein konstantes Aktualisieren der Informationen in Hinblick auf eine Transformation von egozentrischer räumlicher Objektkoordinaten während Lokomotion möglich ist. An dieser komplexen, integrativen Leistung sind insbesondere der präfrontale Kortex, im Speziellen der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der fronto-parietale sowie posteriore parietale Kortex beteiligt. (Oliveri u. a. 2001; Levy und Goldman-Rakic 2000; Pierrot-Deseilligny u. a. 2003; Jahn u. a. 2012). Becker und Byrne hypothetisieren ein temporäres Erhalten egozentrisch kodierter Objektkoordinaten im DLPFC und die transiente Manipulation und Repräsentation im Parietallappen, speziell dem intraparietalen Sulcus (Byrne und Becker 2004).

### 1.2 Spatial updating

Während einer Bewegung durch die Umwelt findet eine ständige Veränderung der Beziehung der eigenen Position zu den Objekten in der Umgebung statt. Dieses Verhältnis der eigenen Position zu den sich ändernden Begebenheiten wird fortwährend aktualisiert, um eine bleibende Orientierung und erfolgreiche Navigation durch die Umwelt zu ermöglichen (Wolbers u. a. 2008; Barkowsky u. a. 2007; McNamara, Sluzenski, und Rump 2008). Dieser Prozess des Aktualisierens räumlicher Informationen im Sinne verschiedener Relationen von Objekten zur eigenen Person während realer oder imaginärer Navigation wird als *spatial updating* bezeichnet (Wolbers u. a. 2008; Byrne, Becker, und Burgess 2007).

Das *spatial updating* ist ein fundamentaler Bestandteil der Navigationsleistung, in Umgebungen unterschiedlich skaliertes Art (Wolbers und Wiener 2014), in Interaktion mit verschiedenen Anzahlen von Objekten (Ranxiao Frances Wang u. a. 2006) und unter verschiedenen Bedingungen, wie etwa physischer Lokomotion mit oder ohne visuellen Input, Nachvollziehen virtueller Bewegung anhand von *optic flow* oder imaginärer Navigation anhand von Richtungsbeschreibungen (Klatzky u. a. 1998; Creem-Regehr 2003). Diese Aktualisierungsleistung scheint automatisiert abzulaufen und nur schwer unterdrückbar zu

sein (Farrell und Robertson 2000). Es wurde gezeigt, dass *spatial updating* auch ohne vestibulären propriozeptiven Input allein durch kontinuierliche visuelle Information über die Orientierungsänderung erfolgreich möglich ist (Creem-Regehr 2003; Wraga, Creem-Regehr, und Proffitt 2004). Indes scheint *spatial updating* während tatsächlicher physischer Bewegung bei Verfolgen mehrerer Objekte (*multiple object tracking*) beeinflusst zu werden, während dies bei alleinig kontinuierlichem visuellen Input nicht der Fall ist (Thomas und Seiffert 2010). Eine Kontinuität der Orientierungsänderung zu mehreren Objekten ist dabei für das *spatial updating* zuträglich, während abrupte Wechsel der Orientierung zu einer verminderten Leistung führen (Huff u. a. 2010; Wraga, H. Creem, und Proffitt 2000). Für ein Perspektivwechsel des observierenden Individuums während einer Navigationsaufgabe scheint das *spatial updating* weniger fehleranfällig zu sein als eine Änderung in der Ausrichtung der zu aktualisierenden Umgebung (Wang und Simons 1999; Simons und Wang 1998).

Ein Modell der Verknüpfung des *spatial updating* mit dem räumlichen Gedächtnis von Mou et al. diskutiert zwei Subsysteme im Prozess des *spatial updating* und des Abspeicherns raumbezogener Informationen. Dabei dient das egozentrische Subsystem für die Speicherung der kurzfristigen, transienten Beziehungen des Selbst zu Objekten in der Nähe und unter Sicht, hilfreich für die zielgerichtete Bewegung und die angepasste Interaktion mit der nahen Umgebung. Das umgebungsbezogene Subsystem ist der längerfristigen Repräsentation einer bekannten Umgebung gewidmet und weist dabei ein zur Umgebung intrinsisches Referenzsystem aus einer oder mehreren Richtungsangaben auf, auf welches bei Navigation in der Bewegung zurückgegriffen werden kann. Stimmt die Bewegungsrichtung der geplanten Route mit dem intrinsischen, zuvor abgespeicherten Referenzsystem überein, so kann direkt auf dieses zurückgegriffen werden. Ist dies nicht der Fall, muss von dem intrinsischen Referenzsystem auf die benötigten räumlichen Beziehungen abgeleitet werden (Mou u. a. 2004).

Weitere Modelle, etwa von Wang und Spelke (Wang und Spelke 2002) oder Easton und Sholl (Easton und Sholl 1995) unterscheiden sich jeweils in ihrer Auffassung der Orientierungsabhängigkeit der transienten oder länger anhaltenden Referenzsysteme und auf welche Repräsentation vornehmlich während des Spatial updatings zurückgegriffen wird.

Auf neuronaler Ebene als Korrelat des *spatial updating* kann zunächst der posteriore parietale Cortex (PPC) genannt werden. Dort werden wahrgenommene Objekte in verschiedenen körperbezogenen Referenzsystemen kodiert und unter Zuhilfenahme von

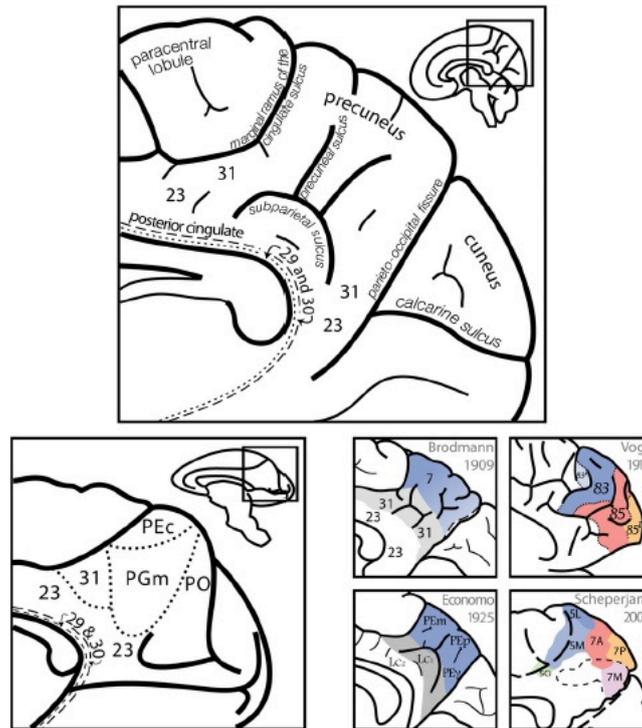
Bewegungsinformationen aktualisiert (Colby und Goldberg 1999; Merriam, Genovese, und Colby 2003; Jahn u. a. 2012).

Ebenso wird eine Modulation der Präsentation durch Aufmerksamkeitsprozesse und Aktionen wie das zielgerichtete Greifen und Ansteuern als Teil des Navigationsprozesses im PPC repräsentiert und translatiert. In enger Konnektivität mit den frontalen Augenfeldern (*frontal eye fields*) bildet der dorsale PPC ein frontoparietales Netzwerk für visuomotorische und räumliche Aufmerksamkeitsprozesse (Corbetta und Shulman 2002). Dem Areal des Precuneus kommt im egozentrischen Referenzsystem dabei ein besonderer Stellenwert zu (s.u.). Durch neuropsychologische Untersuchungen an Patienten, welche nach zerebralen ischämischen Infarkten (zumeist des rechten inferioren Parietallappens oder rechten dorsolateralen Prämotorkortex) an einem einseitigen räumlichen Neglect leiden, also einem Wahrnehmungsverlust der zur Läsion kontralateralen Seite, konnte in Läsionsstudien eine Bedeutung der genannten Areale aufgezeigt werden (Galati u. a. 2000; Vallar 1998; Weniger u. a. 2009; Zaehle u. a. 2007). Darüber hinaus am Prozess des Spatial updating im Sinne des kontextabhängigen Planen motorischer Handlungen beteiligt ist der dorsale prämotorische Kortex (Wolbers u. a. 2008).

### 1.3 Precuneus

Medial im posterioren parietalen Kortex gelegen, befindet sich der Precuneus, welcher nach anterior durch die Pars marginalis des cingulären Sulcus, nach posterior durch die Fissura parieto-occipitalis und durch den Sulcus subparietalis nach inferior abgegrenzt wird. In der Brodmann Nomenklatur macht der Precuneus den medialen Anteil des Brodmann Areals 7 (7m) aus (Leichnetz 2001; Cavanna 2006; Brodmann und Gary 2007).

Es wurde ein hohes Maß an interindividueller Variabilität der anatomisch grenzgebenden Strukturen, Volumina und Subdivisionen des Precuneus aufgezeigt (Scheperjans, Eickhoff, u. a. 2008).



**Abbildung 1-1 (oben) Posteromedialer Kortex des Menschen mit Precuneus und angrenzenden Strukturen; (unten links) der posteromediale Kortex des Macaque-Affen mit Arealen nach Konnektivitätsstudien; (unten rechts) architektonische anatomische Karten und postulierte Subdivisionen des Precuneus; mit freundlicher Genehmigung von Dr. Margulies, aus Margulies et al. 2009.**

Innerhalb des Precuneus lassen sich verschiedene Subdivisionen (7PC, 7A, 7P, 7M) unterscheiden, welche auch zytoarchitektonisch divers aufgebaut sind (Scheperjans, Hermann, u. a. 2008).

Als Teil des Assoziationskortex weist der Precuneus eine Vielzahl an reziproken corticocorticalen und subcorticalen Verbindungen auf. Zu nennen sind bilaterale, homologe Konnektionen zu benachbarten Arealen, wie der zinguläre und retrospleniale Kortex. Zudem bestehen selektive Verbindungen mit anderen parietalen Hirnarealen, welche mit visuell-räumlicher Informationsverarbeitung in Zusammenhang gebracht werden, etwa der superiore und inferiore Parietallappen und der interparietale Sulcus und Umgebung (Leichnetz 2001; Lynch und Tian 2006; Margulies u. a. 2009). Weitere corticocorticale Verbindungen stellen Konnektivität zwischen Precuneus und dorsalem Prämotorkortex, supplementärmotorischem Areal und extensive parietofrontale Verbindungen dar, von denen insbesondere die okulomotorischen Areale wie frontale Augenfelder zu nennen sind. Reziproke kortikale Vernetzungen bestehen darüber hinaus mit dem parietooccipitalen visuellen Areal und dem temporoparietalen Kortex, welcher in der Integration perzeptioneller Informationen involviert ist (Leichnetz 2001).

Subkortical sind vornehmlich Verbindungen zum dorsalen Thalamus, Nucleus caudatus und Putamen nennen, darüber hinaus zu den dem oculomotorischen System zugerechneten Arealen wie dem superioren Colliculus, der prätektalen Region und den pontinen Kernen (Lynch und Tian 2006; Leichnetz 2001; Cavanna 2006).

Angesichts der extensiven Vernetzungen lässt sich die Involvierung des Precuneus in ein hochkomplexes Netzwerk mit kortikalen und subkortikalen Strukturen vermuten, welchem anstatt direkter Verarbeitung externer Stimuli eine Leistung der Beeinflussung und Koordination integrativer und assoziativer Informationen zukommt.

Ausdruck der weitreichenden Konnektivität sind die Vielzahl an zugeschriebenden Funktionen des Precuneus. Neben der weiter unten ausführlicher erläuterten maßgeblichen Rolle für visuo-räumliche Vorstellung, räumliches Gedächtnis und *spatial updating*, scheint der Precuneus Teil des Netzwerks für ein Bewusstsein des Selbsts, des selbstbezogenen Handelns und des Einnehmens der „Perspektive der ersten Person“ zu sein. Darüber hinaus legt die Tatsache, dass der Precuneus und umgebene Areale zu den Hirnregionen mit der höchsten Stoffwechselaktivität in Ruhe zählen, jedoch bei zielgerichteten, nicht-selbstbezogenen Aufgaben an Aktivität abnehmen, nahe, dass es im Precuneus in einem Ruhezustand des Gehirns (*„default mode“*) zur kontinuierlichen Prozessierung des Selbst und des Bewusstseins kommt (Gusnard u. a. 2001; Cavanna 2006).

Eine weitere wichtige Funktion des Precuneus kann in Zusammenhang mit dem episodischen Quellengedächtnis genannt werden, welches ein längerfristiges Abspeichern und Abfragen von zuvor erlebten Ereignissen und Zeitspannen sowie das Reflektieren der eigenen Vergangenheit erlaubt. Dabei kommt Anteilen des Precuneus das Abrufen episodischer Inhalte zu, sowohl in Form von visuell imaginärer Informationen als auch das Erinnern nicht bildbezogener Inhalte (*„mind's eye“*) (Fletcher u. a. 1995).

Maßgeblich von Bedeutung für die vorliegende Studie ist die Funktion des Precuneus in Prozessen der Navigation, des visuo-räumlichen Gedächtnisses und insbesondere des *spatial updating*; darüber hinaus in der Integrationsleistung räumlicher Informationen mit selbstbezogenen Inhalten zur mentalen Kontrolle der Körperbewegung im Raum (*„motor imagery“*) (Cavanna 2006).

Auch die Verarbeitung von vestibulären statischen und dynamischen Informationen im Sinne einer bewussten Wahrnehmung von Eigenbewegung im Precuneus ist beschrieben (Wiest u. a. 2004).

Durch eine kopforientierte, egozentrische Repräsentation im Precuneus ist die Integration räumlicher orientierungshängiger Informationen für die Navigation möglich (Byrne, Becker, und Burgess 2007; Jahn u. a. 2012; Land 2014).

Im Prozess des oben beschriebenen *spatial updating* wird dem Precuneus das Aufrechterhalten der egozentrischen Repräsentation der Umgebung während einer realen oder imaginären Bewegung in einem räumlichen Arbeitsgedächtnis zugeschrieben (Wolbers u. a. 2008).

Das Fortschreiben von Objekten während einer Orientierungsänderung erfordert das konstante ‚*online*‘ Aktualisieren der räumlichen Informationen in einem egozentrischem Referenzsystem (Jahn u. a. 2012). Dies geschieht durch das auf wahrgenommener Eigenbewegung basierte Aktualisieren der abgespeicherten egozentrischen Objektvektoren (Wolbers u. a. 2008). Dabei ist das ständige Aktualisieren der räumlichen Repräsentation sowohl unter kontinuierlicher visueller Perzeption als auch bei Zielen außerhalb des Sichtfeldes möglich (Wolbers u. a. 2008; Schindler und Bartels 2013). Das *spatial updating* setzt dabei das genaue Verarbeiten des kontinuierlichen Inputs an Wahrnehmungen der Eigenbewegung voraus, welcher der Precuneus durch direkte Verbindungen mit dem Thalamus und Areal 7a erhält (s.o.) (Leichnetz 2001; Britten 2008).

Zusammenfassend scheint eine funktionelle Unterteilung des Precuneus in einen anterioren und posterioren Teil in Hinblick auf die jeweilig stattfindenden verschiedenen Prozesse und Leistungen sinnvoll. Der anteriore, mit dem motorischen und superioren parietalen Kortex verbundene Teil des Precuneus lässt sich als sensomotorische Region, welche auch Leistungen der selbstbezogenen mentalen Imagery und Aufmerksamkeit leistet, beschreiben, während der posteriore Anteil mit funktioneller Verbindung zu benachbarten visuell-cortikalen Regionen sakkadenabhängige Aktivität und Prozesse des Abrufens episodischer Gedächtnisinhalte aufweist. In einer weiterer Unterteilung in einen centralen Precuneus (Margulies u. a. 2009) wird dieser Region anhand ihrer präfrontalen und multimodal interior parietalen Konnektivität eine kognitive/assoziative Funktion zugeschrieben (Margulies u. a. 2009; Scheperjans u. a. 2005; Cavanna 2006).

### 1.4 Transkranielle Magnetstimulation

Die Entwicklung magnetischer Hochleistungsstimulatoren im Jahr 1985 durch die Gruppe um Barker et al. ermöglichte die nichtinvasive, transkranielle Magnetstimulation (TMS) zu Forschungszwecken (Barker, Jalinous, und Freeston 1985).

Dabei wurde zunächst anhand motoneuronaler Stimulation die Auswirkungen der TMS erforscht, unter weiteren diagnostischen Fragestellungen neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder und der Entwicklung der repetitiven TMS (rTMS, Stimuli in Doppelreizen oder Reizsalven) ergaben sich zunehmend mehr Möglichkeiten und Anwendungsgebiete der Stimulation im klinisch-diagnostischen Setting. Die Effekte der rTMS waren nachfolgend über den Zeitpunkt der Stimulation hinaus messbar („offline“-Stimulation), etwa transiente Sprachstörungen nach längerer Applikation von Reizsalven in hoher Frequenz (Pascual-Leone, Gates, und Dhuna 1991). Länger anhaltende Effekte von bis zu mehreren Stunden (Nyffeler u. a. 2006a) ließen sich nach der Entwicklung der Theta Burst Stimulation (TBS) hervorrufen (Huang u. a. 2005) und ermöglichten insbesondere das Erwirken temporärer virtueller Läsionen, wodurch lokal Hirnareale in ihrer Funktion inhibiert und nachfolgend die kognitiven Auswirkungen messbar wurden.

#### 1.4.1 Physikalische Grundlagen

Die TMS beruht in ihrer Wirkweise auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, welches von Faraday beschrieben wurde.

Dabei erzeugt ein von zeitlich veränderlichem Strom durchflossener ferromagnetischer Leiter (die Spule des Stimulationsgeräts, welche tangential an den Schädel gehalten wird) durch Entladung eines Kondensators in der Umgebung ein ebenso zeitlich und räumlich veränderliches magnetisches Feld. Das Magnetfeld ist in seiner Stärke manipulierbar, sowohl durch die Stromstärke als auch die Anzahl der Kupferdrahtwindungen in der Spule (Roth und Basser 1990; Roth 1994).

Dieses magnetische Feld wiederum ist in der Lage, in einer Leiterschleife oder in leitendem Gewebe, wie der Hirnrinde, einen Stromfluss hervorzurufen. Dabei ist die Geschwindigkeit des Feldaufbaus des Magnetfeldes für den Reizeffekt entscheidend. Die Spannung in der Leiterschleife kommt dabei durch die von Faraday beschriebene elektromagnetische Induktion zustande.

Der so generierte Stromfluss vermag es nun, durch das elektrische Feld eine Depolarisation der sich in diesem Feld befindenden Neurone zu bewirken (Siebner und Ziemann 2007).

Die verschiedenen Stimulationsprotokolle der TMS unterscheiden sich in ihrer gewählten Frequenz der Stimuli sowie der Dauer der applizierten Stimulation. Grundsätzlich wird zwischen mono- und biphasischen Pulsformen unterschieden, wobei bei letzterem die Polarität der induzierten Feldstärke wechselt.

Die **repetitive TMS** verwendet biphasische Stimulatoren, welche die Abgabe von Stimulierungspulsen in kurzen Intervallen und damit hochfrequente Pulsraten ermöglichen. Es kann bei den konventionellen, kontinuierlichen Formen der rTMS zwischen niedrigfrequenten (um 1 Hz), die kortikospinale Erregbarkeit inhibierenden und hochfrequenten (> 5 Hz), faszilitierend wirkenden repetitiven Stimulationsprotokollen unterschieden werden (Wassermann 1998).

Als eine weitere Form der rTMS ist die durch Huang et al. eingeführte **Theta Burst Stimulation (TBS)** zu nennen. Dabei werden die Stimuli in einer hohen Frequenz jeweils in Salven (Bursts), bestehend aus mehreren Pulsen, appliziert. Es werden intermittierende (*intermittent*, iTBS) und kontinuierliche (*continuous*, cTBS) Protokolle unterschieden, welche jeweils eine die kortikale Aktivität faszilitierende (iTBS) beziehungsweise inhibierende (cTBS) Auswirkung zur Folge haben (Huang u. a. 2005, 2011).

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die cTBS eine der konventionellen rTMS Protokolle entsprechende inhibitorische Wirkung auf das stimulierte Hirnareal zeigt (Huang u. a. 2005; Nyffeler u. a. 2006a). Nyffeler et al. verglichen zwei TMS-Protokolle in Hinblick auf ihre Wirkung nach Stimulation des frontalen Augenfeldes auf die Triggerung von Sakkaden. Dabei zeigte sich ein Unterschied in der Dauer der Wirkung zwischen dem hier in der Studie verwendeten cTBS-Protokoll und 1 Hz rTMS auf Sakkadenlatenzen (Nyffeler u. a. 2006b). Die verzögerte Entwicklung der Wiederaufnahme der Funktion des zuvor durch cTBS inhibierten Hirnareals suggeriert länger andauernde neurophysiologische Veränderungen in der synaptischen Übertragung im Sinne einer Langzeitpotenzierung (LTP) (Nyffeler u. a. 2006a; Siebner und Ziemann 2007).

### 1.4.2 Neurophysiologische Grundlagen

Die Stimulation des Kortexareals, welches sich unter der Spule befindet, führt durch die Ionenströme zur neuronalen Depolarisation. Diese kann sowohl ortho- als auch antidrom stattfinden, wobei die räumliche Orientierung der Neurone von Bedeutung ist. Auch

Interneurone werden durch das Magnetfeld und den dadurch generierten Stromfluss depolarisiert (Roth 1994; Siebner und Ziemann 2007).

Die exponentielle Abnahme der Feldstärke mit der  $3\sqrt{}$  zum Radius zur Entfernung führt zu einer eingeschränkten Tiefenreichweite. Es ist jedoch ein Effekt der TMS über eine transneuronale, indirekte Beeinflussung von tiefer und lateral liegenden Strukturen möglich. Durch die transsynaptische Erregungsausbreitung ergibt sich eine Vielzahl an excitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen, welche den Stimulationseffekt bestimmen. Bei gezielter Stimulation subkortikaler Regionen ist dabei ebenso eine Depolarisation der darüber liegenden Neurone zu vermuten, welche wiederum durch inhibitorische Bahnen zur stimulierten Region die Auswirkung der TMS modulieren können. Daher gestaltet sich die Stimulation des Kortex deutlich komplizierter als die eines peripheren Nervens. Es besteht keine parallele Ausrichtung der Neurone und die Oberfläche ist durch die Gyri und Sulci nicht planar, was bei jeweils verschiedenen Richtungen der Axone zu einer anderen Ausrichtung zum elektrischen Feld und somit unterschiedlicher Erregungsleitung führt. Bevorzugt in parallel zum elektrischen Feld ausgerichteten und gebogen verlaufenden Axonen findet eine Depolarisation statt.

Mittels verschiedener Stimulationsprotokolle (Einzel-, Doppelpulsreizung, rTMS) sind die direkten und längerfristigen Auswirkungen der TMS auf neuronaler Ebene detektierbar. Bei Einzelreizstimulation des primären motorischen Cortex etwa zeigt sich eine Serie von deszendierenden Erregungswellen, welche sich in einem exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) vorzugsweise über die parallel zum Stromfluss ausgerichteten Interneurone der Pyramidenzellen vereinen und so eine indirekte (I-Welle) ableitbar machen. Die erste, direkte Welle (D-Welle), wird durch die direkte Aktivierung der Pyramidenbahnzellen generiert. Je nach Intensität und Ausrichtung der Applikation der TMS sind verschiedene Muster und Latenzzeiten der I-/D-Wellen detektierbar.

