

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Heinze

**TMS induzierte virtuelle Läsionen im Frontal- und Parietallappen und  
deren Effekte auf selektive Aufmerksamkeit und  
Arbeitsgedächtnisspeicherung**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von	Tom Arnold
aus	Altenburg
Magdeburg	2018

Für meine Liebsten

## **Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung:

Arnold, Tom:

TMS induzierte virtuelle Läsionen im Frontal- und Parietallappen und deren Effekte auf selektive Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisspeicherung

2018, 110 Blatt, 31 Abbildungen, 10 Tabellen, 2 Anlagen

### Kurzreferat:

Ziel dieser Studie ist es, mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) die Rolle bestimmter Hirnregionen bei der Filterung und Speicherung von Informationen im Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive Methode mit der definierte Areale des Gehirns erregt oder inhibiert werden können. Anders als bei bildgebenden Verfahren wie funktioneller Kernspintomographie, welche nur Aussagen über Korrelationen erlauben, ist es mit TMS möglich, Rückschlüsse über kausale Beziehungen zwischen Hirnstrukturen und kognitiven Funktionen zu ziehen. Im Besonderen interessiert hier die Arbeitsteilung zwischen frontalen und parietalen Hirnregionen bei der Selektion und Speicherung von Information im Arbeitsgedächtnis. Es wurde ein inhibitorisches Stimulationsprotokoll verwendet; die Stimulation erfolgte über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und dem posterioren Parietalkortex (PPC). Das verwendete Arbeitsgedächtnis-Paradigma orientiert sich an der 2004 erschienen Studie von Edward K. Vogel & Maro G. Machizawa. Die Probanden entschieden ob präsentierte farbige Kreise in einer gezeigten Anordnung enthalten waren. In einem Teil der Durchgänge wurden zusätzlich Dreiecke gezeigt, die ignoriert werden sollten. Die Leistung beim Einspeichern und Filtern der Stimuli wurde vor und nach TMS-Stimulation gemessen, auf diese Weise soll die bislang nicht geklärte Arbeitsteilung zwischen frontalen und parietalen Hirnregionen bei der Informationsselektion und –speicherung weiter eruiert werden.

Schlüsselwörter: Transkranielle Magnetstimulation, visuelle Arbeitsgedächtnis, selektive Aufmerksamkeit, kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Einführung .....	8
1.1.1 Historischer Überblick.....	8
1.1.2 Ein Überblick über das Gedächtnis .....	10
1.2 Modelle des Arbeitsgedächtnisses.....	12
1.3 Selektive Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis .....	15
1.4 Visuelle Arbeitsgedächtniskapazität.....	16
1.4.1 CDA als neuronales Korrelat der visuellen AG-Last.....	19
1.5 Transkranielle Magnetstimulation.....	22
1.5.1 Geschichtlicher Hintergrund .....	23
1.5.2 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen.....	24
1.5.3 Technische Grundlagen .....	25
1.5.4 Stimulationsprotokolle .....	27
1.5.5 Kontraindikationen, Sicherheitsaspekte und unerwünschte Wirkungen .....	29
1.6 Fragestellung und Hypothesen .....	30
2. Material und Methoden .....	32
2.1 Paradigma.....	32
2.2 Probanden .....	34
2.3 Geräte .....	35
2.3.1 Versuchsablauf und -aufbau.....	35
2.3.2 Bestimmung der motorischen Reizschwelle (MT) .....	36
2.3.3 Stimulationsorte und neuronavigierte Spulenpositionierung .....	37
2.3.4 Stimulationsprotokoll .....	39
2.4 Datenanalyse .....	39
2.4.1 Distraktor- und Lasteffekt .....	42
3. Ergebnisse.....	43
3.1 Aufgabenvergleiche .....	43
3.2 Aufgabentyp Last 3 .....	46
3.3 Aufgabentyp Last 3+2 .....	49
3.3.1 Distraktoreffekt .....	52
3.4 Aufgabentyp Last 5 .....	54

3.4.1	Lasteffekt.....	58
4.	Diskussion .....	61
4.1	Auswertung und Interpretation der Ergebnisse .....	61
4.1.1	Einfluss der Last- und Filtermodulation .....	61
4.1.2	Einfluss der Arbeitsgedächtniskapazität .....	62
4.1.3	Stimulationseffekte .....	65
4.2	Limitation und methodische Einschränkungen.....	76
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick .....	77
5.	Zusammenfassung .....	80
6.	Literaturverzeichnis.....	81
7.	Abbildungsverzeichnis .....	95
8.	Tabellenverzeichnis .....	96
9.	Ehrenerklärung .....	97
10.	Darstellung des Bildungsweges.....	98
11.	Anlagen.....	99
11.1	Probandeninformation und Einverständniserklärung.....	99
11.2	Instruktionstext.....	102
11.3	Statistische Tabellen .....	103

## Abkürzungsverzeichnis

(v)AG	(visuelles) Arbeitsgedächtnis
(v)AGK	(visuelle) Arbeitsgedächtniskapazität
CDA	<i>contralateral delay activity</i>
cTBS	kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation <i>(continuous theta burst stimulation)</i>
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMTS	<i>delayed matching-to-sample</i> (Wiedererkennungsparadigma)
EEG	Elektroenzephalografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
HWC	hohe Arbeitsgedächtniskapazität <i>(high working-memory capacity)</i>
Hz	Hertz
KH	Korrektheit
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LWC	geringe Arbeitsgedächtniskapazität <i>(low working-memory capacity)</i>
LZG	Langzeitgedächtnis
min	Minuten
ms	Millisekunden
N	Stichprobenumfang
PPC	posteriorer Parietalkortex
rANOVA	Varianzanalyse für Messwiederholungen <i>(repeated measures analysis of variance)</i>
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

RZ	Reaktionszeit
s	Sekunde
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SPSS®	Statistik- und Analysesoftware der Firma IBM
VP(n)	Versuchsperson(en)
μV	Mikrovolt

## 1. Einführung

In der Kognitionswissenschaft geht man davon aus, dass das Arbeitsgedächtnis (AG) für die vorübergehende Aufrechterhaltung und Weiterverarbeitung von Informationen zuständig ist (Baddeley 1986; Cowan et al. 2005). Ein ebenso grundlegender Mechanismus besteht in dem notwendigen aufmerksamkeitsabhängigen Prozess der Selektion von verhaltensrelevanten Informationen, da die zur Verfügung stehenden Ressourcen begrenzt sind (Cowan 2001). Diese beiden entscheidenden Mechanismen ermöglichen uns erst die hochkomplexen kognitiven Prozesse, die uns als Menschen ausmachen. Basierend auf den Erkenntnissen von funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)-, neurophysiologischen und neuropsychologische Studien wurde vermutet, dass den frontalen Hirnarealen eine entscheidende Rolle bei der Selektion und den parietalen bei der Speicherung von Information zukommt. Ziel dieser Dissertation ist es mittels der nicht-invasiven transkraniellen Magnetstimulation (TMS) des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und des posterioren Parietalkortex (PPC) die zugrundeliegenden Mechanismen zwischen der Filterung und Speicherung von Informationen im visuellen Arbeitsgedächtnis (vAG) näher zu beleuchten. Die Zusammenhänge werden in den folgenden Abschnitten ausführlich vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungsergebnisse beleuchtet.

### 1.1.1 Historischer Überblick

*„Von Gedächtnis kann gesprochen werden, wenn Erfahrungen, die ein Lebewesen macht, zu relativ dauerhaften Veränderungen in seinem Nervensystem führen, die sich in Veränderungen von Dispositionen des Verhaltens, der Wahrnehmung oder des Erlebens äußern und die im weitesten Sinn als Erwerb oder Modifikation von Information oder Wissen betrachtet werden können.“*

*(Goschke 1996, S. 359–410)*

Ebbinghaus, ein deutscher Psychologe, gilt als Begründer der experimentellen Gedächtnisforschung und stellte in Selbstversuchen fest, dass die Anzahl von gelernten sinnfreien Silben (Buchstabentriplets in der Folge: Konsonant-Vokal-Konsonant) die nach bestimmten Zeitabständen noch wiedergegeben werden konnten, indirekt proportional zur Zeit sind. Dieser Zusammenhang wird in der von ihm entwickelten Vergessenskurve in Abbildung 1 dargestellt und

verdeutlicht, dass die Vergessensrate kurz nach dem Lernen am höchsten ist (Ebbinghaus 1885).

Der US-Amerikaner William James unterschied das Gedächtnis in ein Primär- und Sekundärgedächtnis, wobei ersteres Informationen nur kurze Zeit speichere, aber diese bewusst zur Verfügung stünden. Das letztere halte die Ereignisse länger aufrecht, jedoch seien diese nur unbewusst verfügbar und müssten vor einer weiteren Verarbeitung erst reaktiviert werden (James 1890).

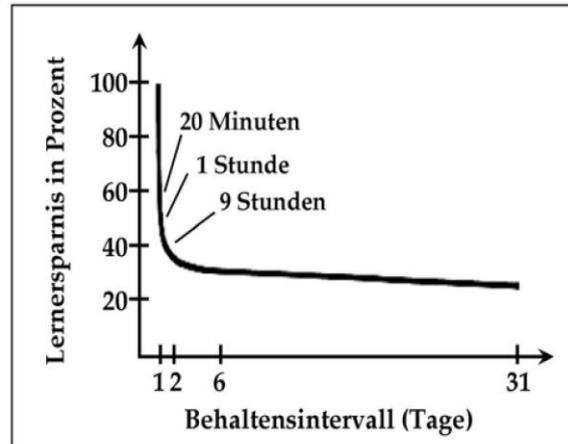


Abbildung 1: Gedächtniskurve nach Ebbinghaus (Gruber 2011)

In den Mehrspeichermodellen wurde die Idee des Primär- und Sekundärgedächtnisses unter dem Namen des Kurzzeitgedächtnisses (KZG) und Langzeitgedächtnisses (LZG) wieder aufgegriffen. Atkinson und Shiffrin (1968) sind die bedeutendsten Vertreter der Mehrspeichertheorie und beschreiben ein Gedächtnismodell bestehend aus drei Komponenten: dem Sensorischen Gedächtnis, mit einer Speicherspanne von weniger als einer Sekunde (s), dem KZG, für die Speicherung über mehrere Sekunden und dem LZG für die dauerhafte Sicherung. Diese sind hintereinander angeordnet und führen aufmerksamkeitsabhängig Informationen aus dem Sensorischen Gedächtnis in das KZG und nach stetiger Wiederholung Inhalte vom KZG in das LZG (Atkinson und Shiffrin 1968).

Dieses simple Mehrspeichermodell mit einem einheitlichen KZG und der strikten Trennung der verschiedenen Speicher stellt nicht den aktuellen Stand der Forschung dar, ist jedoch sehr populär, leicht nachzuvollziehen und löste zu seiner Zeit rege Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet aus.

### 1.1.2 Ein Überblick über das Gedächtnis

Die mentale Fähigkeit des Gedächtnisses kann als Prozess verstanden werden, welcher in drei Stufen abläuft, vgl. hierzu Abbildung 2. Beginnend mit der Aufnahme von Informationen über die Sinnesorgane erfolgt eine Umwandlung bzw. Enkodierung (*encoding*) des physikalischen Reizes in einen für das Gehirn verständliche Sprache. Der Prozess der Speicherung (*storage*) der Informationen ermöglicht das spätere erfolgreiche Auffinden und somit die Abfrage (*retrieval*) der gewünschten Information (Becker-Carus 2011).

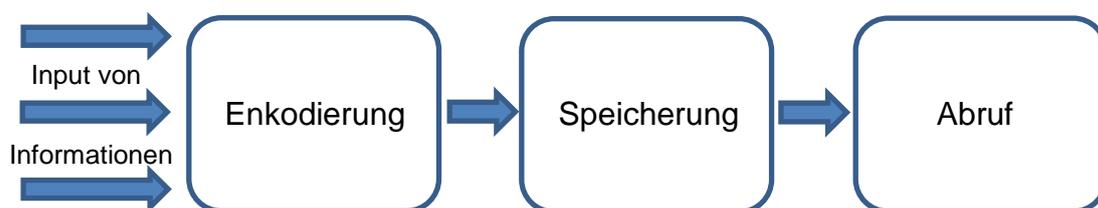


Abbildung 2: Gedächtnisprozess

Nach der Messgröße Zeit lässt sich das Gedächtnis, wie schon oben beschrieben, nach Atkinson und Shiffrin in das Sensorische Gedächtnis (auch als Ultrakurzzeitgedächtnis oder Immediatgedächtnis bezeichnet), das KZG (*short-term memory*) und LZG (*long-term memory*) einteilen. Ein Überblick über die aktuelle Lehrmeinung wird im Folgenden vermittelt (Funke und Bengel 2006; Becker-Carus 2011). Für eine schematische Darstellung siehe Abbildung 3.

Das Sensorische Gedächtnis (*Sensory memory*) steht nicht unter kognitiver Kontrolle und dient der präzisen unbewussten Speicherung aller Eindrücke für einen flüchtigen Moment. Es ist modalitätsspezifisch, d.h. für jeden Sinn spezifisch. Somit lassen sich folgende Aspekte unterscheiden: das ikonografische Gedächtnis für visuelle Eindrücke mit einer Repräsentationsspanne von höchstens einer Sekunde, das echoische Gedächtnis für auditive Wahrnehmung von mehreren Sekunden und das haptische Gedächtnis für taktile Informationen. Dieser temporäre Speicher besitzt eine sehr große Kapazität, ist jedoch nur für eine sehr kurze Zeit in der Lage diese festzuhalten.

Das KZG ist die einzige Stufe auf der wir Informationen bewusst verarbeiten, ansonsten zerfallen diese nach 20 bis 30 Sekunden. Es besitzt eine scharfe Kapazitätsgrenze welche nach Miller (1956) auf  $7 \pm 2$  Einheiten limitiert sei und als „Millers Gesetz“ häufig rezitiert wurde. Derzeit geht man von einer Limitierung auf vier Objekte aus (Cowan 2001). Verschiedene Techniken ermöglichen uns besser mit dieser Restriktion umzugehen. Bündelung (*Chunking*) bezeichnet die Strategie, Informationen zu sinnvollen Einheiten (*Chunk*) zu gruppieren bzw. umzucodieren, da jene mit Bedeutung sich leichter Lernen lassen und somit die Behaltensleistung des KZG erhöht werden kann. Inneres Wiederholen (*Rehearsal*) verhindert das Verblässen der Information, wie wir es zum Beispiel beim Merken langer Telefonnummern praktizieren, bis uns ein Stift zum Aufschreiben zur Verfügung steht.

Im LZG erfolgt die langfristige Speicherung von Ereignissen die erst einige Minuten zurückliegen und in diesem Gedächtnissystem potentiell lebenslang zur Verfügung stehen können. Es erfolgt eine Trennung nach Gedächtnisinhalten, so machen wir praktisch die Erfahrung, dass Auto fahren lernen etwas anderes ist, als sich an den letzten eigenen Geburtstag zu erinnern. Die folgende Unterteilung des LZG geht auf Tulving (1985) und Squire (1987) zurück.

Verbalisierbares, bewusst abrufbares Wissen stellt das deklarative Gedächtnis dar, hierfür wird häufig das explizite Gedächtnis als Synonym verwendet. Dieses unterteilt sich in das episodische Gedächtnis (für autobiografische Ereignisse, wenn wir uns an die Abschlussfeier oder das letzte Abendessen erinnern) und das semantische Gedächtnis (Faktenwissen, wie den Namen des aktuellen Umweltministers oder die Zugehörigkeit eines Hasen zu den Säugetieren).

Das nicht-deklarative Gedächtnis ist unbewusst verfügbar und nicht verbalisierbar. Häufig wird dies mit dem implizitem Gedächtnis gleichgesetzt, was aber schärfer formuliert, die Verfügbarkeit der Informationen ohne Nachzudenken bezeichnet (Gruber 2011). Ein wichtiger Teil des nicht-deklarativen Gedächtnis ist das prozedurale Gedächtnis, für automatisierte Fähigkeiten und Handlungsabläufe, wie Fahrrad fahren oder das Erlernen der Muttersprache.

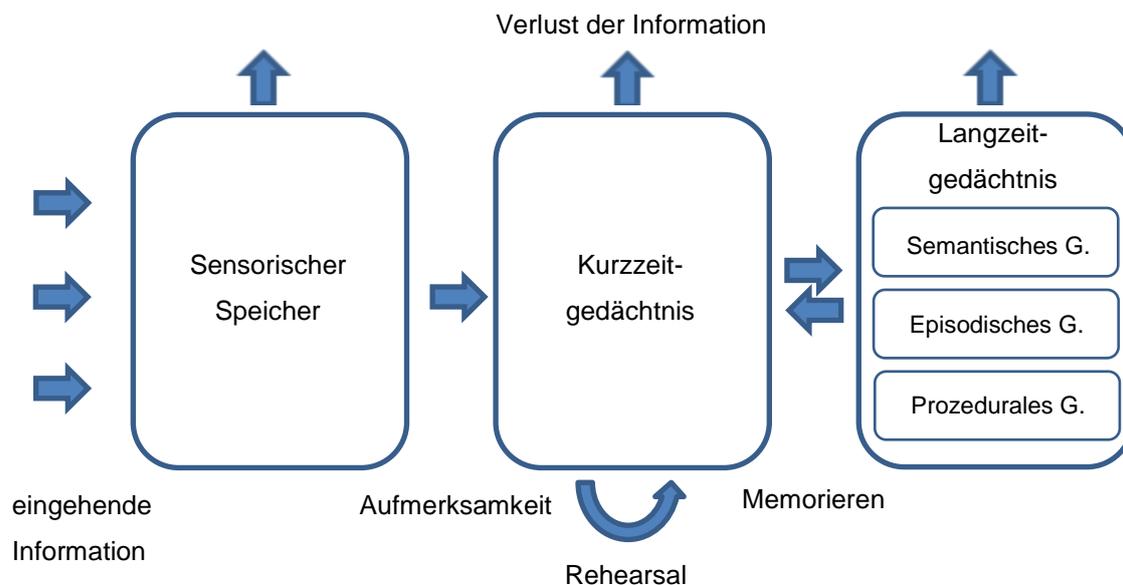


Abbildung 3: Mehrspeichermodell modifiziert nach Atkinson und Shiffrin (1968)

## 1.2 Modelle des Arbeitsgedächtnisses

Das Arbeitsgedächtnis (AG) ist beteiligt bei der Lösung von Problemen, der Wahrnehmung unserer Umwelt und der Kontrolle unseres Handelns. Hirnleistungsstörungen und der Alterungsprozess führen zu einer Abnahme des AG-Leistung (Ma et al. 2014). Ebenso zeigen sich bei der Alzheimer-Krankheit, Amyotropher-Lateralsklerose und bei Schizophrenieerkrankten Einschränkungen des AG. Ein besseres Verständnis dieses zentralen kognitiven Prozesses könnte es uns in Zukunft ermöglichen, die an der Entstehung beteiligten Faktoren genauer zu beschreiben und mögliche Therapien abzuleiten (Rosen 2002; Goldman-Rakic 1999; Vellage et al. 2016b).

Im Folgenden sollen zwei einflussreiche Theorien des AG vorgestellt werden. Zunehmende Widersprüche in den klassischen Mehrspeichermodellen veranlassten Baddeley und Hitch, sich im Jahre 1974 kritisch mit der Idee eines einheitlichen KZG auseinanderzusetzen. Sie präzisierten den Begriff des KZG durch AG (*working memory*) und stellten ein Mehrkomponentenmodell vor. Das AG wird meist als Synonym für das KZG verwendet, sollte jedoch getrennt verwendet werden. Das KZG wird in den meisten Modellen als temporärer Speicher betrachtet, wohingegen das AG auch Informationen verarbeitet, bearbeitet und neu bewertet (Cowan 2008).

Baddeley & Hitch (1974; 2010) gehen davon aus, dass die einzelnen Komponenten des AG modular aufgebaut sind und von der übergeordneten

zentralen Exekutive (*central executive*) verwaltet und koordiniert werden, welche über eine begrenzte Aufmerksamkeit verfügt (siehe Abbildung 4).

Nach Modalität werden zwei Subsysteme unterschieden: eine phonologisch-artikulatorische Schleife (*phonological loop*) verarbeitet sprachbezogene verbale und auditive Informationen, durch inneres Wiederholen (*Rehearsal*) bleiben diese aktiv. Der visuell-räumliche Notizblock (*visuo-spatial-sketchpad*) verarbeitet optische räumliche Informationen. Diese Aufteilung erscheint plausibel; so zeigt sich im Alltag, dass die Verarbeitung von Informationen einer Modalität schwerfällt, wohingegen zum Beispiel verbale und visuelle Inhalte nicht miteinander interferieren und leichter gespeichert werden können.

Um dem AG Zugriff auf das LZG und die Interaktion der Subsysteme zu gewährleisten, erweiterte Baddeley (2000) sein Modell durch den Episodischen Puffer (*episodic buffer*), welchen man sich als modalitätsunspezifischen Zwischenspeicher mit begrenzter Kapazität vorstellen kann.

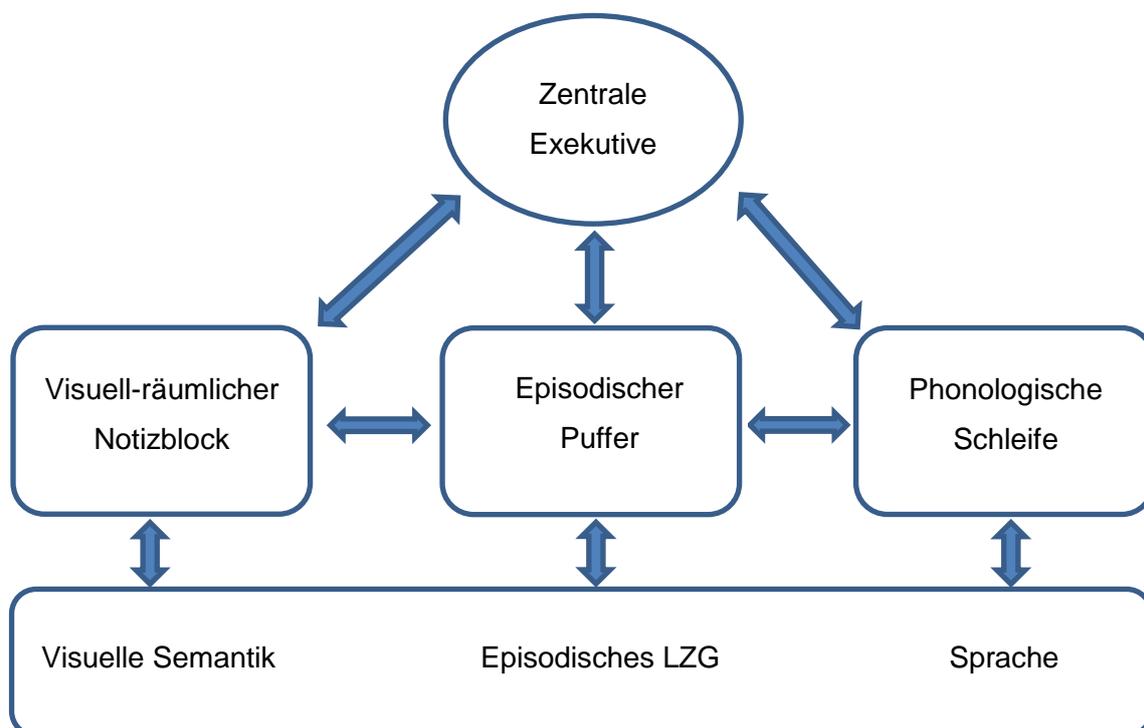


Abbildung 4: Mehrkomponentenmodell des AG nach Baddeley und Hitch (Übersetzung ins Deutsche in Anlehnung an Baddeley 2010)

Einen anderen Ansatz verfolgte Cowan (1999) mit seinem „*embedded-processes*“-Modell, wobei er das AG als kognitiven Prozesse definierte, welcher

Inhalte in einem für die weitere Verarbeitung leicht zugänglichen Zustand hält. In diesem Modell erfolgt eine hierarchische Einbettung der zwei Komponenten des AG in das LZG. Das erste bildet die vorübergehend aktivierten LZG-Repräsentationen, wobei die Kapazität als unbegrenzt angenommen wird. Diesem untergeordnet finden sich die aktivierten Repräsentationen des LZG, welche im Fokus der Aufmerksamkeit liegen und dadurch dem Bewusstsein zugänglich sind. Sollen Inhalte des LZG verarbeitet werden, ist eine vorherige Aktivierung notwendig, wodurch sie unter Aufmerksamkeitszuwendung automatisch oder bewusst in den privilegierten Zustand des Fokus der Aufmerksamkeit gelangen können. In diesem sind sie zugänglicher und schneller abrufbar. Die Kapazitätsgrenze wird hierbei mit vier Elementen angegeben (Cowan 1995, 2001). Aktivierte Inhalte innerhalb und außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus des LZG repräsentieren somit das AG. Auch in diesem Modell sind ein sensorischer Speicher, für eingehende Informationen, und eine zentrale Exekutive, zur bewussten Verschiebung der Aufmerksamkeit, zu finden (Roth 1996).

Konträr zu Limitierung des Aufmerksamkeitsfokus auf vier Einheiten im Modell nach Cowan, gehen manche Autoren von einem auf ein Element beschränkten Aufmerksamkeitsfokus aus (Garavan 1998; McElree 1998). Für eine ausführliche Diskussion der aktuellen Forschungsergebnisse siehe Oberauer (2002; 2009; 2013), welcher ein angepasstes Modell des AG vorschlägt.

Im Gegensatz zur Trennung in ein eigenständiges AG und LZG nach Baddeley, mit verschiedenen modalitätsspezifischen Komponenten, beleuchtet Cowan die Funktion des AG näher und beschreibt es als kognitiven Prozess, wobei die Verarbeitung im aktivierten LZG modalitätsunspezifisch erfolgt. Baddeleys Modell ist das aktuell populärere Modell, jedoch wird Cowan's Theorie als die wahrscheinlichere dargestellt (Müsseler 2008).

### 1.3 Selektive Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis

*„Everyone knows what attention is. It is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seem several simultaneously possible objects or trains of thought. Focalization, concentration, of consciousness are of its essence. It implies withdrawal from some things in order to deal effectively with others, and is a condition which has a real opposite in the confused, dazed, scatterbrained state which in French is called distraction, and Zerstretheit in German.“*

*William James, Principles of Psychology (1890)*

Die selektive Aufmerksamkeit ist von großer Bedeutung für all unser Handeln und Denken und wird in der Literatur (Müsseler 2008) mit dem “Cocktailparty-Phänomen” erklärt. So ist es uns möglich aus einer undifferenzierten Geräuschkulisse von Hintergrundmusik und vielen einzelnen Gesprächen eine Unterhaltung zu fokussieren und dieser ohne Probleme zu folgen. Die restlichen akustischen Signale werden dabei ausgeblendet.

Mittels dieses Beispiels und wie schon im Kapitel 1.2 angedeutet, lässt sich Aufmerksamkeit wie folgend beschreiben: von einer Vielzahl an Information werden nur diejenigen enkodiert, auf die unsere Aufmerksamkeit aktiv (willkürliche oder auch „top-down“ Aufmerksamkeit) oder passiv, etwa durch externe Stimuli gelenkt wird (unwillkürliche oder auch „bottom-up“ Aufmerksamkeit) (Noudoost et al. 2010). Erst dadurch können Informationen ins Bewusstsein gelangen und wenn nötig nachfolgend gespeichert werden. Weiterhin wird die Reizauswahl durch ihre physikalischen Charakteristika und unsere Erfahrungen, Erwartungen oder Motive beeinflusst. Die verhaltensirrelevanten Reize werden ausgeblendet und stehen der weiteren Verarbeitung nicht zur Verfügung (Becker-Carus 2011).