Auf neurobiologischer Ebene werden verschiedene Mechanismen der längerfristigen, über die Stimulationsdauer hinaus gehenden Auswirkungen der rTMS diskutiert. Inhibition der intracortikalen Erregbarkeit kann über GABAerg kontrollierte Interneurone vermittelt sein, auch Konzentrationsänderungen der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt werden beschrieben (U. Ziemann u. a. 1996; Ziemann 2004).

Veränderungen auf neuronaler Ebene im Sinne von Neuroplastizität durch ‚*long term depression*‘ (LTD) oder ‚*long term potentiation*‘ (LTP) durch rTMS konnte durch

Tierexperimente und eine psychopharmakologische Studien aufgezeigt werden (Ahmed und Wieraszko 2006; Hallett 2000).

Bei Einzelreizstimulation des primären motorischen Kortex ergibt die Ableitung der Summe aller peripheren motorischen Aktionspotentiale durch ein Oberflächen-Elektromyogramm am Zielmuskel ein **motorisch evoziertes Potential (MEP)**. Mittels der Ableitung der MEPs ist es möglich, eine **motorische Schwelle** der Stimulation zu bestimmen. Je nach Auslösung am vorinnervierten Muskel oder in Ruhe wird diese als ‚*active motor threshold*‘ (aMT) oder ‚*resting motor threshold*‘ (rMT) bezeichnet. Die Bestimmung der Motorschwelle ermöglicht die Objektivierung und Quantifizierung der Stimulationsintensität. Nach verschiedenen Methoden wird die minimale Stimulationsintensität ermittelt (in Prozent des Outputs des Stimulationsgerätes), mit der nach Rossini et al. bei mindestens 5 von 10 Stimulationen ein MEP mit einer Amplitude von mehr als 50uV im Kennmuskel ableitbar ist (Rossini u. a. 2015). Dabei ist die rMT von Stimulationsgerät, Untersuchenden, Proband, aktuellem Erregungszustand des Probanden und der Spule abhängig. Auch die Tageszeit, Einnahme von Medikamenten und Genussmitteln spielen eine Rolle in der Intraindividualität der rMT.

### 1.4.3 Anwendungsbereiche der TMS/rTMS

In den letzten Jahren haben sich die Anwendungsbereiche der TMS und repetitiven TMS zunehmend ausgeweitet.

Wie in den Anfängen der Methode hat sich die TMS zu Forschungszwecken in der Lokalisation anatomischer korrelierender Strukturen und Darstellung von cerebraler Konnektivität im Sinne des Brain Mappings (Hallett 2007) etabliert. Durch das Erreichen virtueller Läsionen mittels rTMS und cTBS, etwa über der Broca Sprachregion und damit ein Verursachen transienter Sprachstörungen (Pascual-Leone, Gates, und Dhuna 1991) ist es möglich, Funktionsausfälle bestimmter Hirnareale zu simulieren und die Auswirkungen, unterstützt durch verschiedene neurophysiologische Untersuchungstechniken wie fMRT, EEG und EMG zu untersuchen.

Auch in der neurologischen Diagnostik hat sich die TMS zunehmend bewährt. Eine der ersten Anwendungen fand sie in der Frühdiagnostik der Multiplen Sklerose. Es zeigte sich eine Affektion des Spinaltraktes anhand der Konfiguration des MEP, zum Teil bevor klinischer Anhalt für eine chronisch entzündliche Erkrankung bestand. Auch eine Korrelation zwischen Grad der Behinderung und Leitungszeit ließ sich für die Multiple Sklerose zeigen (Beer, Rösler, und Hess 1995; Fuhr, Agostino, und Hallett 1991). Auch bei weiteren Motoneuronenerkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose lassen sich Motorkortex- und Pyramidenbahnschädigungen durch Messungen der zentralmotorischen Leitungszeit und MEP Amplituden nichtinvasiv und spezifisch nachweisen (Vucic u. a. 2013).

Der therapeutische Gebrauch der TMS und rTMS ist in der wissenschaftlichen Literatur vielfach untersucht worden und konnte mit verschiedenen Evidenzgraden für die jeweiligen Krankheitsbilder belegt werden (Lefaucheur u. a. 2014). Indes ist der regelhafte klinische Gebrauch noch nicht etabliert.

Zu nennen ist dabei zunächst die mögliche therapeutische Anwendung der TMS im Rahmen psychiatrischer Krankheitsbilder wie Depressionen, Zwangsstörungen, Halluzinationen und Suchterkrankungen (Slotema u. a. 2010). Für die medikamentenrefraktäre Major Depression hat sich die über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex hoch- oder niederfrequent applizierte rTMS klinisch bewährt (Eldaief, Press, und Pascual-Leone 2013; Concerto u. a. 2015). Die Behandlung mittels hochfrequenter rTMS wurde mit dem Evidenzgrad A belegt (Lefaucheur u. a. 2014).

Ein weiteres Gebiet der therapeutischen Möglichkeiten der TMS stellt die Schmerztherapie dar. Bei chronisch neuropathischem Schmerz kann mit Anwendung hochfrequenter rTMS über dem zur Seite des Schmerzfokus kontralateralen motorischen Cortex (M1) eine signifikante Schmerzreduktion erreicht werden (Evidenzgrad A), für andere Stimulationsorte oder Schmerzformen ergeben sich teilweise weniger eindeutige Effekte, wie etwa für Migräne, Complex Regional Pain Syndrome oder Postzosterneuralgie (Ma u. a. 2015; Lefaucheur u. a. 2014).

In weiteren Gebieten des neurologischen und psychiatrischen Formenkreises wird der therapeutische Gebrauch der TMS und rTMS untersucht, etwa in der Behandlung von Bewegungsstörungen, insbesondere des Morbus Parkinson (Edwards, Talelli, und Rothwell 2008; Brys u. a. 2016), als Teil der Neurorehabilitation nach Schlaganfällen (Mansur u. a. 2005; Kakuda u. a. 2010), in der Symptomlinderung bei akutem und chronischem Tinnitus (Kleinjung u. a. 2007; Anders u. a. 2010), zur Anfallsreduktion bei idiopathischer oder

symptomatischer Epilepsie (Tergau u. a. 1999, 2003; Nitsche und Paulus 2009), oder in der Behandlung des Morbus Alzheimer (Lee u. a. 2016; Guerra u. a. 2011).

### 1.4.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Sowohl unter diagnostischen als auch therapeutischen Gesichtspunkten ist es vonnöten, bei Applikation von Einzel-, Doppel- oder gepulsten Reizen einige Sicherheitsaspekte zu beachten. Die transkranielle Magnetstimulation ist eine sichere und nebenwirkungsarme Methode, wenn Kontraindikationen für die Stimulation beachtet und Sicherheitsrichtlinien eingehalten werden (Wassermann 1998).

In Hinblick auf die derzeitige und zukünftige Entwicklung der TMS wurden anhand von Ergebnissen und reportierter Nebenwirkungen durchgeführter Studien diverse Sicherheitsrichtlinien und zu beachtende Limitationen der rTMS diskutiert. Der aktuelle Report wurde zuletzt im Jahre 2015 aktualisiert und erweitert (Wassermann 1998; Rossi u. a. 2009; Rossini u. a. 2015).

Vor Anwendung von rTMS zu beachtende Kontraindikationen, welche anhand eines ausführlichen Fragebogens und Aufklärungsgesprächs eruiert werden sollten (s. Anhang, Fragebogen nach Rossini u. a. 2015) sind ferromagnetische Implantate wie Cochleaimplantate, intrazerebrale Implantate oder Herzschrittmacher in direkter Nähe zur Stimulationslokalisierung (Wassermann 1998; Rossini u. a. 2015). Weiterhin zu nennen ist die Einnahme oder der Entzug zentralnervös wirksamer Substanzen und Medikamente, insbesondere Substanzen oder Substanzgruppen, welche die Krampfschwelle herabsetzen, wie einige Antidepressiva, Atipsychotika, Virustatika, Antibiotika, Amphetamine und Alkohol (Rossini u. a. 2015). Grundsätzlich ist bei der Beachtung der Kontraindikationen der TMS die Indikationstellung und die Hazard/Benefit Ratio zu betrachten, etwa ob die Anwendung der TMS im therapeutischen oder experimentellen Rahmen geschieht. Dies ist insbesondere bei Personen mit diagnostizierter Epilepsie oder epileptischen Anfällen in der Anamnese von Bedeutung, da von rTMS therapeutisch in der Behandlung der generalisierten Epilepsie (Tergau u. a. 1999, 2003) profitiert werden kann, jedoch das Risiko eines provozierten Anfalls bei Patienten mit bekannter Epilepsie im Rahmen von Studien evaluiert und gegebenenfalls Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden sollten (Wassermann 1998).

In der pädiatrischen Anwendung der TMS ist bei einzel- oder doppelgepulster TMS bei über zweijährigen Kindern von einer sicheren Durchführung auszugehen (Frye u. a. 2008). Die

Verwendung von rTMS Protokollen ist nach gegenwärtigem Stand der Forschung nicht empfohlen (Rossi u. a. 2009). Für die Anwendung von TMS und rTMS in der Schwangerschaft ist nach vorliegenden Daten bei direkter Stimulation des lumbalen Region Vorsicht geboten und schwangere Untersucherinnen sollten einen Abstand von 0.7m von der Spule einhalten. In der therapeutischen Anwendung zeigten jedoch Studien die antidepressive Wirkung von rTMS bei Major Depressiven Episoden in der Schwangerschaft (Nahas u. a. 1999; Klirova u. a. 2008; Hizli Sayar u. a. 2013).

An Nebenwirkungen der TMS sind zum einen die direkten Effekte der Interaktion des elektromagnetischen Feldes mit Gewebe wie Wärmeentwicklung und lokale Reizung der Muskulatur der Kopfhaut zu nennen. Dabei kann sich ein während der Stimulation oder postinterventionell auftretender Kopfschmerz äußern, welcher im Allgemeinen gut analgetikaresponsibel ist (Wassermann 1998).

Durch die schnelle mechanische Beanspruchung der Spule entwickelt sich je nach Stimulationsprotokoll und –intensität ein akustisches Artefakt, welches eine kurzfristige Beeinflussung des Hörvermögens verursachen kann (Pascual-Leone, Cohen, u. a. 1992). Dabei ist auf ausreichenden Hörschutz der Probanden und die Einhaltung der Kontraindikationen zu achten (Rossini u. a. 2015).

In der Literatur wird die Provokation von epileptischen Anfällen sowohl bei gesunden Patienten und Probanden als auch bei Epilepsiepatienten durch TMS und rTMS extensiv diskutiert. Zusammenfassend sind sowohl bei der Anwendung von Einzel- und Doppelpuls TMS bei Patienten mit zerebralen Vorschädigungen als auch bei der Anwendung von rTMS sowohl bei vorerkrankten als auch gesunden Probanden sekundär generalisierte oder fokale motorische epileptische Anfälle beobachtet worden (Rossini u. a. 2015).

Das allgemeine Risiko für die Provokation eines epileptischen Anfalls unter Beachtung der Kontraindikationen und Einhaltung aktueller Sicherheitsrichtlinien kann jedoch als gering eingestuft werden (Rossini u. a. 2015; Bae u. a. 2007). Die Pulsintensität in Prozent der aktiven oder ruhenden Motorschwelle, die Dauer der Stimulation oder Pulsserien sowie die Zeit zwischen einzelnen Stimulationsintervallen scheinen dabei wichtige Prädiktoren für die potentielle Gefahr der Provokation eines epileptischen Anfalls bei Anwendung von repetitiver TMS zu sein (Chen u. a. 1997; Wassermann 1998; Pascual-Leone, Valls-Solé, u. a. 1992; Rossini u. a. 2015).

### 1.5 Fragestellung

Wolbers et al. zeigten die Bedeutung des Precuneus sowie des posterioren Prämotorkortex für das *spatial updating* auf. Dem Areal des Precuneus kam dabei die ständige Aktualisierung und Übertragung der sich ändernden Informationen zur eigenen Position im Raum und Relation zur Umwelt in ein räumliches Arbeitsgedächtnis zu (Wolbers u. a. 2008).

Anlehnend an das Paradigma von Wolbers et al. wird eine Aufgabe in einem virtuell realisierten Verhaltensexperiment gestellt, welche selektiv die Fähigkeit des *spatial updating* der Probanden abrufen soll. In einer virtuellen, orientierungsarmen Umgebung ist der Proband zur Bewältigung der Aufgabe gefordert, während einer passiven Bewegung ständig die eigene Position in Bezug zur Umwelt zu aktualisieren. Anhand des in der Literatur beschriebenen Effekts der applizierten Theta Burst Stimulation ist eine temporäre Läsion des stimulierten Hirnareals und konsekutiv eine größere Unsicherheit oder ein größerer Fehler in der Präzision des *spatial updating* zu erwarten, wenn bei Annahme der Funktion dieses Hirnareals im Prozess des *spatial updating* durch die virtuelle Läsion eine Inhibierung des Precuneus stattfindet. Läsionsstudien eignen sich dabei insbesondere, da bei gesunden Probanden ein intakte Navigationsleistung gestört wird und eine Abnahme der Präzision aufgezeigt werden kann, während sich bei einer Stimulation mittels eines rTMS-Protokolls im faszilitierenden Sinne ein *ceiling effect* und somit keine Verbesserung zeigen könnte.

Somit ist es Ziel dieser Forschungsarbeit, die selektive Bedeutung des Precuneus für das Speichern und Aktualisieren der räumlichen Informationen unter Eigenbewegung anhand der Modifikation durch cTBS aufzuzeigen.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie und die Auswertung der damit verbundenen Daten wurden im Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Magdeburg durchgeführt.

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 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

Insgesamt wurden 22 gesunde Probanden ( $n=22$ ) für die Studie rekrutiert, zehn Teilnehmer waren männlichen, zwölf weiblichen Geschlechts. Das mittlere Probandenalter betrug 22,7 Jahre ( $\pm 3,3$  Jahre).

#### 2.1.1 Probandengruppe

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

#### 2.1.2 Fragebogen

Vor Beginn des Experiments war zur Gewährleistung der Probandensicherheit ein Fragebogen auszufüllen, um mögliche Risikofaktoren in Bezug auf die rTMS zu detektieren. Der Fragebogen (s. Anhang) ist nach Rossini et al. modifiziert und übersetzt. Eine Abstinenz

von Alkohol, Nikotin und Koffein war zudem für einen Zeitraum von mindestens vier Stunden vor der Stimulation einzuhalten (Siebner und Ziemann 2007).

### 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 (Siebner und Ziemann 2007; Rossini u. a. 2015).

### 2.1.4 Abbruchkriterien

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

## 2.2 Untersuchungsdesign

Zur Untersuchung des Effekts der rTMS auf die Performance der Probanden wurde ein ‚*within-subject*‘-Design gewählt. Somit durchlief jeder Studienteilnehmer beide Bedingungen des Experiments, in diesem Fall die Bedingungen ‚*verum*‘ und ‚*sham*‘. Dabei stellte ‚*verum*‘ die tatsächliche rTMS-Stimulation dar, während ‚*sham*‘ eine Placebostimulation für den Probanden bedeutete. Unter beiden Bedingungen wurde jeweils das exakt gleiche Experiment durchgeführt. In Bezug auf die Stimulationsbedingung waren die Studienteilnehmer verblindet, eine Verblindung des Studienleiters war aus technischer Sicht nicht möglich.

## 2.3 Verhaltensexperiment

Aufbauend auf die Fragestellung wurde eine virtuelle Umgebung in der Programmiersoftware Vizard (v4.10.0005, WorldViz, Santa Barbara, CA) erstellt, in welcher die Probanden das Experiment ausführten. Parallel zum Ablauf der Aufgabe verzeichnete Vizard die Daten des Experimentes, wie z.B. die Wegstrecken, Positionsdaten der Objekte und der Probanden

sowie Rotationsdaten, welche nach Beendigung des Experiments zur Berechnung des Fehlerwinkels, also der Abweichung des Probanden vom Objekt, herangezogen wurden.

Die Projektion der virtuellen Welt fand auf einen gebogenen Bildschirm (Arene Tech, Straßburg, Frankreich) mit einem Radius von 121cm (3,8m breit und 1,96m hoch) statt. Dabei betrug der abgebildete Blickwinkel in der vertikalen Achse  $78^\circ$  und  $180^\circ$  in der Horizontalen. Mittels dieses ‚C-Screen‘ sollte ein möglichst realitätsgetreues Bild der programmierten Umgebung und von den Bewegungen in der virtuellen Welt aus der ersten Beobachterperspektive vermittelt werden.

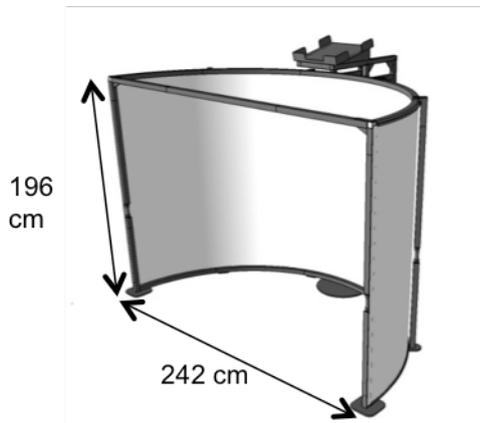


Abbildung 2-1 C-Screen, Arene Tech

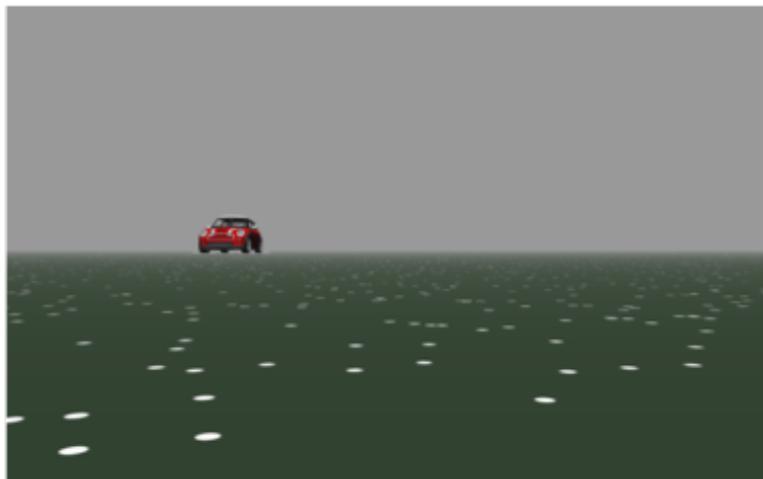
Die Probanden wurden auf einem bequemen Stuhl an einem definierten Platz mit bestimmtem Abstand in der Mitte des Halbkreises vor dem C-Screen platziert und erhielten schriftliche Instruktionen für das folgende Experiment, um die Bedingungen für die verschiedenen Probanden jeweils möglichst gleich zu halten.

Dem eigentlichen Verhaltensexperiment zuvor ging vor beiden Sitzungen ein Training, in der sich die Probanden mit der virtuellen Welt, dem C-Screen und dem Controller vertraut machen konnten. Sowohl die Bedingungen der Navigationsaufgabe als auch die Abfrage des Arbeitsgedächtnisses kamen im Training beide vor und konnten somit erlernt werden. Während des Trainings wurden ebenfalls die zugehörigen Daten durch Vizard parallel protokolliert und separat zu den Daten des Hauptexperiments abgespeichert.

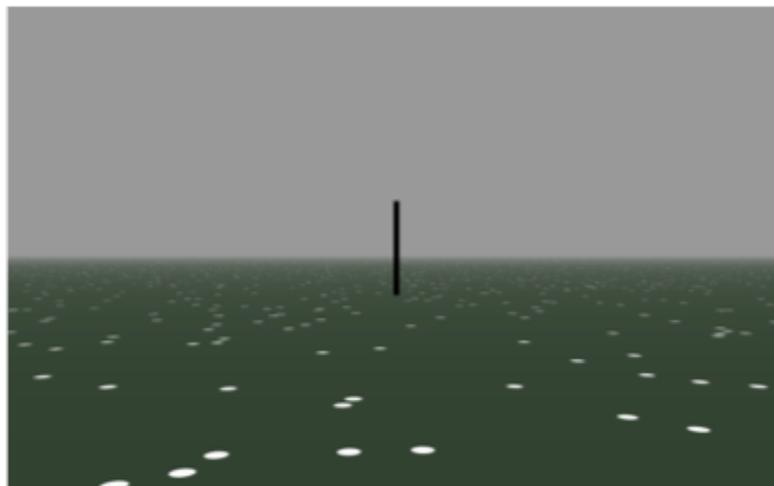
Im Vordergrund stand dabei die Umsetzung der Instruktionen mit einer Rückmeldung zur Präzision der Richtungsangabe durch die Rotationsbewegung. In den Trainingspfaden wurde den Probanden dabei nach Bestätigung der Blickrichtung durch Klicken des Controllers das zuvor in den Boden versunkene Objekt wieder angezeigt. Somit war es den Probanden möglich, sich an die Steuerung durch den Controller und den optischen Flow auf dem C-Screen zu gewöhnen, sowie eine Einschätzung der eigenen Leistung einzunehmen.

### 2.3.1 Dynamische Bedingung – Spatial updating

Die Navigationsaufgabe oder Spatial updating Task des Experiments stellt die Testung dar, anhand derer die Fähigkeit des Spatial updating der Probanden beurteilt werden sollte. Die räumlichen Prozesse spielen sich hierbei in einer orientierungsarmen virtuellen Umgebung ab, in der passiv Wegstrecken zurückgelegt werden, welche der Proband im Blickwinkel aus der ersten Person wahrnimmt. Die Lokalisation der präsentierten Objekte ist sich einzuprägen und im Verlauf der Bewegung die eigene Position in Relation zu den Objekten ständig zu aktualisieren. Am Ende der zurückgelegten Wegstrecke ist der Blickwinkel zur Position des zuvor präsentierten Objekt hin durch eine Rotationsbewegung zu richten.