Eine enge Beziehung zwischen Aufmerksamkeit und dem visuellen Arbeitsgedächtnis (vAG) wurde schon früh beschrieben. So gehen Smyth und Scholey (1994) davon aus, dass ein aktiver Prozess in Form einer Verlagerung von Aufmerksamkeit für die Aufrechterhaltung von visuell-räumlichen Informationen notwendig ist.

Um dem vAG ein neuronales Korrelat zuzuordnen, nutzten Todd und Marois (2004, 2005) die fMRT. Die Probanden bearbeiteten eine vAG-Aufgabe mit einer ansteigenden Merklast, wobei ein enger Zusammenhang der Anzahl an Repräsentationen im vAG und der Aktivität des PPC dargestellt werden konnte.

Ein Jahr später gelang es den Autoren, eine enge Korrelation der PPC-Aktivität mit der individuellen visuellen Arbeitsgedächtniskapazität (vAGK) nachzuweisen. Dies lässt somit vermuten, dass dessen Aktivität Vorhersagen über das individuelle Kapazitätslimit des vAG ermöglicht.

Der präfrontale Kortex scheint speziell an der Ausführung von exekutiven Funktionen beteiligt zu sein, wozu u.a. die selektive Verlagerung von Aufmerksamkeit und Manipulation von Informationen gezählt werden (Bor et al. 2003). In einer fMRT-Studie von McNab und Klingberg (2008) konnten Teile des präfrontalen Kortex, der Globus pallidus und die Basalganglien mit dem Filterprozess durch eine Störreiz- und Zielreizbedingung in Verbindung gebracht werden. Die folgenden Ergebnisse zeigen, dass diese Regionen über den Eingang von Informationen in das vAG wachen und durch diesen Mechanismus eine möglichst effektive und ressourcenschonende Speicherung von Informationen im parietalen Kortex ermöglichen.

Neueste Erkenntnisse lassen vermuten, dass das neuronale Korrelat der visuellen Aufmerksamkeit im frontoparietalen Netzwerk, einen über den frontalen und parietalen Kortex verteilten Geflecht zur willentlichen Loslösung und Verschiebung der Aufmerksamkeit, organisiert sei (Corbetta und Shulman 2002; Müller et al. 2015). Ein dorsaler bilateral organisierter Anteil des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes, zu dem die frontalen Augfelder (*frontal eye fields*, FEF) und der intraparietale Sulcus (IPS) gezählt werden, wird der bewussten Kontrolle der Aufmerksamkeit zugeschrieben. Das ventrale Netzwerk mit dem ventralen frontalen Kortex (*ventral frontal cortex*, VFC) und der temporoparietalen Übergangsregion (*temporo-parietal junction*, TPJ) sei vornehmlich in der rechten Großhirnrinde angesiedelt und übernehme die Filterung von verhaltensrelevanten Informationen (Corbetta und Shulman 2011, 2002; Corbetta et al. 2008). Für weitere Ausführungen siehe: Müller et al. 2015; Vossel et al. 2014.

#### **1.4 Visuelle Arbeitsgedächtniskapazität**

Eine weit verbreitete Vorstellung ist die Limitierung des AG auf eine fixe Anzahl von Objekten, wie sie schon früh von Miller (1956) beschrieben wurde. Cowan verfasste 2001 hierzu seine populäre Arbeit „*The magical number 4 in short-*

*term memory*“. Um jene Hypothese zu stützen wurden zu Beginn der Forschung verbale und später vAG-Aufgaben durchgeführt.

Ein klassischer Test zur Untersuchung des vAG stellt das Sternberg Paradigma dar. Dieses Wiedererkennungsparadigma (auch *delayed matching-to-sample*;-DMTS-Paradigma) lässt sich in drei Abschnitte einteilen. Sternberg präsentierte 1966 Probanden sequentiell Listen mit höchstens sechs Zahlen (Enkodierungsphase), nach zwei Sekunden Verzögerung (Halte- bzw. Retentionsphase) erschien ein Teststimulus. Die Versuchspersonen (VPn) mussten entscheiden, ob die Ziffer präsentiert wurde oder nicht (Abrufphase). Somit ergaben sich Reaktionszeiten (RZ) vom Zeitpunkt der Präsentation des Testreizes bis zur Antwort und die Korrektheit (KH) der Antworten in Prozent. Sternberg stellte hierbei einen linearen Anstieg der RZ fest, je länger die Liste der Ziffern und somit die Gedächtnisbelastung war.

Um die Kapazität des vAG genau zu bestimmen, wurde eine von Phillips (1974) entwickelte „*delayed change-detection*“-Aufgabe genutzt. Luck und Vogel (1997) präsentierten ein bis zwölf Vierecke, die sich in einem Merkmal (Farbe oder in einer anderen Aufgabe Ausrichtung) unterschieden. Die VPn mussten nach einer Haltephase entscheiden, ob ein präsentiertes Testfeld identisch war. Hierbei konnten drei Objekte fast immer gleichzeitig korrekt gespeichert werden. Ab einer Testgröße von vier Objekten sank die Behaltensleistung rapide ab. Dies lässt eine Kapazitätsobergrenze von vier Elementen vermuten und stellt eine populäre Theorie dar (siehe auch Todd und Marois 2004; Sperling 1960; Pashler 1988; Miller 1956; Cowan 2001) und kann mittels des *slot*-Modells (auch *Item-limit*-Modell) beschrieben werden. Nach diesem Modell nimmt jede visuelle Einheit einen Platz mit einer hohen Abrufgenauigkeit ein, wobei ihre Anzahl auf drei oder vier begrenzt ist (Ma et al. 2014).

Wenn die Probanden der soeben dargestellten Studie instruiert wurden zwei Merkmale (Ausrichtung und Farbe) der Vierecke zu behalten, kam es nicht zu dem erwarteten Leistungsabfall, obwohl jetzt mehr Informationen berücksichtigt werden mussten. Daraus leiteten Luck und Vogel ab, dass nicht die Anzahl der Merkmale eines Objektes limitierend wirkt, sondern die Anzahl der integrierten Objekte bei der Limitierung des vAG von Bedeutung sei. Ein integriertes Objekt fasst alle Merkmale einer Einheit zusammen. Zum Beispiel stellt eine schwarze

Katze ein integriertes Objekt dar, wobei zwei Merkmale, Farbe (schwarz) und Tierart (Katze) zu diesem enkodiert werden.

Die Bedeutung der Komplexität bzw. Informationslast (*Information load*) von Objekten auf die Wiedergabeleistung wurde von Alvarez und Cavanagh (2004) mit einem DMTS-Paradigma untersucht. Die gesamte Informationslast ist dabei die Summe aller Details der gespeicherten Objekte. Einfache Einheiten mit einer geringen Informationslast, wie Buchstaben oder farbige Quadrate wiesen eine höhere Reproduktionsleistung auf als komplexe Strukturen mit vielen Informationen (schraffierte Würfel oder Polygone). Die vAGK für farbige Quadrate war mit 4,4 am höchsten und für schraffierte Würfel mit 1,6 am niedrigsten. Dies legt nahe, dass die vAGK durch ein Informationslimit und eine maximale Objektanzahl begrenzt wird.

Awh et al. (2007) führten eine ähnliche Studie durch und konnten Hinweise für eine feste Limitierung von Objekten im vAG, unabhängig von deren Komplexität liefern. Die Autoren sehen die Gründe hierfür in einer starren Anzahl von *slots* mit einem limitierten Auflösungsvermögen. Bestätigt wird dies in einem Review von Fallon et al. (2016), welche einen Abfall der Wiedergabeleistung mit zunehmender Gedächtnislast darstellen konnten, widersprechen jedoch einer spezifischen Objektgrenze. Vielmehr gehen sie in einem Ressourcen-Modell von einem limitierten Vorrat an flexiblen Ressourcen des vAG aus, wobei die Abrufgenauigkeit mit jedem zusätzlichen Item abnehme. Soll ein bestimmtes Objekt vorrangig bearbeitet werden, könnten diesem mehr Ressourcen zugeordnet werden, was jedoch die Abrufgenauigkeit anderer gespeicherter Objekte einschränken würde.

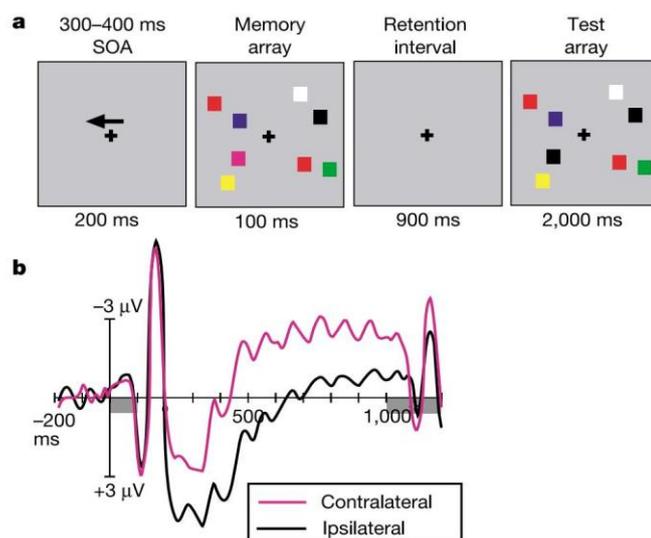
Aktuell scheint eine spezifische Objektgrenze des vAG in den Hintergrund zu rücken. Ein Ressourcen-Modell und ein verbessertes *slot*-Modell stehen derzeit im Zentrum der Forschung (Ma et al. 2014). Dass selbst so fundamentale Arbeiten von Cowan und Miller neu diskutiert werden, zeigt wie hoch der Forschungsbedarf auf diesem Gebiet noch ist (siehe auch: Zhang und Luck 2008; Brady und Alvarez 2015). In der Zukunft bedarf es neuer Methoden und Modelle um die ausstehenden Fragen zu beantworten und somit Lernen und Vergessen besser zu verstehen.

### 1.4.1 CDA als neuronales Korrelat der visuellen AG-Last

Einigen Studien war es bereits gelungen, ein elektrophysiologisches Korrelat für den Speichervorgang von visuellen Informationen vorzustellen, jedoch schafften es erst Vogel und Machizawa (2004) in einer DMTS-Aufgabe (siehe Abbildung 5a) unter Elektroenzephalografiemessung mit posterior-parietalen, posterior-temporalen und lateral-okzipitalen Elektroden ein neuronales Äquivalent für die Limitierung des vAG nachzuweisen. Stimuli präsentierte man beidseitig (bilateral) auf dem Bildschirm, wobei nur diejenigen verschiedenfarbigen Vierecke in einem visuellen Feld (Hemifeld), auf welches zuvor mit einem Pfeil hingewiesen wurde,

gespeichert und mit dem Kontroll-Feld verglichen werden sollten. Somit wurde gemessen, ob Aktivitäten auf derselben Hemisphärenseite (ipsilateral) oder auf der gegenüber liegenden Seite (kontralateral) zu den gezeigten Stimuli auftraten.

Im ersten Experiment wurden den VPn kontinuierlich bilateral vier



**Abbildung 5: Experiment 1. a, Schematische Darstellung des Versuchsablaufes. b, Aktivitäten über der posterior-parietalen und lateral-okzipitalen Elektrode (Vogel und Machizawa 2004)**

Vierecke gezeigt und eine Aktivität über der posterior-parietalen und lateral-okzipitalen Elektrode während des Halteintervalls gemessen. Auf Grund der kontralateralen Organisation des visuellen Systems wurde diese über der gegenüber den präsentierten Stimuli liegenden Hemisphärenseite nachgewiesen und deshalb als *contralateral delay activity (CDA)* bezeichnet (siehe Abbildung 5b). Um auszuschließen, dass die CDA nur die mit zunehmender Anzahl von Stimuli vermehrten Anstrengungen oder Erregungen widerspiegelt, variierte man die Zahl der Stimuli von eins bis vier im zweiten Experiment. Dabei konnte ein Amplitudenanstieg der CDA bei einer erhöhten Gedächtnislast verzeichnet werden. In den folgenden Experimenten erhöhte

man die Zahl der präsentierten Objekte auf bis zu zehn, was deutlich über der proklamierten maximalen vAGK von vier Chunks nach Cowan (2001) liegt. Die CDA stieg wie in den vorangegangenen Experimenten signifikant an, bis ein individuelles Kapazitätslimit erreicht wurde und sistierte dann auf einem Plateau. Weiterhin fiel auf, dass Probanden mit einer geringen vAGK (*low working-memory capacity*, LWC) das Plateau früher erreichten als VPn mit einer hohen vAGK (*high working-memory capacity*, HWC).

Würde der Marker eher exekutive Prozesse darstellen, hätte man einen weiteren Anstieg, auch über das individuelle Kapazitätslimit hinaus, erwartet. Auf Grund des Zusammenhanges zwischen CDA-Aktivität und vAGK erscheinen hierdurch Vorhersagen über das individuelle Kapazitätslimit möglich.

Wie bereits erwähnt stellt das AG eine begrenzte Ressource dar. Dies erfordert leistungsfähige Filtermechanismen um relevante von irrelevanten Informationen zu trennen und das AG so effektiv wie nur möglich zu nutzen. Vogel et al. (2005) untersuchten dies mit einer vAG-Aufgabe, wobei sie relevante Zielreize (*targets*) und irrelevante Störreize (Distraktoren/*distractors*) einsetzten. In diesem Experiment wurden bilateral entweder zwei rote, vier rote oder zwei blaue und zwei rote Rechtecke unterschiedlicher Ausrichtung präsentiert, wobei nur die Orientierung der roten Rechtecke im Gedächtnis behalten werden sollte. Die blauen Rechtecke fungierten hierbei als Distraktoren zur Modulation der Aufmerksamkeitslast und sollten ignoriert werden. Da die vAGK starken individuellen Schwankungen unterliegt (Vogel und Machizawa 2004), wurden die Probanden nach Ihrer vAGK in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei konnte bei Probanden mit einer hohen vAGK ein Anstieg der CDA-Amplitude durch das Hinzufügen von relevanten Stimuli nachgewiesen werden, Distraktoren konnten diese jedoch nicht signifikant beeinflussen. Die Präsentation von relevanten Reizen führte bei Probanden mit einer niedrigen vAGK ebenso wie die Präsentation von irrelevanten Stimuli zu einem CDA-Anstieg. Da die CDA einen Marker für die aktiven Repräsentationen des vAG darstellt, ermöglichte dies den Nachweis, dass Individuen mit einer geringen Kapazität ineffizienter im Ausblenden von irrelevanten Informationen waren und somit auch Distraktoren enkodiert und gespeichert wurden, was deren geringere vAGK bedingte. Die

individuelle vAGK kann somit als die Fähigkeit beschrieben werden, relevante von irrelevanten Information zu trennen, da durch das Speichern von irrelevanten Information unnötig Ressourcen verbraucht werden.

## 1.5 Transkranielle Magnetstimulation

Die Verfahren des Neuroimaging bieten ein weitreichendes Angebot an bildgebenden Verfahren mit unterschiedlichsten zeitlichen- und räumlichen Auflösungsvermögen (für eine Übersicht siehe Siebner und Ziemann 2007). In der kognitiven Neurowissenschaft hat sich neben der Magnetenzephalografie (MEG) und Elektroenzephalografie (EEG) zur Ableitung der Hirnaktivität mit einer hohen zeitlichen Auflösung besonders die fMRT etabliert. Mit dieser nicht-invasiven Technik ist es möglich, Aussagen über die Oxygenierung des Blutes zu treffen und somit indirekt Rückschlüsse auf aktivierte Gehirnregionen zu ziehen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei erhöhter neuronaler Aktivität eine lokale Steigerung des Stoffwechsels erfolgt und daraufhin eine vermehrte Durchblutung verbunden mit einer Erhöhung des Sauerstoffgehaltes zu verzeichnen ist. Dieses Verfahren bietet eine sehr gute räumliche Auflösung, zeigt sich jedoch in der Darstellung von schnell ablaufenden Prozessen limitiert (Gruber 2011). Die Messung der Aktivität von Hirnregionen während der Bearbeitung von Experimenten erlaubte es im Rahmen von Aktivierungsstudien konkreten Hirnregionen kognitive Funktionen zuzuordnen. Jedoch lassen sich mittels der alleinigen Verwendung dieser Verfahren nur Vermutungen über die Beteiligung und Verknüpfung aktivierter Gehirnareale aufstellen. Dies ist auf der rein korrelativen Natur der genutzten bildgebenden Diagnostik begründet, welche keine beweisenden Rückschlüsse über die kausalen Zusammenhänge der neuronalen Aktivierung erlaubt (Siebner und Ziemann 2007; Schneider 2013).

Die TMS, eine ebenso nicht-invasive Technik, besitzt einen je nach Stimulationsprotokoll unterschiedlichen neuromodulatorischen Effekt. Durch die Beeinträchtigung oder Verbesserung in der Bearbeitung einer Aufgabe nach TMS lassen sich somit Rückschlüsse über die kausale Rolle stimulierter oder funktionell verbundener Gehirnareale ziehen (Pascual-Leone et al. 2000). Eine vorübergehende Funktionshemmung eines kortikalen Areals wird in der Literatur auch als „virtuelle Läsion“ bezeichnet und lässt sich anhand der erhobenen Verhaltensdaten (Änderung der erhobenen RZ und/oder KH der Antworten) quantifizieren (Ziemann 2010). Die TMS wird daher auch als Schlüsseltechnologie der kognitiven Neurowissenschaften bezeichnet, da uns

hiermit ein kausales Prüfinstrument zur Erforschung des Gehirns zur Verfügung steht (Sandrini et al. 2011). Ursprünglich vor mehr als drei Jahrzehnten als diagnostisches Mittel entwickelt, zeigen sich somit durch stetigen technischen und wissenschaftlichen Fortschritt neue therapeutische und diagnostische Interventionsmöglichkeiten der TMS auf.

### **1.5.1 Geschichtlicher Hintergrund**

Der Anatom und Biophysiker Luigi Galvano gilt als Wegbereiter der Elektrophysiologie und entdeckte 1780 zufällig den nach ihm benannten Galvanismus. In Experimenten fielen ihm Muskelzuckungen unter elektrischen Strom auf, jedoch blieben die genauen Hintergründe unklar. 1870 konnte die kortikale Erregung durch elektrischen Strom durch Gustav Fritsch und Eduard Hitzig an präparierten Großhirnrinden von Hunden nachgewiesen werden (Fritsch und Hitzig 1870). Einige Jahre später gelang es dem amerikanischen Neurochirurg Bartholow 1874 das erste Mal, einen traumatisch bedingt freigelegten menschlichen Kortex mittels Nadelelektroden zu stimulieren und bestätigte hierdurch die gekreuzte kortikale Repräsentation (Bartholow nach Hess in Siebner und Ziemann 2007). Dem kanadischen Neurochirurgen Penfield haben wir den heute noch gebräuchlichen sensiblen und motorischen „Homunculus“ zu verdanken. Diese Hilfskonstruktion veranschaulicht die kortikalen Repräsentationen der Körperregionen, welche dank experimenteller Reizuntersuchungen an wachen Patienten präzise dokumentiert werden konnten (Penfield und Boldrey 1937).

Die erste nichtinvasive Kortexstimulation gelang jedoch erst Patrick A. Merton und seinem Techniker Morton, war jedoch für eine weite Verbreitung und Anwendung zu schmerzhaft (Merton und Morton 1980). Bei der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) werden über Elektroden am Kopf Ströme appliziert, welche zur Überwindung des hohen Widerstandes des Schädelknochens und der Kopfhaut relativ hoch sein müssen. Die Stimulation kann somit zu einer unerwünschten Reizung der Nozizeptoren und zu Temporalmuskelkontraktionen führen (Meyer in Magnetstimulation des Nervensystems 1992). Erst Anthony Barker gelang 1985 die schmerzarme

transkranielle Stimulation mittels eines veränderlichen Magnetfeldes (Richter 2013).

### 1.5.2 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen

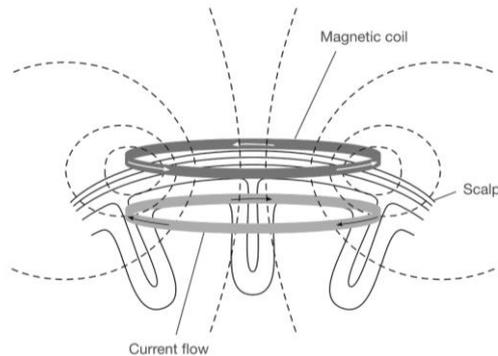


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Wirkungsweise einer TMS-Spule (Hallett 2000)

Michael Faraday beschrieb im Jahre 1831 als Erster die physikalischen Prinzipien des Elektromagnetismus. Eine stromdurchflossene Spule erzeugt ein Magnetfeld, diese Veränderung der magnetischen Flussdichte dieses Magnetfeldes wiederum induziert in einem Leiter ein elektrisches Feld, direkt messbar durch die generierte Induktionsspannung (Faraday 1839).

Über ein Entladungssystem, welches hohe Stromstärken (4 - 20 Kiloampere) und Spannungen (0,4 - 3 Kilovolt) appliziert, wird ein zeitlich veränderliches Magnetfeld für den Bruchteil einer Sekunde ( $\leq 1$  ms) mit magnetischen

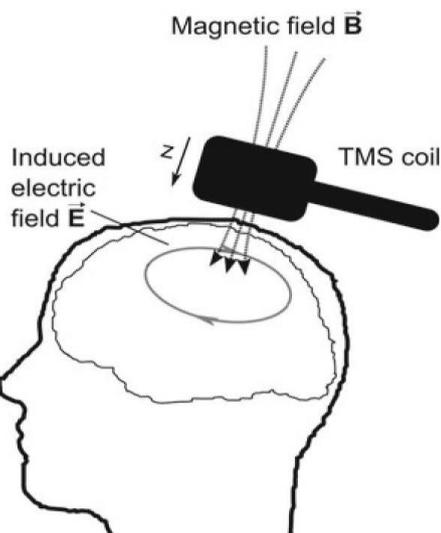


Abbildung 7: Applikation des magnetischen Feldes (Richter 2013)

Flussdichten von 1 - 2,5 Tesla ausgelöst (Groppa et al. 2012). Eine Stimulationsspule tangential über dem Kortex eines Probanden oder Patienten kann in dessen leitfähigem Hirngewebe ein elektrisches Feld, welches senkrecht zu dem magnetischen Feld ausgerichtet ist, durch elektromagnetische Induktion erzeugen (siehe Abbildung 6 und 7).

Die induzierte Spannung fließt in einem gleichmäßigen Leiter nach theoretischen Überlegungen parallel zur Stimulationsspule und führt zu einer Abweichung des Ruhemembranpotentials der Axonmembran der Nervenzelle. Überschreitet die

Depolarisation einen Schwellenwert wird ein Aktionspotential ausgelöst und entlang der Membran verlustfrei weitergeleitet. Über synaptische Verbindungen verschiedenster Neurone wird hierdurch eine vielfältige Erregungsfortleitung ermöglicht. Der Begriff „Magnetische Stimulation“ ist irreführend, da das Magnetfeld nur als Hilfsmittel zur Induktion einer Spannung im intrakraniellen Gewebe genutzt wird. Durch die inhomogene Struktur und Leitfähigkeit, aber auch bedingt durch Wirbelströme und die kortikale Mikro- und Makroarchitektur mit ihren mannigfaltigen Verknüpfungen, ist jedoch eine präzise Stimulation von Neuronen nicht möglich (Siebner und Ziemann 2007; Groppa et al. 2012).

Zum Verständnis der Wirkungsweise des von uns verwendeten TMS-Protokolls der Theta-Burst-Stimulation (*theta burst stimulation*, TBS) möchten wir zu allererst den Begriff der neuronalen Plastizität erläutern. Dieser wird je nach betrachtetem System auch als kortikale oder synaptische Plastizität bezeichnet und beschreibt den Prozess der aktivitätsabhängigen Anpassung an die jeweiligen geforderten Systemanforderung (Jäncke 2013). Die Modulation der kortikalen Aktivität durch die Magnetfeldstimulation wird auf eine NMDA- und AMPA-Rezeptor vermittelte Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation*; LTP) bzw. Langzeitdepression (*long-term depression*; LTD) zurückgeführt, hierbei handelt es sich um einen Mechanismus im Rahmen der zellulären Plastizität zur langanhaltenden Erhöhung oder Verminderung der Effektivität der synaptischen Signalübertragung. Diese aus Tierversuchen gewonnen Erkenntnisse seien laut Wischnewski und Schutter (2015) jedoch nur bedingt auf den Menschen übertragbar, auch wird in der Literatur über deutliche intra- und interindividuelle Unterschiede bei gesunden Probanden sowie Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Störungen im Ansprechen auf die TMS berichtet (Siebner und Ziemann 2007; Chung et al. 2016). Weitere Forschung auf diesem Gebiet zum Verständnis der Wirkungsweise der TBS sind für eine weitere effektive Nutzung in der Diagnostik und Therapie daher unerlässlich.

### **1.5.3 Technische Grundlagen**

Bei der Nutzung der TMS sind zwei Spulentypen gebräuchlich, welche sich in ihren Magnetfeldeigenschaften unterscheiden. So ist das durch Rundspulen induzierte elektrische Feld ringförmig und bei Achterspulen fokaler ausgerichtet

und ermöglicht daher eine präzisere Stimulation. In Abbildung 8 sind die beiden Spulentypen mit ihrem elektrischen Feld vergleichend dargestellt. Der Schädelknochen wird dabei dank der schlechten Leitfähigkeit ohne große Abschwächungen passiert, jedoch nimmt die Stärke des elektrischen Feldes (Elektrische Feldstärke  $\vec{E}$ ) mit zunehmender Entfernung der Spule exponentiell ab. Daher ist die Stimulationstiefe nach Siebner und Ziemann (2007) auf 10 bis 60 mm und somit oberflächliche kortikale Areale beschränkt. Auf Grund der

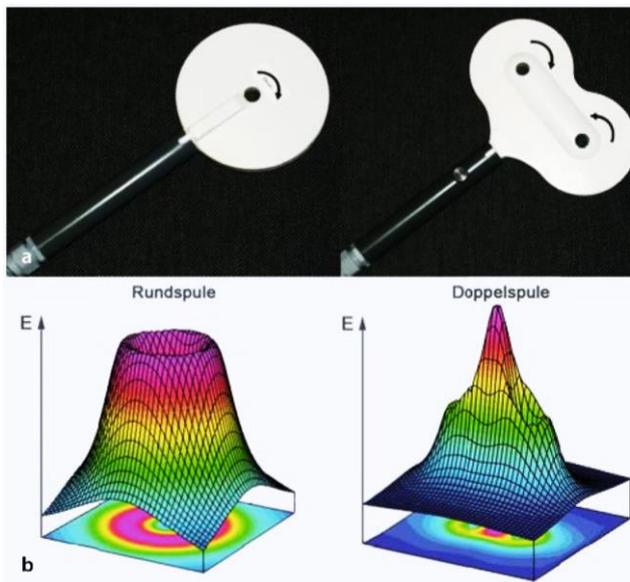


Abbildung 8: Verteilung des elektrischen Feldes nach Spulenart (Siebner und Ziemann 2007)

geringen induzierten Spannungen in der Haut und die somit ausbleibende Reizung von Nozizeptoren ist dieses Verfahren relativ schmerzarm (Richter 2013).