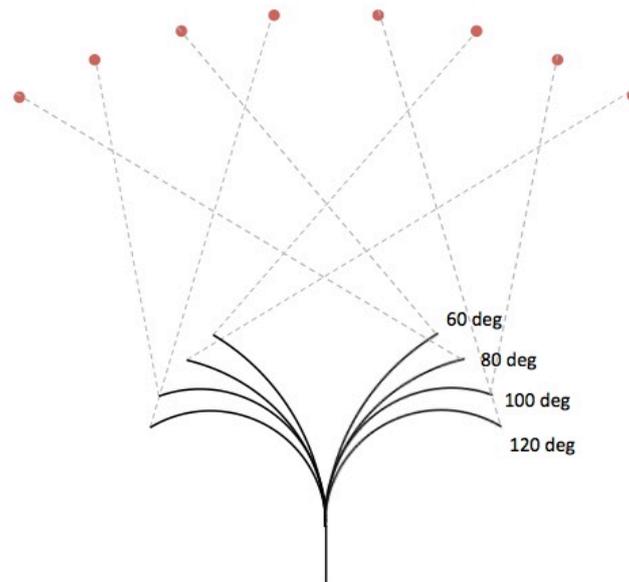
*Abbildung 2-2 Verhaltensexperiment Objektpräsentation*



*Abbildung 2-3 Verhaltensexperiment Antwortphase*

In einer orientierungsarmen virtuellen Umgebung, welche aus einem ‚dotted floor‘ (ein grünlicher Untergrund mit an randomisierten Orten erscheinenden und wieder verschwindenden weißen Punkten) und einem Horizont vor gräulichem Himmel besteht (Harris und Wolbers 2012), wurden den Probanden Objekte in einem Abstand von 100

virtuellen Meter (vm) präsentiert, welche nach einer Zeit von zwei Sekunden im Boden versinken. Nachdem das Objekt für die Probanden nicht mehr sichtbar ist, findet eine virtuelle passive Bewegung auf zunächst einem geraden Segment von 10vm Länge und einem gekrümmten Segment von 30vm Länge über eine Dauer von acht Sekunden statt. Die gekrümmten Wegstrecken variieren dabei in ihrer Biegung zwischen 60 und 120 Grad, die Verteilung von Rechts- und Linksdrehung ist gleich (s. Abbildung 2-4). Somit ergeben sich acht Pfade, von denen jeweils zwei Pfade an der Mittelachse gespiegelt sind und sich vier Pfadtypen, je nach der Biegung des gekrümmten Segments, ergeben. Es werden keine Anhaltspunkte zur Orientierung geboten, allein durch den *dotted floor* entsteht das subjektive Empfinden einer Bewegung durch den optischen Flow. Der Proband legt dabei in einer Geschwindigkeit von 5 m/sek die zuvor definierten Wegstrecken (*paths*) zurück, d.h. die Bewegung kann nicht durch den Controller beeinflusst werden und sistiert von selbst, am Endpunkt der Wegstrecke. Nach Beendigung der passiven Bewegung erscheint eine schwarze senkrechte Linie mittig im Blickfeld der Probanden, ähnlich eines Fadenkreuzes. Mithilfe des Controllers ist das Blickfeld mit der Linie durch eine Rotationsbewegung so einzustellen, dass es in die Richtung der Lokalisation des zuvor präsentierten Objektes zeigt. Die Geschwindigkeit der Rotationsbewegung ist ebenso randomisiert (20, 25, 30, 35, 40 oder 45 Grad pro Sekunde), um ein Einschätzen der Drehbewegung über die Zeit als Strategie zu vermeiden (Riemer, Hölzl, und Kleinböhl 2014). Durch ein Betätigen der Controllertaste wird die Blickrichtung bestätigt. Damit ist ein Durchlauf beendet und es wird durch einen temporären weißen Bildschirm das Ende angezeigt, woraufhin im Anschluss ein neuer Durchlauf beginnt.



*Abbildung 2-4 Pfade und zugehörige Objektpositionen*

Die Probanden haben dabei keine Zeitvorgabe für das Experiment. Die Zeiten der Objektpräsentation, der passiven Bewegung sowie die Latenzzeiten sind nicht beeinflussbar. Jedoch bei der Auswahl für den am präzisesten erscheinenden Blickwinkel ist es den Probanden möglich, die Rotationsbewegung zu beeinflussen und somit auch die Zeit zu bestimmen, in der die Antwort stattfindet. Die durch den Controller ausgeführte Rotationsbewegung ist in beide Richtungen möglich (durch Neigen des Controllers nach links oder rechts), die auch fortlaufend über  $360^\circ$  ausgeführt werden kann. Mehrmaliges Drehen um die eigene Achse aus Sicht der Probanden ist somit möglich.

### **2.3.2 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, ist eine statische Bedingung in die Testung integriert.

Dabei wird nach Präsentation des daraufhin versinkenden Objektes und einer zweisekündigen Latenzzeit keine Strecke passiv zurückgelegt. Die Probanden empfinden demnach keinen optischen Flow aufgrund einer passiven Bewegung. Sowohl Blickwinkel und als auch Position des Probanden verbleiben in der Ausgangsposition und das Fadenkreuz erscheint.

Daraufhin ist, wie auch in der Navigationsaufgabe, die Position des zuvor gezeigten Objektes durch Kippung des Joysticks anzugeben, welche eine gefühlte Drehung durch Rotation des

Blickfeldes des Probanden hervorruft. Die Geschwindigkeiten der Rotation ist analog zur dynamischen Aufgabe randomisiert.

Bei der Bewältigung dieser Aufgabe ist kein Prozess des *spatial updating* integriert, da sich die Position des Probanden nicht verändert und keine Aktualisierung der eigenen Lagebeziehung zur Umwelt stattfinden muss.

### 2.4 Ablauf der Messungen

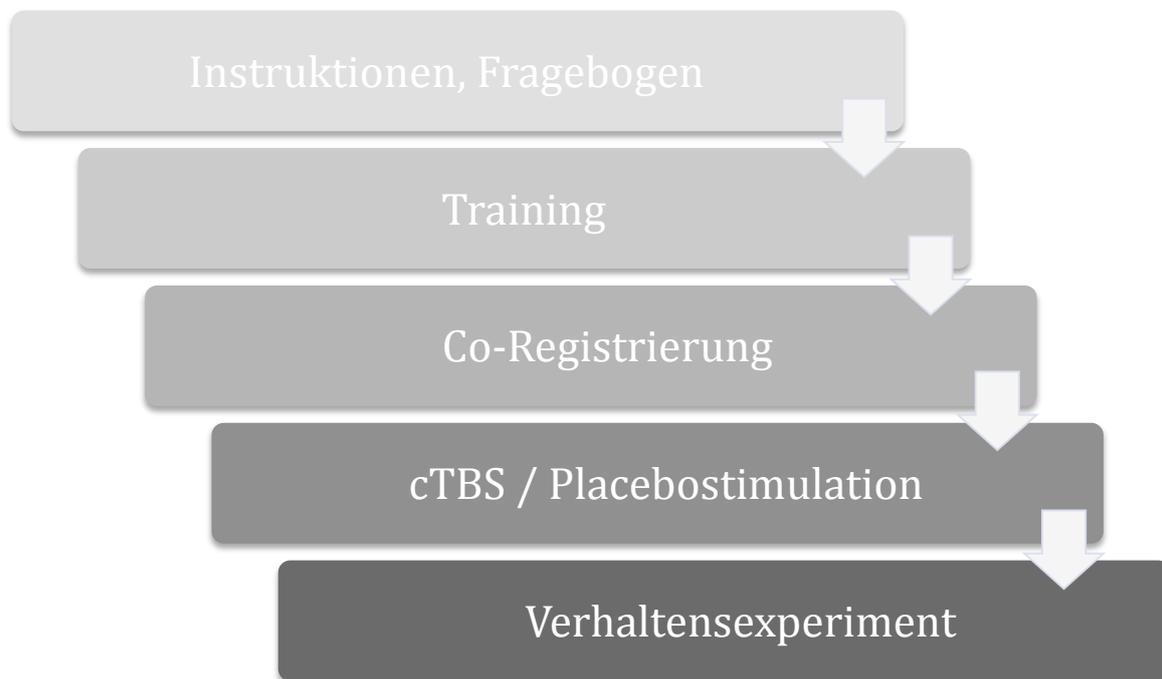


Abbildung 2-5 Ablauf der Untersuchungen

### 2.5 Transkranielle Magnetstimulation

Die Stimulation durch rTMS ist zeitlich nach dem Aufklärungsgespräch, dem Ausfüllen des Sicherheitsfragebogens und dem Training der Navigationsaufgabe einzuordnen. Somit sollte sichergestellt werden, dass der Effekt der rTMS für die zeitliche Dauer des Hauptexperiments der Literatur nach gewährleistet war (Huang u. a. 2005).

#### 2.5.1 Motorisch evozierte Potentiale

Zur Ermittlung der Stimulationsintensität wurde die motorische Schwelle im ruhenden Muskel (rMT) herangezogen, welche als die geringste Intensität an Stimulation (in % des

maximal möglichen Outputs) definiert ist, mit welcher nach Einzelpuls-Stimulation über dem linken Motorkortex in mindestens der Hälfte an Versuchen (fünf von zehn) ein motorisch evoziertes Potential im rechten M. abductor pollicis brevis von über 100  $\mu$ V abgeleitet werden konnte (Rossini u. a. 2015). Die rMT wurde vor der jeweiligen Stimulation an beiden Tagen separat bestimmt. Die mittlere rMT über alle Probanden betrug dabei 45,9% (zwischen 36% bis 52%) des maximalen Outputs.

### 2.5.2 Lokalisation der Stimulationskoordinate

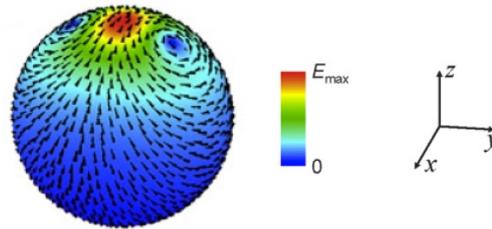
Die Stimulationskoordinate basiert auf den räumlichen Koordinaten des rechtshemisphärischen Precuneus der *regions of interest* der fMRT-Daten von Wolbers et al. (Wolbers u. a. 2008). Dabei wurden die von Wolbers et al. ermittelten Talairach-Koordinaten mathematisch gemittelt (s. Anhang III). Die resultierende Talairachkoordinate diente als Stimulationskoordinate für alle Probanden, welche in das verwendete Navigatorsystem eingegeben wurde.

### 2.5.3 Co-Registrierung

Mithilfe des Localite TMS Navigator (Version 2.1.18) und der Stimulationskoordinaten wurde die Stimulationsanwendung realisiert. Durch Oberflächenregistrierung des Schädels der Probanden anhand fixer Landmarks (Nasion, Inion, präauriculär) ermöglichte das Localite System die *online*-Kontrolle der Position der Stimulationsspule im Verhältnis zur auf einen individuell verformten, standardisierten Datensatz angewandte Stimulationskoordinate. Die Position konnte während der Stimulation nachverfolgt und somit minimalen Bewegungen des Probanden oder der Spule entgegengewirkt werden.

### 2.5.4 Stimulationssystem und Spule

Die TMS wurde durch ein MagPro Stimulationssystem (X100+MagOption, MagVenture, Hückelhoven, Germany) kontrolliert. Die Pulse wurden von einer Schmetterlingsspule oder 'figure-of-eight'-Spule mit einem Durchmesser von 75mm (Cool B-65, MagVenture) übertragen, welche mit einem Kühlungssystem versehen ist, um eine Überwärmung der Spule während der Stimulationsdauer zu vermeiden. Dabei wurde die Schmetterlingsspule aufgrund der Fokalität und Eindringtiefe gewählt, um möglichst fokal das designierte Stimulationsareal zu treffen und ausreichend tief im Gewebe einen Effekt zu erzielen (Deng, Lisanby, und Peterchev 2013).



*Abbildung 2-6 Induzierte elektrische Feldverteilung einer Schmetterlingsspule (figure-of-eight) (MagVenture B65); modifiziert nach Deng et al. 2013*

### 2.5.5 Stimulationsprotokoll

Zur nachhaltigen Modulation der kortikalen Excitabilität zeigten Huang et al. und später moduliert Nyffeler et al., dass nach Applikation eines kontinuierlichen Theta Burst Protokolls ein Effekt der Stimulation im Sinne einer temporären Läsion von etwa 30 Minuten nachweisbar war (Huang u. a. 2005; Nyffeler u. a. 2006a). Auch ist eine Verdoppelung dieser Zeit nach zweimaliger, konsekutiver Anwendung der cTBS in der Literatur beschrieben. Dies zeigte sich aufgrund der Länge des Verhaltensexperimentes von etwa 20 Minuten nicht für induziert. In der vorliegenden Studie wurde nach Nyffeler et al. über 44 Sekunden mit einer Frequenz von 6 Hz durch Bursts aus drei biphasischen Pulsen (Pulsfrequenz von 30 Hz) stimuliert, wobei in einer Anwendung 267 Bursts (insgesamt 801 Einzelpulse) abgegeben wurden. Dabei wurde als Stimulationsintensität 100% der für den jeweiligen Probanden und die jeweilige Sitzung ermittelten rMT gewählt. Das Verhaltensexperiment fand direkt im Anschluss an die TMS statt.

### 2.5.6 Realisierung der Placebostimulation

Die Kontrollbedingung der Placebostimulation wurde im exakt selben Aufbau wie die cTBS durchgeführt. Einer Ermittlung der rMT und Co-Registrierung folgend, wurde den Probanden, wie auch im Falle der verum Stimulation, zum MagVenture System gehörende in-ear-Kopfhörer mit einem weißen Rauschen zur Maskierung des Stimulationsgeräusches und der Lautstärke, aufgesetzt. Die Spule wurde für die Placebostimulation um 180° gedreht, womit das Magnetfeld in die Richtung vom Kopf des Probanden weggehend wirkte. Für die Probanden konnte somit in beiden Sitzungen ein identisches Gefühl des Gewichtes der Spule auf der Schädeloberfläche sowie die die Spulenoberfläche umgebene Sensation der Kopfhaut hervorgerufen werden. Ebenso wurde die Spulenposition mithilfe des Localite Navigators

während der Placebostimulation 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 Statistische Auswertung

#### 2.6.1 Erfassung und Aufbereitung der Daten

Parallel zum Verhaltensexperiment fand eine Protokollierung der Daten durch Vizard World.Viz statt. Die Berechnung der benötigten Parameter und der Aufbau der Datenbank erfolgte durch Matlab 2015b (The MathWorks Inc., Natick, Vereinigte Staaten).

Statistisch aufbereitet ausgewertet wurden die Daten durch die Matlab 2015b Statistics Toolbox und CircStat Toolbox (Berens 2009).

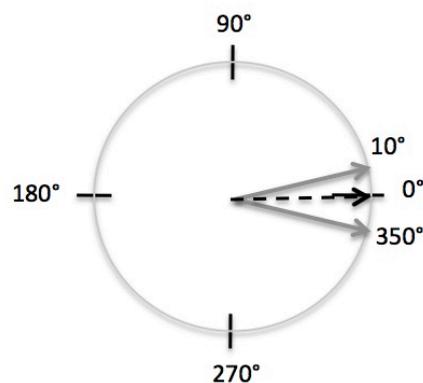
Darüber hinaus fand die teststatistische Auswertung mit der Software SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 24) statt, wobei auf Einzelfallebene zur Untersuchung auf Effekte der cTBS auf die Leistung der Probanden im Verhaltensexperiment parametrische zweiseitige t-Tests für abhängige Stichproben verwendet wurden. Durch eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholung (ANOVA mit Messwertwiederholung) wurden die Effekte der cTBS auf die Leistung der Probanden im Verhaltensexperiment anhand verschiedener Variablen betrachtet (s.u.). Dabei wurden als Innersubjektfaktoren die TMS mit den Stufen cTBS und Placebo, und der Pfadtyp mit den Stufen Pfadtyp eins bis vier gewählt. Als Zwischensubjektfaktor wurden unter anderem der Faktor Gruppe (Reihenfolge der cTBS – Placebostimulation) und der Faktor Median Split (s.u.) in die Analyse mit eingeschlossen.

Die Datensätze wurden hinsichtlich ihrer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk und Homogenität der Varianzen nach Levene getestet. Bei Nichterfüllung der Kriterien wurden die Datensätze log-transformiert und erneut auf Normalverteilung und Homogenität getestet. Die t-Tests und Varianzanalysen wurden dabei jeweils mit einem normalverteilten und homogenen Datensatz gerechnet.

### 2.6.2 Zirkuläre Statistik

In vielen Bereichen der Naturwissenschaften liegen Daten nicht linear, sondern richtungsbezogen (direktional) vor. Dabei lassen sich beispielsweise Uhrzeiten oder Windrichtungen durch Daten auf einer Skala, welche durch Winkelangaben von  $0^\circ$  bis  $360^\circ$  beschrieben ist, darstellen und weiterverarbeiten. Durch diese zirkuläre Natur der Daten ist eine besondere Betrachtungsweise vonnöten, welche sich als in der Statistik eigenes Feld, die zirkuläre Statistik, etabliert hat.

Es lässt sich gut verdeutlichen, warum die zirkuläre Statistik bei directionalen Daten essentiell ist. Werden etwa, wie auch bei dem vorliegenden Experiment, durch einen Probanden Richtungen angegeben (beispielsweise  $10^\circ$  und  $350^\circ$ ) und soll dabei möglichst genau auf den Nullpunkt des Kreises gezeigt werden, ist ein Mittelwert der Richtungen von Interesse, um eine Einschätzung der Genauigkeit des Probanden vornehmen zu können.



*Abbildung 2-7 Verdeutlichung des zirkulären Mittelwertes zweier Richtungsangaben*

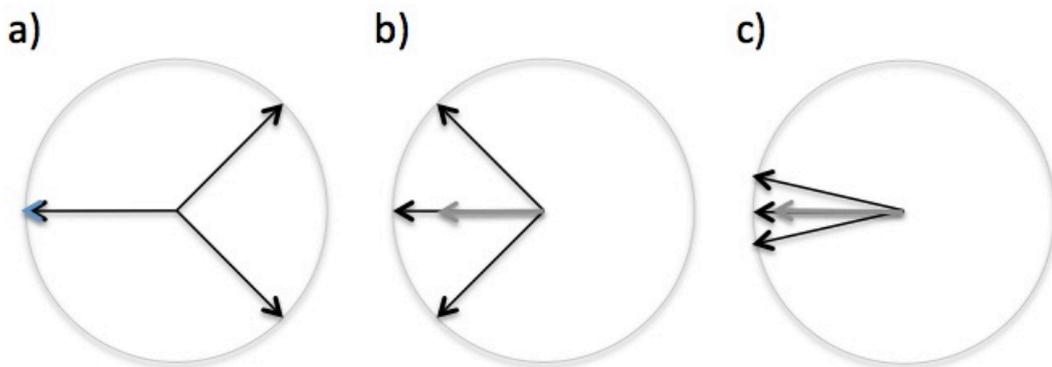
Bei linearen Daten ließe sich der Mittelwert durch eine Addierung der Werte ( $10^\circ + 350^\circ = 360^\circ$ ) und Teilung durch die Anzahl der Werte ( $360^\circ/2 = 180^\circ$ ) berechnen. Dieses Ergebnis würde eine Richtungsangabe direkt entgegengesetzt des vom Probanden angepeilten Nullpunktes bedeuten, während eigentlich eine Abweichung von nur  $10^\circ$  in beide Richtungen vorliegt (s. Abbildung 2-7).

Dies veranschaulicht gut, dass eine Berechnung des Mittelwertes der Richtungsangaben durch eine andere mathematische Herangehensweise vonnöten ist.

Es werden dazu die Daten in Polarkoordinaten und zur weiteren Berechnung die Richtungen in Einheitsvektoren überführt (Fisher 1995), da die Richtung des entstehenden mittleren resultierenden Vektors zur Berechnung des Mittelwertes von Bedeutung ist. Der Mittelwert berechnet sich aus der Länge des resultierenden Vektors  $R$ ,  $R = \| r \|$  (Berens 2009). Dieser ist

entscheidend für die zu berechnende zirkuläre Varianz  $s$ , welche sich als  $s = 1 - R$  bestimmen lässt.

Dies verdeutlicht, dass sich die zirkuläre Varianz in einem Intervall von  $[0,1]$  bewegt: ein Wert für die zirkuläre Varianz  $s$  nahe an 0 zeigt an, dass die Richtungsangaben nahezu dieselbe Orientierung haben und der resultierende Vektor  $R$  damit eine Länge nahe an 1. Wenn die Angaben fast uniform innerhalb von  $360^\circ$  verteilt sind, ergibt dies einen resultierenden Vektor mit einer Länge nahe an 0 und damit einer zirkulären Varianz nahe an 1, ebenso in dem beispielhaften Fall, dass die Richtungsangaben jeweils bei  $0^\circ$  und  $180^\circ$  sind (Berens 2009).



*Abbildung 2-8 Veranschaulichung der zirkulären Varianz; a) Gleichmäßig verteilte Richtungsangaben, mit zirkulärer Varianz  $s = 1$ ; b) und c) mit Richtungsangaben um eine gemeinsame Richtung, wobei die zirkuläre Varianz  $s$  für c) kleiner und damit näher an 0 ist als für b) (Abbildung modifiziert nach Berens 2009)*

Für die vorliegende Auswertung bedeutet dies: ein kleiner Wert (nahe an 0) für die zirkuläre Varianz  $s$  für einen Probanden gibt an, dass die Antworten in den Richtungsangaben des Probanden sich dicht um eine Richtungsangabe bewegen, der Proband also mehrfach und sicher in eine Orientierung zeigt. Ein hoher Wert (nahe an 1) suggeriert, dass ein Proband Richtungsangaben in viele verschiedene Ausrichtungen für eine Richtung macht, und somit in der Antwort zu der anzuzeigenden Richtung nicht sicher ist.

### 2.6.3 Variablen der Untersuchung

#### 2.6.3.1 Stimulationseffekt

Der Stimulationseffekt wird durch den Vergleich der Daten der Probanden unter Placebostimulation in Bezug auf die tatsächlich stattgehabte TMS aufgezeigt.

Die in der dynamischen Bedingung verwendeten acht Pfade sind jeweils symmetrisch an der Mittelachse gespiegelt. Daher ist vor den Testungen von ähnlichen Ergebnissen für die sich entsprechenden gespiegelten Pfade ausgegangen worden. Diese Tatsache würde eine Zusammenfassung der jeweils gespiegelten Pfade (1 und 8, 2 und 7, 3 und 6, 4 und 5) ermöglichen, um eine größere Anzahl an Antworten in einer Kategorie zusammenzufassen.

Zunächst wird der **absolute Fehlerwinkel**, das heißt die Abweichung der Antwort von der eigentlich anzuzeigenden Orientierung des zuvor präsentierten Objektes berechnet. Dabei wird die Richtung der Abweichung, also ein Über- oder Unterrotieren, nicht betrachtet.

Dabei ist für die jeweiligen Pfadtypen die Rotationsbewegung für die korrekte Antwort zur Orientierung zum Objekt verschieden, für die Pfadtypen 1 und 3 ist die Rotation ausgehend von der Startorientierung am größten (s. Abbildung 2-4). Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wird in der Analyse der **relative Fehler** als Maß für die Korrektheit der Antworten pro jeweiligem Pfadtyp herangezogen. Dabei ist der relative Fehler das Verhältnis des angezeigten Winkels zum eigentlich richtigen anzuzeigenden Winkel in die Richtung, in der das zuvor im Boden versunkene Objekt vermutet wird. Somit wird den verschiedenen Pfadtypen Rechnung getragen, die sich in der Größe der anzuzeigenden Winkel unterscheiden und in der zu rotierenden Antwort. Dabei ist der relative Fehler jeweils in Bezug zur Rotation zur Ausgangsorientierung zu sehen, ein Wert unter 1 suggeriert eine „Unterdrehung“, ein Wert größer als 1 eine „Überdrehung“. Bei einem relativen Fehler von genau 1 ist die Antwort optimal, das heißt die Rotation des Probanden entspricht genau der Position des zuvor gezeigten Objektes.