Um die TMS valide einzusetzen, ist es essenziell, eine objektive Stimulationsgröße zu finden um die Leistung des Stimulationsgerätes der natürlichen Variabilität der

Erregbarkeit anzupassen und eine individuelle Stimulation zu ermöglichen.

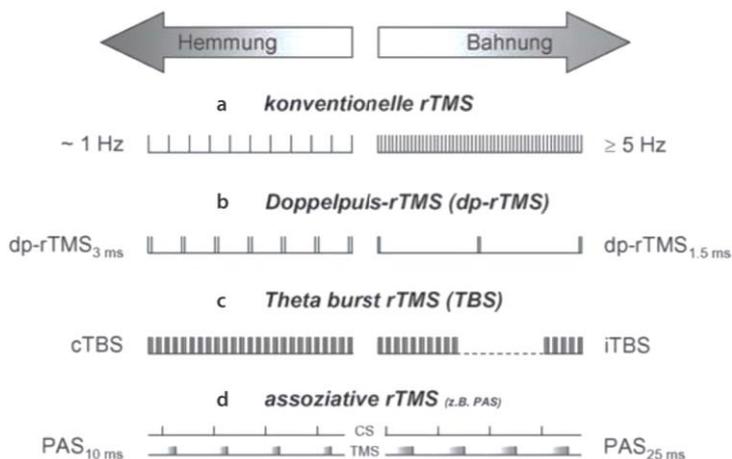
Bei Stimulation des Motorkortexes wird die Erregung kortikospinal zu den Motoneuronen des Vorderhornes im Rückenmark weitergeleitet. Von hier aus regen efferente Nerven den kontralateral zum erregten Hirnrindenareal befindlichen Zielmuskel zur Kontraktion an und können mittels des Elektromyogramms als motorisch evoziertes Potential (*motor evoked potentials*, MEP) sichtbar gemacht werden. Das MEP spiegelt also die Summe aller Aktionspotentiale der durch den transkraniellen Einzelpuls stimulierten motorischen Einheiten wider (Rothwell et al. 1999). Unter der Annahme, dass die Erregbarkeit des Motorkortexes mit der von anderen Hirnarealen korreliert, kann die MEP zur Bestimmung der TMS-Dosis dienen. Unter Stimulation der motorischen Großhirnrinde wird nun der Anteil der maximalen Stimulatorleistung (*maximal stimulator output*, MSO) bestimmt, der in mehr als

50% von 10 - 20 Durchläufen eine definierte Amplitudenantwort im MEP liefert. Dieser Prozentwert stellt die motorische Reizschwelle (*Motor Threshold*, MT) dar (Rossini et al. 1994; Rothwell et al. 1999). Wird diese am ruhenden Zielmuskel bestimmt (*resting motorthreshold*, rMT) soll die Amplitude des MEP in mehr als der Hälfte aller Fälle  $> 50 \mu\text{V}$  und bei einem willkürlich submaximal vorinnervierten Muskel (*active motor threshold*, aMT) größer  $200 \mu\text{V}$  sein (Siebner und Ziemann 2007). Die MT ist abhängig von den verwendeten Geräten, Stimulationsprotokollen, Muskelvorspannung und auch Vigilanz des Probanden (Richter 2013), weshalb für jeden Probanden und vor jeder weiteren Stimulation eine erneute Bestimmung der Stimulationsintensität notwendig ist.

#### **1.5.4 Stimulationsprotokolle**

Die einfachste Möglichkeit, die Auswirkungen der TMS zu untersuchen, stellt die Erregung des Motorkortexes dar. Pascual-Leone und Kollegen (1992) waren eine der ersten Autoren welche einen Zusammenhang zwischen der Stimulationsfrequenz und der abgeleiteten MEP-Amplitude darstellten. Auf der Basis dieser MEP-Ableitung werden Stimulationsprotokolle in hemmend/inhibitorisch und stimulierend/bahnend unterschieden. Ob diese Einteilung auf andere kortikale Areale und unter pathologischen Vorbedingungen übertragbar ist, werden wir später erörtern (Lefaucheur et al. 2014).

Das konventionelle Stimulationsprotokoll besteht aus einer Reizserie mit einer konstanten Wiederholungsrate. Niederfrequente Reize ( $\leq 1 \text{ Hz}$ ) werden als hemmend und hochfrequente ( $\geq 5 \text{ Hz}$ ) als bahnend bezeichnet. Eine Weiterentwicklung stellt die TBS mit Dreiersalven alle 200 ms und einem Interstimulusintervall von 20 ms dar. Bei einer kontinuierlichen Applikation (kontinuierliche TBS, cTBS) wird diesem Stimulationsprotokoll ein inhibitorischer und mit wiederholt einigen Sekunden Unterbrechung (intermittierende Theta Burst Stimulation, iTBS) ein bahnender Charakter zugesagt (Siebner und Ziemann 2007).



**Abbildung 9: Veränderung der kortikalen Erregbarkeit durch Applikation unterschiedlicher rTMS-Protokolle (Siebner und Ziemann 2007)**

Durch transkranielle Stimulation des Motorkortexes ist das abgeleitete MEP von diagnostischem Nutzen, da insbesondere Veränderungen von motorischen Großhirnrindenarealen (z.B. Atrophien), Motoneuronen (z.B. bei amyotropher Lateralsklerose), demyelinisierenden Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose) oder axonale Schädigungen nachgewiesen werden können (Siebner und Ziemann 2007).

Nach einem Review von Hallett (2007), sind die therapeutischen Effekte meist gering ausgeprägt und nur vorübergehend nachweisbar, jedoch profitieren Patienten mit einem Parkinson-Syndrom von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), wobei der Effekt durch wiederholte Anwendung länger nachweisbar ist. Eine teilweise Wiederherstellung der Hirnfunktionen, welche nach einem Schlaganfall beobachtet werden kann, beruht auf kortikaler Plastizität. Daher wird versucht diese durch Magnetfeldstimulation zu fördern, auch ist eine Prognoseabschätzung bei einer durch einen Schlaganfall verursachten Hemiparese mittels TMS sehr genau möglich (Siebner und Ziemann 2007). Des Weiteren profitieren Patienten, welche unter Krampfanfällen oder Dystonie leiden, von supprimierenden Stimulationsprotokollen. Eine aktuelle Leitlinie von Lefaucheur et al. (2014), beschreibt positive Effekte bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen und schweren Depression. Sehr großes Forschungsengagement findet sich derzeit bei der Beeinflussung von psychiatrischen Zuständen durch

die Behandlung mit TMS, wobei speziell Patienten mit Depression und Schizophrenie im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stehen. So erhielt 2008 erstmalig ein Unternehmen in den USA die Zulassung zur Therapie der behandlungsresistenten schweren Depression (Melkerson, MN 2008) und 2013 zur Behandlung von Migräne-assoziierten Kopfschmerzen (FDA 2013).

#### **1.5.5 Kontraindikationen, Sicherheitsaspekte und unerwünschte Wirkungen**

Nach der Leitlinie von Rossi et al. (2009) bestehen Wechselwirkungen des magnetischen Feldes der Spule mit ferromagnetischen und nicht-ferromagnetischen Objekten. So sind etwa Schmuckgegenstände oder eine Brille vor der Stimulation zu entfernen und der Patient nach metallischen Gegenständen im Gehirn oder Schädel (Splitter, Fragmente, Clips, etc.) zu befragen. Ein Cochlea-Implantat oder eine Medikamentenpumpe stellen eine absolute und ein implantierter Herzschrittmacher oder Neurostimulator (Tiefe Hirnstimulation, Vagusnervstimulator, etc.) eine relative Kontraindikation für die Anwendung der TMS dar (Siebner und Ziemann 2007), da eine Dislozierung oder Schäden durch hohe induzierte Spannungen und somit Störungen der Funktion nicht ausgeschlossen werden können. Induzierte Wirbelströme in leitfähigen Materialien, wie Implantaten (Aneurysmaclips, Schädelplatten, etc.) oder Elektroden können aber auch zu starker Hitzeentwicklung führen und Verbrennungen der Haut bewirken oder bei Erwärmung von Hirngewebe irreversible Schäden hervorrufen.

Als schwerwiegendste Komplikation der TMS wird der epileptische Anfall aufgeführt. Das Risiko für einen gesunden Probanden kann jedoch als gering angenommen werden, etwas häufiger komme es hingegen unter Stimulation zu einer Synkope. Ein erhöhtes Anfallsrisiko findet sich bei Patienten mit intrakraniellen Veränderungen oder stattgehabten Krampfanfällen in der Eigenanamnese. Eine besondere Gefahr stellt die Einnahme von zentral aktiven Medikamenten oder Substanzen dar, welche die Anfallsschwelle senken und in Verbindung mit einer TMS das Risiko für einen epileptischen Anfall stark erhöhen kann (Rossini et al. 2015; Rossi et al. 2009). Obwohl die Stimulation zum größten Teil gut toleriert und als schmerzfrei empfunden wird,

sollte auf lokale Schmerzen, repetitive Kontraktionen des Musculus temporalis mit Zähneklappern und Kopfschmerzen hingewiesen werden.

Das Magnetfeld scheint bei einzelnen Sitzungen keinen schädlichen Einfluss zu haben, da dieses nur sehr kurze Zeit appliziert wird und somit die Gesamtexposition gering ist. Zu Wechselwirkungen bei Langzeitanwendung von TMS existieren bisher noch keine Daten. Die durch die Stimulation erzeugten „virtuellen Läsionen“ sind nur von kurzer Dauer, sodass mit keiner anhaltenden Beeinflussung von kognitiven Funktionen zu rechnen ist (Koren et al. 2001). Potentiell Schwangere sollten auf die TMS verzichten und Abstand von dem Gerät halten (Rossi et al. 2009; Siebner und Ziemann 2007).

## **1.6 Fragestellung und Hypothesen**

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die trotz der erheblichen Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet bisher nicht geklärte Arbeitsteilung bei der Informationsselektion und –speicherung näher zu beleuchten. Hierbei nutzten wir die nichtinvasive Methode der TMS mit einem inhibitorischen cTBS-Protokoll zur Untersuchung der zugrunde liegenden kortikalen Mechanismen. Wie bereits in Kapitel 1.3 erwähnt, scheint besonders dem DLPFC eine entscheidende Bedeutung bei der Informationsselektion als Ort der selektiven Aufmerksamkeit zuzukommen. Der PPC hingegen wird mit Speicherprozessen in Verbindung gebracht. Die VPn bearbeiteten ein kombiniertes Arbeitsgedächtnis-Aufmerksamkeits-Paradigma, angelehnt an der 2004 erschienen Studie von Vogel & Machizawa. Die Arbeitsteilung zwischen frontalen und parietalen Hirnregionen versuchen wir durch Modulation der Aufmerksamkeits- und Merklast zu erforschen.

Folgende Hypothesen sollen durch diese Arbeit bearbeitet werden:

- Mit zunehmender Gedächtnis- bzw. Aufmerksamkeitslast nimmt die KH der Antworten ab und die RZ werden erhöht.
- Auf Grund des in Kapitel 1.4 dargestellten Zusammenhanges zwischen der individuellen vAGK und Filterfähigkeit, erwarten wir eine höhere Rate an korrekten Antworten bei Probanden mit einer hohen vAGK bei der Bearbeitung der Aufgabe mit einer hohen Aufmerksamkeitslast.

- Wir nehmen an, dass die individuelle vAGK einen wesentlichen Einfluss auf die Performanz in allen drei Bedingungen hat und somit Probanden mit einer hohen vAGK schneller und häufiger korrekt antworten als Jene mit einer niedrigen vAGK.
- Unter frontaler Stimulation lässt sich ein Einfluss bei Bearbeitung des Aufgabentyps mit einer hohen Aufmerksamkeitslast und unter parietaler Stimulation bei Bearbeitung des Aufgabentyps mit einer hohen Merklast nachweisen.
- Auf Grund der kontralateralen Organisation des visuellen Systems erwarten wir einen Einfluss der Attendierung auf die Stimulationseffekte.
- Mit einem Effekt der cTBS ist zwischen 15 bis 40 min nach Intervention zu rechnen (Huang et al. 2005).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Paradigma

Wir orientierten uns an dem von Vogel und Machizawa (2004) beschriebenen Wiedererkennungspfadigma (auch *delayed matching-to-sample*-Paradigma). Die Programmierung und Präsentation der Stimuli erfolgte durch die Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, USA). Die Probanden sollten stets ein mittig positioniertes Kreuz fixieren, welches für  $2200 \pm 300$  ms eingeblendet wurde. Darauf folgte für 200 ms ein Pfeil, welcher das zu attendierende Hemifeld (Sehwinkel jeweils:  $3,4^\circ \times 3,7^\circ$ ) angab. Bilateral, in den mittig angeordneten rechteckigen Feldern der linken und rechten Bildschirmhälfte, wurden nun Stimuli für 150 ms in randomisierten Positionen eingeblendet. Die Farben der Kreise (Sehwinkel:  $0,5^\circ$ ) sollten hierbei als Zielreize eingespeichert und die Dreiecke (Störreize) mit einem Sehwinkel von  $0,5^\circ \times 0,4^\circ$  ignoriert werden. Die Farben der Stimuli waren randomisiert verteilt, wobei alle präsentierten Objekte stets unterschiedlich gefärbt waren. Nach einem Retentionsintervall von 1000 ms erfolgte die Abfrage mittels eines für 2000 ms eingeblendeten farbigen Kreises im Zentrum des Bildschirms auf mittelgrauem Hintergrund. Daraufhin mussten die Probanden über einen Tastendruck (Zeige- und Mittelfinger) entscheiden ob das gezeigte Objekt in der zuvor zu attendierenden Bildschirmhälfte enthalten war, was auf die Hälfte aller Aufgaben zutraf.

In pseudorandomisierter Anordnung wurden den VPn entweder drei (Aufgabe mit niedriger Gedächtnislast) bzw. fünf Zielreize (Aufgabe mit hoher Gedächtnislast) oder in der Distraktorbedingung drei Zielreize und zwei Störreize bilateral präsentiert (siehe Abbildung 10 - 12). Die Aufgabentypen waren gleichmäßig verteilt. Insgesamt wurden acht Blöcke (jeweils zwei vor und sechs nach der Intervention) zu je 48 Aufgaben und summiert 384 Aufgaben bearbeitet. Ein Block dauerte sechs Minuten.

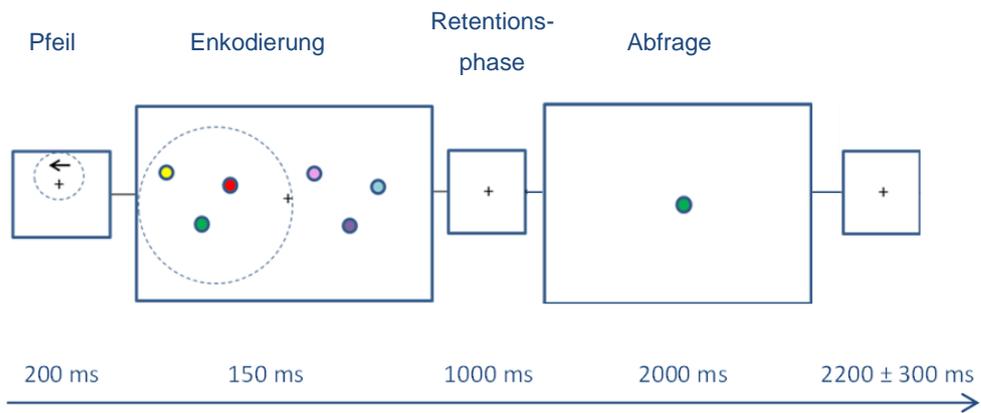


Abbildung 10: Aufgabentyp 3 Kreise (Last 3)

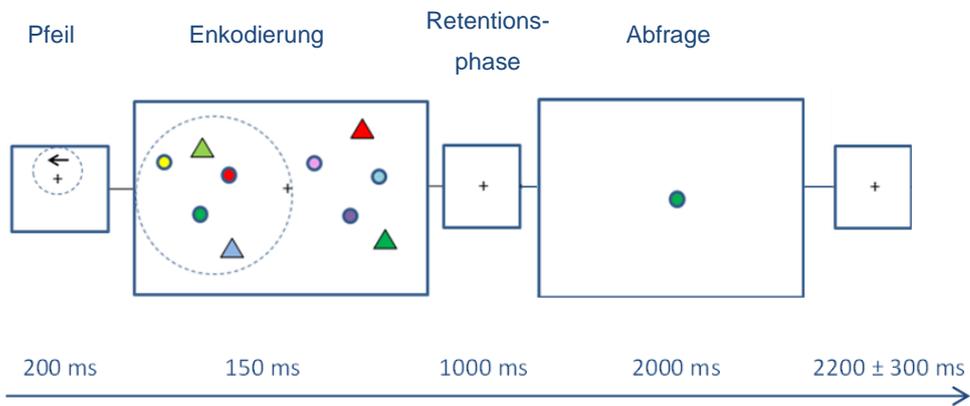


Abbildung 11: Aufgabentyp 3 Kreise + 2 Dreiecke (Last 3+2)

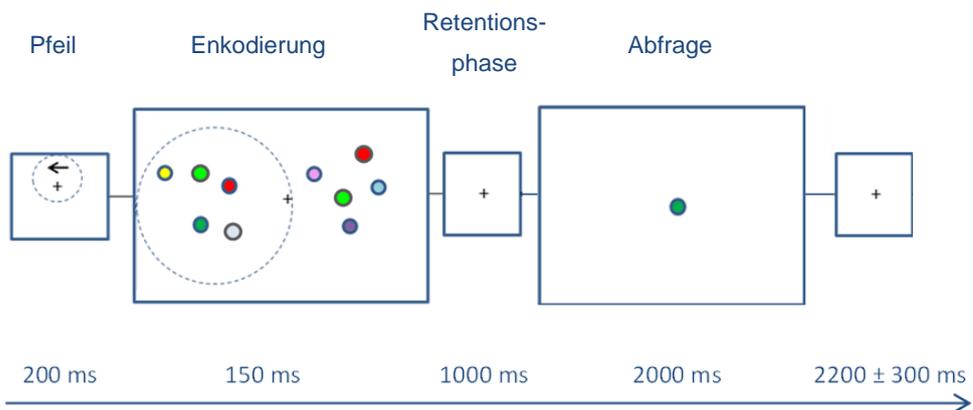


Abbildung 12: Aufgabentyp 5 Kreise (Last 5)

## 2.2 Probanden

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität gab diesem Forschungsvorhaben ihre Zustimmung. Es wurden gesunde rechtshändige Probanden beider Geschlechter zwischen 18 und 30 Jahren über Aushänge im Universitätsklinikum Magdeburg zur Teilnahme an dieser Studie gesucht.

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

- aktueller oder stattgehabter neurochirurgischer Eingriff, epileptischer Anfall, schwere körperliche, hirnorganische oder psychiatrische Erkrankungen
- Metallimplantate in Kopfnähe (z.B.: Herzschrittmacher oder Cochleaimplantat)
- Schwangerschaft oder stillende Mütter
- Zentralnervöse Medikation (z.B.: Antiepileptika, Neuroleptika oder Sedativa)
- Störung des Farbsinns

Insgesamt wurden die Daten von 65 jungen gesunden Probanden (24 männlich, 41 weiblich) im Alter von 18 und 28 Jahren (arithmetisches Mittel von 22,4 Jahren) erhoben. Diese stellten sich nach einer ausführlichen Aufklärung über die Risiken und Nebenwirkungen freiwillig, verbunden mit einer Aufwandsentschädigung, zur Verfügung. Daraufhin erfolgte eine intensive Anamnese und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Sehkraft der VPn war normal oder korrigiert, auch lagen keine Störungen der Farbwahrnehmung vor. Ein Proband (1,5%) berichtete über Kopfschmerzen nach Stimulation, sowie vier VPn (6,2%) über stechende Schmerzen während der Stimulation über dem Stimulationsort. Es erfolgte eine 10-prozentige Reduktion der Stimulationsintensität, woraufhin eine Fortführung des Experimentes möglich war. Auf Grund eines technischen Problems konnten die RZ für eine VP nicht gespeichert werden. Ein Weiterer erschien nicht zum zweiten vereinbarten Stimulationstermin und konnte in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt werden. Drei VPn wiesen extremen Abweichungen vom Mittelwert auf und wurden von den weiteren statistischen Untersuchungen ebenfalls ausgeschlossen. Zusammenfassend standen uns die korrekten

Antworten von 61 Probanden und die Reaktionszeiten von 60 Probanden für die weitere Datenanalyse zur Verfügung.

## 2.3 Geräte

Die Magnetstimulation erfolgte über eine achtförmige Schmetterlingsspule mit einem Durchmesser von 2 x 75 mm, Modell MCF-B65 (MagVenture, Skovlunde, Dänemark). Die Pulse wurden mit dem MagPro X100 Stimulator mit MagOption (MagVenture, Farum, Dänemark) erzeugt. Die Spulenpositionierung konnte mit dem Polaris Infrarot Tracking System (Northern Digital, Waterloo, Ontario, Kanada) verwirklicht werden.

### 2.3.1 Versuchsablauf und -aufbau

Die Probanden wurden ausführlich über das Procedere und die Risiken informiert, sowie nach ihrer Händigkeit befragt. Noch ausstehende Fragen wurden erläutert und die Einverständniserklärung dokumentiert und unterzeichnet (siehe Anlage 11.1).

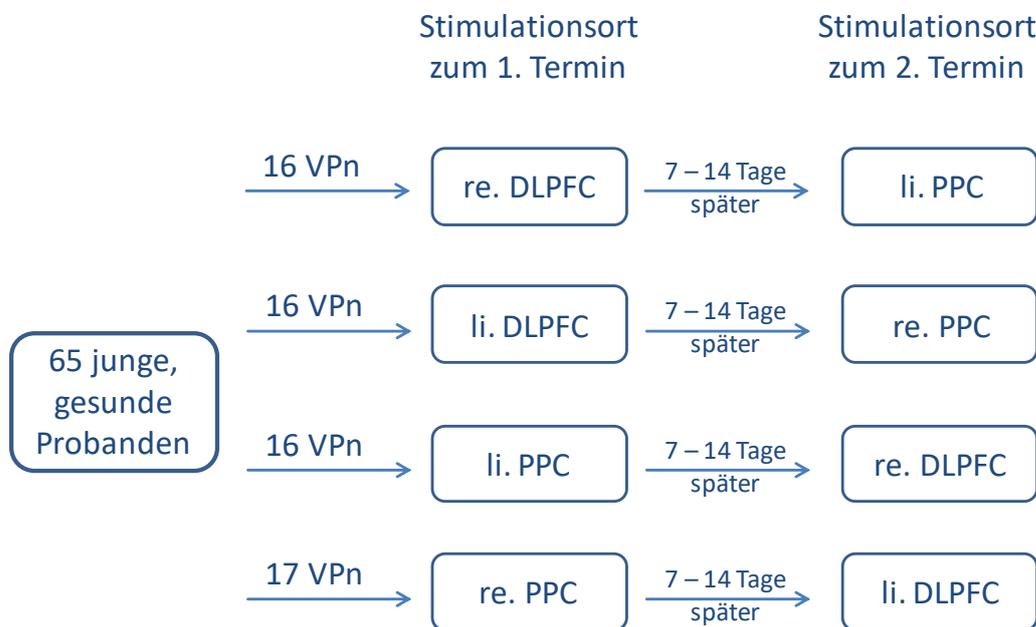


Abbildung 13: Studiendesign

Die VPn wurden randomisiert in vier Gruppen eingeteilt. In einem Abstand von 7 bis 14 Tagen erfolgte die Stimulation derjenigen Koordinaten entsprechend der Gruppenzugehörigkeit (vgl. Abbildung 13).

Die Ableitung des MEP erfolgte am Muskelbauch des dominanten Musculus interosseus dorsalis manus I mit einer Oberflächenelektrode am sitzenden Probanden. Durch die Bestimmung der aMT konnte die individuelle Stimulationsintensität berechnet werden.

Die Probanden erhielten einen Instruktionstext (siehe Anlage 11.2) und übten daraufhin das Paradigma standardisiert ein. Als Ausgangswert (*Baseline*) mussten 25 % aller Aufgaben, also zwei Blöcke, vor der Stimulation bearbeitet werden. Um Wechselwirkungen auszuschließen, wurde erst jetzt die aMT bestimmt und die Spule mittels Neuronavigation präzise über dem definierten Areal positioniert. Wir entschieden uns zur Vereinfachung und Standardisierung des Versuches für die Magnetstimulation vor Durchführung des Experimentes (s.g. „*offline*“-Stimulation). Im Gegensatz zur „*online*“-Stimulation erfolgt die Applikation des Magnetfeldes zeitgleich zur Bearbeitung der Aufgabe. Nach der 40-sekündigen cTBS mit der individuellen Stimulationsintensität konnten die VPn über ihren Zustand und evtl. unerwünschte Wirkungen befragt werden. Danach wurden, wie in Abbildung 14 veranschaulicht, die restlichen sechs Aufgabenblöcke bearbeitet (75 % aller Aufgaben). In der zweiten Sitzung musste die Reizschwelle erneut bestimmt werden.

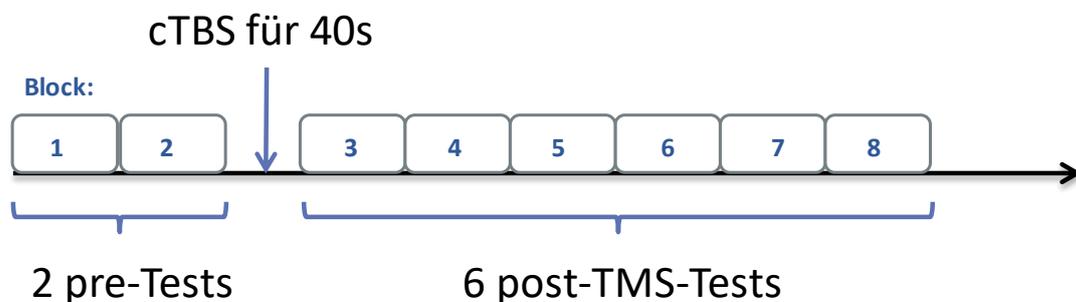


Abbildung 14: Versuchsablauf einer Sitzung

### 2.3.2 Bestimmung der motorischen Reizschwelle (MT)

Wir nutzten Oberflächenelektroden zur Ableitung des MEP am voraktivierten Zielmuskel unter der definierten Haltelast eines Gewichtes von 150 g. Die Elektrodenmesspunkte der Haut wurden entfettet und eine differente Elektrode über dem Muskelbauch des dominanten Musculus interosseus dorsalis manus I

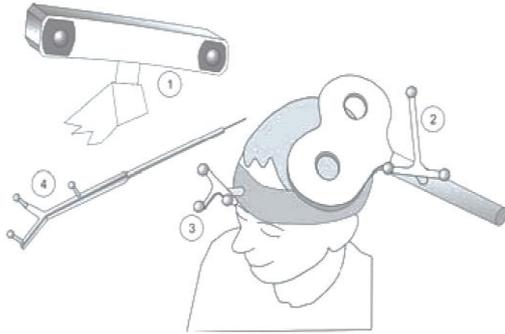
(*first dorsal interosseus*, FDI), eine indifferente an der Ansatzsehne dieses Muskels und eine Elektrode zur Erdung angebracht.