Die **zirkuläre Varianz** der Antworten in den Richtungsangaben für die jeweiligen replizierten Bedingungen der einzelnen Pfadtypen ist unabhängig von der tatsächlichen Korrektheit (mittels des relativen Fehlers gemessen) von Interesse. Dabei ist die zirkuläre Varianz im Intervall von  $[0,1]$  begrenzt und wird als Parameter für die Sicherheit der Probanden in ihrer Antwort verwendet.

Als dritter Parameter wird die gemittelte **Reaktionszeit** jeweils pro Proband und Pfadtyp betrachtet, ebenfalls um eine Aussage über die Unterschiede der Probanden in ihrer Antwort

zu erhalten. Dabei kann etwa eine längere Reaktionszeit auf eine größere Unsicherheit in der Antwort hinweisen.

### *2.6.3.2 Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses*

Auch in der statischen Kondition, in der das räumliche Arbeitsgedächtnis ohne den dynamischen Faktor des Spatial updatings bewertet werden soll, werden zur Einschätzung des Effektes der TMS auf die Leistung der Probanden die Parameter absoluter und relativer Fehler, zirkuläre Varianz und Reaktionszeit (s.o.) herangezogen. Es werden die Daten unter Placebostimulation und cTBS verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probanden

Es konnten alle für die Studie rekrutierten Probanden ( $n = 22$ ) die Teilnahme aufnehmen und beide Sitzungen abschließen. An Nebenwirkungen der transkraniellen Magnetstimulation wurde von einem Probanden nach Placebostimulation eine Hypomanie im Sinne einer Änderung der Stimmung berichtet. Eine weitere Probandin gab ebenfalls nach Placebostimulation mittelstarke bifrontale Kopfschmerzen von kurzer Dauer an. Die cTBS selbst wurde von den Probanden gut vertragen, es ließen sich keine unerwünschten Ereignisse verzeichnen. Nach Durchführen des Verhaltensexperimentes am C-Screen wurde von einer Probandin bei beiden Sitzungen das Gefühl von Motion Sickness durch die dargestellte passive Bewegung und Rotation geäußert.

#### 3.2 Deskriptive Statistik

*Tabelle 1 Mittelwerte und Standardabweichungen über alle Pfadtypen in der dynamischen Bedingung*

	TMS			
	cTBS		Placebo	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Absoluter Fehler (in °)	53,81	36,12	48,99	35,19
Relativer Fehler	0,84	0,32	0,92	0,34
Zirkuläre Varianz	0,30	0,17	0,29	0,22
Reaktionszeit (in s)	6,37	2,70	6,68	2,52

In der dynamischen Bedingung zeigen sich hinsichtlich der absoluten Fehler Unterschiede zwischen den einzelnen Pfadtypen. Es wird durch die deskriptive Statistik die Annahme der ähnlichen Antworten in den sich entsprechenden gespiegelten Pfaden in der Symmetrie durch die Darstellung der Mittelwerte der absoluten Fehlerwinkel unterstützt. Somit wurden in der Analyse die Pfade 1 und 8, 2 und 7, 3 und 6, 4 und 5 zu den Pfadtypen 1 – 4 zusammengefasst.

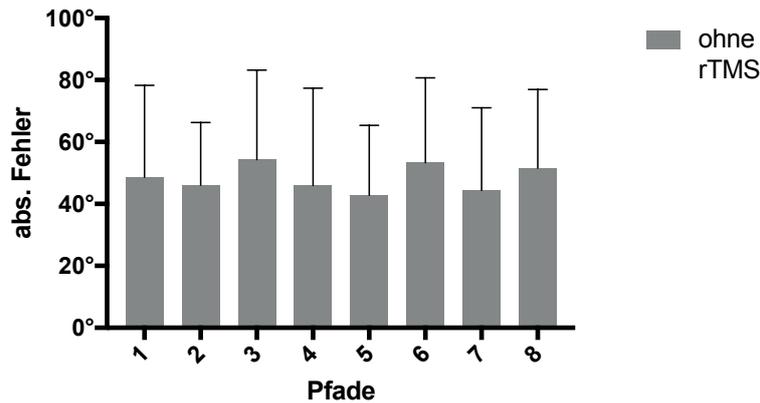


Abbildung 3-1 Absoluter Fehler über Pfade 1 - 8

Die zur korrekten Antwort größte Rotationsbewegung in den Pfadtypen 1 und 3 zeigt sich auch in den absoluten Fehlerwinkeln der Probanden in den Pfadtypen 1 und 3 (s. Abb.). In der Darstellung der relativen Fehler werden diese Unterschiede zwischen den Pfadtypen nicht diesbezüglich deutlich.

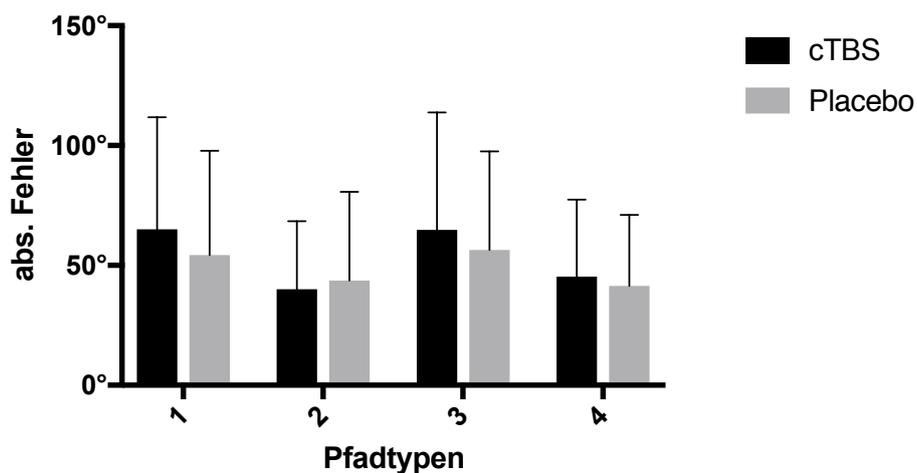


Abbildung 3-2 Absoluter Fehler in den zusammengefassten Pfaden zu Pfadtypen 1 - 4

Die grafische Darstellung der zirkulären Varianzen aller Probanden zeigt eine Heterogenität unter den Probanden auf, zwei Gruppen in der Sicherheit ihrer Antworten suggerierend. Hingegen ist die zirkuläre Varianz der Probanden über die verschiedenen Pfadtypen hinweg vergleichbar. Daher wurde zur Auswertung ein Median Split anhand der zirkulären Varianzen der Probanden (in der Placebostimulation) durchgeführt, um die Probanden in zwei Gruppen einzuteilen. Probanden mit konsistenten Antworten im Sinne von kleiner zirkulärer Varianz („invariant“) und Probanden mit hohem Wert für die zirkuläre Varianz („variant“) und demnach größerer Streuung in den Antworten.

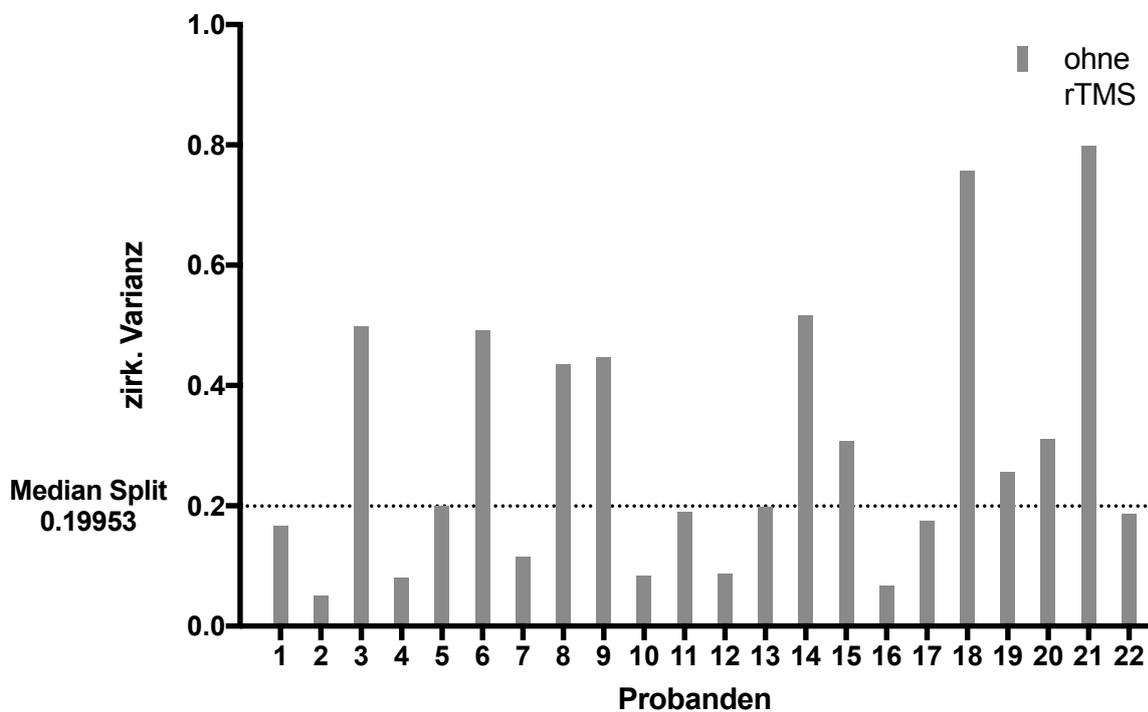


Abbildung 3-3 Zirkuläre Varianzen nach Probanden,  $y = 0.19953$  für Median Split in Verteilung nach variante und invariante Gruppen

Für die statische Bedingung zeigten sich unter Placebo und cTBS ein insgesamt kleinerer absoluter Fehler und eine geringere zirkuläre Varianz als in der dynamischen Kondition. Bei der Betrachtung des relativen Fehlers fällt auf, dass die Probanden im Mittel über die Objektposition von der Startorientierung hinaus rotieren, also ein „overshooting“ sowohl unter Placebo- als auch cTBS zu beobachten ist.

*Tabelle 2 Mittelwerte und Standardabweichungen der statischen Bedingung*

	TMS			
	cTBS		Placebo	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Absoluter Fehler (in °)	11,56	12,19	12,31	6,89
Relativer Fehler	1,65	0,46	1,84	0,46
Zirkuläre Varianz	0,049	0,12	0,039	0,04
Reaktionszeit (in s)	4,88	1,63	4,75	1,54

### 3.3 Spatial updating

#### 3.3.1 Relativer Fehler

Es zeigt sich in einem t-Test für abhängige Stichproben über alle Pfadtypen 1 – 4 ein signifikanter Unterschied zwischen der cTBS und Placebostimulation auf den relativen Fehler im Sinne von einer geringeren Rotation nach Stimulation und einer weniger präzisen Leistung,  $t(21) = 2.09$ ;  $p < 0.049$ .

Tabelle 3 Ergebnisse des t-Tests für abhängige Stichproben der Mittelwerte im relativen Fehler, Standardabweichungen in Klammern

TMS					
	cTBS	Placebo	<i>t</i>	<i>df</i>	Sign. (zweiseitig)
Relativer Fehler	0.84	0.92	2.09	21	0,049
	(0.32)	(0.34)			

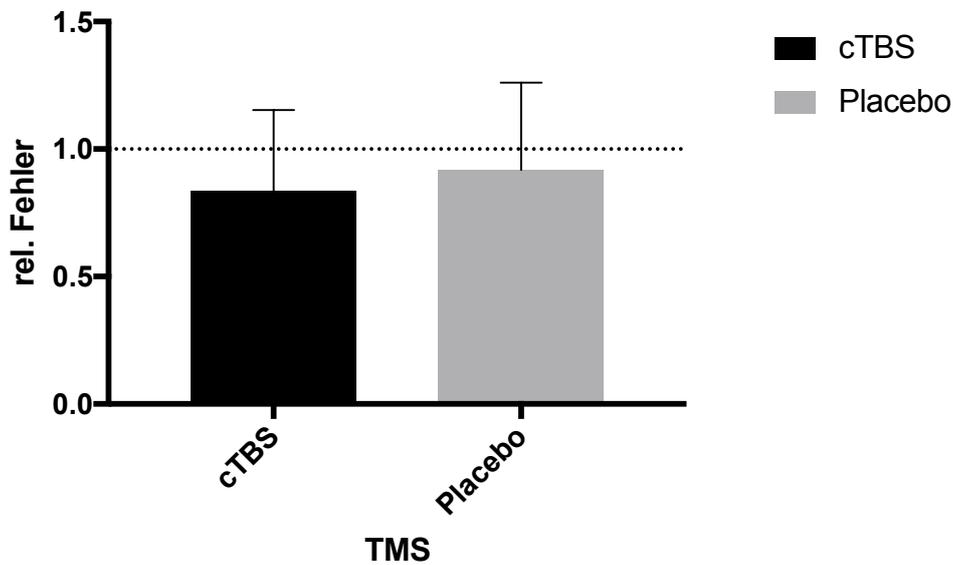


Abbildung 3-4 T-Test des relativen Fehlers über alle Pfadtypen

Dazu zeigt sich in der Varianzanalyse mit Messwertwiederholung für den relativen Fehler mit den Innersubjektfaktoren cTBS und Pfadtyp und Zwischensubjektfaktor Gruppe ein Trend für den Effekt von cTBS auf die Rotation der Probanden im Sinne einer geringeren Antwort im relativen Fehler nach cTBS,  $F(1,20) = 4.18$ ,  $p = 0.054$ , und ein signifikanter Unterschied für den Pfadtyp  $F(3, 18) = 15.85$ ,  $p < 0.001$ . Es zeigt sich kein Interaktionseffekt für cTBS und Pfad oder cTBS und Gruppe.

Tabelle 4 Varianzanalyse des relativen Fehlers, Pfadtypen 1 - 4

Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	4,18	20	0,054
(B) Pfadtyp	3	17,17	18	0,001
(A) x (B) Interaktion	3	1,85	18	0,235

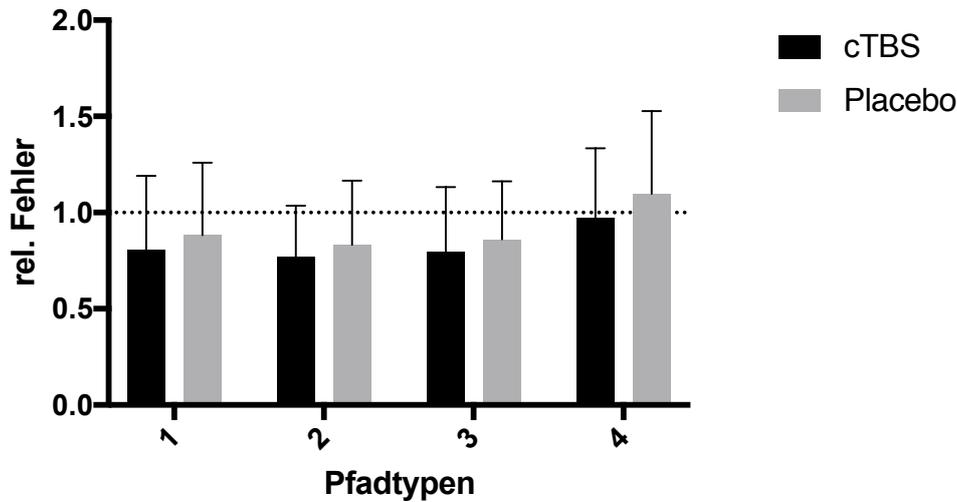


Abbildung 3-5 Varianzanalyse des relativen Fehlers, Pfadtypen 1 - 4

Nach Berechnungen von t-Tests für abhängige Stichproben für die jeweiligen Pfadtypen zeigt sich für den Pfadtyp 4 eine signifikante Auswirkung der cTBS auf den relativen Fehler im Sinne von geringeren Antworten nach Stimulation,  $t(21) = -2.58$ ,  $p = 0.017$ .

Tabelle 5 Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben der Mittelwerte des relativen Fehlers für den Pfadtyp 4, zugehörige Standardabweichung in Klammern

TMS					
	cTBS	Placebo	<i>t</i>	<i>df</i>	Sign. (zweiseitig)
Relativer Fehler	0,97	1,10	-2,58	21	0,017
	(0,36)	(0,43)			

Nach Aufteilung des Datensatzes nach Median Split anhand der zirkulären Varianz erfolgte eine erneute Varianzanalyse mit Messwertwiederholung jeweils für „invariante“ und „variante“ Probanden, mit cTBS und Pfad als Innersubjektfaktor. Dort zeigt sich kein signifikanter Effekt der cTBS oder Interaktionseffekt von cTBS und Pfadtyp, der Effekt des Pfadtyps ist signifikant,  $F(3,8) = 4.37$ ,  $p = 0.042$ , für „variant“ und  $F(3,8) = 14.80$ ,  $p = 0.001$  für „invariant“ antwortende Probanden.

Tabelle 6 Varianzanalyse des relativer Fehlers der varianten Probanden nach Median Split

Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	2,06	10	0,18
(B) Pfadtyp	3	4,37	8	0,042
(A) x (B) Interaktion	3	0,79	8	0,532

Tabelle 7 Varianzanalyse des relativer Fehlers der invarianten Probanden nach Median Split

Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	2,6	10	0,16
(B) Pfadtyp	3	14,80	8	0,001
(A) x (B) Interaktion	3	0,89	8	0,49

Im t-Test für abhängige Stichproben nach Median Split zeigt sich im Pfad 4 ein signifikanter Effekt der cTBS auf die „invarianten“ Probanden im Sinne von geringer ausfallenden Antworten unter Stimulation im Vergleich zur Placebostimulation,  $t(10) = -2.263$ ,  $p = 0.047$ . Auch die als „variant“ eingestuft Probanden zeigen im Pfad 4 im Mittel kleinere Antworten, dies ist jedoch nicht statistisch signifikant.

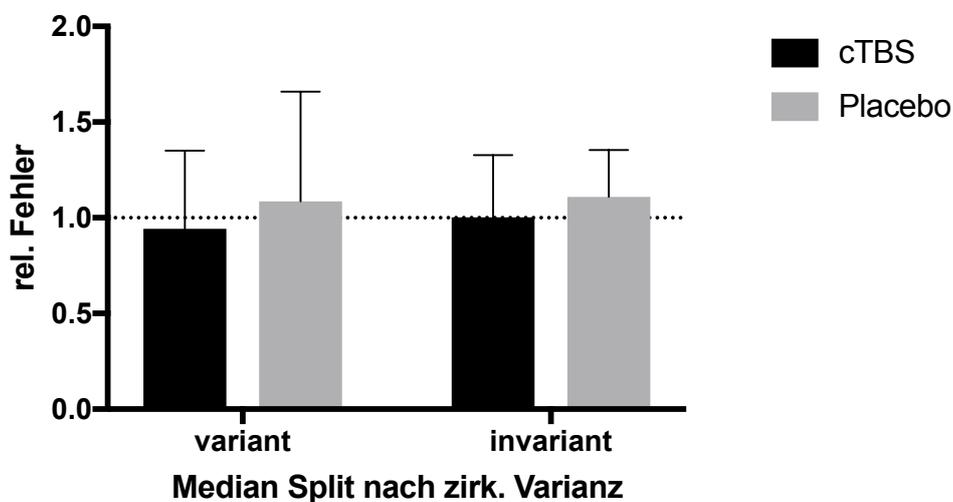


Abbildung 3-6 Relativer Fehler im Pfadtyp 4, Datensatz aufgeteilt nach Median Split in "variant" und "invariant"

**Tabelle 8** Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben des Mittelwerts des relativen Fehlers der „invariant“ eingestuften Probanden im Pfadtyp 4

TMS					
Invariante P.	cTBS	Placebo	<i>t</i>	<i>df</i>	Sign. (zweiseitig)
Relativer Fehler	1,00	1,11	-2,26	10	0,047
	0,32	0,24			

**Tabelle 9** Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben des Mittelwerts des relativen Fehlers der „variant“ eingestuften Probanden im Pfadtyp 4

TMS					
Variante P.	cTBS	Placebo	<i>t</i>	<i>df</i>	Sign. (zweiseitig)
Relativer Fehler	0,94	1,09	-1,66	10	0,13
	(0,41)	(0,57)			

### 3.3.2 Zirkuläre Varianz

Ein t-Test für abhängige Stichproben zum Vergleich zwischen cTBS und Placebostimulation auf die Auswirkung der Stimulation auf die Sicherheit der Probanden über alle Pfadtypen zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den zirkulären Varianzen nach Anwendung der TMS.

**Tabelle 10** Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben der zirkulären Varianz über alle Pfadtypen; Daten log-transformiert

TMS					
	cTBS	Placebo	<i>t</i>	<i>df</i>	Sign. (zweiseitig)
Zirkuläre Varianz	-0,60	-0,66	0,71	21	0,49
	0,28	0,35			

In der Varianzanalyse über alle Pfade mit den Innersubjektfaktoren cTBS und Pfadtyp, und dem Zwischensubjektfaktor Median Split, ergibt sich der Effekt von cTBS auf die zirkuläre Varianz im Vergleich zur Placebostimulation nicht als signifikant. Ein Effekt des Pfadtyps zeigte sich signifikant auswirkend auf die zirkuläre Varianz,  $F(3,18) = 4.242$ ,  $p = 0.02$ . Es zeigte sich kein Interaktionseffekt von cTBS und Pfadtyp, dabei ein signifikanter Interaktionseffekt von cTBS und Median Split  $F(1,20) = 8.054$ ,  $p = 0.005$  sowie von Pfadtyp und Median Split  $F(3,18) = 11.89$ ,  $p < 0.001$ .

**Tabelle 11** Varianzanalyse der zirkulären Varianz, Pfadtypen 1 – 4, (c) Median Split als Zwischensubjektfaktor

Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	0,89	20	0,36
(B) Pfadtyp	3	4,24	18	0,02
(A) x (B) Interaktion	3	0,55	18	0,65
(A) x (c) Interaktion	1	9,87	20	0,005
(B) x (c) Interaktion	3	11,89	18	0.001

Daraufhin wurde anhand des Median Split nach der zirkulären Varianz der Datensatz in „invariante“ und „variante“ Probanden aufgeteilt und jeweils eine erneute Varianzanalyse über alle Pfade erstellt. Es zeigt sich bei den „varianten“ Probanden interferenzstatistisch kein signifikanter Effekt für die cTBS auf die Sicherheit in den Antworten durch Rotation zur Objektposition,  $F(1,10) = 2.07$ ,  $p > 0.05$ , sowie für den Pfadtyp auf die Antworten. Es ergeben sich keine signifikanten Interaktionseffekte.

**Tabelle 12** Varianzanalyse der zirkulären Varianz „varianten“ Probanden in den Pfadtypen 1 - 4

Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	2,07	10	0,18
(B) Pfadtyp	3	1,28	8	0,35
(A) x (B) Interaktion	3	0,25	8	0,86

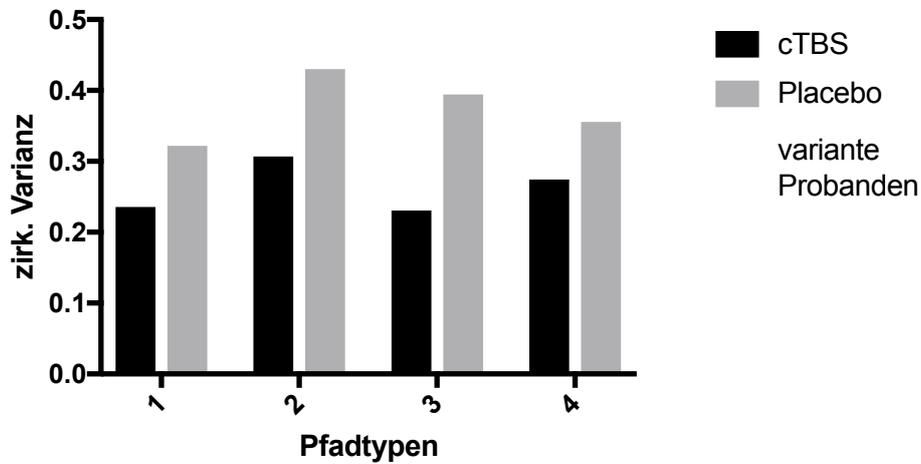


Abbildung 3-7 Zirkuläre Varianz der nach Median Split als „variant“ eingestufte Probanden

Es ergibt sich für die „invarianten“ Probanden eine signifikant größere zirkuläre Varianz in den Antworten der Probanden nach cTBS im Vergleich zur Placebostimulation als Haupteffekt der cTBS,  $F(1,10) = 10.02$ ,  $p = 0.01$ . Ebenso zeigte sich ein Effekt des Pfadtyps signifikant auf die Antworten der Probanden,  $F(3,8) = 12.09$ ,  $p = 0.002$ . Dabei zeigt sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen cTBS und Pfadtyp.

Tabelle 13 Varianzanalyse der zirkulären Varianz der "invarianten" Probanden in den Pfadtypen 1 - 4

Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	10,02	10	0,0101
(B) Pfadtyp	3	12,09	8	0,002
(A) x (B) Interaktion	3	1,05	8	0,42

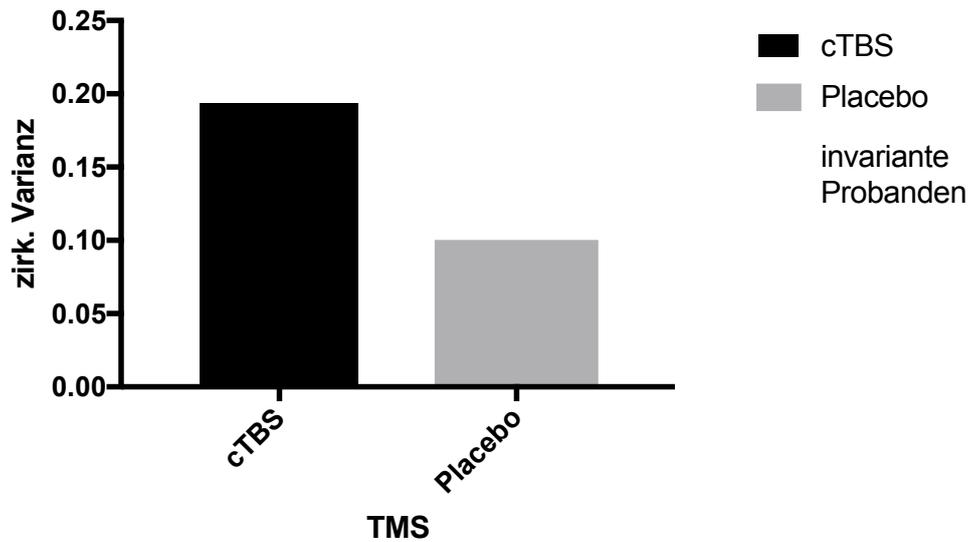


Abbildung 3-8 Zirkuläre Varianz der "invarianten" Probanden Vergleich cTBS – Placebo über alle Pfadtypen

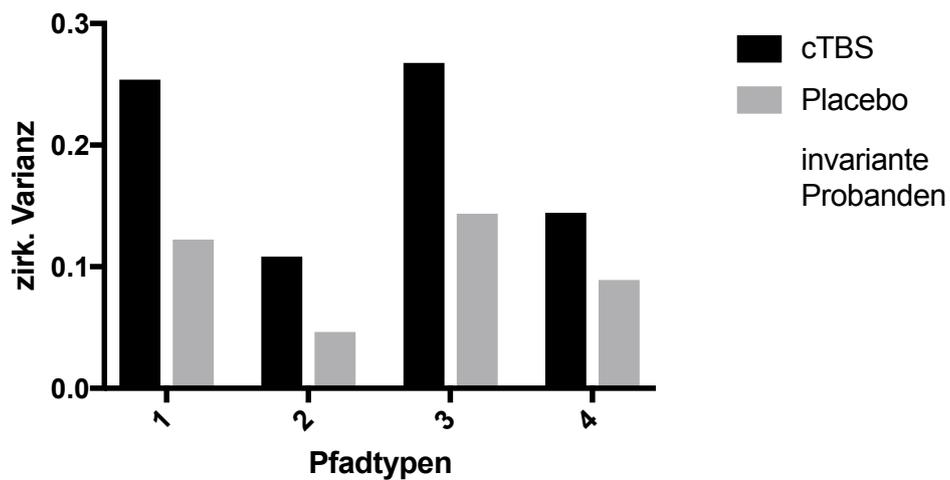


Abbildung 3-9 Zirkuläre Varianz der "invarianten" Probanden nach Pfadtypen

### 3.3.3 Reaktionszeit

Es zeigt sich in einem t-Test für abhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten in den Antworten der einzelnen Durchgänge zwischen der cTBS im Vergleich zur Placebostimulation.

In einer Varianzanalyse mit Messwertwiederholung und den Innersubjektfaktoren cTBS und Pfadtyp zeigt sich kein signifikanter Effekt für die Stimulation auf die Latenzen der Antworten der Probanden im Vergleich zur Placebostimulation, für den Pfadtyp zeigt sich ein signifikanter Effekt auf die Reaktionszeiten der Antworten  $F(3, 12) = 11.126, p = 0.001$ . Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte.

Tabelle 14 Varianzanalyse der Reaktionszeiten Pfadtypen 1 - 4, (c) Median Split als Zwischensubjektfaktor

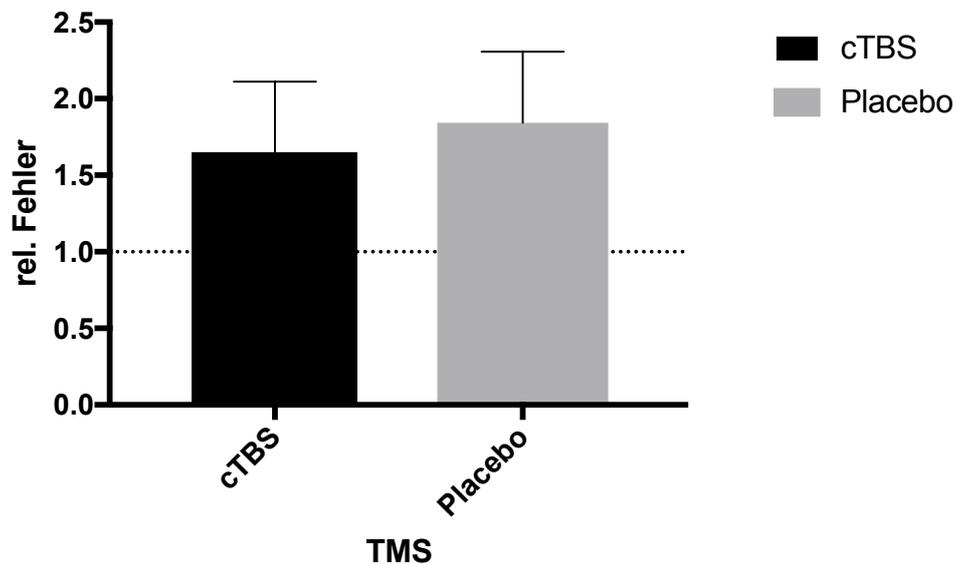
Quelle	<i>df</i>	F	Fehler <i>df</i>	Sign.
(A) TMS	1	0,11	20	0,75
(B) Pfadtyp	3	17,17	18	0,001
(A) x (B) Interaktion	3	0,57	18	0,65
(A) x (c) Interaktion	1	0,17	20	0,89
(B) x (c) Interaktion	3	1,60	18	0,24

### 3.4 Statische Bedingung

In der statischen Bedingung lässt sich ein signifikanter Effekt der cTBS im t-Test für abhängige Stichproben auf den relativen Fehler der Probanden zeigen, welche nach Theta Burst Stimulation weniger weit rotierten als nach Placebostimulation,  $t(21) = -2,414, p = 0.025$ . Dabei fand sowohl nach Placebostimulation als auch nach cTBS im Mittel eine Rotation über die anzuzeigende Objektposition hinaus statt. Eine Auswirkung der cTBS wird jedoch nicht auf die circuläre Varianz und Reaktionszeit im Sinne eines signifikanten Effektes deutlich.

*Tabelle 15* Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben der Mittelwerte für den relativen Fehler, zirkuläre Varianz und Reaktionszeit in der statischen Bedingung; Werte der Standardabweichung in Klammern; Daten log-transformiert

TMS					
	cTBS	Placebo	<i>t</i>	<i>df</i>	Sign. (zweiseitig)
Relativer Fehler	0,20 (0,11)	0,25 (0,10)	-2,41	21	0,025
Zirkuläre Varianz	-1,76 (0,57)	-1,64 (0,49)	-1,21	21	0,24
Reaktionszeit	0,67 (0,14)	0,66 (0,14)	0,29	21	0,77



*Abbildung 3-10* Relativer Fehler in der statischen Bedingung über alle Pfade

### 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Rolle des Precuneus im Prozess des Aktualisierens räumlicher Informationen, insbesondere unter Eigenbewegung, mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation untersucht. Ziel der Untersuchung war das Erwirken einer temporären, virtuellen Läsion des Precuneus und damit einer Inhibition der Funktion des Hirnareals, um die Bedeutung des Precuneus für das *spatial updating* aufzuzeigen. Aufbauend auf eine von Wolbers et al. durchgeführte Studie (Wolbers u. a. 2008) sollte es durch Theta Burst Stimulation des Precuneus zu einer Modulation des *spatial updating* der Probanden kommen.

Ein Effekt der rTMS konnte sowohl in der dynamischen als auch statischen Bedingung des Verhaltensexperiments gezeigt werden. Dabei antworteten die Probanden in der statischen und dynamischen Bedingung nach rTMS mit einer geringeren Rotation als unter Placebostimulation, welches in niedrigeren Werten des relativen Fehlers resultierte. In der dynamischen Bedingung wirkte sich die Applikation der rTMS außerdem auf die Sicherheit der Antworten der zuvor invariant antwortenden Probanden aus, im Sinne von einer größeren Varianz der Antworten nach Stimulation.

Im Folgenden werden die Ergebnisse sowohl für die dynamische als auch die statische Bedingung diskutiert und in Verbindung mit dem Stand der aktuellen Forschung verglichen.

Weiterführend werden die methodischen Ansätze der vorliegenden Arbeit kritisch hinterfragt.

#### 4.1 Ergebnisse

Für die vier verschiedenen Pfadtypen, welche in der dynamischen Bedingung als passive Bewegung durchlaufen wurden, zeigten sich anhand der absoluten Fehlerwinkel unterschiedlich große absolute Fehler: die Pfade 1 und 8 (Pfadtyp 1) sowie 3 und 6 (Pfadtyp 3) wurden im Mittel mit größeren absoluten Fehlern beantwortet. Somit scheint der absolute Fehler, also um wie viel Grad Winkelabweichung die Antwort des Probanden von der

eigentlich anzuzeigenden Objektposition entfernt ist, mit der Größe der zu beantwortenden Rotation zur Ausgangsorientierung zusammenzuhängen.

Es zeigte sich in der dynamischen Bedingung der Unterschied zwischen den jeweiligen Pfadtypen sowohl im relativen Fehler, der zirkulären Varianz als auch der Reaktionszeit in den Varianzanalysen zum jeweiligen Parameter als signifikanter Haupteffekt. Dabei ist zu diskutieren, ob die Pfadtypen in dem Verhaltensexperiment im Ausmaß der Rotation zur Objektposition zu verschieden sind.

Zur Betrachtung des Fehlers der Probanden wurde der relative Fehler herangezogen. Als Maß für die Bewertung der Sicherheit der Probanden anhand der Streuung ihrer Antworten in den Richtungsangaben wurde die zirkuläre Varianz betrachtet, die Untersuchung der Reaktionszeit der Probanden diente als weiterer Parameter zur Aufmerksamkeit und Sicherheit der Bewertung der Aufgabe.

### 4.1.1 Spatial updating

Im Vergleich zur Placebostimulation zeigte sich nach Applikation der cTBS im Vergleich zur Placebostimulation in den Antworten der Probanden in der Betrachtung aller vier Pfadtypen signifikant kleinere Werte für den **relativen Fehler**, d.h. es wurde im Mittel mit weniger Rotation von der Ausgangsorientierung zum eigentlichen Objekt geantwortet. Im Pfadtyp vier ließ sich der Effekt der cTBS einzeln aufzeigen.

In der Gruppe der nach ihrer (ohne Stimulation) zirkulären Varianz „invariant“ antwortenden Probanden ließ sich in ebenjenem Pfadtyp vier auch ein signifikanter Effekt der cTBS auf den relativen Fehler im Sinne von geringer ausfallenden Antworten in der Rotation aufzeigen.

In der Betrachtung des relativen Fehlers antworteten die Probanden nach rTMS des Precuneus mit einer geringeren Rotation zur Objektposition als nach Placebostimulation. Die virtuelle Läsion des Precuneus scheint somit zu einer Beeinflussung der Fähigkeit der Probanden in der korrekten Lokalisation des zuvor präsentierten Objektes nach einer passiv wahrgenommenen Eigenbewegung geführt zu haben. Dies resultierte in einem ‚undershoot‘ der Probanden, welche die eigene Position als weniger weit von der Objektposition weg rotiert einschätzten als ohne Stimulation.

Die **zirkuläre Varianz** der Probanden wurde durch die cTBS bei den Probanden, welche ohne cTBS (in der Placebostimulation) invariant in ihrer Richtungsangabe in den jeweiligen

sich wiederholenden Aufgaben waren, größer. Die als „variant“ eingestuften Probanden zeigten nach cTBS keine signifikante Veränderung in der zirkulären Varianz im Vergleich zur Placebostimulation. Nach der explorativen Datenanalyse zeigten sich jedoch für diese Probanden sowohl nach Placebo- als auch Theta Burst Stimulation sehr hohe Varianzen, sodass zu diskutieren ist, dass im Sinne eines ‚*bottom line effects*‘ bei den als „variant“ eingestuften Probanden keine weitere Zunahme der Varianz möglich scheint.

Die Applikation von rTMS zeigte bei den zuvor als invariant eingestuften Probanden einen signifikanten Effekt auf die zirkuläre Varianz im Sinne einer Zunahme an Varianz nach Stimulation im Vergleich zur Placebostimulation. Die Probanden antworteten mit einer größeren Streuung innerhalb eines Pfadtypes um ihre mittlere Richtung der Antwort herum. Dies suggeriert, auch bei einem systematischen Fehler in der Korrektheit der Antwort gemäß des relativen Fehlers etwa durch die Handhabbarkeit der Steuerung, eine größere Unsicherheit in der Richtungsangabe der Objektposition nach rTMS.

Die **Reaktionszeit** wurde durch die rTMS nicht signifikant im Vergleich zur Placebostimulation beeinflusst. Es zeigte sich keine Auswirkung der Applikation von cTBS auf die Antwortzeit der Probanden im Sinne von schnelleren oder langsameren Reaktionszeiten. Die Geschwindigkeit, mit der die Probanden die passive Eigenbewegung erlebten, war dabei ebenso wie die Geschwindigkeit der Drehbewegung anhand des Joysticks randomisiert. Somit sollte die subjektiv erlebte Zeit eines Durchlaufs nicht als Parameter der Einschätzung für die stattgehabte Rotation in der passiven Bewegung dienen (Riemer, Hölzl, und Kleinböhl 2014).

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der Ergebnisse der dynamischen Bedingung des Verhaltensexperimentes einen Einfluss der rTMS des Precuneus auf die Aktualisierung der Position des zuvor präsentierten Objektes in Relation zur eigenen Position während Eigenbewegung (Shelton und McNamara 2001; Ranxiao Frances Wang u. a. 2006; Wolbers u. a. 2008). Dies gibt somit einen Hinweis auf die direkte Involvierung des Precuneus in das *spatial updating*.

### 4.1.2 Statische Bedingung

Die Probanden zeigten in der statischen Bedingung, in welcher keine Eigenbewegung erfahren wurde, sondern von einem festen Punkt aus mittels Rotation die zuvor präsentierte

Objektposition angezeigt werden sollte, nach Stimulation ebenso wie in der die Leistung des *spatial updating* erfordernden Aufgabe eine geringere Rotation unter cTBS im Vergleich zur Placebobedingung.

Es ließ sich im relativen Fehler im Vergleich zur Placebostimulation ein signifikanter Effekt der cTBS aufzeigen. Dabei rotierten die Probanden als Antwort zur zuvor präsentierten Objektposition nach der cTBS im Vergleich zur Placebostimulation im Mittel weniger weit (wenngleich auch über die eigentliche Objektposition hinaus, s.o.). Die cTBS des Precuneus scheint also mit dem räumlichen Arbeitsgedächtnis interferiert zu haben, sodass die anzuzeigende Objektposition unterschätzt wird. Auffallend zeigte sich, dass in der statischen Bedingung die Antworten im relativen Fehler, d.h. in der Relation des vom Probanden angezeigten zum korrekt anzuzeigenden Winkels, sowohl unter Placebostimulation als auch rTMS insgesamt größer ausfielen, d.h. die Probanden rotierten über die Position des Objektes hinaus.

Dies kann mit der Einschätzung der Entfernung des Objektes zusammenhängen. Die zurückgelegte Distanz in der *spatial updating*-Bedingung kann einen Anhalt dafür gegeben haben, dass sich das zuvor gezeigte Objekt in einer gewissen Entfernung zum Ausgangspunkt befanden haben muss. Zur Möglichkeit der Distanzeinschätzung wurde als Objekt ein Auto gewählt, welches durch den Bezug zum räumlichen Einschätzen im täglichen Leben einen Hinweis über die Entfernung zum Objekt geben sollte. Die Erfahrung der Rotation bei der dynamischen Kondition muss im Vergleich zur statischen zu der Einschätzung einer weiteren Entfernung des Objektes geführt haben. In der präsentierten virtuellen Realität war außerdem kein anderer Hinweis zur Verhältnisabschätzung gegeben, was die Einschätzung der Rotation zur Position des zuvor präsentierten Objektes erschwert haben kann.

Der absolute Fehler in Grad an Abweichung war indes kleiner, das heißt, die Probanden konnten die Aufgabe korrekter bewältigen. Die zirkuläre Varianz zeigte sich in der statischen Kondition ebenso deutlich kleiner als in der dynamischen, die Probanden antworteten also im Mittel invarianter. Trotz hypothetischer Unterschätzung der Distanz schienen die Probanden in der statischen Kondition die Aufgabe sicherer gelöst zu haben. Dann könnte der ‚overshoot‘ sowohl nach cTBS als auch Placebo durch die Steuerung erklärt werden. In der statischen Bedingung war der anzuzeigende Winkel durch die nicht zuvor stattgehabte Rotationsbewegung deutlich kleiner, sodass eine geringe Abweichung durch zu starke Kippung des Joysticks deutlich mehr ins Gewicht fallen würde.

In bisher durchgeführten Studien zum räumlichen Arbeitsgedächtnis wurde der rechte posteriore Parietalkortex insbesondere in Zusammenhang mit visuell-räumlicher Verarbeitung als Teil eines ventral-dorsalen neuralen Netzwerkes diskutiert (Kessels u. a. 2000; Sala, Rämä, und Courtney 2003; Morgan u. a. 2013; Alexander T. Sack 2009).

Die statische Bedingung stellte im vorliegenden Verhaltensexperiment eine Kontrolle dar, inwieweit die verwendete TMS auch einen Einfluss auf das räumliche Arbeitsgedächtnis hat. Dabei ist im Vergleich zur dynamischen Bedingung kein *spatial updating* erforderlich, um die Position des zuvor gezeigten Objektes zu anzuzeigen, da keine Eigenbewegung erfahren und keine Aktualisierung der Objektposition relativ zur Eigenposition des Probanden durchgeführt wird. Anhand der hier diskutierten Ergebnisse der statischen Bedingung ist von einer Affektion des Precuneus durch die rTMS übereinstimmend mit der Literatur über die Rolle im räumlichen Arbeitsgedächtnis auszugehen (Maurizio Corbetta u. a. 2005; Colby und Goldberg 1999; A. T Sack, Hubl, u. a. 2002; Cavanna 2006).

Die Auswertung der Ergebnisse der dynamischen und statischen Bedingung zusammenfassend, konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass durch Modifikation der Funktion des Precuneus durch Theta Burst Stimulation sowohl das räumliche Arbeitsgedächtnis als auch das *spatial updating* beeinflusst wurde. Dies legt nahe, dass dem Hirnareal des Precuneus eine essentielle Rolle im Orientierungs- und Navigationsprozess durch das Aktualisieren räumlicher Informationen von Objekten in Relation zur eigenen Person bei Eigenbewegung zukommt.

Der hier vorliegende Studienaufbau ist an eine von Wolbers et al. vorgestellte Studie angelehnt, in welcher durch fMRT Daten im rechten Precuneus eine für das *spatial updating* spezifische Aktivierung durch BOLD-Antworten gezeigt werden konnten. Diese verstärkten sich unter Vermehrung der einzuprägenden Objekte in der präsentierten virtuellen Umgebung (Wolbers u. a. 2008).

Dies lässt vermuten, dass in der früheren und hier vorgestellten Studie die Probanden sich innerhalb eines egozentrischen Referenzsystems orientierten und das *spatial updating* in ebendiesem Referenzsystem repräsentiert wird. Auch Wang und Spelke (Wang und Spelke 2002; Wang u. a. 2006) diskutieren, dass das konstante Aktualisieren räumlicher Informationen mit sich stetig ändernden Relationen von Objekten in der Umgebung und der eigenen Position in unbekannter Umgebung und über kurze Zeiträume vornehmlich mittels transienter Repräsentationen und in einem egozentrischen Referenzsystem geschieht.

Inbesondere unter konstanter perzeptueller Unterstützung durch visuelle, vestibuläre oder propriozeptive Informationen scheint das *spatial updating* in einem egozentrischen Referenzsystem die effektivere Art der Orientierung darzustellen (Mou u. a. 2004; Shelton und McNamara 2001) und weniger aufmerksame Kontrolle als innerhalb eines allozentrischen Referenzsystems zu beanspruchen (Mou u. a. 2004).