Wir orientierten uns an der Arbeit von Rossini et al. (1994) zur Bestimmung der Erregbarkeitsschwelle und platzierten die Spule tangential zur Kopfhaut und 45° gedreht zur Sagittalebene mit dem Griff posterior und kontralateral zum Zielmuskel 1 cm anterior und 4 cm lateral vom Vertex (Westin et al. 2014), bis durch einzelne TMS-Pulse eine Kontraktion ausgelöst werden konnte. Der optimale Stimulationsort (*hot-spot*) an dem die höchste MEP-Amplitude abgeleitet werden konnte, wurde durch leichtes Verändern der Spulenposition ausgemacht. Die MSO wurde kontinuierlich in 5% Schritten erhöht bis eine Amplitudenantwort  $> 200 \mu\text{V}$  in mehr als 50% der Fälle bestimmt werden konnte (Rossini et al. 1994). 80% des so ermittelten aktiven motorischen Reizschwellenwertes wurden daraufhin als Stimulationsintensität verwendet (Stimulationsintensität = 80% x aMT). Das arithmetische Mittel der aMT aller VPn über die zwei Stimulationstermine betrug 43,8% mit Werten zwischen 16% und 65%.

### **2.3.3 Stimulationsorte und neuronavigierte Spulenpositionierung**

Wir nutzten eine schmetterlingsförmige Achterspule, da diese im Vergleich zur Rundspule ein elektrisches Feld generiert, welches fokaler ist und somit eine genauere Stimulation der gewählten Hirnareale ermöglicht (Rossi et al. 2009).

Für eine möglichst präzise Spulenpositionierung stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung. Als grobe Orientierung können anatomische Fixpunkte, wie Tragus und Vertex genutzt werden. Genauer ist es, wenn man das 10-20-System, welches bei der EEG zur Elektrodenplatzierung verwendet wird, für die Positionierung der Spule nutzt. State of the Art stellt die Stimulation mittels Neuronavigation dar, welches kraniale MRT-Aufnahmen des Probanden/Patienten nutzt, auf denen der Stimulationsort markiert und mit einem Echtzeit-Tracking-System verbunden ist.



**Abbildung 15: Komponenten der neuronavigierten Magnetstimulation. 1 Kamerasystem. 2 Achterspule mit Referenzrahmen. 3 Kopftracker mit Stirnband. 4 Kalibrierungstift (Siebner und Ziemann 2007)**

Um der individuellen Anatomie Rechnung zu tragen aber auf kosten- und zeitintensive MRT-Bilder der Probanden verzichten zu können, kam ein TMS-Neuronavigationsgerät in Verbindung mit einer Auswahl an repräsentativen MRT-Bildern zum Einsatz.

Die Komponenten der neuronavigierten Magnetstimulation sind in Abbildung 15 dargestellt. Das stereooptische Kamerasystem (siehe Abbildung 16) emittiert Infrarotimpulse, welche von drei Infrarot-reflektierenden Kugeln an der Spule, dem Kopftracker und dem Kalibrierungstift zurückgeworfen und von der Kamera wieder empfangen werden. Die Neuronavigationssoftware berechnet nun die genaue Position der jeweiligen Markierung im Raum. Diese werden zur Stimulation in Echtzeit auf einem virtuellen dreidimensionalen Kopf visualisiert, um eine möglichst präzise Stimulation der eingegebenen Zielkoordinaten zu erreichen. Vor jeder Nutzung ist eine Kalibrierung des Kopftrackers und in größeren Abständen der Spule durch den Kalibrierungstift notwendig.



**Abbildung 16: Arbeitsweise des stereo-optischen Infrarot-Kamerasystems (Product Catalog. PowerMAG View! Neuronavigation)**

Als Stimulationsort des PPC definierten wir die Talairach Koordinaten  $x, y, z = 24, -66, 50$  (rechte Hemisphäre) und  $x, y, z = -19, -63, 57$  (linke Hemisphäre) (Kawasaki et al. 2008). Mylius et al. (2013) bestimmten die Talairach Koordinaten des DLPFC getrennt nach Geschlecht. Für männliche Probanden verwendeten wir die Koordinaten:  $x, y, z = 40, 37, 34$  (rechte Hemisphäre) und  $x, y, z = -42, 35, 34$  (linke Hemisphäre), für weibliche Probandinnen:  $x, y, z = 41, 35, 36$  (rechte Hemisphäre) und  $x, y, z = -42, 32, 36$  (linke Hemisphäre).

### 2.3.4 Stimulationsprotokoll

Wir verwendeten die cTBS, ein inhibierendes Stimulationsmuster der TMS. Dies stellt eine besonders für therapeutische Anwendungen interessante Möglichkeit der Stimulation mit kürzeren Applikationszeiten und geringeren Stimulationsintensitäten im Gegensatz zu konventionellen rTMS Protokollen dar (Cárdenas-Morales et al. 2010). Das von Huang et al. (2005) entwickelte Protokoll besteht aus 200 fortlaufend applizierten hochfrequenten Dreiersalven (*bursts*) und somit insgesamt 600 Einzelimpulsen. Diese *bursts* werden alle 200 ms wiederholt und ergeben somit 5 Hz, was das namensgebende EEG-Frequenzband des Thetabereiches (4 bis 7 Hz) definiert.

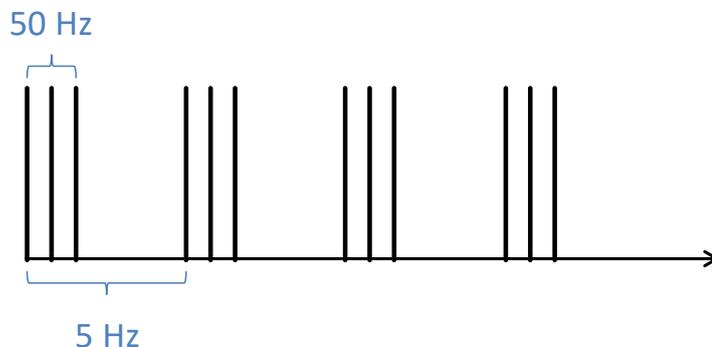


Abbildung 17: Schematische Darstellung des cTBS-Protokolls nach Huang et al.

Die Stimulation erfolgt für 40 Sekunden mit einer Intensität von 80 % der zuvor ermittelten aMT. Eine Dreiersalve besteht aus drei Einzelreizen mit einem Intervall von 20 ms zwischen jedem Stimulus, was einer *Interstimulusfrequenz* von 50 Hz entspricht. Eine MEP-supprimierende Wirkung konnte noch bis zu 60 min nachgewiesen werden, wobei der maximale Effekt zwischen 15 - 40 min nach cTBS zum Tragen kam (Huang et al. 2005).

## 2.4 Datenanalyse

Die Korrektheit (KH) der gegebenen Antworten und die jeweiligen Reaktionszeiten (RZ) wurden mittels MatLab (The MathWorks Inc., USA) berechnet. Die Verhaltensdaten eines Aufgabentyps wurden gemittelt und getrennt über die sechs Minuten dauernden Blöcke ausgewertet. Im nächsten Schritt wurden jeweils zwei Blöcke zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft zu einem Zeitintervall gemittelt. So ergeben sich, wie in Abbildung 18

veranschaulicht, vier Zeitintervalle. Wir fassten die RZ und KH der Antworten für den Zeitraum von 12 min vor Stimulation im Zeitintervall T0 zusammen. Die Verhaltensdaten nach Intervention finden sich im Zeitintervall T1 (0 bis 12 min), T2 (Minute 13 bis 24) und T3 (Minute 25 bis 36) wieder.

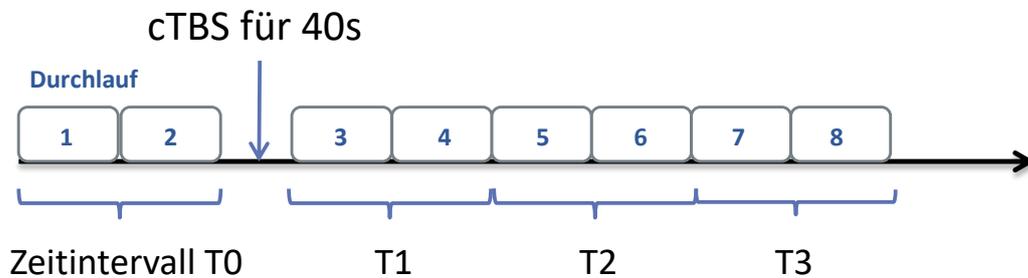


Abbildung 18: Zeitintervalle

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS (SPSS Inc., USA) für Windows in Version 20.0 mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung. Wurde die Sphärizitätsannahme bei Varianzanalysen gemäß dem Mauchly-Test auf Sphärizität verletzt, wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert und der entsprechende p- und F-Wert angegeben. Paarweise Vergleiche wurden Bonferroni-korrigiert.

Für die Auswertung der Aufgabenvergleiche wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) errechnet (siehe Tabelle 1). Wir verwendeten die unabhängigen Faktoren Aufgabentyp (Last 3, Last 3+2, Last 5) zum Zeitintervall T0, für die abhängigen Variablen KH der Antworten und die RZ mit dem Zwischensubjektfaktor der vAGK (LWC, HWC).

Zur weiteren Analyse des jeweiligen Aufgabentyps wurde eine 4 x 2 x 2 x 2 mixed ANOVA ebenfalls für die abhängigen Variablen der korrekten Antworten in Prozent und die RZ in ms durchgeführt (siehe Tabelle 1). Es wurden die unabhängigen Faktoren Aufgabentyp (Last 3, Last 3+2, Last 5), Zeitintervall bzw. Sitzung (T0, T1, T2, T3), Stimulationsort (Frontal, Parietal) sowie Attendierung in Bezug auf die Stimulationsseite (ipsilateral, kontralateral) analysiert. Als Zwischensubjektfaktor wurde die vAGK (LWC, HWC) verwendet.

**Tabelle 1: Faktoren der Varianzanalysen**

	<b>Faktor</b>	<b>Anzahl Bedingungen</b>	<b>Ausprägung</b>
<b>Aufgabenvergleiche</b>	vAG-Last	3	Last 3, Last 3+2, Last 5
	vAGK	2	LWC, HWC
<b>Aufgabentyp</b>	Zeitintervall	4	T0, T1, T2, T3
	Stimulationsort	2	Frontal, Parietal
	Attendierung	2	ipsilateral, kontralateral
	vAGK	2	LWC, HWC
<b>Distraktor- und Lasteffekt</b>	Zeitintervall	4	T0, T1, T2, T3
	Stimulationsort	2	Frontal, Parietal
	Attendierung	2	ipsilateral, kontralateral
	vAGK	2	LWC, HWC

Laut dem zentralen Grenzwertsatz kann bei genügend großen Stichproben ( $\geq 30$  je Gruppe) eine Normalverteilung angenommen werden (Köhler 2011), welches in dem vorliegendem Datensatz gegeben war. Es erfolgte eine Probandensäuberung basierend auf der Standardabweichung. Diejenigen Werte zum Ausgangsintervall T0 unter allen Bedingungen wurden als Ausreißer markiert, welche sich außerhalb des Mittelwertbereiches  $\pm 3$  Standardabweichungen befanden. Insgesamt wurden 3 VPn mit extremen Abweichungen vom Mittelwert identifiziert und von den weiteren statistischen Untersuchungen ausgeschlossen. Daher ergeben sich für die weiteren Analysen Datensätze von 61 Probanden (Lohninger 2012; Bortz und Schuster 2010).

Es erfolgte eine Differenzierung nach der individuellen vAGK, welche anhand der Leistung unter der Last 5-Bedingung ermittelt wurde. Der Schwellenwert lag bei 76,69% korrekter Antworten. Daraufhin konnten 31 VPn einer hohen vAGK und 30 einer niedrigen vAGK zugeordnet werden. Auf Grund eines technischen Problems konnten für eine VP keine Reaktionszeiten gespeichert werden, sodass dieser Datensatz nur 30 VPn mit einer hohen und niedrigen vAGK umfasst.

### **2.4.1 Distraktor- und Lasteffekt**

Um die individuelle Filterleistung zu bestimmen, wurde die Differenz zwischen den Fehlerraten des Aufgabentyps ohne Distraktoren (Last 3) und dem Aufgabentyp mit Distraktoren (Last 3+2) gebildet. Dieser errechnete Wert, als Distraktoreffekt oder Filterdefizit bezeichnet, gibt an, um wieviel die Fehlerraten ansteigen, wenn Dreiecke zu den Kreisen präsentiert werden und ermöglicht es indirekt zu untersuchen ob irrelevante Informationen gespeichert wurden.

Die Differenz zwischen den Fehlerraten des Aufgabentyps mit einer niedrigen Arbeitsgedächtnislast (Last 3) und dem Aufgabentyp mit einer hohen Anzahl an zu merkenden Stimuli (Last 5) wurde genutzt um indirekt die individuelle Arbeitsgedächtnisleistung zu beurteilen. Dieser errechnete Wert gibt an, um wieviel die Fehlerraten ansteigen, wenn mehr Objekte präsentiert werden und wird als Lasteffekt oder Gedächtnisdefizit bezeichnet. Höhere Werte weisen in beiden Fällen auf eine schlechtere Filter- bzw. Arbeitsgedächtnisleistung hin. Für die Analyse des Last- bzw. Distraktoreffektes erfolgte eine 4 x 2 x 2 x 2 mixed ANOVA für die Differenz der Antwortkorrektheit in Prozent als abhängige Variable (siehe Tabelle 1).

### 3. Ergebnisse

Zur besseren Übersichtlichkeit entschieden wir uns für eine Präsentation der Ergebnisse entsprechend des jeweiligen Aufgabentyps. Zuerst erfolgt die Darstellung der Effekte der KH der Antworten und nachfolgend die der RZ. Werte mit  $p \leq 0,05$  wurden prinzipiell als signifikant angesehen und die Ergebnisse als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler sowie Signifikanzen in den Diagrammen mit einem Sternchen im Falle eines p-Wertes  $\leq 0,05$ , mit zwei Sternchen im Falle eines p-Wertes  $\leq 0,01$  und drei Sternchen im Falle eines p-Wertes  $\leq 0,001$  visualisiert. Balkendiagramme stellen die Mittelwerte und zweifachen Standardfehler (jeweils in positive und negative Richtung) dar.

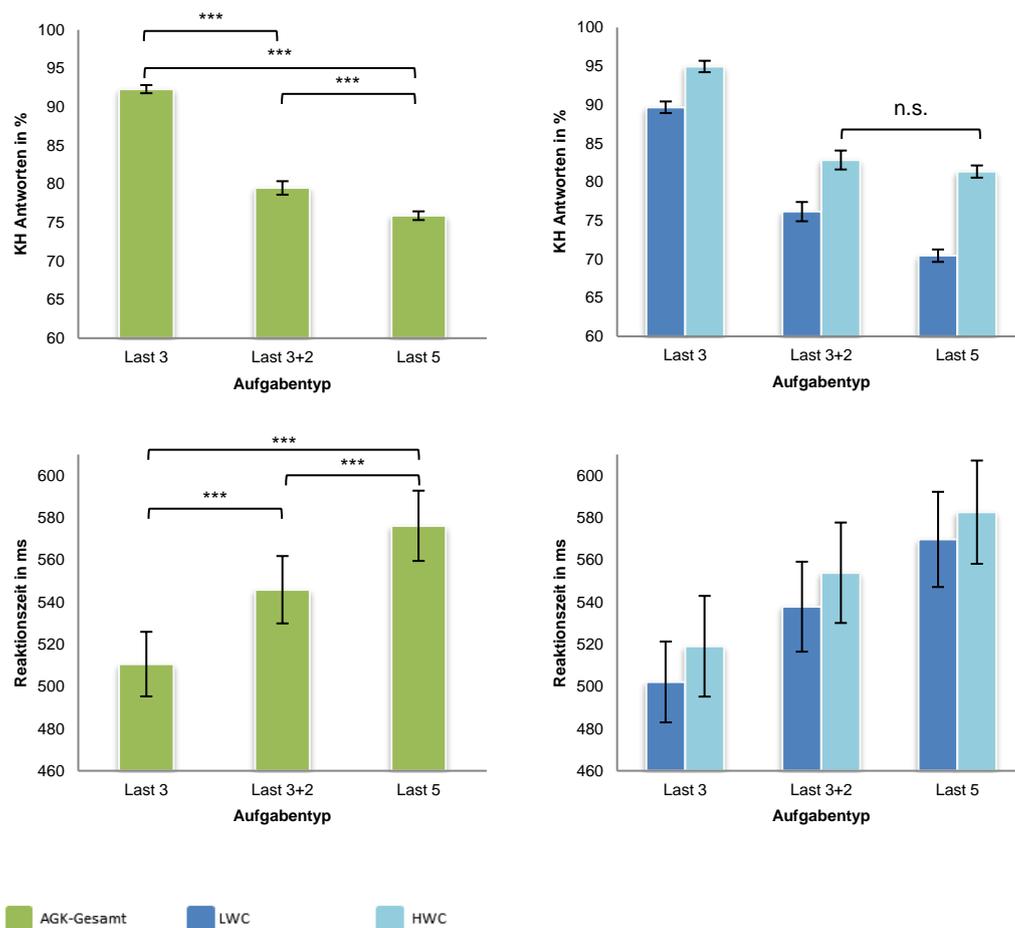
#### 3.1 Aufgabenvergleiche

Eine Varianzanalyse der richtigen Antworten vor Stimulation (Zeitintervall T0) mit den unabhängigen Variablen Aufgabentyp und dem Zwischensubjektfaktor AGK erbrachte einen signifikanten Haupteffekt des Aufgabentyps ( $F(2,96) = 283,207$ ;  $p < 0,001$ ), der AGK ( $F(1,59) = 52,012$ ;  $p < 0,001$ ) sowie eine signifikante Aufgabentyp x AGK-Interaktion ( $F(2,96) = 8,118$ ;  $p = 0,001$ ).

VPn waren signifikant besser in der Bearbeitung der Last 3 Bedingung im Vergleich zur Distraktorbedingung (Last 3:  $92,3\% \pm 0,5$ ; Last 3+2:  $79,5\% \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ) und am schlechtesten in der Gedächtnislastbedingung mit 5 Kreisen (Last 5:  $75,9\% \pm 0,6$ ). Die Unterschiede zwischen den Aufgabentypen waren stets signifikant ( $p < 0,001$ ). Versuchsteilnehmer mit einer hohen AGK waren gemittelt über alle drei Aufgabentypen mit  $86,4\%$  korrekten Antworten ( $\pm 0,8$ ) signifikant besser ( $p < 0,001$ ), als jene mit einer niedrigen, die im Mittel mit  $78,8\%$  ( $\pm 0,7$ ) korrekt antworteten.

Multivariate Post-hoc ANOVAs zur Beurteilung der Aufgabentyp x AGK-Interaktion folgten. Probanden mit einer niedrigen AGK boten einen signifikanten Haupteffekt des Aufgabentyps ( $F(2,58) = 168,859$ ;  $p < 0,001$ ), welcher ebenso bei Individuen mit einer hohen AGK darstellbar war ( $F(1,43) = 116,759$ ;  $p < 0,001$ ). Bei ersteren fanden sich signifikant höhere Fehlerraten bei Bearbeitung der Last 3-Aufgabe ( $89,7\% \pm 0,9$ ) im Vergleich zur Last 3+2-Bedingung ( $76,2\% \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ) und Last 5-Bedingung ( $70,4\% \pm 0,9$ ;  $p <$

0.001). Die Unterschiede in der Bearbeitung der Distraktor- und Lastbedingung waren ebenfalls signifikant ausgeprägt ( $p < 0,001$ ). Bei Probanden mit einer hohen AGK boten sich signifikante Unterschiede in den Verhaltensdaten der Last 3-Aufgabe ( $95,0\% \pm 0,5$ ) zur Last 3+2- ( $82,8\% \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ) und Last 5-Aufgabe ( $81,3\% \pm 0,7$ ;  $p < 0,001$ ). Die Unterschiede in der Last 3+2- und Last 5-Bedingung waren nicht signifikant ausgeprägt ( $p = 0,395$ ).



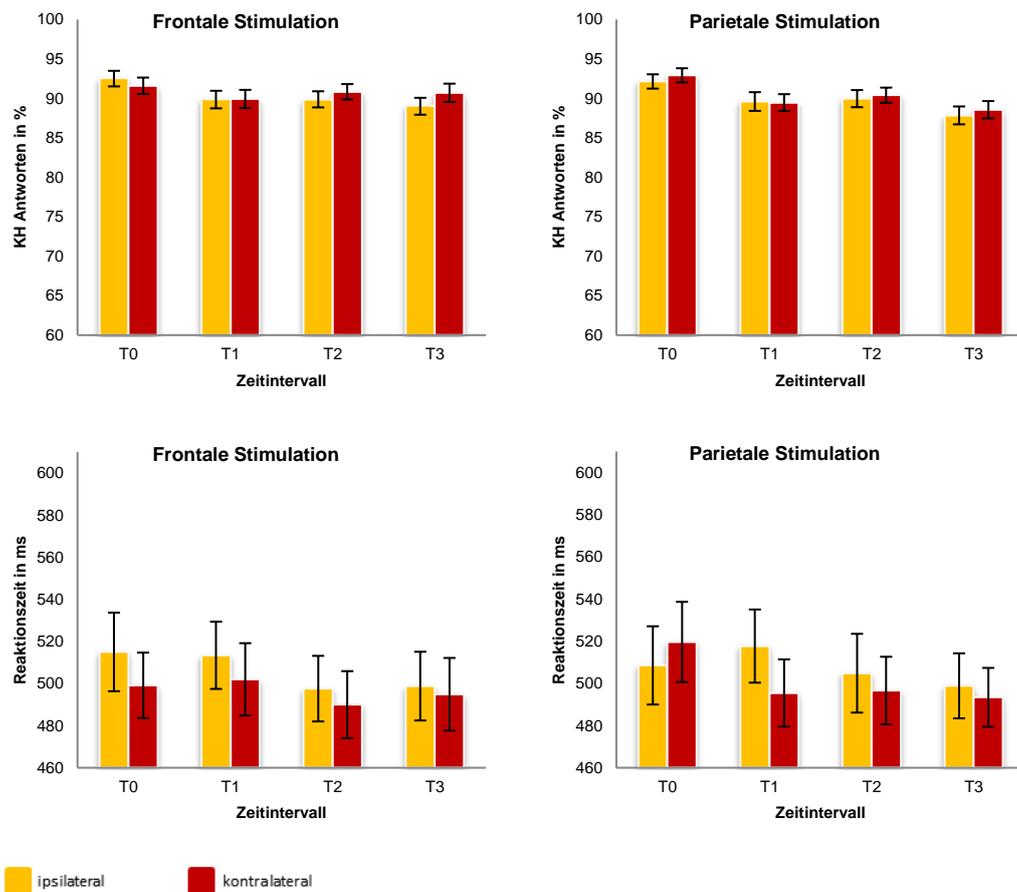
**Abbildung 19:** Linke Spalte: Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) aller Aufgabentypen zum Zeitintervall T0 (vor Stimulation); Rechte Spalte: Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) aller Aufgabentypen zum Zeitintervall T0 (vor Stimulation) bezüglich der jeweiligen AGK; grün repräsentiert die Ergebnisse ohne eine Differenzierung der AGK; dunkelblau entspricht den gemittelten Ergebnissen der Probanden mit einer niedrigen AGK (LWC) und hellblau denjenigen mit einer hohen AGK (HWC), Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Eine Varianzanalyse nach der abhängigen Variable der RZ vor transkranieller Magnetstimulation erbrachte weder eine signifikante Aufgabentyp x AGK-Interaktion ( $F(2,116) = 0,063$ ;  $p = 0,939$ ), noch einen Haupteffekt der AGK ( $F(1,58) = 0,241$ ;  $p = 0,626$ ). Der Nachweis eines signifikanten Haupteffektes

des Aufgabentyps ( $F(2,116) = 59,911$ ;  $p < 0,001$ ) konnte jedoch erbracht werden. Paarweise Vergleiche boten signifikant längere RZ in der Bearbeitung des Aufgabentyps Last 3 ( $510,6 \text{ ms} \pm 15,3$ ) zu Last 3+2 ( $545,9 \text{ ms} \pm 16,0$ ) und der Last 5-Bedingung ( $576,2 \text{ ms} \pm 16,7$ ). Die Unterschiede zwischen den Aufgabentypen waren jeweils höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).

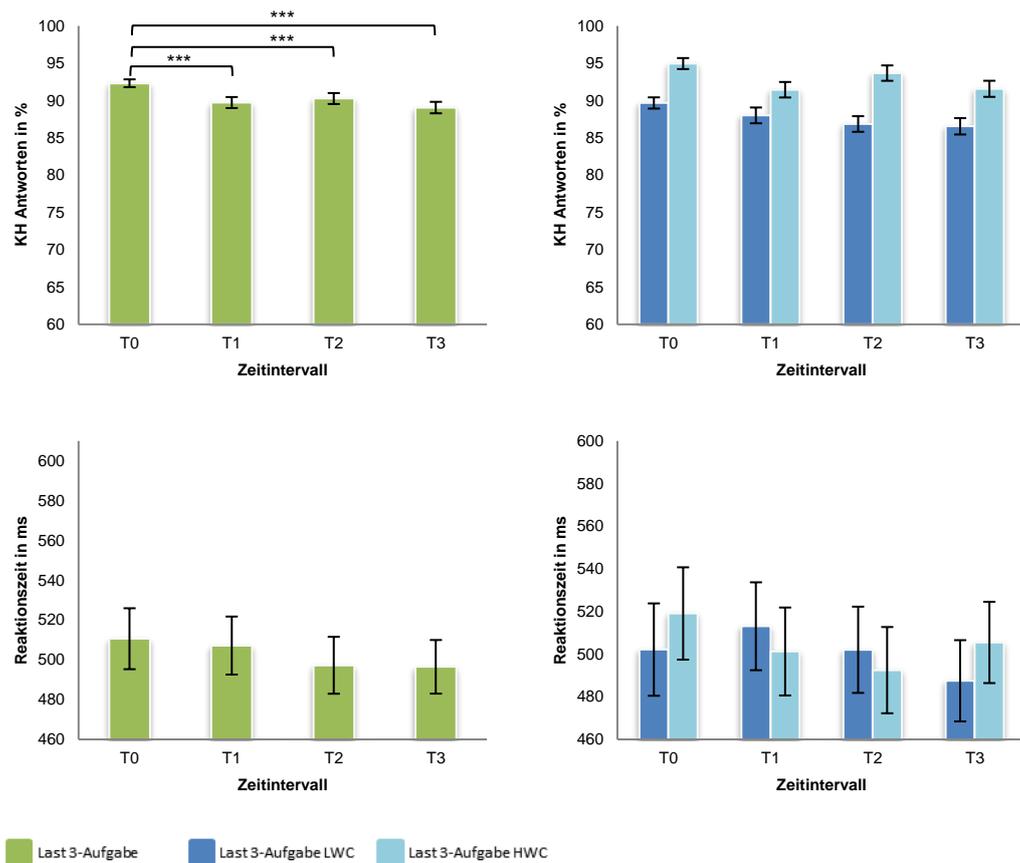
### 3.2 Aufgabentyp Last 3

Die Mittelwerte können in Tabelle 5 und Tabelle 6 und die Signifikanzniveaus in Tabelle 2 und Tabelle 3 nachgeschlagen werden. Eine Datenanalyse der Last 3-Aufgabe ließ einen statistisch signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(3,177) = 8,496$ ;  $p < 0,001$ ) sowie des Zwischensubjektfaktors AGK ( $F(1,59) = 20,946$ ;  $p < .001$ ) erkennen. Ein signifikanter Haupteffekt der Attendierung ( $F(1,59) = 0,885$ ;  $p = 0,351$ ) oder des Stimulationsortes ( $F(1,59) = 0,643$ ;  $p = 0,426$ ) wurde nicht nachgewiesen.



**Abbildung 20:** *Linke Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) in der Last 3-Bedingung über die Zeit unter frontaler Stimulation; *Rechte Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) in der Last 3-Bedingung über die Zeit unter parietaler Stimulation; orange repräsentiert die Ergebnisse unter ipsilateraler und rot unter kontralateraler Stimulation in Bezug auf die Attendierung der Stimuli, Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Post-hoc Tests enthüllten, dass der Effekt der Zeit auf eine signifikant niedrigere KH der Antworten im Vergleich von Sitzung T0 (92,3% ± 0,5) zu T1 (89,7% ± 0,7;  $p = 0,003$ ), T0 zu T2 (90,3% ± 0,7;  $p = 0,012$ ) sowie von Zeitintervall T0 zu T3 (89,1% ± 0,8;  $p < 0,001$ ) zurückzuführen war. Der AGK-Haupteffekt beschreibt signifikant schlechtere Ergebnisse in der Bearbeitung der Last 3-Aufgabe von Probanden mit einer niedrigen AGK im Vergleich zu Probanden mit einer hohen AGK (LWC: 87,8% ± 0,8; HWC: 92,9% ± 0,8).



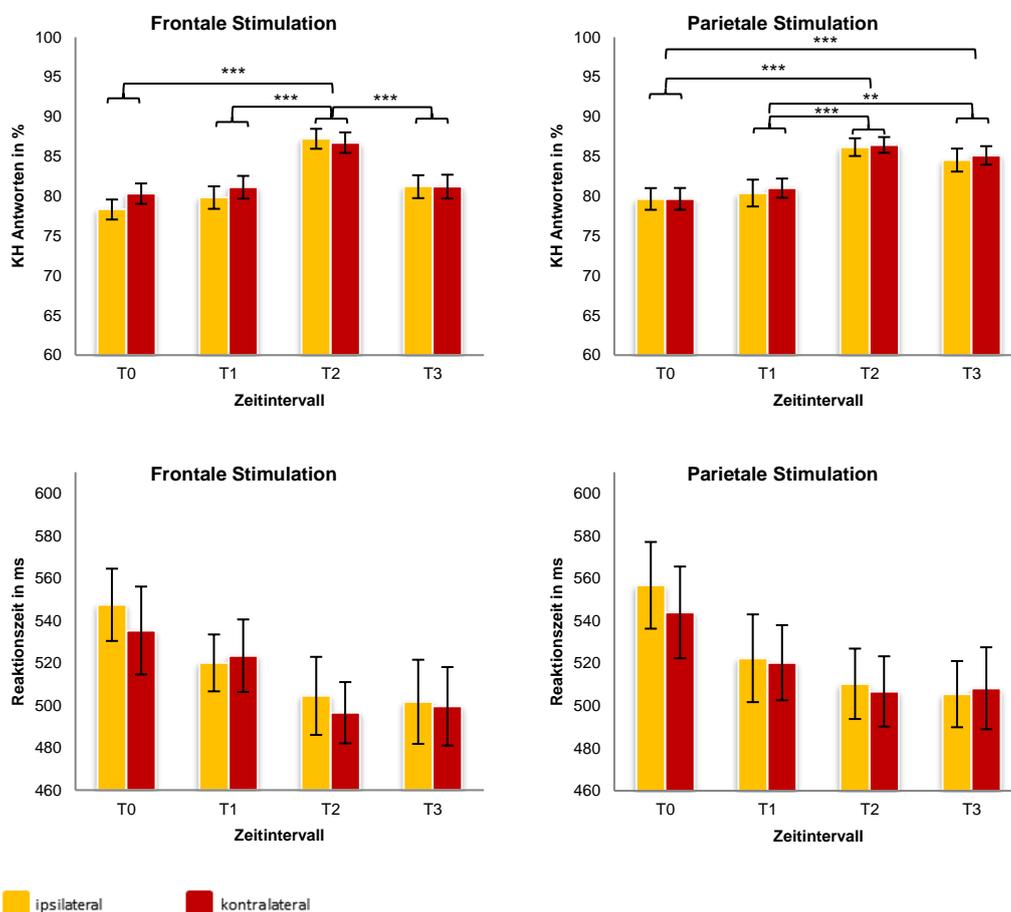
**Abbildung 21:** Linke Spalte: Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) unter Last 3-Bedingung über die Zeit; Rechte Spalte: Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) unter Last 3-Bedingung über die Zeit bezüglich der jeweiligen AGK; grün repräsentiert die Ergebnisse ohne eine Differenzierung der AGK; dunkelblau entspricht den gemittelten Ergebnissen der Probanden mit einer niedrigen AGK (LWC) und hellblau denjenigen mit einer hohen AGK (HWC), Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Eine Varianzanalyse für den abhängigen Faktor der RZ erbrachte keinen Haupteffekt der Zeit ( $F(2,125) = 1,931$ ;  $p = 0,146$ ), des Stimulationsort ( $F(1,58) = 0,079$ ;  $p = 0,780$ ) oder der AGK ( $F(1,58) = 0,015$ ;  $p = 0,903$ ). Jedoch konnte ein Signifikanztrend für den Haupteffekt der Attendierung ( $F(1,58) = 3,446$ ;  $p = 0,069$ ) erhoben werden. Diese wurden durch längere Antwortzeiten bei ipsilateraler (506,9 ms ± 13,9) im Vergleich zu kontralateraler (498,9 ms ± 13,9)

Attendierung hervorgerufen. Des Weiteren ergaben die Varianzanalysen einen Zeit x AGK-Interaktionstrend ( $F(2,125) = 2,555; p = 0,078$ ).

### 3.3 Aufgabentyp Last 3+2

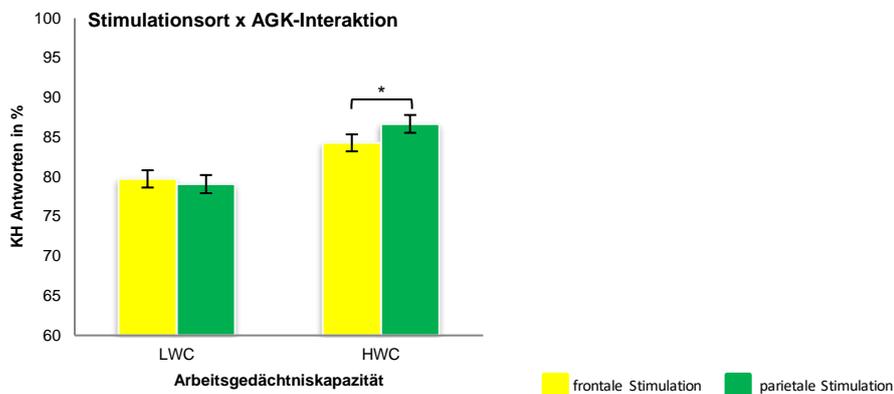
Die Mittelwerte können in Tabelle 7 und Tabelle 8 und die Signifikanzniveaus in Tabelle 2 und Tabelle 3 nachgeschlagen werden. Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse für die Last 3+2-Aufgabe bot einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(3,156) = 29,076$ ;  $p < 0,001$ ) und der AGK ( $F(1,59) = 18,378$ ;  $p < 0,001$ ). Ebenso waren die Interaktion des Stimulationsortes mit der AGK ( $F(1,59) = 5,179$ ;  $p = 0,027$ ) und des Stimulationsortes mit der Zeit ( $F(3,177) = 3,363$ ;  $p = 0,020$ ) statistisch aussagekräftig. Signifikante Haupteffekte des Stimulationsortes ( $F(1,59) = 1,673$ ;  $p = 0,201$ ) oder der Attendierung ( $F(1,59) = 0,459$ ;  $p = 0,501$ ) waren nicht nachweisbar.



**Abbildung 22:** Links: Durchschnittliche KHz der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) in der Last 3+2-Bedingung über die Zeit unter frontaler Stimulation; Rechts: Durchschnittliche KHz der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) in der Last 3+2-Bedingung über die Zeit unter parietaler Stimulation; orange repräsentiert die Ergebnisse unter ipsilateraler und rot unter kontralateraler Stimulation in Bezug auf die Attendierung der Stimuli, Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Post-hoc Tests verdeutlichten, dass der Effekt der Zeit auf eine signifikant niedrigere Antwortgenauigkeit im Vergleich von Sitzung T0 ( $79,5\% \pm 0,9$ ) zu T2

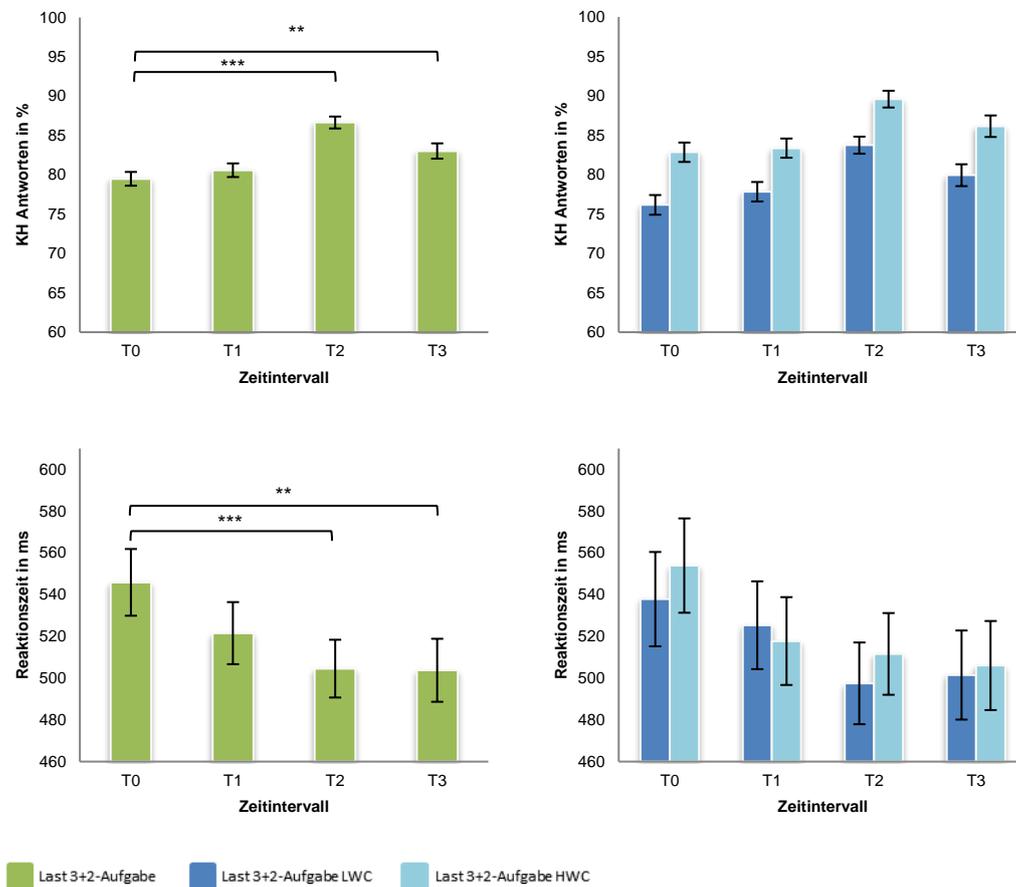
(86,7% ± 0,8;  $p < 0,001$ ) sowie T0 zu T3 (83,0% ± 1,0;  $p = 0,002$ ) zurückzuführen war. Der AGK-Effekt beschreibt signifikant schlechtere Ergebnisse in der Bearbeitung der Last 3+2-Aufgabe von Probanden mit einer niedrigen AGK im Vergleich zu Probanden mit einer hohen AGK (LWC: 79,4% ± 1,0; HWC: 85,5% ± 1,0;  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 23:** Durchschnittliche KH der Antworten (%) aufgeteilt nach der individuellen vAGK unter frontaler (gelb) und parietaler (grün) Stimulation in der Last 3+2-Bedingung. Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Weitere Post-hoc Varianzanalysen ergaben, wie in Abbildung 23 dargestellt, dass die Stimulationsort x AGK-Interaktion durch VPn mit einer hohen AGK (HWC:  $F(1,30) = 8,007$ ;  $p = 0,008$ ; LWC:  $F(1,29) = 0,396$ ;  $p = 0,534$ ) verursacht wurde. Mittels paarweiser Vergleiche ließen sich bei jenen Probanden unter parietaler Stimulation signifikant höhere Antwortgenauigkeiten im Vergleich zu frontalen Stimulation nachweisen (Parietal: 86,7% ± 0,9; Frontal: 84,3% ± 1,1). Wie in Abbildung 22 oben dargestellt, scheint der Stimulationsort einen zeitabhängigen Einfluss auf die KH der Antworten zu haben. Daher wurden weitere multivariate Varianzanalysen zur Beurteilung der Stimulationsort x Zeit-Interaktionen durchgeführt. Hierbei bot sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit unter parietaler Stimulation ( $F(3,155) = 17,585$ ;  $p < 0,001$ ), verursacht durch einen höheren Anteil korrekter Antworten im Vergleich von Zeitintervall T0 (79,7% ± 1,1) zu T2 (86,3% ± 0,8;  $p < 0,001$ ), T0 zu T3 (84,8% ± 1,1;  $p < 0,001$ ), T1 (80,7% ± 1,1) zu T2 ( $p < 0,001$ ) und T1 zu T3 ( $p = 0,005$ ). Unter frontaler Stimulation war ebenso ein signifikanter Haupteffekt der Zeit nachweisbar ( $F(3,177) = 18,282$ ;  $p < 0,001$ ), ausgelöst durch einen vergleichbaren Anstieg im Vergleich der KH der Antworten von Sitzung T0

(79,3% ± 1,0) zu T2 (87,0% ± 1,0;  $p < 0,001$ ), T1 (80,5% ± 1,0) zu T2 ( $p < 0,001$ ) sowie einen signifikanten Abfall von T2 zu T3 (81,2% ± 1,1;  $p < 0,001$ ).

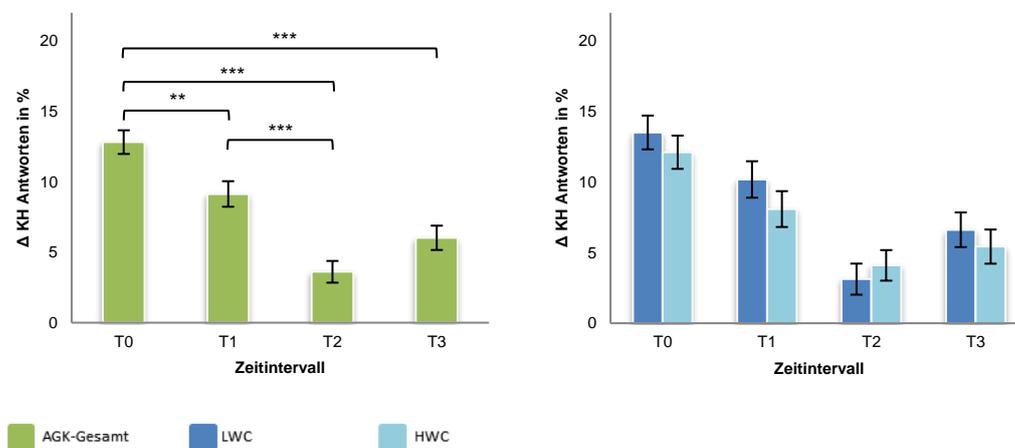


**Abbildung 24:** *Linke Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) unter Last 3+2-Bedingung über die Zeit; *Rechte Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) unter Last 3+2-Bedingung über die Zeit bezüglich der jeweiligen AGK; grün repräsentiert die Ergebnisse ohne eine Differenzierung der AGK; dunkelblau entspricht den gemittelten Ergebnissen der Probanden mit einer niedrigen AGK (LWC) und hellblau denjenigen mit einer hohen AGK (HWC), Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Eine Auswertung der RZ ließ keinen Haupteffekt des Stimulationsortes ( $F(1,58) = 0,242$ ;  $p = 0,625$ ), der AGK ( $F(1,58) = 0,061$ ;  $p = 0,806$ ) oder der Attendierung ( $F(1,58) = 0,293$ ;  $p = 0,590$ ) erkennen. Jedoch bot sich ein Haupteffekt der Zeit ( $F(2,139) = 8,522$ ;  $p < 0,001$ ), dieser Effekt wurde durch schnellere Antwortzeiten von Zeitintervall T0 (545,9 ms ± 16,0) zu T2 (504,5 ms ± 13,8;  $p < 0,001$ ) und T0 zu T3 (503,8 ms ± 15,1;  $p = 0,005$ ) verursacht.

### 3.3.1 Distraktoreffekt

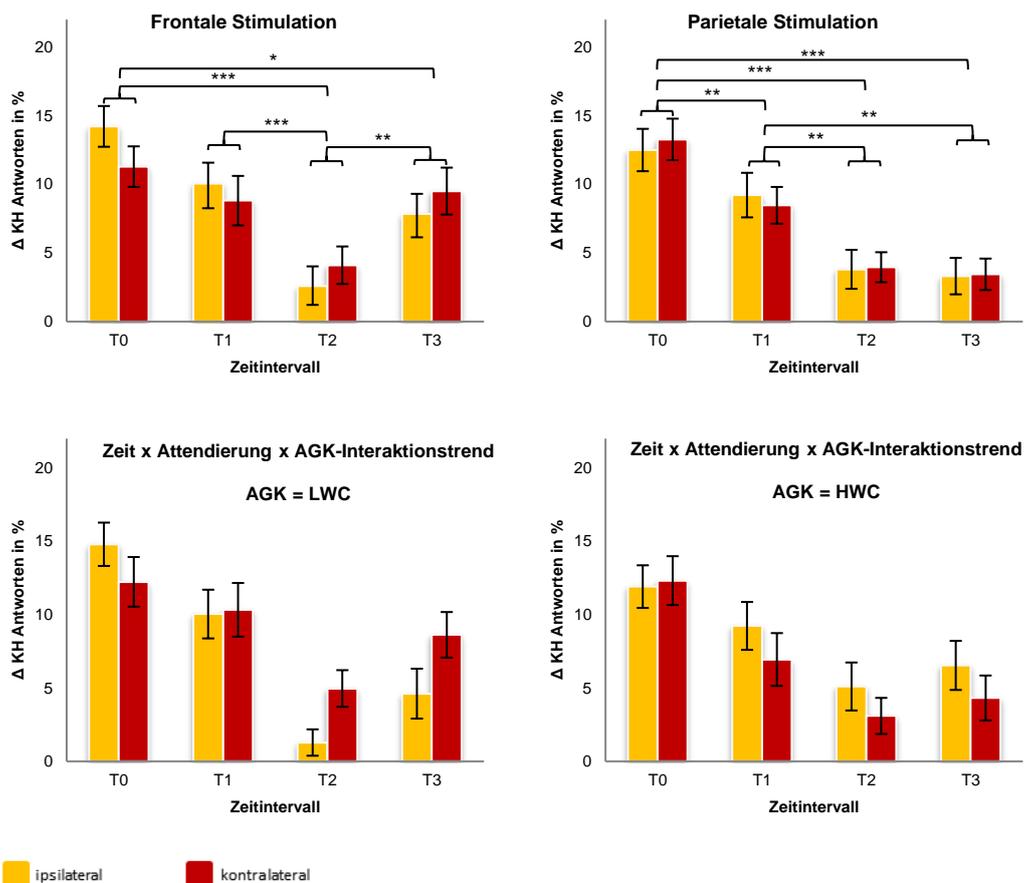
Die Signifikanzniveaus können in Tabelle 4 nachgeschlagen werden. Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse des Distraktoreffektes bot einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(3,177) = 27,649$ ;  $p < 0,001$ ) und einen Interaktionseffekt des Stimulationsortes mit der Zeit ( $F(3,177) = 4,708$ ;  $p = 0,003$ ). Ein signifikanter Haupteffekt der AGK ( $F(1,59) = 0,752$ ;  $p = 0,389$ ) und der Attendierung ( $F(1,59) = 0,010$ ;  $p = 0,921$ ) waren nicht nachweisbar. Ein Signifikanztrend für den Stimulationsort ( $F(1,59) = 3,400$ ;  $p = 0,070$ ) sowie ein Attendierung x AGK- ( $F(1,59) = 2,808$ ;  $p = 0,099$ ) und Zeit x Attendierung x AGK-Interaktionstrend ( $F(3,177) = 2,215$ ;  $p = 0,088$ ) konnten erhoben werden.



**Abbildung 25:** Links: Darstellung des Distraktoreffektes über die Zeit; Rechts: Darstellung des Distraktoreffektes über die Zeit bezüglich der jeweiligen AGK; grün repräsentiert die Ergebnisse ohne eine Differenzierung der AGK; dunkelblau entspricht den gemittelten Ergebnissen der Probanden mit einer niedrigen AGK (LWC) und hellblau denjenigen mit einer hohen AGK (HWC), Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar. Höhere Werte weisen auf eine schlechtere Filterleistung hin.

Paarweise Gruppenvergleiche zur Beurteilung des Zeit-Haupteffektes wiesen eine signifikante Abnahme des Distraktoreffektes von Zeitintervall T0 ( $12,8 \pm 0,8$ ) zu T1 ( $9,1 \pm 0,9$ ;  $p = 0,002$ ), T0 zu T2 ( $3,6 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ) und T0 zu T3 ( $6,0 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ) und T1 zu T2 ( $p < 0,001$ ) nach, wobei sich die Werte von Zeitintervall T1 zu T3 ( $p = 0,061$ ) und T2 zu T3 ( $p = 0,135$ ) nicht signifikant unterschieden. Zur Beurteilung der Stimulationsort x Zeit-Interaktionen (siehe Abbildung 26 oben) wurden weitere Varianzanalysen durchgeführt. Unter parietaler Stimulationen bot sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ( $F(3,154) = 23,114$ ;  $p < 0,001$ ), verursacht durch signifikant abnehmende Werte des Distraktoreffektes von Zeitintervall T0 ( $12,9 \pm 1,1$ ) zu T1 ( $8,8 \pm 1,1$ ;  $p = 0,009$ ), T0 zu T2 ( $3,9 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ), T0 zu T3 ( $3,4 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ), T1 zu T2 ( $p =$

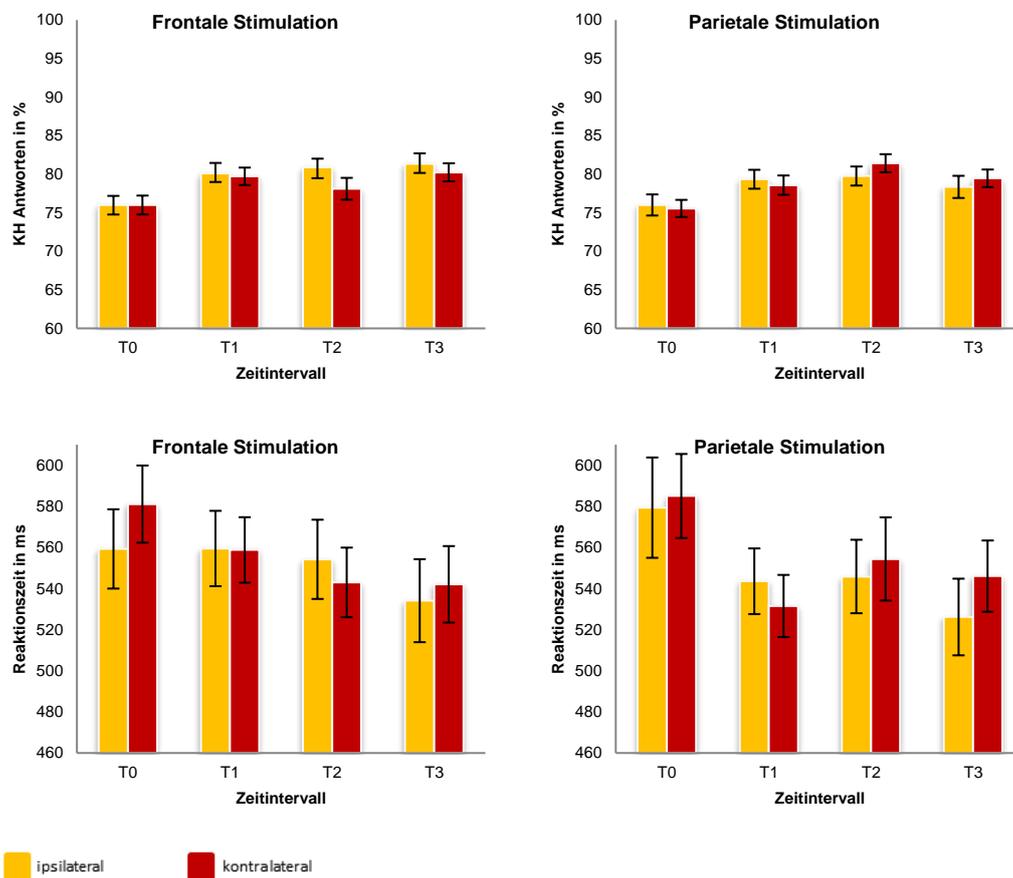
0,003), T1 zu T3 ( $p = 0,004$ ). Einzig Zeitintervall T2 zu T3 unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 1,00$ ). Unter frontaler Stimulation war ebenso ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ( $F(3,177) = 14,456$ ;  $p < 0,001$ ), herbeigeführt durch eine signifikante Differenz der Werte von Sitzung T0 ( $12,8 \pm 1,1$ ) zu T2 ( $3,3 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ), T0 zu T3 ( $8,7 \pm 1,1$ ;  $p = 0,042$ ), T1 ( $9,4 \pm 1,2$ ) zu T2 ( $p < 0,001$ ) sowie T2 zu T3 ( $p = 0,002$ ). Der Signifikanztrend für den Stimulationsort beruht auf einem höheren Filterdefizit unter frontaler Stimulation ( $8,6 \pm 0,7$ ) im Vergleich zu parietaler Stimulation ( $7,2 \pm 0,6$ ). Der Zeit x Attendierung x AGK-Interaktionstrend (siehe Abbildung 26 unten) lässt eine abnehmende Filterleistung bei LWC-Individuen bei kontralateraler Attendierung ab dem zweiten Messintervall nach TMS (Zeitintervall T2) im Vergleich zu ihren Pendants mit einer hohen AGK erkennen.



**Abbildung 26:** Links oben: Darstellung des Distraktoreffektes über die Zeit unter frontaler Stimulation; Rechts oben: Darstellung des Distraktoreffektes über die Zeit unter parietaler Stimulation; Unten: Darstellung des Zeit x Attendierung x AGK-Interaktionstrends; orange repräsentiert die Ergebnisse unter ipsilateraler und rot unter kontralateraler Stimulation in Bezug auf die Attendierung der Stimuli, Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar. Höhere Werte deuten auf eine schlechtere Filterleistung hin.