Der von Wang und Spelke beschriebene ‚*disorientation effect*‘ unterstützt diese Idee: Bei alleiniger Orientierung und Navigation anhand einer dauerhaften, geozentrischen Karte der Umgebung sollte die Kenntnis eines Individuums über die Ausrichtung zu Objekten in der bekannten Umgebung auch bei aktuell nicht sichtbaren Objekten oder nach Disorientierung bestehen bleiben. Im Falle der Orientierung anhand einer transienten, die Umgebung relativ zur eigenen Position enkodierenden Repräsentation wäre nach Disorientierung eine Zunahme an Fehlern in der Kenntnis der Relation des Individuums zu den Objekten zu untersuchen, die sich insbesondere bei mehreren zu aktualisierenden Objekten verstärkt (Wang und Spelke 2002). Waller und Hodgson diskutieren die Präzision der räumlichen Repräsentationen und unterscheiden dabei ein transientes, dynamisches und ein dauerhaftes System voneinander, wobei das dauerhafte nach einiger Zeit das dynamische, transiente auf Kosten von Präzision ersetzt (Waller und Hodgson 2006).

In der Betrachtung des *spatial updating* ist außer der Repräsentation der Relationen zwischen Individuum und Objekten und der Definierung von Referenzsystemen auch der Modus der Bewegung beziehungsweise die Art der Orientierungsänderung interessant. Creem-Regehr et al. untersuchten dabei die Auswirkungen von Translation und Rotation sowie imaginärer Eigenbewegung und Umgebungsänderung. Sowohl für imaginäre Rotations- (Orientierungswechsel zu einer Referenzachse ohne lineare Verschiebung) als auch Translationsbewegungen (lineare Verschiebung ohne Orientierungsänderung) führt eine Änderung der Orientierung des betrachtenden Individuums zu einer besseren Leistung in der Aktualisierung von Objektpositionen und –relationen als bei einer Änderung der Umgebungsorientierung (Creem-Regehr 2003; Wraga, Creem, und Proffitt 2000). Dabei ist in der Literatur für räumliche Entscheidungen ein Vorteil nach reiner Eigentranslation im Vergleich zur reinen Eigenrotation beschrieben (Presson und Montello 1994; May 2004). Darüber hinaus führt tatsächliche physische Eigenbewegung zu akkurateren Orientierungsleistungen als imaginäre (Rieser 1989; Rieser, Guth, und Hill 1986; Creem-Regehr 2003) und physische Eigenrotation wirkt sich durch die supportiven vestibulären und propriozeptiven Informationen positiv auf räumliche Orientierungsprozesse aus (Presson und Montello 1994).

In der vorliegenden Studie wurde dabei im Verhaltensexperiment der dynamischen Bedingung sowohl eine Translations- als auch Rotationsbewegung passiv erfahren. Als Anhalt für die Bewegung diente allein die visuelle Information über den optischen Fluss des Untergrundes. Somit fand keine imaginäre Bewegung statt, jedoch eine Eigenbewegung unter Deprivation vestibulärer und propriozeptiver Informationen. Die Erfahrung der Eigenbewegung und die Änderung der Orientierung relativ zum präsentierten Objekt erfolgten vom betrachtenden Individuum ausgehend im Gegensatz zu einer Orientierungsänderung der Umgebung (Simons und Wang 1998; Wraga, Creem-Regehr, und Proffitt 2004).

Durch die Rotationsbewegung verschwand die Objektposition des zuvor präsentierten Objektes aus dem virtuellen Blickfeld des Probanden. Für räumliche Aufmerksamkeitsprozesse in Bezug zu Objekten außerhalb des Blickfeldes fanden Schindler und Bartels eine Involvierung des Precuneus (Schindler und Bartels 2013).

Es sollte in der hier vorliegenden Studie durch die Applikation eines cTBS-Protokolls im stimulierten Areal zu einer temporären Funktionseinschränkung (virtuellen Läsion) kommen. Anhand lokalisierter Störungen der Hirnfunktion ist es möglich, Hirnareale in ihrer Funktion für spezifische Aufgaben zu untersuchen (Ruff, Driver, und Bestmann 2009).

Dabei sind zunächst Läsionsstudien zu nennen, welche historisch einen großen Teil zum Verständnis der Anatomie und zugehörigen kausalen Funktionen der Hirnareale beigetragen haben. Insbesondere in Kombination mit hochauflösenden Neuroimagingverfahren können Läsionsstudien in der klinischen Neurophysiologie, kognitiven Neurowissenschaften und kognitiver Psychologie von großem Wert sein, indem sie die Funktion einzelner Hirnareale im dynamischen Netzwerk aufzeigen und darüber hinaus Degenerativität und Plastizität darstellen können (Adolphs 2016). Auch neben sich immer weiter verbessernden fMRT-Verfahren und -Modellen können Läsionsstudien weiterhin einen Einblick in die Funktionsweise des Gehirns bieten (Rorden und Karnath 2004). Als Kritikpunkte an Läsionsstudien werden die kleinen Fallzahlen der Studien sowie die hohen interindividuellen Unterschiede der Läsionen genannt.

Im Zusammenhang mit räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen sind dabei insbesondere Läsionsstudien an Patienten mit visuell-räumlichen Hemineglekt nach einem ischämischen Hirninfarkt berichtet worden. Die Bedeutung des rechten posterioren Parietallappens und insbesondere Anteile entlang des intraparietalen Sulcus in räumlichen Aufgaben, auch unter

Beachtung der Referenzsysteme der räumlichen Kodierung, konnte dabei in mehreren Studien gezeigt werden (Vallar 1998; Fink u. a. 1997 ;Corbetta u. a. 2005).

Für das Netzwerk dorsaler fronto-parietaler Regionen wurden nach Läsionen Defizite in der Kontrolle räumlicher Aufmerksamkeit, visuomotorischer Prozesse und der Repräsentation räumlicher Beziehungen in einem egozentrischen Referenzsystem diskutiert (Karnath 1997; Corbetta und Shulman 2011; Karnath und Rorden 2012).

Es finden sich in der Literatur nur wenige Läsionsstudien, welche explizit eine Läsion des Precuneus abhandeln, welches sich sowohl durch die anatomische Lage des Precuneus als auch der bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie allgemeinen wenig extensiven Forschung des Hirnareals erklären lässt (Cavanna 2006).

Bei der Untersuchung zerebraler funktioneller Korrelate nach Rehabilitation bei Patienten mit unilateralem Neglect zeigten sich bei den Patienten mit rechtsseitigen Läsionen vor und nach Rehabilitation sowie den gesunden Probanden ähnliche funktionelle Korrelate für die visuell räumliche Aufgabe, insbesondere die rechte parietooccipitale Junktion, rechter superiorer parietaler Kortex und rechter Precuneus (Pizzamiglio u. a. 1998). Karnath und Perenin untersuchten anhand von Patienten mit optischer Ataxie mit cerebralen Läsionen die kortikale Kontrolle von visuell geführtem Greifen. Sie fanden dabei die Bedeutung des Areals um die occipitoparietale Verbindung und im rechten Precuneus für zielgerichtete Bewegungen und Greifen (Karnath und Perenin 2005). Wiest et al. konnten in einer Fallbeschreibung eines jungen Patienten mit einem im rechten paramedianen Precuneus gelegenen Ependymom die Bedeutung des Precuneus in der Verarbeitung von Hinweisen zur Eigenbewegung und Wahrnehmung dieser aufzeigen. Der Patient erfuhr wiederkehrende epileptische Episoden mit der Wahrnehmung von linearer Eigenbewegung und Rotationswahrnehmungen des Körpers. Diese Episoden konnten nach direkter elektrischer Stimulation des Kortex reproduziert werden und sistierten nach Lesionektomie (Wiest u. a. 2004). Suzuki et al. beschreiben den Fall einer Patientin mit einer im Bereich des rechten Precuneus lokalisierten zerebralen Blutung, welche eine selektive topographische Disorientierung mit Unfähigkeit der Navigation in der realen Welt trotz intakter Kartenlese- oder Routenbeschreibungsfähigkeit zur Folge hatte. Die Läsion wird dabei als ursächlich für eine Störung des Erkennens von Standpunkten diskutiert (Suzuki u. a. 1998). In Zusammenschau mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie kann jedoch auch die selektive Rolle des Precuneus im *spatial updating* während der Navigation als Ursache für die Disorientierung der Patientin diskutiert werden.

Unter der Fragestellung der Bedeutung des Hirnareals des posterioren und medialen Parietalcortex in räumlichen Orientierungsprozessen ist die Modifikation mittels rTMS in einigen bisher durchgeführten Studien untersucht worden. Im Folgenden werden einige Studien vorgestellt, welche anhand der Methode rTMS beziehungsweise TBS räumliche Aufmerksamkeitsprozesse untersuchten.

Das in dieser Studie verwendete cTBS-Protokoll (Nyffeler u. a. 2006a) konnte in einer von Nyffeler et al. durchgeführten Studie nach Stimulation des rechten PPC einen neglekt-ähnlichen Effekt auslösen. Die Probanden zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe in einem Verhaltensexperiment nach cTBS gemessen an Fixationszeiten der Bildschirmhälften eine Vernachlässigung des kontralateralen Gesichtsfeldes (Nyffeler u. a. 2008). In einer multimodalen Studie von Chaves et al. wurde in Kombination mit fMRT Untersuchungen nach cTBS des rechten PPC der Einfluss des Hirnareals auf visuell-räumliche Prozesse untersucht. Dort ließ sich für den PPC eine Rolle in räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen, insbesondere in Zusammenhang mit visueller Verarbeitung von Stimuli, zeigen (Chaves u. a. 2012). Die funktionelle Relevanz des rechten Parietallappens in visuell-räumlichen Prozessen wurde durch Sack et al. ebenfalls anhand einer kombinierten rTMS- und fMRT-Studie aufgezeigt. Während und direkt nach 1 Hz-rTMS über der P4-Koordinate mit einem inhibitorischen Protokoll zeigten die Probanden in einer Winkeldiskriminierungsaufgabe weniger korrekte Leistungen. Dies unterstützten die fMRT-Daten mit BOLD Signaländerungen im rechten PPC und linken und rechten superioren intraparietalen Sulkus während der Absolvierung räumlichen Aufgaben (A. T Sack, Hubl, u. a. 2002; A. T Sack, Sperling, u. a. 2002). Durch eine repetitive ‚online‘-TMS mit 10 Hz des PPC und Precuneus während eines Verhaltensexperiments zur Diskrimination von beidseitig präsentierten Distanzen konnten Mahayana et al. zeigen, dass dem Precuneus sowie dem PPC in visuell-räumlichen Prozessen eine Rolle zukommt (Mahayana u. a. 2014).

Im Zusammenhang mit der Funktion des Precuneus im Speichern und Abrufen von Gedächtnisinhalten konnte nach cTBS Applikation eine Reduktion der Quellgedächtnisfehler gezeigt werden. Dies legt die Implikation des Precuneus in das erfolgreiche kontextbezogene Abfragen nahe (Bonni u. a. 2015). Durch cTBS des rechten parietalen Kortex und des linken inferioren Gyrus konnten Morgan et al. die Bedeutung des rechten parietalen Kortex für das räumliche Arbeitsgedächtnis, insbesondere für visuell-räumliche Verbindungen, aufzeigen (Morgan u. a. 2013). Nach rTMS des posterioren Parietalkortex konnte im Vergleich des rechten zum linken PPC durch Kessels et al. eine Zunahme der Reaktionszeiten nach Stimulation des rechten PPC in einer Studie zum räumlichen Arbeitsgedächtnis gezeigt

werden. Die Stimulation erfolgte dabei über der P3- bzw. P4-Koordinate nach dem 10-20 System (Homan, Herman, und Purdy 1987; Herwig, Satrapi, und Schönfeldt-Lecuona 2003) über dem Brodmann Areal 7, die rTMS wurde mit einer Frequenz von 25Hz appliziert. Durch die Studie konnte auf die hemisphärische Spezialisierung im Sinne einer rechtsseitigen Spezialisierung für räumliche Prozesse sowie die Bedeutung des rechten PPC für das räumliche Arbeitsgedächtnis geschlossen werden (Kessels u. a. 2000)

In Einklang mit der diskutierten Literatur zur Thematik unterstützen die hier vorgestellten Ergebnisse der dynamischen und statischen Bedingung des Verhaltensperiments den aktuellen Stand der Forschung zur Involvierung des rechten Parietalkortex in räumliche Aufmerksamkeitsprozesse. Dabei fand in der hier vorliegenden Studie zur Präzisierung der verantwortlichen Hirnareale des PPC eine lokalisierte Stimulation des Precuneus statt.

Es kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine Modifikation der Funktion des Precuneus durch rTMS im Sinne einer Auswirkung in der statischen Bedingung auf das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis zum einen, zum anderen darüber hinaus in der dynamischen Bedingung auf das *spatial updating* aufgezeigt werden. Der Effekt der rTMS auf das *spatial updating* lässt sich nicht nur durch die Interferenzierung mit dem räumlichen Arbeitsgedächtnis erklären. Dabei ist der Precuneus nach den vorliegenden Ergebnissen zur erfolgreichen Orientierung während Eigenbewegung für die Aktualisierung von in einem egozentrischen Referenzsystem kodierten Objektpositionen verantwortlich.

### 4.2 Methodik der Studie

Im Folgenden wird die Methodik der vorliegenden Studie kritisch diskutiert.

#### 4.2.1 Studiendesign und Probanden

Die vorliegende Studie folgt einem ‚*within-subject*‘ Studiendesign, das heißt, die Probanden bildeten mit der Durchführung des Verhaltensexperimentes an zwei Sitzungen unter einer aktiven und einer Placebostimulation, ihre eigene Kontrollgruppe. Dies führt zu einer hohen Vergleichbarkeit der Stichproben. Es ist jedoch nicht in einer dritten Sitzung untersucht worden, wie die Probanden das Verhaltensexperiment ohne eine Intervention durchführen.

Mit einer Anzahl von  $n = 22$  Probanden liegt eine vergleichsweise kleine Stichprobe vor. Diese Tatsache könnte die Ergebnisse der Studie limitieren.

Für räumliche Aufmerksamkeitsprozesse sind in der Literatur interindividuelle Unterschiede in der Fähigkeit der Orientierung und Navigation beschrieben (Wolbers und Hegarty 2010). Dabei zeigten sich zwischen den Probanden der hier durchgeführten Studie ebenfalls interindividuelle Unterschiede in der Korrektheit und Sicherheit der Antworten. In der Auswertung wurde mit einem Median Split eine Einteilung in „variante“ und „invariante“ Probanden vorgenommen, um einen eventuellen Einfluss der rTMS auf die jeweilige Gruppe darstellen zu können. In Bezug auf das Lebensalter der Probanden liegt eine homogen junge Stichprobe vor. Dies kann eine Vergleichbarkeit mit Auswirkungen auf die Navigationleistungen bei Älteren erschweren, welche im Vergleich mit jüngeren Probanden auf andere Orientierungsstrategien in der Navigation zurückgreifen (Harris und Wolbers 2012; Wiener u. a. 2013).

Die Probanden konnten sich mit der Präsentation der virtuellen Realität und im Umgang mit dem Joystick in jeweils vor den Verhaltensexperimenten stattfindenden Trainingsdurchläufen vertraut machen. Das vergleichsweise junge Probandenalter lässt eine gute Handhabbarkeit und Verständnis der Steuerung vermuten.

### 4.2.2 rTMS

Das verwendete cTBS-Protokoll wurde aufgrund des in vorrausgehenden Studien (Huang u. a. 2005; Nyffeler u. a. 2006a) berichteten Effekts einer temporären Läsion, also eines inhibitorischen rTMS-Effekts, ausgewählt. Es zeigte sich, dass bei Stimulationsprotokollen über eine Dauer von über 20s mit hochfrequenten Reizserien, welche mit einer Theta - Frequenz der einzelnen Serien und kontinuierlich verabreicht werden, ein langandauernder, über die Stimulationsdauer hinaus reichender hemmender Effekt auf die kortikale Excitabilität erreicht werden konnte (Huang u. a. 2011; Siebner und Ziemann 2007).

Darüber hinaus sollte der hervorgerufene Effekt über die Dauer der Stimulation hin andauern, um Effekte der direkt auf die TMS zurückführbaren Auswirkungen auf die Leistung der Probanden im Verhaltensexperiment zu vermeiden (Nyffeler u. a. 2008; Chaves u. a. 2012; Riemer u. a. 2016). Dies ermöglichte zudem die Durchführung eines extensiveren Verhaltensexperimentes von einer Länge von etwa 20 Minuten mit einer mehrfachen Repetition der Durchgänge. Es ist nach den vorliegenden Studien davon auszugehen, dass der Effekt der cTBS für die Dauer der Aufgabe ausreichend lange anhält.

Die Anwendung des TMS Protokolls wurde durch das TMS Gerät MagPro kontrolliert und die rMT nach vorliegenden Studien (Rossini u. a. 2015) bestimmt. Mittels des Localite TMS Navigator und der Stimulationskoordinaten wurde die Stimulationsanwendung realisiert.

Durch Ko-Registrierung der Schädeloberfläche des jeweiligen Probanden war eine ständige Kontrolle der Position der Stimulationsspule möglich. Dies erlaubte die Korrektur von Bewegungen des Probanden oder Untersuchers und ermöglichte die möglichst genaue Ausrichtung der Spule zur Stimulation. Ein festes Einspannen der Spule über dem Kopf der Probanden wurde in der Pilotmessung getestet, zeigte sich jedoch durch die Eigenbewegungen des Probanden über die 44 Sekunden der Stimulation als weniger präzise, als wenn Korrekturbewegungen durch den Untersuchenden diesen entgegenwirken.

Die Stimulationskoordinate basierte auf der von Wolbers et al. durchgeführten Studie für den rechten Precuneus (Wolbers u. a. 2008). Es wurde dabei aufgrund diskret verschiedener Talairachkoordinaten in den jeweiligen Teilerperimenten eine mathematische Mittelung der BOLD-Maxima aus den fMRT Daten durchgeführt. Das Ergebnis diente als Talairachkoordinate, welche in das Localite System eingegeben wurde. Es ist zu diskutieren, ob durch die Mittelung der Daten die resultierende Koordinate exakt ist. Das Areal des Precuneus weist dabei zum einen verschiedene Subdivisionen auf, welche sich zytoarchitektonisch unterscheiden (Scheperjans, Hermann, u. a. 2008), zum anderen zeigt sich auch eine große interindividuelle Variabilität der Volumina und Subdivisionen des Precuneus (Scheperjans, Eickhoff, u. a. 2008). Nach Sack et al. konnte jedoch das rechtshemisphärische Areal des Precuneus für visuell-räumliche Prozesse verantwortlich gemacht werden (Sack, Sperling, u. a. 2002).

Welcher Bereich des rechten Precuneus dabei in welchem Ausmaß bei dem jeweiligen Probanden durch die Stimulation erreicht werden konnte und inwiefern die errechnete Stimulationskoordinate dies widerspiegelt, lässt sich anhand der vorliegenden Methode nicht sicher nachvollziehen.

Jedoch ist durch die Anwendung derselben Koordinate für alle Probanden und dieselbe Methode der Ko-Registrierung auf das jeweils individuell verformte MNI-Template von der gleichen methodischen Unsicherheit über alle Probanden auszugehen.

Weiterhin zu diskutieren ist die Fokalität der TMS selbst, ungeachtet der Genauigkeit der Stimulationskoordinate. Zur möglichst fokalen Stimulation und zudem ausreichender Tiefenwirkung im Gewebe wurde eine Schmetterlingsspule (*figure-of-eight*) verwendet (Deng, Lisanby, und Peterchev 2013; Siebner und Ziemann 2007). Somit sollte sichergestellt werden, die designierte Stimulationskoordinate möglichst genau und fokal, ohne über den Bereich des Precuneus hinausgehende Hirnareale, zu stimulieren. Dabei ist jedoch eine

Beeinflussung der benachbarten Strukturen, etwa des superioren oder medialen parietalen Kortex, nicht auszuschließen.

Die Durchführung der Placebostimulation erfolgte einfachverblindet. Die Probanden wurden vor Durchführung der jeweiligen Sitzungen nicht über eine Unterscheidung in ‚verum‘- oder Placebostimulation informiert. Überdies sollte am Versuchsablauf keine Unterscheidung ermöglicht werden. Eine doppelte Verblindung, auch seitens des Untersuchenden, war aus technischer Sicht nicht möglich, da die Stimulation durch die Spule und Einstellungen am Gerät verschieden appliziert werden musste. Die Stimulation wurde jedoch in allen Sitzungen von derselben untersuchenden Person durchgeführt. Der Versuchsablauf war an beiden Sitzungen identisch, ebenso wie das Procedere vor und während der TMS. Diesbezüglich wurde vor beiden TMS Anwendungen die rMT bestimmt und der Proband mittels Localite System koregistriert. Die Realisierung der Placebostimulation anhand Drehung der Spule um 180° stellt nach der Literatur eine zulässige Form dar (Kosslyn u. a. 1999).

Durch den Faktor „Gruppe“ in der Varianzanalyse konnte gezeigt werden, dass die Reihenfolge der Applikation der rTMS keine Auswirkung auf die Untersuchungsvariablen hatte oder zu einem Effekt führte. Dies legt nahe, dass auch Probanden, welche am ersten Sitzungstag die cTBS verabreicht bekamen, bei der zweiten Sitzung nicht davon ausgingen, keine Stimulation oder eine andersartige Stimulation erhalten zu haben.

### 4.2.3 Verhaltensexperiment

Das Verhaltensexperiment in der vorliegenden Studie besteht aus einer großskalierten Umgebung in einer virtuellen Realität, welche mittels C-Screen präsentiert wird. In der dynamischen Bedingung erfuhren die Probanden durch eine auf *optic flow* basierte Wahrnehmung von Eigenbewegung eine passive Bewegung und sollten die Position zuvor präsentierter Objekte durch Rotation mittels Joystick anzeigen. Zur erfolgreichen Bewältigung dieser Aufgabe (modifiziert nach Wolbers u. a. 2008) ist die kognitive Leistung des *spatial updating* notwendig. Das räumliche Arbeitsgedächtnis von Objektpositionen allein ohne die Komponente des Aktualisierens während einer Eigenbewegung wurde in der statischen Bedingung erfordert. Die Testung eines räumlichen Arbeitsgedächtnisses fand in mehreren Studien mittels einer am Bildschirm stattfindenden Diskriminationsaufgabe von Positionen von Punkten in einem Kreis statt (nach M. Corbetta u. a. 1993), während hier auf eine in das Paradigma integrierte, räumlich großskalierte Bedingung aus der Sicht der ersten Person zurückgegriffen wurde. Kritisch muss hier die Vergleichbarkeit zu anderen Studien

angemerkt werden, da die Dimension der Umgebung einen Einfluss auf Orientierung und Navigation hat (Presson und Montello 1994) und auf die ego- oder allozentrische Repräsentation der Umgebung, in der Orientierung und Navigation stattfindet (Wolbers und Wiener 2014).