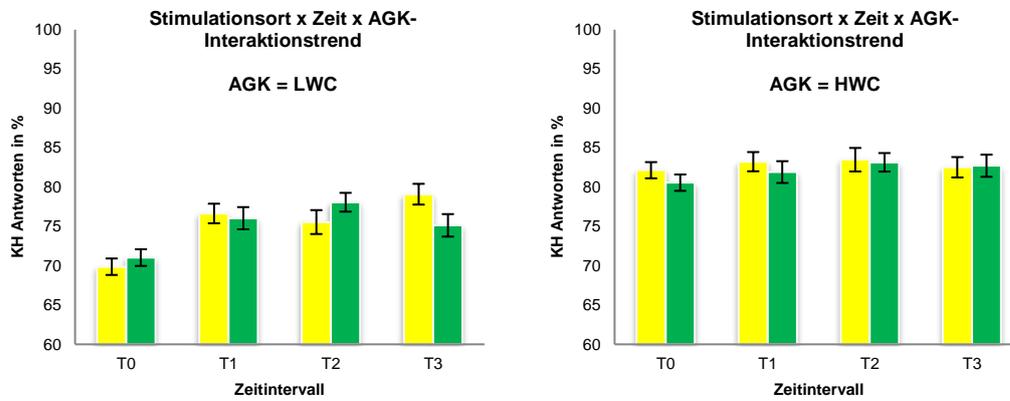
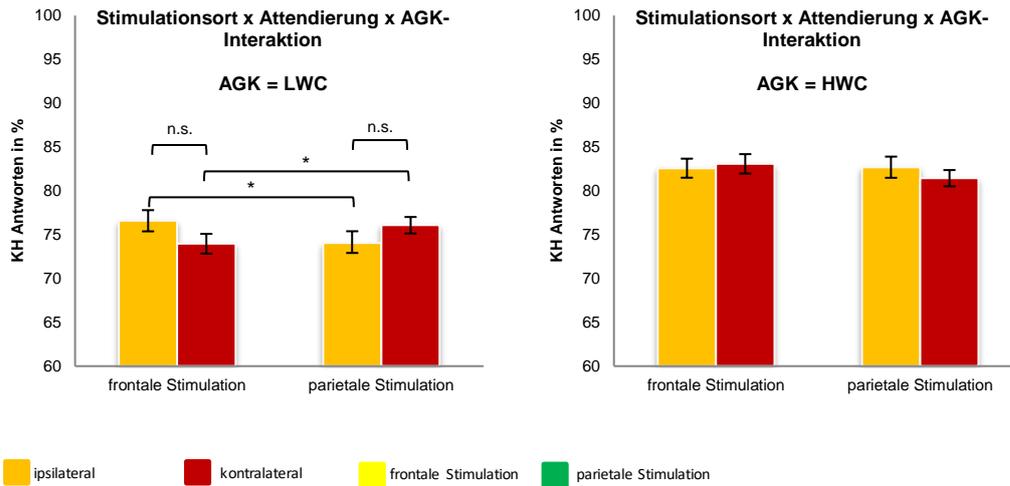
### 3.4 Aufgabentyp Last 5

Die Mittelwerte können in Tabelle 9 und Tabelle 10 und die Signifikanzniveaus in Tabelle 2 und Tabelle 3 nachgeschlagen werden. Die Datenanalyse der Last 5-Aufgabe erbrachte eine signifikante AGK x Zeit- ( $F(3,177) = 4,675$ ;  $p = 0,004$ ) und Stimulationsort x Attendierung x AGK-Interaktion ( $F(1,59) = 10,138$ ;  $p = 0,002$ ). Auch fand sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ( $F(3,177) = 12,022$ ;  $p < 0,001$ ) und des Zwischensubjektfaktors AGK ( $F(1,59) = 43,023$ ;  $p < 0,001$ ). Des Weiteren konnte ein Stimulationsort x Zeit x AGK-Interaktionstrend ( $F(3,177) = 2,430$ ,  $p = 0,067$ ), und ein Stimulationsort x Zeit x Attendierung x AGK-Interaktionstrend ( $F(3,177) = 2,257$ ;  $p = 0,083$ ) nachgewiesen werden.

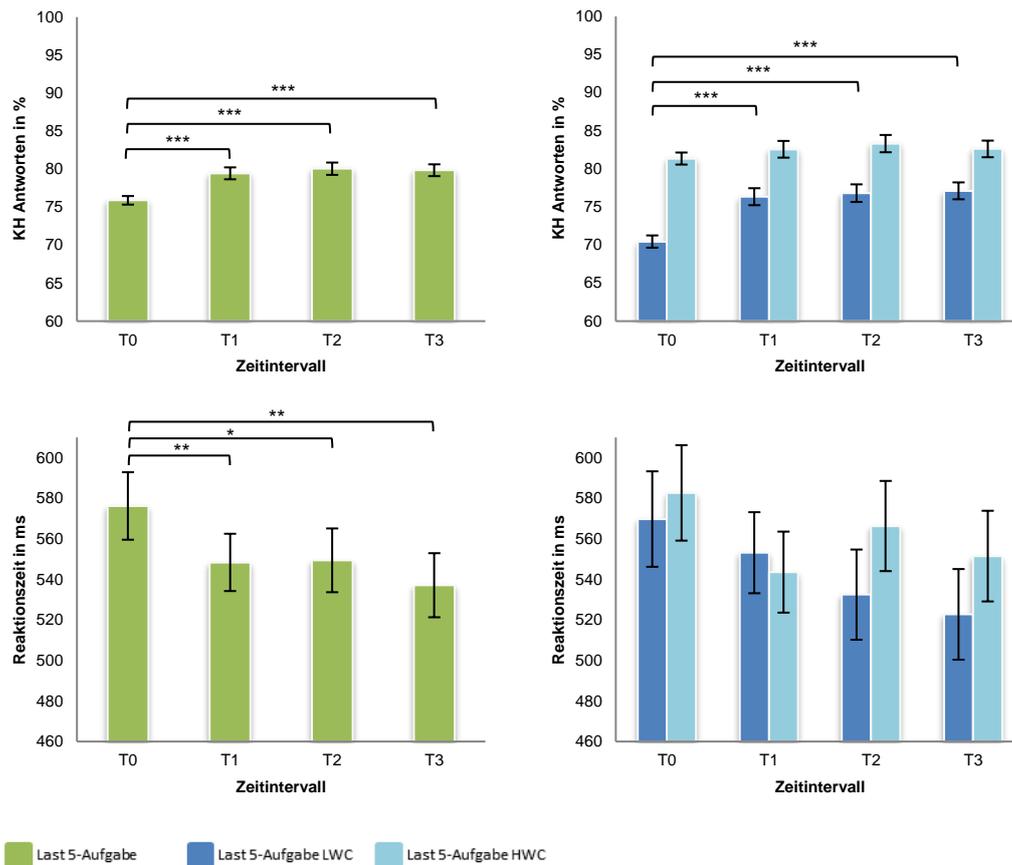


**Abbildung 27:** *Linke Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) in der Last 5-Bedingung über die Zeit unter frontaler Stimulation; *Rechte Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) in der Last 5-Bedingung über die Zeit unter parietaler Stimulation; orange repräsentiert die Ergebnisse unter ipsilateraler und rot unter kontralateraler Stimulation in Bezug auf die Attendierung der Stimuli, Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Post-hoc Tests verdeutlichten, dass der Zeiteffekt, wie in Abbildung 29 links oben dargestellt, auf eine signifikant niedrigere Antwortgenauigkeit im Vergleich von Sitzung T0 (75,9%  $\pm$  0,6) zu T1 (79,4%  $\pm$  0,8;  $p < 0.001$ ), T0 zu T2 (80,1%  $\pm$  0,8;  $p < 0.001$ ) und T0 zu T3 (79,9%  $\pm$  0,8;  $p < 0,001$ ) zurückzuführen war. Der AGK-Effekt beschreibt signifikant schlechtere Ergebnisse in der Bearbeitung der Last 5-Aufgabe durch Probanden mit einer niedrigen AGK im Vergleich zu Probanden mit einer hohen AGK (LWC: 75,2%  $\pm$  0,8; HWC: 82,5%  $\pm$  0,8;  $p < 0.001$ ). Multivariate Post-hoc ANOVAs zur Beurteilung der Zeit  $\times$  AGK-Interaktion folgten (vgl. Abbildung 29 rechts oben). Probanden mit einer niedrigen AGK boten einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(3,87) = 13,438$ ;  $p < 0,001$ ), welcher bei Individuen mit einer hohen AGK nicht darstellbar war ( $F(3,90) = 1,229$ ;  $p = 0,304$ ). Bei ersteren fanden sich signifikant niedrigere Fehlerraten bei Bearbeitung der Last 5-Aufgabe im Vergleich von Zeitintervall T0 (70,5%  $\pm$  0,9) zu T1 (76,3%  $\pm$  1,2;  $p < 0.001$ ), T0 zu T2 (76,8%  $\pm$  1,2;  $p < 0.001$ ) sowie T0 zu T3 (77,1%  $\pm$  1,3;  $p < 0.001$ ). Die Stimulationsort  $\times$  Attendierung  $\times$  AGK- Interaktion wurde durch Probanden mit einer niedrigen AGK verursacht. Für diese ergab sich in einer weiteren multivariaten Varianzanalyse eine signifikante Stimulationsort  $\times$  Attendierung- Interaktion ( $F(1,29) = 8,752$ ;  $p = 0,006$ ), welche bei Probanden mit einer hohen AGK nicht nachweisbar war ( $F(1,30) = 1,912$ ;  $p = 0,177$ ). Probanden mit einer niedrigen AGK ließen in paarweisen Vergleichen signifikante Unterschiede im Vergleich von frontaler zu parietaler Stimulation bei ipsilateraler Attendierung (Frontal: 76,6%  $\pm$  1,3; Parietal: 74,0%  $\pm$  1,3;  $p = 0,020$ ) und kontralateraler Attendierung (Frontal: 74,0%  $\pm$  1,3; Parietal: 76,1%  $\pm$  1,0;  $p = 0,050$ ) erkennen (siehe Abbildung 28 oben links). Hingegen waren die Unterschiede der Attendierung bei LWC-Individuen unter frontaler ( $p = 0,095$ ) und parietaler Stimulation ( $p = 0,193$ ) nicht signifikant ausgeprägt. Der Stimulationsort  $\times$  Zeit  $\times$  AGK-Interaktionstrend wird in Abbildung 28 unten dargestellt und lässt einen Abfall an korrekten Antworten für Probanden mit einer niedrigen AGK zum letzten Messintervall unter parietaler Stimulation erkennen.



**Abbildung 28:** *Oben:* Darstellung der Stimulationsort x Attendierung x AGK-Interaktion unter Last 5-Bedingung; *Unten:* Darstellung des Stimulationsort x Zeit x AGK-Interaktionstrends unter der Last 5-Bedingung aufgeteilt nach der individuellen AGK unter frontaler (gelb) und parietaler (grün) Stimulation. Orange repräsentiert die Ergebnisse unter ipsilateraler und rot unter kontralateraler Stimulation in Bezug auf die Attendierung der Stimuli; Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar



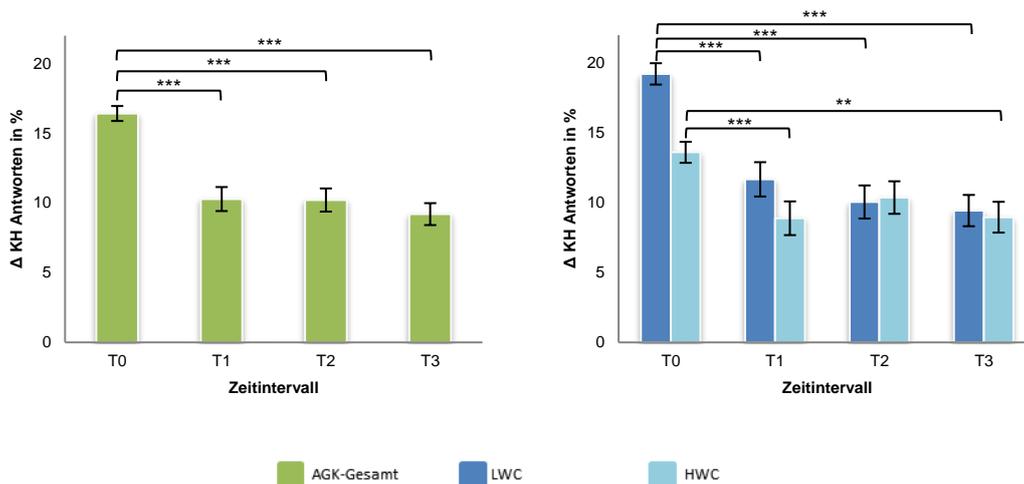
**Abbildung 29:** *Linke Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) unter Last 5-Bedingung über die Zeit; *Rechte Spalte:* Durchschnittliche KH der Antworten (%) mit dazugehörigen RZ (ms) unter Last 5-Bedingung über die Zeit bezüglich der jeweiligen AGK; grün repräsentiert die Ergebnisse ohne eine Differenzierung der AGK; dunkelblau entspricht den gemittelten Ergebnissen der Probanden mit einer niedrigen AGK (LWC) und hellblau denjenigen mit einer hohen AGK (HWC), Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar

Eine Datenanalyse nach der Antwortgeschwindigkeit erbrachte einen Haupteffekt der Zeit ( $F(2,124) = 8,074$ ;  $p < 0,001$ ) sowie einen Zeit x AGK-Interaktionstrend ( $F(2,124) = 2,796$ ;  $p = 0,061$ ). Ein Effekt des Zwischensubjektfaktors AGK ( $F(1,58) = 0,311$ ;  $p = 0,579$ ), der Attendierung ( $F(1,58) = 0,688$ ;  $p = 0,410$ ) und des Stimulationsortes ( $F(1,58) = 0,043$ ;  $p = 0,836$ ) waren nicht nachweisbar.

Post-hoc Tests wiesen nach, dass der Haupteffekt der Zeit (vgl. Abbildung 29 links unten) durch eine signifikante Abnahme der RZ von Zeitintervall T0 (576,2 ms  $\pm$  16,7) zu T1 (548,4 ms  $\pm$  14,1;  $p = 0,005$ ), T0 zu T2 (549,4 ms  $\pm$  15,7;  $p = 0,022$ ), T0 zu T3 (537,1 ms  $\pm$  15,8;  $p = 0,006$ ) zu erklären war.

### 3.4.1 Lasteffekt

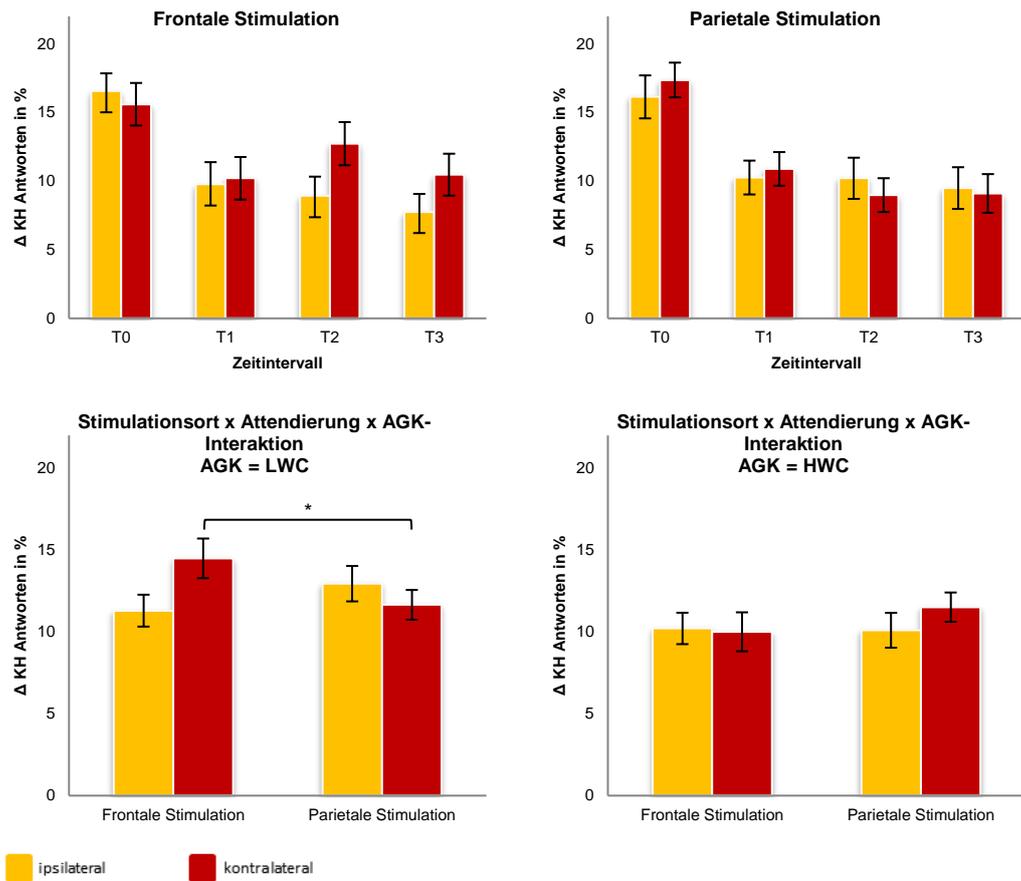
Die Signifikanzniveaus können in Tabelle 4 nachgeschlagen werden. Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse des Lasteffektes bot einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(3,177) = 20,300$ ;  $p < 0,001$ ) und der AGK ( $F(1,59) = 6,262$ ;  $p = 0,015$ ). Ebenso waren eine Zeit x AGK-Interaktion ( $F(3,177) = 3,315$ ;  $p = 0,021$ ) und eine Stimulationsort x Attendierung x AGK-Interaktion ( $F(1,59) = 6,084$ ;  $p = 0,017$ ) nachweisbar. Ein signifikanter Haupteffekt des Stimulationsortes ( $F(1,59) = 0,007$ ;  $p = 0,936$ ) oder der Attendierung ( $F(1,59) = 0,929$ ;  $p = 0,339$ ) boten sich nicht.



**Abbildung 30:** Links: Darstellung des Lasteffektes über die Zeit; Rechts: Darstellung des Lasteffektes über die Zeit bezüglich der jeweiligen AGK; grün repräsentiert die Ergebnisse ohne eine Differenzierung der AGK; dunkelblau entspricht den gemittelten Ergebnissen der Probanden mit einer niedrigen AGK (LWC) und hellblau denjenigen mit einer hohen AGK (HWC), Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar. Höhere Werte deuten auf eine schlechtere Arbeitsgedächtnisleistung hin.

Paarweise Gruppenvergleiche zur Beurteilung des Zeit-Haupteffektes wiesen eine signifikante Abnahme des Lasteffektes von Zeitintervall T0 ( $16,4 \pm 0,5$ ) zu T1 ( $10,3 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ), T0 zu T2 ( $10,2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ) und T0 zu T3 ( $9,2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ) nach und sind in Abbildung 30 links visualisiert. Der AGK-Effekt beruht auf einem signifikanten Unterschied des Gedächtnisdefizites von Probanden mit einer niedrigen AGK im Vergleich zu Probanden mit einer hohen AGK (LWC:  $12,6 \pm 0,6$ ; HWC:  $10,5 \pm 0,6$ ). Multivariate Post-hoc ANOVAs zur Beurteilung der Zeit x AGK-Interaktion folgten (vgl. Abbildung 30 rechts). Probanden mit einer niedrigen AGK boten einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(3,87) = 17,298$ ;  $p < 0,001$ ), welcher bei Individuen mit einer hohen AGK ebenso nachweisbar war ( $F(3,90) = 5,044$ ;  $p = 0,003$ ). Bei Probanden mit einer

niedrigen AGK fanden sich signifikant niedrigere Werte im Vergleich von Zeitintervall T0 ( $19,2 \pm 0,8$ ) zu T1 ( $11,7 \pm 1,2$ ;  $p < 0.001$ ), T0 zu T2 ( $10,1 \pm 1,3$ ;  $p < 0.001$ ) sowie T0 zu T3 ( $9,4 \pm 1,1$ ;  $p < 0.001$ ). Bei Probanden mit einer hohen AGK unterschieden sich die Werte im Vergleich von Zeitintervall T0 ( $13,6 \pm 0,7$ ) zu T1 ( $8,9 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ) und T0 zu T3 ( $9,0 \pm 1,1$ ;  $p = 0,010$ ) signifikant voneinander. Zur Analyse der Stimulationsort x Attendierung x AGK-Interaktion waren weitere multivariate ANOVAs nötig (vgl. Abbildung 31 unten). In diesen konnte eine signifikante Stimulationsort x AGK Interaktion ( $F(1,59) = 6,320$ ;  $p = 0,015$ ) bei kontralateraler Attendierung nachgewiesen werden (siehe Abbildung 31 unten). Darauf folgend ergab sich für Probanden mit einer niedrigen AGK ein signifikanter Haupteffekt des Stimulationsortes ( $F(1,29) = 4,677$ ;  $p = 0,039$ ), herbeigeführt durch signifikant höhere Lasteffektwerte bei kontralateraler Attendierung unter frontaler Stimulation ( $14,5 \pm 1,3$ ) im Vergleich zu jenen unter parietaler Stimulation ( $11,7 \pm 1,1$ ). Die Attendierung bot für LWC-Individuen unter frontaler Stimulation keinen signifikanten Einfluss ( $F(1,29) = 4,078$ ;  $p = 0,053$ ).



**Abbildung 31:** *Links oben:* Darstellung des Lasteffektes über die Zeit unter frontaler Stimulation; *Rechts oben:* Darstellung des Lasteffektes über die Zeit unter parietaler Stimulation; *Unten:* Darstellung der Stimulationsort x Attendierung x AGK-Interaktion des Lasteffektes; orange repräsentiert die Ergebnisse unter ipsilateraler und rot unter kontralateraler Stimulation in Bezug auf die Attendierung der Stimuli, Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar. Höhere Werte deuten auf eine schlechtere Arbeitsgedächtnisleistung hin.

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Zusammenarbeit von Selektions- und Speicherprozessen im vAG kausal durch TMS-Neuromodulation näher zu beleuchten. In den ersten beiden Unterpunkten werden wir nur auf die Verhaltensdaten zum Zeitintervall T0 (vor Stimulation) eingehen. Im ersten Unterpunkt betrachten wir die Auswirkungen der Last- und Filtermodulation auf die Verhaltensdaten in unserem Wiedererkennungsparadigma, um daraufhin einen möglichen Einfluss der individuellen vAGK auf das Wiedererkennen bzw. Ignorieren der präsentierten Stimuli zu diskutieren. Über die von uns induzierte vorübergehende Hemmung der kortikalen Aktivität lassen sich Rückschlüsse über die Funktion und funktionellen Verknüpfungen stimulierter Areale ableiten. Daher erörtern wir abschließend, ob sich aus den erhobenen Daten Hinweise auf die Arbeitsweise der visuellen selektiven Aufmerksamkeit und des vAG ergeben.

### 4.1 Auswertung und Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1 Einfluss der Last- und Filtermodulation

Die Manipulation der Arbeitsgedächtnisbelastung bzw. der Filterlast (Variation der Anzahl zu merkender Stimuli bzw. Ausblenden von Distraktoren) ergab zum Zeitintervall T0 (vor Stimulation) einen deutlichen Effekt des Aufgabentyps in Form einer gegenläufigen Abhängigkeit. So bot sich eine Zunahme der KH der Antworten, verbunden mit einer Abnahme der RZ von Last 5- zu Last 3+2- und schließlich zur Last 3-Bedingung (vgl. Abbildung 19 linke Spalte).

Eine Erhöhung der Arbeitsgedächtnislast führte somit, wie erwartet, zu den schlechtesten Ergebnissen. Durch das Hinzufügen von Distraktoren in der Filterbedingung ergab sich eine etwas bessere Wiedererkennungsleistung als im Falle einer hohen Arbeitsgedächtnislast, jedoch war diese deutlich unter jener mit einer niedrigen Arbeitsgedächtnislast angesiedelt. Eine Erklärung für die schlechtere Leistung der Last 3+2 im Vergleich zur Last 3-Aufgabe kann aus dem Modell des AG nach Cowan und diversen Arbeiten herausgearbeitet werden (Garavan 1998; McElree 2001; Oberauer & Bialkova 2009). Bei einem weniger effizientem Filterprozess befindet sich mit einer erhöhten

Wahrscheinlichkeit mindestens ein Störreiz, in unserem Falle das Dreieck, und somit insgesamt mindestens vier Stimuli als aktivierte LZG-Repräsentationen im Fokus der Aufmerksamkeit. Hierdurch wird die Abrufgenauigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit a.G. des aufwendigeren Vergleichsprozesses mit dem Testitem eingeschränkt. Die Abnahme der Performanz und Antwortgeschwindigkeit bei Erhöhung der Gedächtnislast ist kohärent mit den Ergebnissen diverser Studien (Alvarez und Cavanagh 2004; Zhang und Luck 2008; Unsworth und Engle 2008, 2007). In diesem Zusammenhang sollte die Arbeit von Luck & Vogel (1997) erwähnt werden. Diese konnten zeigen, dass drei Objekte fast immer korrekt gleichzeitig abgerufen werden konnten, wobei ab einer Testgröße von vier Objekten die Probanden häufiger falsch antworteten. Unsere fünf zu merkenden Vierecke lagen somit über der durchschnittlichen Grenze an Objekten, welche aktiv im vAG aufrechterhalten werden konnten (vgl. Kapitel 1.4). Eine Erklärung lässt sich aus dem AG-Modell nach Cowan ableiten. Da in diesem Aufgabentyp immer fünf aktivierte Gedächtnisrepräsentationen im Aufmerksamkeitsfokus gehalten werden mussten, wurden mehr Ressourcen, als im Falle der Last 3- und Last 3+2-Bedingung in Anspruch genommen. Dies verdeutlicht, warum die schlechteste Performanz (niedrigste Wiedererkennungslleistung verbunden mit der längsten RZ) bei Bearbeitung der Last 5-Aufgabe zu verzeichnen war.

#### **4.1.2 Einfluss der Arbeitsgedächtniskapazität**

Schon 1980 konnte durch Daneman und Carpenter ein Einfluss der individuellen AGK auf komplexe kognitive Aufgaben aufgezeigt werden. So zeigten sich signifikante Zusammenhänge auf die Leistung im Vokabellernen (Daneman und Green 1986) und das logische Denken (Kyllonen und Christal 1990). Weitere Studien belegen einen deutlichen Einfluss der individuellen AGK auf intellektuelle Fähigkeiten und die allgemeine Intelligenz (Ackerman et al. 2005; Schmiedek et al. 2007; Conway et al. 2003; Süß et al. 2002). Auch lässt sich eine Abnahme der Leistung des AG unter dem physiologischen Alterungsprozesses nachweisen (Gazzaley et al. 2005; Fockert et al. 2009).