Dabei wurden in der dynamischen Bedingung die translationalen und rotatorischen Bewegungen aus der ersten Perspektive in der virtuellen Realität wahrgenommen. Während zur Orientierung in einer bekannten Umgebung oder bei längeren Distanzen vornehmlich eine Aktivierung des entorhinalen Kortex zur Kodierung einer allozentrischen Karte der Umwelt zur Berechnung von Änderungen von Eigenposition und Objektpositionen beschrieben ist (Waller und Hodgson 2006), scheint der Prozess des *spatial updating* bei Orientierung und Navigation in einer unbekanntem oder informationsarmen Umgebung in einem egozentrischen Referenzsystem stattzufinden (Wolbers u. a. 2008; Jahn u. a. 2012). Die umgebenden Objektpositionen und Hinweise der Umwelt werden dabei relativ zur eigenen wahrgenommenen Position aktualisiert und kodiert. Dies resultiert in der Erstellung einer egozentrischen Karte der Umgebung. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Zusammenschau mit den Resultaten der vorausgehenden Studie (Wolbers u. a. 2008) lassen diese Interpretation als sehr wahrscheinlich werten.

Im vorliegenden Versuchsaufbau war die Möglichkeit zur Wahrnehmung der Eigenbewegung allein durch den *optic flow* anhand der randomisiert erscheinenden Punkte auf dem Untergrund möglich. Andere Umgebungsinformationen wurden in der virtuellen Realität nicht präsentiert. Dies hatte den Zweck, dass die Probanden andere Orientierungs- und Navigationsstrategien wie Wegfinden nach Landmarken und Pfadfinden nicht anwenden konnten. Allerdings ist es möglich, dass die hinweisarme, künstliche Umgebung für die Probanden die Vorstellung der Eigenbewegung und Umwelt erschwerte. Vergleichbar wäre der Versuchsaufbau mit einer Bewegung durch einen Schneesturm oder bei Nebel, wo auch ohne Anhaltspunkte anhand des optischen Flusses eine Bewegungsfortschreibung, also *spatial updating*, geschieht. Jedoch sind in der Realität dabei die Informationen der Propriozeption und des Vestibularorgans von essentieller Bedeutung (Rieser, Guth, und Hill 1986; Presson und R Montello 1994). Die Integration dieser Hinweise war im vorliegenden Versuchsaufbau nicht gegeben. Es ist zu diskutieren, inwiefern die Ergebnisse auf die Orientierung in realer Umgebung übertragbar sind.

Von großem Interesse wäre daher die Durchführung weiterführender zukünftiger Studien, um die kausale Rolle des Precuneus für das *spatial updating* und Aktualisierung räumlicher

Information unter Eigenbewegung weitergehend zu bekräftigen. Dabei ist die Applikation des in der vorliegenden Studie verwendeten cTBS-Protokolls (Nyffeler u. a. 2006a) für die ‚*offline*‘-Stimulation insbesondere für einen Versuchsaufbau mit physischer Lokomotion der Probanden, in realer oder unterstützter virtueller Realität, von Vorteil.

## 5 Zusammenfassung

Räumliche Wahrnehmung und Navigation sind im menschlichen Alltag von essentieller Bedeutung. Die kausalen und zugehörigen neuronalen Korrelate sind Gegenstand aktueller Forschung. Dem posterioren parietalen Kortex kommt dabei eine entscheidende Rolle zu. Die Bedeutung des Precuneus für die Aktualisierung und Speicherung räumlicher Informationen unter Eigenbewegung wurde in der vorliegenden Studie untersucht.

Die transkranielle Magnetstimulation ist sowohl zu Forschungszwecken, als auch im klinischen Gebrauch ein zunehmend verwendetes Verfahren, welches eine nicht-invasive und schmerzfreie Stimulation kortikaler neuronaler Strukturen ermöglicht. Durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (kontinuierliche Theta Burst Stimulation) wurde im Rahmen der vorliegenden Studie eine temporäre virtuelle Läsion im stimulierten Hirnareal mit einem Effekt über die Dauer der Stimulation hinaus verursacht, was die Beobachtung der Auswirkungen der Läsion des Hirnareals im nachfolgenden Verhaltensexperiment ermöglichte.

Es konnte gezeigt werden, dass die repetitive Stimulation des Precuneus die Leistung der Probanden in einem virtuellen, räumlichen Verhaltensexperiment moduliert. Die Antworten der Probanden in der Rotation zu einem zuvor gezeigten Objekt wurden nach cTBS im Vergleich zur Placebostimulation kleiner. Somit wurde die zuvor durchgeführte Translations- und Rotationsbewegung durch die virtuelle Umwelt unterschätzt. Die Varianz der Probanden in ihren Antworten wurde nach rTMS bei zuvor invariant antwortenden Probanden größer. Dies lässt auf eine Zunahme der Unsicherheit in den Antworten in der Bewältigung des Verhaltensexperiments schließen. Die Auswirkungen der rTMS zeigten sich dabei sowohl in der statischen Bedingung anhand der Speicherung räumlicher Information, als auch in der selektiv das *spatial updating* erfordernden dynamischen Bedingung.

Zusammenfassend lassen sich durch die vorliegenden Ergebnisse die Bedeutung des Precuneus für räumliche Aufmerksamkeitsprozesse, insbesondere für das *spatial updating*, aufzeigen. Dabei ermöglichen das Aktualisieren räumlicher Informationen von relativ zum

## Zusammenfassung

Individuum kodierten Objektpositionen unter Eigenbewegung und Speicherung dieser in einem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis eine erfolgreiche Orientierung und Navigation.

Als Ausblick für weiterführende Untersuchungen des Precuneus anhand rTMS wäre die Implementierung physischer Lokomotion in den Versuchsaufbau interessant, um durch Unterstützung der visuellen Hinweise für das *spatial updating* durch vestibuläre und propriozeptive Informationen eine auf Orientierung und Navigation in der Natur übertragbare Leistung abzubilden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und zukünftiger Forschung zur diskutierten Thematik können zur Behandlung und zum Verständnis der zugrundeliegenden neuronalen Korrelate von Patienten mit Orientierungsschwierigkeiten beitragen.

## Literaturverzeichnis

---

1. Adolphs, Ralph. 2016. „Human Lesion Studies in the 21st Century“. *Neuron* 90 (6):1151–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.014>.
2. Ahmed, Zaghoul, und Andrzej Wieraszko. 2006. „Modulation of Learning and Hippocampal, Neuronal Plasticity by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)“. *Bioelectromagnetics* 27 (4):288–94. <https://doi.org/10.1002/bem.20211>.
3. Anders, Martin, Jana Dvorakova, Lucie Rathova, Petra Havrankova, Petra Pelcova, Manuela Vaneckova, Robert Jech, Martin Holcat, Zdenek Seidl, und Jiri Raboch. 2010. „Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Refractory Chronic Tinnitus: A Randomized, Placebo Controlled Study“. *Neuro Endocrinology Letters* 31 (2):238–49.
4. Bae, Erica Hyunji, Lara M. Schrader, Katsuyuki Machii, Miguel Alonso-Alonso, James J. Riviello, Alvaro Pascual-Leone, und Alexander Rotenberg. 2007. „Safety and Tolerability of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Epilepsy: A Review of the Literature“. *Epilepsy & Behavior: E&B* 10 (4):521–28. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.03.004>.
5. Barker, Anthony T., Reza Jalinous, und Ian L. Freeston. 1985. „Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex“. *The Lancet* 325 (8437):1106–1107.
6. Barkowsky, Thomas, Markus Knauff, Gérard Ligozat, und Daniel R. Montello, Hrsg. 2007. *Spatial Cognition V Reasoning, Action, Interaction*. Bd. 4387. Lecture Notes in Computer Science. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-75666-8>.
7. Beer, S., K. M. Rösler, und C. W. Hess. 1995. „Diagnostic Value of Paraclinical Tests in Multiple Sclerosis: Relative Sensitivities and Specificities for Reclassification according to the Poser Committee Criteria“. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 59 (2):152–59.
8. Berens, Philipp. 2009. „CircStat: A MATLAB Toolbox for Circular Statistics“. *Journal of Statistical Software* 31 (10). <http://www.jstatsoft.org/article/view/v031i10>.
9. Bonni, Sonia, Domenica Veniero, Chiara Mastropasqua, Viviana Ponzio, Carlo Caltagirone, Marco Bozzali, und Giacomo Koch. 2015. „TMS Evidence for a Selective Role of the Precuneus in Source Memory Retrieval“. *Behavioural Brain Research* 282 (April):70–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.032>.

10. Britten, Kenneth H. 2008. „Mechanisms of Self-Motion Perception“. *Annual Review of Neuroscience* 31:389–410.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112953>.
11. Brodmann, K., und Gary, L.J. 2007. *Brodmann's: Localisation in the Cerebral Cortex*. Springer Science & Business Media.
12. Brys, Mirosław, Michael D. Fox, Shashank Agarwal, Milton Biagioni, Geraldine Dacpano, Pawan Kumar, Elizabeth Pirraglia, u. a. 2016. „Multifocal Repetitive TMS for Motor and Mood Symptoms of Parkinson Disease: A Randomized Trial“. *Neurology* 87 (18):1907–15. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003279>.
13. Burgess, Neil. 2006. „Spatial Memory: How Egocentric and Allocentric Combine“. *Trends in Cognitive Sciences* 10 (12):551–57.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.10.005>.
14. Burgess, Neil, Eleanor A. Maguire, und John O'Keefe. 2002. „The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory“. *Neuron* 35 (4):625–41.  
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9).
15. Byrne, Patrick, und Suzanna Becker. 2004. „Modeling Mental Navigation in Scenes with Multiple Objects“. *Neural Computation* 16 (9):1851–72.  
<https://doi.org/10.1162/0899766041336468>.
16. Byrne, Patrick, Suzanna Becker, und Neil Burgess. 2007. „Remembering the past and imagining the future“. *Psychological review* 114 (2):340–75.  
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.340>.
17. Cavanna, A. E. 2006. „The Precuneus: A Review of Its Functional Anatomy and Behavioural Correlates“. *Brain* 129 (3):564–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>.
18. Chaves, Silvia, Patrizia Vannini, Kay Jann, Pascal Wurtz, Andrea Federspiel, Thomas Nyffeler, Mathias Luethi, u. a. 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):3652–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.094>.
19. Chen, R., C. Gerloff, J. Classen, E. M. Wassermann, M. Hallett, und L. G. Cohen. 1997. „Safety of Different Inter-Train Intervals for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Recommendations for Safe Ranges of Stimulation Parameters“. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 105 (6):415–21.
20. Chersi, Fabian, und Neil Burgess. 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>.
21. Colby, C. L., und M. E. Goldberg. 1999. „Space and Attention in Parietal Cortex“. *Annual Review of Neuroscience* 22:319–49.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.319>.
  22. Concerto, Carmen, Giuseppe Lanza, Mariagiovanna Cantone, Raffaele Ferri, Giovanni Pennisi, Rita Bella, und Eugenio Aguglia. 2015. „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Drug-Resistant Major Depression: A Six-Month Clinical Follow-up Study“. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, September, 1–7. <https://doi.org/10.3109/13651501.2015.1084329>.
  23. Corbetta, M., F. M. Miezin, G. L. Shulman, und S. E. Petersen. 1993. „A PET Study of Visuospatial Attention“. *Journal of Neuroscience* 13 (3):1202–26.
  24. Corbetta, Maurizio, Michelle J. Kincade, Chris Lewis, Abraham Z. Snyder, und Ayelet Sapir. 2005. „Neural Basis and Recovery of Spatial Attention Deficits in Spatial Neglect“. *Nature Neuroscience* 8 (11):1603–10.  
<https://doi.org/10.1038/nn1574>.
  25. Corbetta, Maurizio, und Gordon L. Shulman. 2002. „Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain“. *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (3):201–15.  
<https://doi.org/10.1038/nrn755>.
  26. Corbetta, Maurizio, und Gordon L. Shulman. 2011. „Spatial Neglect and Attention Networks“. *Annual Review of Neuroscience* 34:569–99.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113731>.
  27. Creem-Regehr, Sarah H. 2003. „Updating Space during Imagined Self- and Array Translations“. *Memory & Cognition* 31 (6):941–52.  
<https://doi.org/10.3758/BF03196447>.
  28. Deng, Zhi-De, Sarah H. Lisanby, und Angel V. Peterchev. 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>.
  29. Easton, R. D., und M. J. Sholl. 1995. „Object-Array Structure, Frames of Reference, and Retrieval of Spatial Knowledge“. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 21 (2):483–500.
  30. Edwards, Mark J., Penelope Talelli, und John C. Rothwell. 2008. „Clinical Applications of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Movement Disorders“. *The Lancet. Neurology* 7 (9):827–40. <https://doi.org/10.1016/S1474->

- 4422(08)70190-X.
31. Eldaief, Mark C., Daniel Z. Press, und Alvaro Pascual-Leone. 2013. „Transcranial magnetic stimulation in neurology“. *Neurology: Clinical Practice* 3 (6):519–26. <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8e>.
  32. Farrell, Martin J, und Ian H Robertson. 2000. „The automatic updating of egocentric spatial relationships and its impairment due to right posterior cortical lesions“. *Neuropsychologia* 38 (5):585–95. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00123-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00123-2).
  33. Fink, G. R., R. J. Dolan, P. W. Halligan, J. C. Marshall, und C. D. Frith. 1997. „Space-Based and Object-Based Visual Attention: Shared and Specific Neural Domains“. *Brain: A Journal of Neurology* 120 ( Pt 11) (November):2013–28.
  34. Fisher, N. I. 1995. *Statistical Analysis of Circular Data*. Cambridge University Press.
  35. Fletcher, P. C., C. D. Frith, S. C. Baker, T. Shallice, R. S. J. Frackowiak, und R. J. Dolan. 1995. „The Mind’s Eye—Precuneus Activation in Memory-Related Imagery“. *NeuroImage* 2 (3):195–200. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1025>.
  36. Frye, Richard E., Alexander Rotenberg, Molliann Ousley, und Alvaro Pascual-Leone. 2008. „Transcranial Magnetic Stimulation in Child Neurology: Current and Future Directions“. *Journal of child neurology* 23 (1):79–96. <https://doi.org/10.1177/0883073807307972>.
  37. Fuhr, P., R. Agostino, und M. Hallett. 1991. „Spinal Motor Neuron Excitability during the Silent Period after Cortical Stimulation“. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 81 (4):257–62.
  38. Galati, G., E. Lobel, G. Vallar, A. Berthoz, L. Pizzamiglio, und D. Le Bihan. 2000. „The Neural Basis of Egocentric and Allocentric Coding of Space in Humans: A Functional Magnetic Resonance Study“. *Experimental Brain Research* 133 (2):156–64.
  39. Guerra, Andrea, Federica Assenza, Federica Bressi, Federica Scrascia, Marco Del Duca, Francesca Ursini, Stefano Vollaro, u. a. 2011. „Transcranial Magnetic Stimulation Studies in Alzheimer’s Disease“. *International Journal of Alzheimer’s Disease* 2011 (Juli). <https://doi.org/10.4061/2011/263817>.
  40. Gusnard, D. A., E. Akbudak, G. L. Shulman, und M. E. Raichle. 2001. „Medial Prefrontal Cortex and Self-Referential Mental Activity: Relation to a Default Mode of Brain Function“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (7):4259–64. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>.
  41. Hallett, Mark. 2000. „Transcranial Magnetic Stimulation and the Human Brain“.

- Nature* 406 (6792):147–50. <https://doi.org/10.1038/35018000>.
42. Hallett, Mark. 2007. „Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer“. *Neuron* 55 (2):187–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>.
43. Harris, Mathew A., und Thomas Wolbers. 2012. „Ageing Effects on Path Integration and Landmark Navigation“. *Hippocampus* 22 (8):1770–80. <https://doi.org/10.1002/hipo.22011>.
44. Herwig, Uwe, Peyman Satrapi, und Carlos Schönfeldt-Lecuona. 2003. „Using the International 10-20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation“. *Brain Topography* 16 (2):95–99.
45. Hizli Sayar, Gokben, Eylem Özten, Ali Evren Tufan, Cem Cerit, Gaye Kağan, Nesrin Dilbaz, und Nevzat Tarhan. 2013. *Transcranial magnetic stimulation during pregnancy*. Bd. 17. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0397-0>.
46. Homan, R. W., J. Herman, und P. Purdy. 1987. „Cerebral Location of International 10-20 System Electrode Placement“. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 66 (4):376–82.
47. Huang, Ying-Zu, Mark J. Edwards, Elisabeth Rounis, Kailash P. Bhatia, und John C. Rothwell. 2005. „Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex“. *Neuron* 45 (2):201–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>.
48. Huang, Ying-Zu, John C Rothwell, Rou-Shayn Chen, Chin-Song Lu, und Wen-Li Chuang. 2011. „The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation“. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122 (5):1011–18. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.08.016>.
49. Huff, Markus, Hauke S. Meyerhoff, Frank Papenmeier, und Georg Jahn. 2010. „Spatial updating of Dynamic Scenes: Tracking Multiple Invisible Objects across Viewpoint Changes“. *Attention, Perception & Psychophysics* 72 (3):628–36. <https://doi.org/10.3758/APP.72.3.628>.
50. J. Rieser, John. 1989. „Access to Knowledge of Spatial Structure at Novel Points of Observation“. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 15 (Dezember):1157–65. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.15.6.1157>.
51. Jahn, Georg, Julia Wendt, Martin Lotze, Frank Papenmeier, und Markus Huff. 2012. „Brain activation during spatial updating and attentive tracking of moving targets“. *Brain and Cognition* 78 (2):105–13. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.12.001>.
52. Jordan, Kirsten, Jeanette Schadow, Torsten Wuestenberg, Hans-Jochen Heinze, und

- Lutz Jäncke. 2004. „Different Cortical Activations for Subjects Using Allocentric or Egocentric Strategies in a Virtual Navigation Task“. *Neuroreport* 15 (1):135–40.
53. Kakuda, Wataru, Masahiro Abo, Nobuyoshi Kaito, Motoi Watanabe, und Atsushi Senoo. 2010. „Functional MRI-Based Therapeutic rTMS Strategy for Aphasic Stroke Patients: A Case Series Pilot Study“. *The International Journal of Neuroscience* 120 (1):60–66. <https://doi.org/10.3109/00207450903445628>.
54. Karnath, H O. 1997. „Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions.“ *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 352 (1360):1411–19.
55. Karnath, Hans-Otto, und Marie-Thérèse Perenin. 2005. „Cortical Control of Visually Guided Reaching: Evidence from Patients with Optic Ataxia“. *Cerebral Cortex* 15 (10):1561–69. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi034>.
56. Karnath, Hans-Otto, und Christopher Rorden. 2012. „The anatomy of spatial neglect“. *Neuropsychologia* 50 (6):1010–17. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.027>.
57. Karnath, Hans-Otto, und Peter Thier, Hrsg. 2012. *Kognitive Neurowissenschaften*. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-25527-4>.
58. Kessels, R. P., A. A. d’Alfonso, A. Postma, und E. H. de Haan. 2000. „Spatial Working Memory Performance after High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left and Right Posterior Parietal Cortex in Humans“. *Neuroscience Letters* 287 (1):68–70.
59. Klatzky, Roberta L., Jack M. Loomis, Andrew C. Beall, Sarah S. Chance, und Reginald G. Golledge. 1998. „Spatial updating of self-position and orientation during real, imagined, and virtual locomotion“. *Psychological science* 9 (4):293–298.
60. Kleinjung, T., T. Steffens, A. Londero, und B. Langguth. 2007. „Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) for Treatment of Chronic Tinnitus: Clinical Effects“. *Progress in Brain Research* 166:359–67. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66034-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66034-8).
61. Klirova, Monika, Tomas Novak, Miloslav Kopecek, Pavel Mohr, und V. Strunzova. 2008. „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depressive Episode during Pregnancy“. *Neuro Endocrinology Letters* 29 (1):69–70.
62. Kosslyn, S. M., A. Pascual-Leone, O. Felician, S. Camposano, J. P. Keenan, W. L. Thompson, G. Ganis, K. E. Sukel, und N. M. Alpert. 1999. „The Role of Area 17 in

- Visual Imagery: Convergent Evidence from PET and rTMS“. *Science* 284 (5411):167–70.
63. Land, Michael F. 2014. „Do We Have an Internal Model of the Outside World?“ *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 369 (1636):20130045. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0045>.
64. Lee, Juyoun, Byong Hee Choi, Eungseok Oh, Eun Hee Sohn, und Ae Young Lee. 2016. „Treatment of Alzheimer’s Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study“. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 12 (1):57–64. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.57>.
65. Lefaucheur, Jean-Pascal, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, u. a. 2014. „Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)“. *Clinical Neurophysiology* 125 (11):2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
66. Leichnetz, George R. 2001. „Connections of the Medial Posterior Parietal Cortex (Area 7m) in the Monkey“. *The Anatomical Record* 263 (2):215–36. <https://doi.org/10.1002/ar.1082>.
67. Levy, R., und P. S. Goldman-Rakic. 2000. „Segregation of Working Memory Functions within the Dorsolateral Prefrontal Cortex“. *Experimental Brain Research* 133 (1):23–32. <https://doi.org/10.1007/s002210000397>.
68. Lynch, J. C., und J. -R. Tian. 2006. „Cortico-cortical networks and cortico-subcortical loops for the higher control of eye movements“. *Progress in Brain Research, Neuroanatomy of the Oculomotor System*, 151 (Januar):461–501. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)51015-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)51015-X).
69. Ma, Shu-Min, Jia-Xiang Ni, Xuan-Ying Li, Li-Qiang Yang, Yu-Na Guo, und Yuan-Zhang Tang. 2015. „High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Pain in Postherpetic Neuralgia“. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 16 (11):2162–70. <https://doi.org/10.1111/pme.12832>.
70. Mahayana, Indra T., Lili Tcheang, Chiao-Yun Chen, Chi-Hung Juan, und Neil G. Muggleton. 2014. „The Precuneus and Visuospatial Attention in near and Far Space: A Transcranial Magnetic Stimulation Study“. *Brain Stimulation* 7 (5):673–79. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.012>.
71. Mansur, C. G., F. Fregni, P. S. Boggio, M. Riberto, J. Gallucci-Neto, C. M. Santos, T.

- Wagner, S. P. Rigonatti, M. A. Marcolin, und A. Pascual-Leone. 2005. „A Sham Stimulation-Controlled Trial of rTMS of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients“. *Neurology* 64 (10):1802–4.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000161839.38079.92>.
72. Margulies, Daniel S., Justin L. Vincent, Clare Kelly, Gabriele Lohmann, Lucina Q. Uddin, Bharat B. Biswal, Arno Villringer, F. Xavier Castellanos, Michael P. Milham, und Michael Petrides. 2009. „Precuneus Shares Intrinsic Functional Architecture in Humans and Monkeys“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (47):20069–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905314106>.
73. May, Mark. 2004. „Imaginal Perspective Switches in Remembered Environments: Transformation versus Interference Accounts“. *Cognitive Psychology* 48 (2):163–206.
74. May, Mark, und Roberta L. Klatzky. 2000. „Path integration while ignoring irrelevant movement“. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 26 (1):169–86. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.26.1.169>.
75. McNamara, T. P., J. Sluzenski, und B. Rump. 2008. „2.11 - Human Spatial Memory and Navigation A2 - Byrne, John H.“ In *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*, 157–78. Oxford: Academic Press.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123705099001765>.
76. Merriam, Elisha P., Christopher R. Genovese, und Carol L. Colby. 2003. „Spatial updating in Human Parietal Cortex“. *Neuron* 39 (2):361–73.  
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00393-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00393-3).
77. Montello, Daniel R., und Corina Sas. 2006. „Human factors of wayfinding in navigation“. In *International Encyclopedia of Ergonomics and Human Factors*, 2003–8. ed. / W Karwowski, W.CRC Press/Taylor & Francis, Ltd.  
<http://comp.eprints.lancs.ac.uk/2103/1/MontelloSas.pdf>.
78. Morgan, Helen M., Margaret C. Jackson, Martijn G. van Koningsbruggen, Kimron L. Shapiro, und David E.J. Linden. 2013. „Frontal and Parietal Theta Burst TMS Impairs Working Memory for Visual-Spatial Conjunctions“. *Brain Stimulation* 6 (2):122–29.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.001>.
79. Mou, Weimin, Timothy P. McNamara, Christine M. Valiquette, und Bjorn Rump. 2004. „Allocentric and Egocentric Updating of Spatial Memories“. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 30 (1):142–57.  
<https://doi.org/10.1037/0278-7393.30.1.142>.
80. Nahas, Ziad, Monica A Molloy, Patrick L Hughes, Nicholas C Oliver, George W

- Arana, S Craig Risch, und Mark S George. 1999. „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Perspectives for Application in the Treatment of Bipolar and Unipolar Disorders“. *Bipolar Disorders* 1 (2):73–80. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.010203.x>.
81. Nitsche, Michael A., und Walter Paulus. 2009. „Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy: Current State and Perspectives“. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 6 (2):244–50. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.003>.
82. Nyffeler, Thomas, Dario Cazzoli, Pascal Wurtz, Mathias Lüthi, Roman von Wartburg, Silvia Chaves, Anouk Déruaz, Christian W. Hess, und René M. Müri. 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):1809–13. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06154.x>.
83. Nyffeler, Thomas, Pascal Wurtz, Hans-Rudolf Lüscher, Christian W. Hess, Walter Senn, Tobias Pflugshaupt, Roman von Wartburg, Mathias Lüthi, und René M. Müri. 2006a. „Extending Lifetime of Plastic Changes in the Human Brain“. *European Journal of Neuroscience* 24 (10):2961–66. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05154.x>.
84. Nyffeler, Thomas, Pascal Wurtz, Hans-Rudolf Lüscher, Christian W. Hess, Walter Senn, Tobias Pflugshaupt, Roman von Wartburg, Mathias Lüthi, und René M. Müri. 2006b. „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>.
85. Oliveri, M., P. Turriziani, G. A. Carlesimo, G. Koch, F. Tomaiuolo, M. Panella, und C. Caltagirone. 2001. „Parieto-Frontal Interactions in Visual-Object and Visual-Spatial Working Memory: Evidence from Transcranial Magnetic Stimulation“. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 11 (7):606–18.
86. Parslow, David M., David Rose, Barbara Brooks, Simon Fleminger, Jeffrey A. Gray, Vincent Giampietro, Michael J. Brammer, u. a. 2004. „Allocentric Spatial Memory Activation of the Hippocampal Formation Measured With fMRI“. *Neuropsychology* 18 (3):450–61. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.450>.
87. Pascual-Leone, A., L. G. Cohen, L. I. Shotland, N. Dang, A. Pikus, E. M. Wassermann, J. P. Brasil-Neto, J. Valls-Solé, und M. Hallett. 1992. „No Evidence of Hearing Loss in Humans due to Transcranial Magnetic Stimulation“. *Neurology* 42 (3

- Pt 1):647–51.
88. Pascual-Leone, A., J. R. Gates, und A. Dhuna. 1991. „Induction of Speech Arrest and Counting Errors with Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation“. *Neurology* 41 (5):697–702.
89. Pascual-Leone, A., J. Valls-Solé, J. P. Brasil-Neto, L. G. Cohen, und M. Hallett. 1992. „Seizure Induction and Transcranial Magnetic Stimulation“. *Lancet (London, England)* 339 (8799):997.
90. Péruch, Patrick, und Evguéni A. Lapin. 1993. „Route knowledge in different spatial frames of reference“. *Acta Psychologica* 84 (3):253–69. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(93\)90063-W](https://doi.org/10.1016/0001-6918(93)90063-W).
91. Pierrot-Deseilligny, C., R. M. Müri, C. J. Ploner, B. Gaymard, und S. Rivaud-Péchoux. 2003. „Cortical Control of Ocular Saccades in Humans: A Model for Motricity“. *Progress in Brain Research* 142:3–17. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)42003-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)42003-7).
92. Pizzamiglio, L., D. Perani, S. F. Cappa, G. Vallar, S. Paolucci, F. Grassi, E. Paulesu, und F. Fazio. 1998. „Recovery of Neglect after Right Hemispheric Damage: H2(15)O Positron Emission Tomographic Activation Study“. *Archives of Neurology* 55 (4):561–68.
93. Presson, Clark, und Daniel R Montello. 1994. „Updating after Rotational and Translational Body Movements: Coordinate Structure of Perspective Space“. *Perception* 23 (Februar):1447–55. <https://doi.org/10.1068/p231447>.
94. Riemer, Martin, Nadine Diersch, Florian Bublitzky, und Thomas Wolbers. 2016. „Space, Time, and Numbers in the Right Posterior Parietal Cortex: Differences between Response Code Associations and Congruency Effects“. *NeuroImage* 129 (April):72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.030>.
95. Riemer, Martin, Rupert Hölzl, und Dieter Kleinböhl. 2014. „Interrelations between the perception of time and space in large-scale environments“. *Experimental brain research*, Februar. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3848-6>.
96. Rieser, J. J., D. A. Guth, und E. W. Hill. 1986. „Sensitivity to Perspective Structure While Walking without Vision“. *Perception* 15 (2):173–88. <https://doi.org/10.1068/p150173>.
97. Rorden, Chris, und Hans-Otto Karnath. 2004. „Using Human Brain Lesions to Infer Function: A Relic from a Past Era in the fMRI Age?“ *Nature Reviews. Neuroscience* 5 (10):813–19. <https://doi.org/10.1038/nrn1521>.

98. Rossi, Simone, Mark Hallett, Paolo M. Rossini, und Alvaro Pascual-Leone. 2009. „Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research“. *Clinical Neurophysiology* 120 (12):2008–39. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.
99. Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, u. a. 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* 126 (6):1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.
100. Roth, B. J. 1994. „Mechanisms for Electrical Stimulation of Excitable Tissue“. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 22 (3–4):253–305.
101. Roth, B. J., und P. J. Basser. 1990. „A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction“. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 37 (6):588–97. <https://doi.org/10.1109/10.55662>.
102. Ruff, Christian C., Jon Driver, und Sven Bestmann. 2009. „Combining TMS and fMRI“. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 45 (9):1043–49. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.012>.
103. Sack, A. T, D Hubl, D Prvulovic, E Formisano, M Jandl, F. E Zanella, K Maurer, R Goebel, T Dierks, und D. E. J Linden. 2002. „The experimental combination of rTMS and fMRI reveals the functional relevance of parietal cortex for visuospatial functions“. *Cognitive Brain Research* 13 (1):85–93. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(01\)00087-8](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00087-8).
104. Sack, A. T, Julia M. Sperling, David Prvulovic, Elia Formisano, Rainer Goebel, Francesco Di Salle, Thomas Dierks, und David E. J. Linden. 2002. „Tracking the Mind’s Image in the Brain II: Transcranial Magnetic Stimulation Reveals Parietal Asymmetry in Visuospatial Imagery“. *Neuron* 35 (1):195–204. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00745-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00745-6).
105. Sack, Alexander T. 2009. „Parietal cortex and spatial cognition“. *Behavioural Brain Research* 202 (2):153–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.012>.
106. Sala, Joseph B., Pia Rämä, und Susan M. Courtney. 2003. „Functional Topography of a Distributed Neural System for Spatial and Nonspatial Information Maintenance in Working Memory“. *Neuropsychologia* 41 (3):341–56.
107. Scheperjans, Filip, Simon B. Eickhoff, Lars Hömke, Hartmut Mohlberg,

- Klaudia Hermann, Katrin Amunts, und Karl Zilles. 2008. „Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex“. *Cerebral Cortex (New York, NY)* 18 (9):2141–57.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm241>.
108. Scheperjans, Filip, Klaudia Hermann, Simon B. Eickhoff, Katrin Amunts, Axel Schleicher, und Karl Zilles. 2008. „Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Human Superior Parietal Cortex“. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 18 (4):846–67. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm116>.
109. Scheperjans, Filip, Nicola Palomero-Gallagher, Christian Grefkes, Axel Schleicher, und Karl Zilles. 2005. „Transmitter Receptors Reveal Segregation of Cortical Areas in the Human Superior Parietal Cortex: Relations to Visual and Somatosensory Regions“. *NeuroImage* 28 (2):362–79.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.028>.
110. Schindler, Andreas, und Andreas Bartels. 2013. „Parietal Cortex Codes for Egocentric Space beyond the Field of View“. *Current Biology* 23 (2):177–82.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.060>.
111. Shelton, Amy L., und Timothy P. McNamara. 2001. „Systems of Spatial Reference in Human Memory“. *Cognitive Psychology* 43 (4):274–310.  
<https://doi.org/10.1006/cogp.2001.0758>.
112. Siebner, Hartwig Roman, und Ulf Ziemann, Hrsg. 2007. *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
113. Siegel, Alexander W., und Sheldon H. White. 1975. „The Development of Spatial Representations of Large-Scale Environments“. In *Advances in Child Development and Behavior*, herausgegeben von Hayne W. Reese, 10:9–55. JAI.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065240708600075>.
114. Simons, Daniel J., und Ranxiao Frances Wang. 1998. „Perceiving Real-World Viewpoint Changes“. *Psychological Science* 9 (4):315–20.  
<https://doi.org/10.1111/1467-9280.00062>.
115. Slotema, Christina W., Jan Dirk Blom, Hans W. Hoek, und Iris E. C. Sommer. 2010. „Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A Meta-Analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders“. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (7):873–84. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>.

116. Suzuki, K., A. Yamadori, Y. Hayakawa, und T. Fujii. 1998. „Pure Topographical Disorientation Related to Dysfunction of the Viewpoint Dependent Visual System“. *Cortex* 34 (4):589–99. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70516-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70516-1).
117. Tergau, Frithjof, Ute Naumann, Walter Paulus, und Bernhard J. Steinhoff. 1999. „Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Intractable Epilepsy“. *The Lancet* 353 (9171):2209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01301-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01301-X).
118. Tergau, Frithjof, Daniela Neumann, Felix Rosenow, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, und Bernhard Steinhoff. 2003. „Can Epilepsies Be Improved by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation?--Interim Analysis of a Controlled Study“. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 56:400–405.
119. Thomas, Laura E., und Adriane E. Seiffert. 2010. „Self-motion impairs multiple-object tracking“. *Cognition* 117 (1):80–86. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.07.002>.
120. Tolman, Edward C. 1948. „Cognitive maps in rats and men“. *Psychological Review* 55 (4):189–208. <https://doi.org/10.1037/h0061626>.
121. Vallar, Giuseppe. 1998. „Spatial hemineglect in humans“. *Trends in Cognitive Sciences* 2 (März):87–97. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01145-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01145-0).
122. Vucic, Steve, Ulf Ziemann, Andrew Eisen, Mark Hallett, und Matthew C Kiernan. 2013. „Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights“. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84 (10):1161–70. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304019>.
123. Waller, David, und Eric Hodgson. 2006. „Transient and enduring spatial representations under disorientation and self-rotation“. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 32 (4):867–82. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.32.4.867>.
124. Wang, R. F., und D. J. Simons. 1999. „Active and Passive Scene Recognition across Views“. *Cognition* 70 (2):191–210.
125. Wang, Ranzhao Frances, James A. Crowell, Daniel J. Simons, David E. Irwin, Arthur F. Kramer, Michael S. Ambinder, Laura E. Thomas, Jessica L. Gosney, Brian R. Levinthal, und Brendon B. Hsieh. 2006. „Spatial updating Relies on an Egocentric Representation of Space: Effects of the Number of Objects“. *Psychonomic Bulletin & Review* 13 (2):281–86. <https://doi.org/10.3758/BF03193844>.

126. Wang, Ranxiao, und Elizabeth Spelke. 2002. „Human Spatial Representation: Insights from Animals“. *Trends in Cognitive Sciences* 6 (9):376.
127. Wassermann, E. M. 1998. „Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996“. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 108 (1):1–16.
128. Weniger, Godehard, Mirjana Ruhleder, Stefanie Wolf, Claudia Lange, und Eva Irle. 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>.
129. Wiener, Jan M., Olivier de Condappa, Mathew A. Harris, und Thomas Wolbers. 2013. „Maladaptive Bias for Extrahippocampal Navigation Strategies in Aging Humans“. *Journal of Neuroscience* 33 (14):6012–17.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0717-12.2013>.
130. Wiest, G., F. Zimprich, D. Prayer, T. Czech, W. Serles, und C. Baumgartner. 2004. „Vestibular Processing in Human Paramedian Precuneus as Shown by Electrical Cortical Stimulation“. *Neurology* 62 (3):473–75.
131. Wolbers, Thomas, und Mary Hegarty. 2010. „What Determines Our Navigational Abilities?“ *Trends in Cognitive Sciences* 14 (3):138–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.001>.
132. Wolbers, Thomas, Mary Hegarty, Christian Büchel, und Jack M Loomis. 2008. „Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion“. *Nature Neuroscience* 11 (10):1223–30.  
<https://doi.org/10.1038/nn.2189>.
133. Wolbers, Thomas, und Jan M. Wiener. 2014. „Challenges for identifying the neural mechanisms that support spatial navigation: the impact of spatial scale“. *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (August).  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00571>.
134. Wolbers, Thomas, Jan M. Wiener, Hanspeter A. Mallot, und Christian Büchel. 2007. „Differential Recruitment of the Hippocampus, Medial Prefrontal Cortex, and the Human Motion Complex during Path Integration in Humans“. *The Journal of Neuroscience* 27 (35):9408–16. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2146-07.2007>.
135. Wraga, Maryjane, Sarah H. Creem-Regehr, und Dennis R. Proffitt. 2004.

- „Spatial updating of Virtual Displays“. *Memory & Cognition* 32 (3):399–415.  
<https://doi.org/10.3758/BF03195834>.
136. Wraga, Maryjane, Sarah H. Creem, und Dennis Proffitt. 2000. „Updating Displays after Imagined Object and Viewer Rotations“. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 26 (Februar):151–68.  
<https://doi.org/10.1037//0278-7393.26.1.151>.
137. Zaehle, Tino, Kirsten Jordan, Torsten Wüstenberg, Jürgen Baudewig, Peter Dechent, und Fred W. Mast. 2007. „The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference“. *Brain Research* 1137 (März):92–103.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.044>.
138. Ziemann, U., S. Lönnecker, B. J. Steinhoff, und W. Paulus. 1996. „Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Excitability in Humans: A Transcranial Magnetic Stimulation Study“. *Annals of Neurology* 40 (3):367–78.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410400306>.
139. Ziemann, Ulf. 2004. „TMS and Drugs“. *Clinical Neurophysiology* 115 (8):1717–29. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.03.006>.



## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1-1 (oben) Posteromedialer Kortex des Menschen mit Precuneus und angrenzenden Strukturen; (unten links) der posteromediale Kortex des Macaque-Affen mit Arealen nach Konnektivitätsstudien; (unten rechts) architektonische anatomische Karten und postulierte Subdivisionen des Precuneus; mit freundlicher Genehmigung von Dr. Margulies, aus Margulies et al 2009.....	9
Abbildung 2-1 C-Screen, Arene Tech.....	22
Abbildung 2-2 Verhaltensexperiment Objektpräsentation .....	23
Abbildung 2-3 Verhaltensexperiment Antwortphase .....	23
Abbildung 2-4 Pfade und zugehörige Objektpositionen.....	25
Abbildung 2-5 Ablauf der Untersuchungen.....	26
Abbildung 2-6 Induzierte elektrische Feldverteilung einer Schmetterlingsspule (figure-of-eight) (MagVenture B65); modifiziert nach Deng et al 2013 .....	28
Abbildung 2-7 Verdeutlichung des zirkulären Mittelwertes zweier Richtungsangaben .....	30
Abbildung 2-8 Veranschaulichung der zirkulären Varianz; a) Gleichmäßig verteilte Richtungsangaben, mit zirkulärer Varianz $s = 1$ ; b) und c) mit Richtungsangaben um eine gemeinsame Richtung, wobei die zirkuläre Varianz $s$ für c) kleiner und damit näher an 0 ist als für b) (Abbildung modifiziert nach Berens 2009) .....	31
Abbildung 3-1 Absoluter Fehler über Pfade 1 - 8.....	35
Abbildung 3-2 Absoluter Fehler in den zusammengefassten Pfaden zu Pfadtypen 1 - 4 .....	35
Abbildung 3-3 Zirkuläre Varianzen nach Probanden, $y = 0.19953$ für Median Split in Verteilung nach variante und invariante Gruppen .....	36
Abbildung 3-4 T-Test des relativen Fehlers über alle Pfadtypen .....	38
Abbildung 3-5 Varianzanalyse des relativen Fehlers, Pfadtypen 1 - 4.....	39
Abbildung 3-6 Relativer Fehler im Pfadtyp 4, Datensatz aufgeteilt nach Median Split in "variant" und "invariant" .....	40
Abbildung 3-7 Zirkuläre Varianz der nach Median Split als „variant“ eingestufte Probanden .....	43

Abbildung 3-8 Zirkuläre Varianz der "invarianten" Probanden Vergleich cTBS – Placebo  
über alle Pfadtypen..... 44

Abbildung 3-9 Zirkuläre Varianz der "invarianten" Probanden nach Pfadtypen ..... 44

Abbildung 3-10 Relativer Fehler in der statischen Bedingung über alle Pfade..... 46

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1 Mittelwerte und Standardabweichungen über alle Pfadtypen in der dynamischen Bedingung	34
Tabelle 2 Mittelwerte und Standardabweichungen der statischen Bedingung	37
Tabelle 3 Ergebnisse des t-Tests für abhängige Stichproben der Mittelwerte im relativen Fehler, Standardabweichungen in Klammern	38
Tabelle 4 Varianzanalyse des relativen Fehlers, Pfadtypen 1 - 4	38
Tabelle 5 Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben der Mittelwerte des relativen Fehlers für den Pfadtyp 4, zugehörige Standardabweichung in Klammern	39
Tabelle 6 Varianzanalyse des relativer Fehlers der varianten Probanden nach Median Split	40
Tabelle 7 Varianzanalyse des relativer Fehlers der invarianten Probanden nach Median Split	40
Tabelle 8 Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben des Mittelwerts des relativen Fehlers der „invariant“ eingestuften Probanden im Pfadtyp 4	41
Tabelle 9 Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben des Mittelwerts des relativen Fehlers der „variant“ eingestuften Probanden im Pfadtyp 4	41
Tabelle 10 Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben der zirkulären Varianz über alle Pfadtypen; Daten log-transformiert	41
Tabelle 11 Varianzanalyse der zirkulären Varianz, Pfadtypen 1 – 4, (c) Median Split als Zwischenssubjektfaktor	42
Tabelle 12 Varianzanalyse der zirkulären Varianz „varianter“ Probanden in den Pfadtypen 1 - 4	42
Tabelle 13 Varianzanalyse der zirkulären Varianz der "invarianten" Probanden in den Pfadtypen 1 - 4	43
Tabelle 14 Varianzanalyse der Reaktionszeiten Pfadtypen 1 - 4, (c) Median Split als Zwischenssubjektfaktor	45
Tabelle 15 Ergebnis des t-Tests für abhängige Stichproben der Mittelwerte für den relativen Fehler, zirkuläre Varianz und Reaktionszeit in der statischen Bedingung; Werte der Standardabweichung in Klammern; Daten log-transformiert	46

## **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 Precuneus auf die Speicherung und Aktualisierung räumlicher Information bei simulierter Selbstbewegung“

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, April 2018

## Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

Name: Lisa Marie Brandt

Geburtsdatum: 01.02.1992

Geburtsort: Paderborn

### Schulbildung und universitärer Werdegang

2002 – 2011 Gymnasium Theodorianum, Paderborn

02.07.2011 Allgemeine Hochschulreife (1,1)

2011 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

17.09.2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1,5)

13.10.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2,0)

23.11.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1,0)

30.11.2017 Approbation

### Beruflicher Werdegang

Ab 01.01.2018 Weiterbildung zur Fachärztin der Neurologie, Diakovere Friederikenstift Hannover

Magdeburg, April 2018

## Anhang

---

### I Informationsblatt für Probanden



DZNE Standort Magdeburg

Postanschrift:  
Leipziger Straße 44, Haus 15  
39120 Magdeburg

Tel. +49 391 67-24519  
Fax +49 391 67-24528



### Informationsblatt für Probanden

Titel der Studie:

**Die Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) auf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse**

Studienleiter: Prof. Dr. med. N. Müller

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Bereitschaft, an einer Studie der Universität Magdeburg und des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) teilzunehmen. Wir untersuchen die Rolle bestimmter Hirnregionen bei dem Einspeichern von Gedächtnisinhalten. Im Folgenden erhalten Sie einige Informationen zum Versuchsablauf und den wissenschaftlichen Zielen der Untersuchung. Selbstverständlich

können Sie sich mit allen Fragen jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die durchführenden Mitarbeiter wenden. Die Untersuchungen dienen nur zu Forschungszwecken, d.h. Sie erhalten durch ihre Teilnahme keinen medizinischen Nutzen.

### **Ziele der Untersuchungen**

Ziel dieser Studie ist es mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) die Rolle verschiedener Hirnregionen für Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen zu untersuchen.

### **Wie läuft die Messung ab?**

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 auf einem Bildschirm eine Aufgabe gestellt, die sie entsprechend der Instruktionen per Joystick lösen. Die gesamte Untersuchung dauert ca. 60 Minuten.

### **Was sind mögliche Risiken der Untersuchung?**

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.

### **Datenverarbeitung**

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.

### **Aufwandsentschädigung**

Für Ihre Teilnahme an der Studie erhalten sie eine Aufwandsentschädigung von 6 Euro/Stunde, womit auch eventuell entstehende Fahrtkosten abgegolten sind.

**Nachdem Sie sich nun die Probandeninformation durchgelesen haben, möchten wir Sie bitten, den folgenden Fragebogen auszufüllen. Anhand Ihrer Antworten wird überprüft, ob die beschriebenen Untersuchungen bei Ihnen durchgeführt werden können.**

**II Probandenauskunft vor Anwendung der TMS, angelehnt an (Rossini u. a. 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

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

## III Stimulationskoordinate

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
<b>5,33</b>	<b>-54,33</b>	<b>47,33</b>