Da die vAGK starken interindividuellen Schwankungen unterliegt (Vogel und Machizawa 2004; Vogel et al. 2005), wurden die Probanden anhand ihrer

Leistung unter einer hoher Arbeitsgedächtnisbelastung (Last 5-Bedingung) gleichmäßig in zwei Gruppen eingeteilt, um einen Zusammenhang der individuellen vAGK auf die Modulation der Aufmerksamkeits- bzw. Merklast darzustellen. Wie erwartet antworteten die VPn mit einer hohen vAGK in allen Aufgabentypen zum Zeitpunkt T0 häufiger korrekt als diejenigen mit einer niedrigen (siehe Abbildung 19 rechts oben). Dies deckt sich mit den von Vogel und Kollegen (2004; 2005) veröffentlichten Ergebnissen, welche anhand der CDA-Amplitude vermuteten, dass die individuelle vAKG maßgeblich durch die Fähigkeit der Selektion bestimmt wird (vgl. Kapitel 1.4.1). Dieser neurophysiologische Marker, welcher unter EEG-Ableitung bestimmt wird, zeigte sich in den beschriebenen Arbeiten sensitiv für die Anzahl an gespeicherten Objekten. So konnte geschlussfolgert werden, dass Probanden welche effektiver im Ignorieren von irrelevanten Informationen waren und vorwiegend relevante Stimuli speicherten, über eine hohe vAGK verfügten, wohingegen LWC-Individuen mit höherer Wahrscheinlichkeit überflüssige Distraktoren speicherten (s.a. Todd und Marois 2005; McNab und Klingberg 2008; Kane et al. 2008; Ahmed und Fockert 2012). Somit wird der Einfluss aufmerksamkeitsgesteuerter Prozesse, welche den Eingang von Informationen in das vAG kontrollieren, betont. Unerwartet stellten wir fest, dass bei Probanden mit einer hohen vAGK kein signifikanter Abfall im Vergleich der Distraktor- zur Last 5-Aufgabe nachgewiesen werden konnte (siehe Abbildung 19 rechts oben). Dies lässt darauf schließen, dass die Kapazitätsgrenze jener Probanden noch nicht erreicht war, wohingegen das vAG der VPn mit einer niedrigen vAGK bereits ausgelastet war. Eine Erklärung könnte in der Lasttheorie der Aufmerksamkeit zu finden sein. Lavie und Kollegen (2004) nutzten hierzu ein Flankierreizparadigma (auch Eriksen-Flanker-Aufgabe), in welchen den Probanden Ziel- und Störreize präsentiert wurden, wobei letztere, wie in unserem Paradigma, ignoriert werden sollten. Die Autoren konnten in dieser Aufgabe nachweisen, dass gezeigte Störreize sich umso nachteiliger auf die Verhaltensdaten auswirkten, je höher die aktuelle Arbeitsgedächtnislast war. Daraus schlussfolgerten sie, dass eine höhere Arbeitsgedächtnislast die kognitiven Ressourcen einschränkt, welche in der Unterscheidung von relevanten und irrelevanten Reize notwendig sind. Eine Ablenkung und weitere Verarbeitung des Distraktors wäre somit wahrscheinlicher und würde mehr

limitierte Ressourcen als nötig in Anspruch nehmen. Des Weiteren vermuteten wir, dass der Distraktor- und Lasteffekt, ein indirekter Marker für die Filter- und Merkleistung, vor Stimulation am kleinsten für Probanden mit einer hohen vAGK und am größten in der Gruppe mit einer niedrigen vAGK ausgeprägt sein würde. Dies konnte in den erhobenen Daten bestätigt werden (siehe Abbildung 25 rechts und 30 rechts). Sobald Störreize oder mehr Stimuli präsentiert wurden, stiegen die Werte deutlich an. Höhere Werte weisen in beiden Fällen auf eine schlechtere Filter- bzw. Arbeitsgedächtnisleistung hin.

Weiterhin soll nun ein detaillierter Blick auf die Auswertung der Antwortgeschwindigkeiten geworfen werden. Interessanterweise benötigten Probanden mit einer hohen vAGK, wie in Abbildung 19 rechts unten dargestellt, in allen drei Aufgabentypen vor Stimulation länger für Ihre Antworten, als Probanden mit einer niedrigen vAGK. In der Literatur wird oft ein gegenteiliger Effekt beschrieben. So berichten Unsworth et al. (2004) über eine schlechtere und langsamere Performanz bei LWC-Individuen in Antisakkaden-Aufgaben. In diesem Aufgabentyp werden die VPn instruiert, einen zentralen Punkt des Bildschirms zu fixieren. Danach werden zwei Quadrate links und rechts des Fixationspunktes eingeblendet, wobei eins zu blinken beginnt. Daraufhin soll eine dem blinkenden Stimulus abgewandte Sakkade, entgegen der intuitiven Reaktion durchgeführt werden. Auch zeigten sich LWC-Individuen nach einer Arbeit von Heitz und Engle (2007) häufiger von Störreizen in der bereits beschriebenen Eriksen-Flanker-Aufgabe beeinflusst, was sich in einer niedrigeren KH der Antworten und höheren RZ niederschlug.

Ein erheblicher Anteil der Forscher betrachtet die selektive Aufmerksamkeit als einen Einflussfaktor der vAGK (Vogel et al. 2005; Vogel und Machizawa 2004; McNab und Klingberg 2008). So ging man davon aus, dass Probanden mit einer niedrigen vAGK empfänglicher für Distraktoren seien und vice versa. Einen alternativen Ansatz verfolgten Fukuda und Vogel (2011) und vermuteten, dass die Anfälligkeit der Beeinflussung durch einen Störreiz unabhängig von der vAGK sei, sich aber die Geschwindigkeit der Loslösung des Aufmerksamkeitsfokus je nach individueller vAGK unterscheide. In zwei Experimenten gelang es den Autoren anhand von Verhaltensdaten und unter EEG-Ableitung nachzuweisen, dass LWC- und HWC-Individuen in gleichem

Ausmaß von visuellen Störreizen beeinflusst wurden, aber erstere länger für die „Entkopplung“ benötigten. So gehen Hiebel und Zimmer (2015) davon aus, dass jeder optischer Sinnesreiz erst enkodiert werden muss, bevor eine Unterscheidung in Ziel- oder Störreiz erfolgen kann. Wenn nun LWC-Probanden länger in der beschriebenen Abkopplung des an den Distraktor gebundenen Fokus benötigen, könnten nun vermehrt auch irrelevante Störreize weiterverarbeitet werden und mit den relevanten Reizen um den raren Platz des AG konkurrieren (s.a. Cashdollar et al. 2013; Fukuda und Vogel 2011).

Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass die Probanden anhand ihrer individuellen Leistung der Last 5-Bedingung einer Gruppe mit einer hohen oder niedrigen vAGK zugeordnet wurden. Dies verminderte die statistische Aussagekraft, da wir Daten zur Bewertung nutzten, welche im zweiten Schritt auf möglich Zusammenhänge geprüft wurden. Besser wäre die Bewertung der individuellen vAGK anhand eines separaten Tests gewesen. Hierzu könnte in zukünftigen Studien der „*complex WM span task*“ genutzt werden, welcher die Aufmerksamkeits- und Speicheranforderungen in die Bewertung der AGK einbezieht (Jones und Berryhill 2012).

#### **4.1.3 Stimulationseffekte**

Bei der Interpretation der Daten sollte beachtet werden, dass es sich hierbei um ein Pretest-Posttest-Studiendesign handelt. Um den Trainingseffekt zu minimieren, übten die Probanden vor Erhebung des Ausgangswertes das Paradigma standardisiert ein. Daher wurden die Zeitintervalle nach Intervention gegen T0 als Messbasis (*baseline*) getestet. Zuerst erfolgt eine Diskussion der ermittelten Veränderungen der Verhaltensdaten über die Zeitintervalle. Im zweiten und dritten Unterpunkt werden wir uns den Haupt- und Interaktionseffekten des Stimulationsortes und folgend der Attendierung annehmen. Diese werden in Anlehnung an die Gliederung des Ergebnisteils präsentiert.

#### 4.1.3.1 Zeitliche Effekte der Verhaltensdaten

Nach erfolgter TMS konnte unter der einfachsten Bedingung mit nur drei zu merkenden Stimuli ein Anstieg der Fehlerrate über die vier Zeitintervalle dargestellt werden (siehe Abbildung 21 links oben). Dies könnte auf den geringen Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zurückzuführen sein, was daher keine wesentliche Verbesserung durch Übung ermöglichte. Unter der Last 3+2- (siehe Abbildung 24 links oben) und der Last 5-Bedingung (siehe Abbildung 29 links oben) war hingegen eine Verbesserung im Laufe des Experimentes zu erkennen. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt in der Distraktorbedingung zum Zeitintervall T2. Die Analyse der RZ erbrachte eine Abnahme im Verlauf der Messungen über alle Bedingungen (siehe Abbildung 21, 24 und 29 links unten), wobei sich dieser Effekt im leichtestem Aufgabentyp auf Grund der bereits sehr schnellen Reaktion zur Baselinemessung als nicht signifikant erwies.

Die beschriebenen Auswirkungen sind vermutlich auf Trainingseffekte zurückzuführen. Da jedoch auf eine Scheinstimulation („*sham*“-Stimulation) als Kontrollgruppe in dieser Arbeit verzichtet wurde, ist eine Differenzierung von Trainings-, Placebo- oder ungerichteten somatosensorischen Effekten der TMS erschwert. Wir entschieden uns gegen eine Scheinstimulation, da eine optimale Placebospule die akustischen und somatosensorischen Nebeneffekte der Magnetstimulation authentisch nachahmen müsste, ohne eine neurale Manipulation zu verursachen. Daher entschlossen wir uns für die aktive TMS Kontrollbedingung (Variation des Stimulationsortes sowie der Attendierung) und in der Testung gegen die Baselinemessung (vor TMS). Ebenso argumentieren Duecker und Sack (2015a), welche allerdings einen ergänzenden Einsatz der Scheinstimulation zum Ausschluss der Beeinflussung möglicher Placebo- oder Nebeneffekte befürworten.

Im Gegensatz zu den erhobenen steigenden Wiedergabeleistungen (höherer Anteil korrekter Antworten und kürzere RZ) in der Last 3+2 und Last 5-Bedingung, beschrieben Huang und Kollegen (2005) eine signifikante Reduktion des gemessenen MEP nach erfolgter inhibitorischer cTBS über dem primären Motorkortex. Ein Review von Wischniewski und Schutter (2015) gibt uns einen Einblick in den aktuellen Stand der Forschung über das Ausmaß und die zeitlichen Effekte der TBS-induzierten Veränderung der kortikalen Aktivität.

In den hierbei analysierten 64 Studien kamen das supprimierende cTBS- und bahnende iTBS-Protokoll (vgl. Kapitel 1.5.4) bei gesunden VPn zum Einsatz. Wir möchten hierbei über das von uns genutzte Stimulationsprotokoll der cTBS mit insgesamt 600 applizierten Pulsen berichten. Ein maximaler Effekt wurde zehn Minuten nach Stimulation verzeichnet, wobei der MEP-supprimierende Effekt im Durchschnitt 50 Minuten nachweisbar war und sich linear den Baselinewerten wieder annäherte. Bei Übertragung der unter Stimulation des Motorkortex gewonnenen Erkenntnisse auf den von uns stimulierten frontalen und parietalen Kortex erwarteten wir somit eine Reduktion der Wiedergabekorrekttheit der Antworten, verbunden mit einer höheren RZ. Aufgrund des zeitabhängigen Effektes der TMS vermuteten wir, dass der durch Huang und Kollegen beschriebene supprimierende Effekt ab dem zweiten Zeitintervall (Minute 13 bis 24 nach TMS) zu erwarten gewesen wäre. Ob eine Übertragung der Effekte auf nicht-motorische Gehirnareale möglich ist, möchten wir im nächsten Teilkapitel erläutern.

In Zusammenschau der beschriebenen Ergebnisse vermuten wir, dass die durch cTBS induzierten supprimierenden Effekte in der Distraktor- und Lastbedingung eventuell nicht stark genug waren den Verbesserungen durch Übung entgegenzuwirken, sodass die Übungseffekte überwogen und der inhibitorische Effekt der cTBS hierdurch unkenntlich gemacht wurde. Allein in der Last 3-Aufgabe bot sich ein signifikanter Abfall der Antwortkorrekttheit über die Messintervalle (siehe Abbildung 21 links oben), wobei die Probanden über alle Aufgabentypen entgegen unserer Vermutung schneller antworteten. In den publizierten Studien, welche die TBS nutzten, erfolgte die Applikation zum Großteil mit der von Huang et al. (2005) genutzten Stimulationsintensität von 80% der aMT und in sehr geringem Ausmaß mit 70% der rMT. So könnte eine Anpassung der Stimulationsparameter wie der Stimulationsintensität, Gesamtpulsanzahl oder Stimulationsfrequenz in zukünftigen Studien diskutiert werden (Goldsworthy et al. 2012; Gamboa et al. 2010; Jacobs et al. 2014).

#### 4.1.3.2 Einfluss des Stimulationsortes auf die Verhaltensdaten

Um einen Einfluss der Stimulation ohne Placebogruppe nachzuweisen, erfolgte ein Vergleich der zwei Interventionssitzungen, welche im Abstand von 7 bis 14 Tagen zu absolvieren waren. Durch die Modulation der Aufmerksamkeits- und Merklast lassen sich nun die erhobenen Verhaltensdaten bezüglich der vermuteten Einflüsse auf die Stimulationsorte und Attendierung diskutieren.

Bei Auswertung des einfachsten Aufgabentyps konnte kein Einfluss des Stimulationsortes oder der Attendierung auf die KH der Antworten oder die RZ dargestellt werden (siehe Abbildung 20).

Bei der Berücksichtigung von Distraktoren fielen die VPn mit einem zeitabhängigen Effekt auf, welcher abhängig von der zuvor stimulierten Region war. In Abbildung 22 oben wird die niedrigere Rate an korrekten Antworten im letzten Messintervall unter frontaler Stimulation im Vergleich zu parietaler Stimulation ersichtlich. Dies stützt unsere Hypothese, dass dem DLPFC eine wesentliche Funktion bei der Selektion von Störreizen zukommt. Für die RZ nahmen wir ebenso eine Hemmung (also längere RZ) unter frontaler Stimulation an, welche sich jedoch als unabhängig vom Stimulationsort erwies (siehe Abbildung 22 unten).

Warum die von uns erzeugten „virtuellen Läsionen“ des DLPFC einen Einfluss auf die Trennung von relevanten und irrelevanten Reizen gehabt haben könnten, wird im Vergleich des charakteristischen Verhaltens von Patienten mit pathologischen Läsionen des PFC ersichtlich. Miller (2000) berichtet in einer Übersichtsarbeit über deutliche Einschränkungen in unbekanntem Situationen, im vorausschauenden Planen, der Funktion des AG und in der Trennung von wichtigen und unwichtigen Umweltreizen. Die motorischen und sprachlichen Fähigkeiten weisen jedoch meist keine Defizite auf, auch lassen sich in Standardtests zur Einschätzung der Wahrnehmung, der Intelligenz und des LZG keine Einschränkungen nachweisen, sodass die Patienten problemlos an Gesprächen teilnehmen können und in ihrer alltäglichen Routine als kaum eingeschränkt beschrieben werden. So scheint keine spezifische Funktion gestört, sondern vielmehr die Koordination verschiedenster kognitiver Systeme. Da die beschriebenen Beeinträchtigungen den exekutiven Funktionen zugeschrieben werden (u.a. Willensbildung, vorausschauendes Handeln,

Impulskontrolle, AG, Aufmerksamkeitssteuerung), wird eine Schädigung des PFC auch als „dysexekutives Syndrom“ bezeichnet (Stuss und Benson 1986). Dem PFC kommt hierbei eine Schlüsselrolle in der Überwachung und Koordination von verschiedensten Gehirnregionen zu, um die Ausführung exekutiver Funktionen zu gewährleisten und ermöglicht uns erst die vielfältigsten kognitiven Möglichkeiten, die uns ausmachen. Dieses Verarbeitungssystem wird in der Literatur auch als „*top-down*“-Modulation bezeichnet (Lowe et al. 2018; Duecker und Sack 2015b; Funahashi und Andreau 2013). In Zusammenschau der Erkenntnisse aus funktionellen bildgebenden Verfahren, neurophysiologischen und neuropsychologische Studien nehmen wir an, dass dem DLPFC eine wichtige Rolle als einem Ort der selektiven Aufmerksamkeit zukommt und es als Pförtner („*gatekeeper*“) über den Eingang von Informationen in das AG wacht (Awh et al. 2006).

Wie bereits im Kapitel 4.1.3.1 angedeutet, blieb lange unklar, ob bei Stimulation von nicht-motorischen Kortexarealen eine Übertragung der erhobenen Effekte aus MEP-Studien möglich ist. In diesen wurde bereits über den supprimierenden Charakter der cTBS nach Applikation über dem Motorkortex ausführlich berichtet (Chung et al. 2016; Wischnewski und Schutter 2015). Lowe et al. (2018) fassen in einer systematischen Übersichtsarbeit den aktuellen Kenntnisstand zur Modulation exekutiver Funktionen durch TBS des PFC bei gesunden Probanden ausführlich zusammen. Wir möchten uns in der weiteren Betrachtung nur auf das von uns genutzte supprimierende Protokoll der cTBS konzentrieren. Zur Quantifizierung der Stimulationseffekte wurden die verschiedensten Aufgabentypen, welche in den untersuchten Studien genutzt wurden, den zu testenden Teilkomponenten der exekutiven Funktionen zugeordnet (Verhaltenshemmung, AG, Aufgabenwechsel, Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit). In Zusammenschau bestätigt die Metaanalyse von 29 Studien den vermuteten negativen Effekt der cTBS auf exekutive Funktionen. Des Weiteren ergaben sich Hinweise für eine hemisphärische Asymmetrie, so bot sich eine deutlichere Beeinträchtigung auf die Performanz bei Stimulation des linken PFC, im Gegensatz zu jener der rechten Hemisphäre. Eine mögliche neurophysiologische Erklärung des erhobenen Effektes konnte in einer Studie von Tupak et al. (2013) aufgezeigt werden, in welcher die präfrontale

Oxygenierung vor und nach cTBS ermittelt wurde. Im Einklang mit den Ergebnissen von Lowe und Kollegen ließ sich bei Stimulation des linken PFC eine beidseitige verminderte hämodynamische Aktivität nachweisen. Bei Stimulation des rechten PFC war keine Veränderung zu eruieren.

Die von Lowe und Kollegen dargestellten Auswirkungen bestätigen den supprimierenden Charakter der cTBS bei Stimulation des PFC. Somit lässt sich durch die verminderte KH der Antworten bei Bearbeitung des Aufgabentyps mit einer hohen Aufmerksamkeitslast (Last 3+2) unter frontaler Stimulation ein Einfluss darstellen, obwohl dieser sich im Zeitintervall T3 etwas später darstellte als vermutet (siehe Abbildung 22 oben links). Jedoch sollten im Hinblick auf die erwähnte Lateralisation des Stimulationseffektes unsere Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da keine Differenzierung nach der Stimulationsseite erfolgte und ein Einfluss der Attendierung auf die Stimulation zu vermuten ist. Eine tiefergehende Diskussion dieses Aspektes erfolgt in Kapitel 4.1.3.3.

Ein komplexer Interaktionstrend konnte bei Bearbeitung der Last 5-Aufgabe in Form eines zeitabhängigen Effektes des Stimulationsortes bei Probanden mit einer niedrigen vAGK nachgewiesen werden (siehe Abbildung 28 unten links). So lassen jene LWC-Individuen eine schlechtere Antwortkorrektheit unter parietaler Stimulation zum letzten Zeitintervall erkennen. Daraus lässt sich die in unseren Hypothesen vorgestellte parietale Beteiligung bei Bearbeitung des Aufgabentyps mit der höchsten Merklast vermuten, obwohl wir einen nur auf Probanden mit einer niedrigen vAGK limitierten Effekt nicht vermutet hätten.

Durch die von uns induzierten „virtuellen Läsionen“ des PPC erhofften wir uns die Beteiligung des PPC an der Speicherung von Information nachzuweisen. So konnte in fMRT-Studien ein Anstieg der PPC-Aktivität bei steigender Merklast nachgewiesen werden (Todd und Marois 2005, 2004). Diese Vermutung wird durch Patienten mit beidseitigen pathologischen Läsionen des PPC gestützt, welche Einschränkungen der Wiedererkennungsleistung zeigten und lässt vermuten, dass der PPC an der Speicherung von Information beteiligt ist (Berryhill und Olson 2008).

Einen Einfluss der vAGK unter Stimulation des Gehirns beschreiben Jones und Berryhill (2012), welche den Beitrag des rechten PPC bei Bearbeitung einer visuellen AG-Aufgaben untersuchten. Zur Neuromodulation wurde die transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) genutzt. Der Einfluss der vAGK auf den Stimulationseffekt war jedoch abhängig von der Schwierigkeit der Aufgabe. Im Speziellen konnte ein signifikanter Effekt bei Stimulation des rechten PPC für Probanden mit einer hohen vAGK, die eine vAG-Aufgabe mit einer hohen Arbeitsgedächtnislast bearbeiteten, dargestellt werden. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass Jones und Berryhill eine in ihrer Wirkung zu unserer Arbeit unterschiedliche Stimulationsart wählten und sich auf den rechten PPC beschränkten. Vermutlich ist hier auch die Ursache dafür zu finden, dass wir nur einen Trend für die KH der Antworten bei LWC-Individuen nachweisen konnten. Ein Stimulationseffekt konnte anhand der Auswertung der RZ nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildung 27 unten).

Eventuell ist der ausgebliebene Interaktionseffekt des Stimulationsortes und der Zeit, welchen wir für die Bearbeitung der Last 5-Aufgabe unter parietaler Stimulation für das Zeitintervall T2 bis T3 vermuteten (siehe Abbildung 27 oben) auf Kompensationsmechanismen von Probanden mit einer hohen vAGK zurückzuführen, welche durch unser supprimierendes Stimulationsprotokoll aktiviert wurden. So beschrieb Johansson (2007), dass eine Einschränkung der Arbeitsweise des DLPFC für die geringe vAGK und die schlechte Filterleistung von LWC-Individuen ursächlich sein könnte. Auch scheinen die beiden vAGK-Gruppen unterschiedliche Wiedererkennungsstrategien zu nutzen, wie es in einer Studie des Wortflüssigkeitstest gezeigt werden konnte (Schelble et al. 2012). Diese Aspekte könnte man mittels einer fMRT-TMS-Studie untersuchen, um eine Rekrutierung von weiteren kortikalen oder subkortikalen Regionen nachzuweisen, welche bei HWC-Individuen zum Ausgleich der hemmenden Stimulation aktiviert wurden sein könnten. Dies erscheint für die weitere Nutzung und Implementierung der TBS im klinischen und experimentellen Kontext essenziell, um Stimulationseffekte sicherer zuzuordnen bzw. einen therapeutischen Nutzen vorherzusagen.

#### 4.1.3.3 Einfluss der Attendierung auf die Verhaltensdaten

Das visuelle System des Menschen verarbeitet die Informationen zunächst strikt kontralateral. So werden die optischen Reize des rechten Hemifeldes in die linke kortikale Hemisphäre und das linke Hemifeld in die rechte Hemisphäre projiziert. Studien des Neglect-Syndroms bestätigen diese Annahme. Um bei bilateraler Präsentation der Stimuli Stimulationseffekte zuzuordnen, erfolgte eine Auswertung nach der Attendierung.

Bei Bearbeitung der Last 3- und Last 3+2-Aufgabe konnte zu diesem Aspekt kein wegweisender Effekt erhoben werden. Bei Bearbeitung der Aufgabe mit einer hohen Arbeitsgedächtnislast bot sich bei Probanden mit einer niedrigen vAGK eine komplexe Interaktion (siehe Abbildung 28 oben links). So war die KH der Antworten unter frontaler Stimulation und Attendierung eines Stimulus des ipsilateralen Hemifeld bzgl. der Stimulationsseite signifikant höher, als im Vergleich zu jener unter parietaler Stimulation und ebenfalls ipsilateraler Attendierung - gegensätzlich verhielt es sich bei kontralateraler Attendierung. Bei Beurteilung des Distraktoreffektes (Differenz zwischen den Fehlerraten der Last 3 und der Last 3+2-Aufgabe) bot sich ein zeitabhängiger Interaktionstrend der Attendierung, welcher abhängig von der vAGK war und in Abbildung 26 unten dargestellt ist. Dieser errechnete Wert verdeutlicht, um wieviel die Fehlerraten ansteigen, wenn Distraktoren präsentiert werden und ermöglicht es, indirekt zu untersuchen, ob irrelevante Informationen gespeichert wurden. Ab dem Zeitintervall T2 lassen sich bei Probanden mit einer niedrigen vAGK unter kontralateraler Attendierung ansteigende Distraktoreffektwerte (abnehmende Filterleistung) im Vergleich zu ihren HWC-Pendants vermuten. Hiermit werden die komplexen Interaktionen bzgl. der Attendierung angedeutet, was eine detaillierte Diskussion der hemisphärischen Asymmetrie im Folgenden notwendig macht.

Einen aktuellen Überblick vermitteln hierbei Duecker und Sack (2015b) in ihrem Review. Am einfachsten und eindrücklichsten ist die durch Läsion (meist Ischämie oder Blutung) verursachte neurologische Störungen des Neglect. So zeigt sich hauptsächlich nach frontaler oder parietaler Schädigung eine Vernachlässigung des Hemifeldes, welches sich kontralateral zur geschädigten Hemisphäre befindet. Bei Untersuchungen von Neglectpatienten fiel auf, dass

jene mit einer rechtshemisphärischen Schädigung in größerem Maße eingeschränkt waren als Patienten mit einer linkshemisphärischen.

Xu et al. (2013) bieten a.G. eines zu unserer Studie ähnlichen Versuchsaufbaus einen guten Vergleich der erhobenen Effekte. Sie untersuchten 80 gesunde rechtshändige Probanden auf Veränderungen der Aufmerksamkeit unter Stimulation des PPC und DLPFC. Hierzu nutzten sie das gleiche Stimulationsprotokoll der cTBS und einen von Posner entwickelten „Attention-Network-Test“ (ANT), welcher drei Aufmerksamkeitsdimensionen „orienting“, „alerting“ und „executive control“ testet (Posner und Petersen 1990). Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass die visuelle Aufmerksamkeit vorwiegend durch die rechte, nicht dominante Hemisphäre, kontrolliert wird. Als interhemisphärischen Wettbewerb wertete man steigende Werte einer Aufmerksamkeitsdimension nach Stimulation des linken DLPFC. Die eigentlich vermuteten abnehmenden Werte wurden unter Stimulation des rechten DLPFC erhoben. So gehen die Autoren davon aus, dass die durch das hemmende Stimulationsprotokoll verminderte Erregbarkeit der stimulierten, nicht dominanten rechten Hemisphäre, zu einer Enthemmung der nichtstimulierten linken geführt habe. Auch fanden sich Hinweise für einen intrahemisphärischen Wettbewerb zwischen den beiden stimulierten frontalen und parietalen Kortexregionen. Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit des durch die Autoren genutzten Aufmerksamkeitstests mit unserer DMTS-Aufgabe, verdeutlicht sie die komplexen Wechselwirkungen und den Einfluss der Stimulationsseite bei Magnetfeldstimulation des frontalen und parietalen Kortex.

Zur Beurteilung des „top-down“ Einflusses des posterioren Kortex, applizierten Hung und Kollegen (2005) das bahnende Protokoll (10Hz) der rTMS über dem linken und rechten PPC bei neun gesunden Probanden. Hierzu präsentierten sie einen Zielreiz allein, nur Distraktoren oder einen weiteren Zielreiz im ipsilateralen oder kontralateralen Hemifeld, wobei diese über die Farbe kodiert wurden. Bei Stimulation des rechten PPC konnte eine effektivere Filterung nachgewiesen werden, wobei sich bei bilateral präsentierten Stimuli eine kontralateral schlechtere und ipsilateral bessere Filterleistung nachweisen ließ. Einen Einfluss des PPC bei Modulation der Aufmerksamkeitslast konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen. Jedoch muss auf die geringe

Stichprobengröße (neun VPn) und das in Ihrer Wirkung abweichende Stimulationsprotokoll von Hung et al. hingewiesen werden.

Im Jahr 2011 erörterten die Autoren die Rolle des frontalen Kortexes mittels des gleichen Experimentes (Hung et al. 2011). Ebenso wie bei Stimulation des PPC bot sich nur ein Effekt bei Stimulation des rechten frontalen Augenfeldes, jedoch konnte im Gegensatz zur rTMS über dem PPC eine verminderte Filterleistung in beiden Halbfeldern des Gesichtsfeldes nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser Phänomene entwickelten Duecker und Sack (2015b) aus den drei konkurrierenden Theorien der Aufmerksamkeitskontrolle (siehe hierzu Heilman und van den Abell 1980; Kinsbourne 1977; Corbetta und Shulman 2011) ein modifiziertes Modell, um der Asymmetrie der linken und rechten Hemisphäre bei der Beurteilung der visuellen Aufmerksamkeit in den verschiedenen Knoten des dorsalen frontoparietalen Netzwerkes gerecht zu werden (siehe auch Kapitel 1.4). Es lässt sich vermuten, dass durch die von uns erfolgte Mittelung der Stimulationsseite gegensätzliche Effekte unkenntlich gemacht wurden. Daher sollten künftige, in ihrem Studiendesign angepasste TMS-Experimente, das von Duecker und Sack (2015b) vorgeschlagene hybride Modell der Aufmerksamkeitskontrolle dahingehend überprüfen.

Ob die beobachteten Effekte der hemisphärischen Asymmetrie, welche sehr genau für Untersuchung der Aufmerksamkeit beschrieben wurden, auf vAG-Aufgaben übertragbar sind, bleibt offen. Eine scharfe Trennung von selektiver Aufmerksamkeit und AG ist vermutlich nicht möglich. So ist stets eine Priorisierung der Enkodierung derjenigen Information notwendig, welche zur Erfüllung einer Aufgabe aktuell relevant ist. Auch möchten wir erneut auf die Studie von Vogel et al. (2005) hinweisen, welche zeigte, dass die Fähigkeit Störreize zu ignorieren, einen direkten Einfluss auf die Leistung des vAG hat. Dies verdeutlicht, dass Aufmerksamkeitsprozess eng mit der Arbeit des vAG verknüpft sind (Awh et al. 2006). Chun (2011) findet eine gute Beschreibung einer möglichen Zusammenarbeit und bezeichnet das AG als Schnittstelle, durch welche Aufmerksamkeitsprozesse Reize selektieren und die ausgewählten Informationen somit als interne aktivierte Repräsentationen aufrechterhalten werden können. Trotz der Fülle an Erkenntnissen aus neurophysiologischen und funktionellen bildgebenden Verfahren bleiben die

Prozesse und Wechselwirkungen der selektiven Aufmerksamkeit und des vAG weiterhin unklar.

#### **4.1.3.4 Zusammenfassung**

Es wird angenommen, dass der DLPFC maßgeblich an der Ausführung exekutiver Prozesse und der PPC an der Speicherung von Informationen beteiligt ist. Jedoch ist anzunehmen, dass die anatomischen Verhältnisse des vAG komplexer und die spezifischen Funktionen dezentralisiert verteilt sind. So konnten mittels funktioneller bildgebender Verfahren exekutive Funktionen auch dem PPC zugeordnet werden (Sandrini et al. 2012). Ebenfalls scheint der DLPFC eng mit dem vAG verknüpft zu sein (Olesen et al. 2004; Curtis und D'Esposito 2003).

Aus den erhobenen Ergebnissen lässt sich ein Zusammenhang der Stimulation des DLPFC anhand der Antwortgenauigkeit bei einer hohen Anforderung an die selektive Aufmerksamkeit herstellen und stützt somit unsere Vermutung, dass der DLPFC bei der Selektion von verhaltensrelevanten Information beteiligt ist. So wurde in der Literatur vermutet, dass der DLPFC eine Repräsentation des Zielreizes aufrechterhält und ein Priorisierungssignal für die relevanten Reize erzeugt, um Störreize an der weiteren Verarbeitung zu hindern (Sandrini et al. 2008). Ein Stimulationseffekt des PPC auf die Verhaltensdaten in der Last 3+2-Aufgabe war nicht auszumachen. Dies zeigt sich konträr zum Modell des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes, in welchem der PPC, eine wichtige Komponente des dorsalen Anteils darstellt. PPC-TMS Studien präsentierten hierzu inkonsistente Ergebnisse (u.a. Xu et al. 2013; Yan et al. 2016). Weiterhin ist der in Abbildung 28 unten links präsentierte Interaktionstrend zu erwähnen, welcher den Einfluss der vAGK auf die Wiedergabeleistung unter parietaler Stimulation bei Bearbeitung des Aufgabentyps mit einer hohen Merklast beschreibt. Warum wir solch einen Einfluss nur bei diesem Aufgabentyp fanden, bleibt unklar. Ob die in Kapitel 4.1.3.2 diskutierten Kompensationsmechanismen von HWC-Individuen hierbei eine Rolle spielen, sollte in künftigen fMRT-TMS-Studien erforscht werden. In Zusammenschau bleibt der Einfluss der Attendierung bei inkohärenten Ergebnissen unklar. Dies ist möglicherweise auf die in der Literatur

beschriebene hemisphärische Asymmetrie zurückzuführen. Daher sollte in folgenden Arbeiten eine Auswertung nach der Stimulationsseite vorgenommen werden.

#### **4.2 Limitation und methodische Einschränkungen**

In späteren Studien sollte eine Verblindung der Probanden und wenn technisch möglich, des Untersuchers, im Rahmen einer randomisierten doppelblinden Sham-kontrollierten TMS-Studie erfolgen. Eine Shamstimulation erlaubt es uns, als Kontrollbedingung eine TMS-Beeinflussung durch sensorische Neben- oder Placeboeffekte auszuschließen. So ist eine Manipulation der Verhaltensdaten durch die erzeugten Hautsensationen (Duecker und Sack 2015a) und das unüberhörbare Klickgeräusch (Nikouline et al. 1999) beschrieben. Durch die hohen Stromflüsse in der Spule werden mechanische Schwingungen erzeugt, welche als markantes Klickgeräusch während der gesamten Stimulation wahrgenommen werden und sich auch durch einen Gehörschutz nicht zufriedenstellend dämpfen lassen. Um eine möglichst effektive Stimulation zu erreichen, wurde ein fester Anpressdruck von Spule und Kopf gewählt, wobei dies zu Schwingungen des Schädels führt und somit die Haarzellen der Cochlea per Knochen- und Luftleitung anregt. Ebenso scheint ein Einfluss auf die Performanz durch die Reizung von Nozizeptoren und Auslösung von Muskelkontraktionen möglich (Meyer in Magnetstimulation des Nervensystems 1992). Auch könnte ein Placeboeffekt, also allein die Erwartungen der Probanden an die Intervention, eine Veränderung der Messdaten induziert haben. Um die Diskrimination der aktiven- und „sham“-Sitzung in zukünftigen Studien zu erschweren, bietet sich nach Duecker und Sack (2015a) hierfür eine abgeschirmte TMS-Spule in Kombination mit Hautelektroden als Goldstandard an, wobei eine Verblindung des Experimentators hierbei sicher erschwert würde.

Des Weiteren sind Abweichungen durch die Spulenpositionierung möglich, da diese manuell durch den Untersucher über dem durch die Neuronavigation vorgegebenen Ort gehalten wurde. Diverse Studien berichten übereinstimmend von erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen im Ansprechen auf die TBS (Jannati et al. 2017; Hamada et al. 2013). Als Einflussfaktoren werden

hierbei durch Chung und Kollegen (2016) Unterschiede im Alter, Geschlecht, Tageszeit und den Aufmerksamkeitszustand angeführt. Auch scheinen ein genetischer Polymorphismus des „*brain-derived neurotrophic factor*“ und die neuronale Grundaktivität einen Einfluss auf das Ansprechverhalten der TMS zu haben (Antal et al. 2010; Grossheinrich et al. 2009). Zur Verminderung der oben genannte Einflüsse wurde in unserer Arbeit eine homogene gesunde Gruppe eines engen Altersintervalls (18 bis 30 Jahre) mit möglichst ausgeglichenem Geschlechterverhältnis gebildet. Eine Ablenkung wurde durch eine reizarme Umgebung (Verdunklung der Räume, Schallschutz usw.) gewährleistet. Um *Carry-Over-Effekte* auszuschließen, erfolgten die Sitzungen in einem 7 bis 14 tägigen Abstand.

Ein maximaler Effekt der MEP-supprimierenden Wirkung konnte nach Huang und Kollegen (2005) zwischen 15 - 40 min und noch bis zu 60 min nach cTBS nachgewiesen werden. Da unser letztes Messintervall T3 nur Aussagen über Minute 25 bis 36 nach TMS erlaubt und der Stimulationsort x Zeit-Interaktionseffekt bei Bearbeitung der Last 3+2-Aufgabe und Stimulationsort x Zeit x AGK-Interaktionstrend der Last 5-Aufgabe erst zum letzten Zeitintervall T3 Stimulationseffekte vermuten ließ, erscheint es möglich, dass der Scheitelpunkt zu jenem Zeitpunkt noch nicht erreicht war. So sollte das Studiendesign dahingehend angepasst werden und VPn das DMTS-Paradigma bis zu 60 Minuten nach Stimulation bearbeiten, um eine sichere Aussage über die zeitlichen Effekte treffen zu können.

#### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die TMS wird nun seit bereits mehr als drei Jahrzehnten genutzt, die kortikalen Funktionsabläufe zu untersuchen. Unter Beachtung der Sicherheitsleitlinien zur Anwendung der TMS kann es als ein sicheres Verfahren zur Neuromodulation bezeichnet werden (Rossi et al. 2009; Rossini et al. 2015). Bei Applikation des Magnetfeldes über dem Motorkortex kann eine Quantifizierung der Reaktivität dieses Areals über eine elektromyografische Ableitung der Muskelkontraktion mittels des bekannten MEP erfolgen. Als Pendant stehen uns bei Stimulation des visuellen Kortexes Phosphene - also Lichtwahrnehmungen des Probanden oder Patienten zur Verfügung, welche aus der Reizung der Sehrinde durch das

elektromagnetische Feld resultieren. Bei Stimulationen von anderen Kortexarealen, welche keine peripher messbare Reaktion verursachen (u.a. DLPFC und PPC), lassen sich *TMS-evoked potentials* (TEPs) und Oszillationen, mittels der Nutzung des TMS-EEG als elektrophysiologische Reaktionen des Gehirns, ableiten (Hill et al. 2016). Bei alleiniger Nutzung der TMS stehen uns nur die Verhaltensdaten für die Interpretation zur Verfügung, wohingegen die TMS-EEG eine umfassendere Messung der Reaktion des gesamten Gehirns in Echtzeit erlaubt. Kritisch muss angemerkt werden, dass auch eine Beeinflussung funktionell verbundener Areale (z.B. durch kortiko-kortikale Verbindungen) durch die Stimulation möglich ist und somit TMS-Effekte entfernter Areale nicht auszuschließen sind. So könnte uns die erwähnte Kombination der TMS und EEG (TMS-EEG) durch die Messung von elektrischen Aktivitäten entfernter Gehirnareale unterstützen, Aussagen über funktionelle Verbindungen zu treffen (Morishima et al. 2009). Es ist denkbar, die Limitierungen, welche aus der alleinigen Nutzung der TMS resultieren, künftig durch jene Weiterentwicklungen aufzuheben und die Arbeitsweise des Gehirns besser zu verstehen (Miniussi und Thut 2010; Chung et al. 2015b).

Bis vor ein paar Jahren war es noch üblich, das 10-20-System, welches bei der EEG zur Elektrodenplatzierung verwendet wird, zur Positionierung der Spule zu nutzen. Durch den Einsatz der Neuronavigation konnten Ungenauigkeiten vermindert werden. In zukünftigen Studien sollte auch eine individuelle MRT-Bildgebung in Kombination mit der neuronavigierten TMS erfolgen, da hiermit der individuellen Anatomie der Probanden bzw. VPn Rechnung getragen und die Reproduzierbarkeit der Stimulation weiter verbessert werden kann. Die Notwendigkeit einer hochpräzisen Stimulation unterstreichen Lioumis et al. (2009), welche signifikante Auswirkungen bei kleinen Abweichungen der Spulenposition und -ausrichtung nachweisen konnten.

Aktuell ist es bisher noch nicht gelungen, ein Modell zur Vorhersage über die Größe und Verteilung der im cerebralen Gewebe induzierten Spannung zu entwickeln. Besonders der ungleichförmige Schädelknochen und das schon bei gesunden Probanden inhomogene und bei Pathologien deutlich veränderte Nervengewebe erschweren die Reproduzierbarkeit und Vorhersage von Stimulationseffekten. Auch ließe sich hierdurch die Prozedur zur Bestimmung

der Stimulationsintensität vereinfachen, diese reduzieren und könnte Probanden und Patienten eine angenehmere Intervention ermöglichen (Wagner et al. 2004; Wagner et al. 2006).

Aus den unzähligen entwickelten TMS-Protokollen galt es die für unsere Zielstellung geeignetste auszuwählen. Hierbei erwies sich die TBS in der aktuellen Betrachtung des Forschungsgeschehen durch eine kürzere Stimulationszeit und -intensität im Vergleich zur konventionellen rTMS als die aktuell effektivste Intervention der Neuromodulation (Chung et al. 2015a). Daher entschieden wir uns für die inhibitorische cTBS, welche bei einer kurzen Stimulationszeit von 40 s eine langanhaltende Modulation der kortikospinalen Aktivität ermöglicht. Im Gegensatz dazu hätten Probanden 20-30 Minuten der herkömmlichen rTMS über sich ergehen lassen. Wie bereits im Kapitel 1.5.4 beschrieben, stehen hemmende und bahnende Protokolle der TBS zur Verfügung. Wischnewski und Schutter (2015) berichten in ihrer Übersichtsarbeit über einen stärkeren bahnenden Effekt der iTBS im Vergleich zur hemmenden cTBS unter MEP-Messung und führen als Erklärung eine höhere absolute Stufe der Aktivierung im Vergleich zur möglichen Suppression an. Auch konnte in mehreren Arbeiten eine Verlängerung des modulatorischen Effektes der cTBS, durch eine erneute Stimulation nach 10 bis 15 Minuten erreicht werden (Nyffeler et al. 2006; Goldsworthy et al. 2013). In zukünftigen Arbeiten könnte das Stimulationsprotokoll dahingehend angepasst werden.

Die in dieser Arbeit erreichte Stichprobengröße (64 vollständige Datensätze für die KH der Antworten) erscheint im Vergleich zu jenen in drei aktuellen Reviews zur TBS (Wischnewski und Schutter 2015; Chung et al. 2016; Lowe et al. 2018) ausreichend bemessen. Bestätigt wird dies durch die Studie von Suppa und Kollegen (2016), welche eine Mindestanzahl von 30 VPn pro Gruppe empfehlen, um den individuellen Unterschieden im Ansprechen auf die Stimulation Rechnung zu tragen.

## 5. Zusammenfassung

Das Arbeitsgedächtnis wird als ein System zur vorübergehenden Speicherung, Manipulation und Weiterverarbeitung von verhaltensrelevanten Informationen beschrieben. Von der Fülle an Informationen, die jede Sekunde auf uns einwirken, können dank der selektiven Aufmerksamkeit die für uns Wichtigen gefiltert und die limitierten Ressourcen des AG somit effektiv genutzt werden. Der Beitrag frontaler und parietaler Regionen im Zusammenspiel dieser beiden kognitiven Prozesse ist bisher nicht im ausreichendem Maße verstanden. In dieser Studie kombinierten wir daher das inhibitorische Stimulationsprotokoll der cTBS, eine modifizierte Form der rTMS, um die Aktivität des DLPFC und PPC in zwei Sitzungen zu beeinflussen und die Arbeitsteilung zwischen frontalen und parietalen Hirnregionen bei der Filterung und Speicherung von Information im Arbeitsgedächtnis zu erforschen. Wir verwendeten ein Wiedererkennungsparadigma, in welchem die Probanden entscheiden mussten ob zuvor präsentierte farbige Kreise in einer gezeigten Anordnung enthalten waren. Dreiecke sollten hingegen ignoriert werden. Durch diese Modulation der Aufmerksamkeit- und Merklast erhofften wir uns Aussagen über die Verbindungen zwischen den stimulierten Gehirnarealen und den untersuchten kognitiven Prozessen. Die Auswertung der Verhaltensdaten von 65 jungen, gesunden Probanden ließ einen Einfluss des DLPFC bei Selektionsprozessen erkennen, wohingegen bei Stimulation des PPC kein eindeutiger Zusammenhang bei der Speicherung von Informationen eruierbar war. Des Weiteren konnten komplexe Einflüsse der vAGK und Attendierung aufgezeigt werden, welche interessante Perspektiven für zukünftige angepasste Sham-kontrollierte TMS-Studien bieten. Störungen der selektiven Aufmerksamkeit und des AG scheinen bei diversen neuropsychiatrischen Erkrankungen eine erhebliche Rolle zu spielen, weitere Forschung auf diesem Gebiet sind daher unerlässlich um die kognitiven Prozesse und deren Zusammenarbeit weiter zu analysieren und Patienten valide Therapiemöglichkeit anbieten zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

Ackerman, Phillip L.; Beier, Margaret E.; Boyle, Mary O. (2005): Working memory and intelligence. The same or different constructs? In: *Psychological bulletin* 131 (1), S. 30–60. DOI: 10.1037/0033-2909.131.1.30.

Ahmed, Lubna; Fockert, Jan W. de (2012): Focusing on attention. The effects of working memory capacity and load on selective attention. In: *PLoS ONE* 7 (8), e43101. DOI: 10.1371/journal.pone.0043101.

Alvarez, G. A.; Cavanagh, P. (2004): The capacity of visual short-term memory is set both by visual information load and by number of objects. In: *Psychological science* 15 (2), S. 106–111.

Antal, Andrea; Chaieb, Leila; Moliadze, Vera; Monte-Silva, Katia; Poreisz, Csaba; Thirugnanasambandam, Nivethida et al. (2010): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. In: *Brain Stimul* 3 (4), S. 230–237. DOI: 10.1016/j.brs.2009.12.003.

Atkinson, R.C; Shiffrin, Richard Martin (1968): Human memory. A proposed system and its control processes. New York, London: Academic Press.

Awh, E.; Vogel, E. K.; Oh, S-H (2006): Interactions between attention and working memory. In: *Neuroscience* 139 (1), S. 201–208. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.023.

Awh, Edward; Barton, Brian; Vogel, Edward K. (2007): Visual working memory represents a fixed number of items regardless of complexity. In: *Psychological science* 18 (7), S. 622–628. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2007.01949.x.

Awh, Edward; Vogel, Edward K. (2008): The bouncer in the brain. In: *Nat. Neurosci.* 11 (1), S. 5–6. DOI: 10.1038/nn0108-5.

Baddeley, Alan (2000): The episodic buffer. A new component of working memory? In: *Trends in Cognitive Sciences* 4 (11), S. 417–423. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2.

Baddeley, Alan (2010): Working memory. In: *Current biology : CB* 20 (4), R136-40. DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.014.

Baddeley, Alan D. (1986): Working memory. Oxford: Clarendon Press (Oxford science publications, 11). Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0636/86000846-d.html>.

Baddeley, A., & Hitch, G. (1974): Working Memory: Psychology of Learning and Motivation (Volume 8), 47-89.

Becker-Carus, Christian (2011): Allgemeine Psychologie. Eine Einführung. 1. Aufl., Nachdr., [in paperback]. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl. (Spektrum-Lehrbuch).

Berryhill, Marian E.; Olson, Ingrid R. (2008): Is the posterior parietal lobe involved in working memory retrieval? Evidence from patients with bilateral parietal lobe damage. In: *Neuropsychologia* 46 (7), S. 1775–1786. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.005.

Bienenstock, E. L.; Cooper, L. N.; Munro, P. W. (1982): Theory for the development of neuron selectivity. Orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. In: *J. Neurosci.* 2 (1), S. 32–48.

Bor, Daniel; Duncan, John; Wiseman, Richard J.; Owen, Adrian M. (2003): Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. In: *Neuron* 37 (2), S. 361–367.

Bortz, Jürgen; Schuster, Christof (2010): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Mit ... 163 Tabellen. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer (Springer-Lehrbuch).

Brady, Timothy F.; Alvarez, George A. (2015): No evidence for a fixed object limit in working memory: Spatial ensemble representations inflate estimates of working memory capacity for complex objects. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 41 (3), S. 921–929. DOI: 10.1037/xlm0000075.

Cárdenas-Morales, Lizbeth; Nowak, Dennis A.; Kammer, Thomas; Wolf, Robert C.; Schönfeldt-Lecuona, Carlos (2010): Mechanisms and Applications of Theta-burst rTMS on the Human Motor Cortex. In: *Brain Topogr* 22 (4), S. 294–306. DOI: 10.1007/s10548-009-0084-7.

Cashdollar, Nathan; Fukuda, Keisuke; Bocklage, Angelika; Aurtenetxe, Sara; Vogel, Edward K.; Gazzaley, Adam (2013): Prolonged disengagement from attentional capture in normal aging. In: *Psychology and aging* 28 (1), S. 77–86. DOI: 10.1037/a0029899.

Chun, Marvin M. (2011): Visual working memory as visual attention sustained internally over time. In: *Neuropsychologia* 49 (6), S. 1407–1409. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.029.

Chung, Sung Wook; Hill, Aron T.; Rogasch, Nigel C.; Hoy, Kate E.; Fitzgerald, Paul B. (2016): Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex. A systematic review and meta-analysis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 63, S. 43–64. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.008.

Chung, Sung Wook; Hoy, Kate E.; Fitzgerald, Paul B. (2015a): Theta-burst stimulation. A new form of TMS treatment for depression? In: *Depression and anxiety* 32 (3), S. 182–192. DOI: 10.1002/da.22335.

Chung, Sung Wook; Rogasch, Nigel C.; Hoy, Kate E.; Fitzgerald, Paul B. (2015b): Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. In: *Brain Stimul* 8 (6), S. 1010–1020. DOI: 10.1016/j.brs.2015.07.029.

Conway, Andrew R. A.; Kane, Michael J.; Engle, Randall W. (2003): Working memory capacity and its relation to general intelligence. In: *Trends in Cognitive Sciences* 7 (12), S. 547–552.

Corbetta, Maurizio; Patel, Gaurav; Shulman, Gordon L. (2008): The reorienting system of the human brain. From environment to theory of mind. In: *Neuron* 58 (3), S. 306–324. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.017.

Corbetta, Maurizio; Shulman, Gordon L. (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 3 (3), S. 201–215. DOI: 10.1038/nrn755.

Corbetta, Maurizio; Shulman, Gordon L. (2011): Spatial neglect and attention networks. In: *Annual review of neuroscience* 34, S. 569–599. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113731.

Cowan, Nelson (1995): Attention and memory. An integrated framework. New York, Oxford: Oxford University Press; Clarendon Press (Oxford psychology series, no. 26).

Cowan, Nelson (1999): An Embedded-Processes Model of Working Memory. In: Akira Miyake (Hg.): Models of working memory. Mechanisms of active maintenance and executive control. 1. publ. Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press, S. 62–101.

Cowan, Nelson (2001): The magical number 4 in short-term memory. A reconsideration of mental storage capacity. In: *Behav. Brain Sci.* 24 (1), S. 87–114. DOI: 10.1017/S0140525X01003922.

Cowan, Nelson (2008): Chapter 20 What are the differences between long-term, short-term, and working memory? In: Nelson Cowan (Hg.): What are the differences between long-term, short-term, and working memory?, Bd. 169: Elsevier (Progress in Brain Research), S. 323–338.

Cowan, Nelson; Elliott, Emily M.; Scott Saults, J.; Morey, Candice C.; Mattox, Sam; Hismjatullina, Anna; Conway, Andrew R. A. (2005): On the capacity of attention. Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. In: *Cognitive psychology* 51 (1), S. 42–100. DOI: 10.1016/j.cogpsych.2004.12.001.

Curtis, Clayton E.; D'Esposito, Mark (2003): Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. In: *Trends in Cognitive Sciences* 7 (9), S. 415–423.

Daneman, Meredyth; Carpenter, Patricia A. (1980): Individual differences in working memory and reading. In: *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 19 (4), S. 450–466. DOI: 10.1016/S0022-5371(80)90312-6.

Daneman, Meredyth; Green, Ian (1986): Individual differences in comprehending and producing words in context. In: *Journal of Memory and Language* 25 (1), S. 1–18. DOI: 10.1016/0749-596X(86)90018-5.

- Duecker, Felix; Sack, Alexander T. (2015a): Rethinking the role of sham TMS. In: *Frontiers in psychology* 6, S. 210. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00210.
- Duecker, Felix; Sack, Alexander T. (2015b): The hybrid model of attentional control. New insights into hemispheric asymmetries inferred from TMS research. In: *Neuropsychologia* 74, S. 21–29. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.023.
- Ebbinghaus, Hermann (1885): Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Fallon, Sean James; Zokaei, Nahid; Husain, Masud (2016): Causes and consequences of limitations in visual working memory. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. DOI: 10.1111/nyas.12992.
- Faraday, Michael (1839): *Experimental Researches in Electricity*. London, London: Taylor; Francis.
- Fockert, Jan W. de; Ramchurn, Anusha; van Velzen, José; Bergström, Zara; Bunce, David (2009): Behavioral and ERP evidence of greater distractor processing in old age. In: *Brain Research* 1282, S. 67–73. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.060.
- Fritsch, Gustav; Hitzig, Eduard (1870): *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*. Berlin: G. Eichler.
- Fukuda, Keisuke; Vogel, Edward K. (2011): Individual differences in recovery time from attentional capture. In: *Psychological science* 22 (3), S. 361–368. DOI: 10.1177/0956797611398493.
- Funahashi, Shintaro; Andreau, Jorge Mario (2013): Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. In: *Journal of physiology, Paris* 107 (6), S. 471–482. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2013.05.001.
- Funke, Joachim; Bengel, Jürgen (Hg.) (2006): *Handbuch der Allgemeinen Psychologie - Kognition*. Göttingen: Hogrefe (Handbuch der Psychologie, / hrsg. von J. Bengel ... ; Bd. 5). Online verfügbar unter <http://elibrary.hogrefe.de/9783840918469/U1>.
- Gamboa, Olga Lucía; Antal, Andrea; Moliadze, Vera; Paulus, Walter (2010): Simply longer is not better. Reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. In: *Experimental brain research* 204 (2), S. 181–187. DOI: 10.1007/s00221-010-2293-4.
- Garavan, H. (1998): Serial attention within working memory. In: *Memory & cognition* 26 (2), S. 263–276.
- Gazzaley, Adam; Cooney, Jeffrey W.; Rissman, Jesse; D'Esposito, Mark (2005): Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. In: *Nat. Neurosci.* 8 (10), S. 1298–1300. DOI: 10.1038/nn1543.

Gentner, Reinhard; Wankerl, Katharina; Reinsberger, Claus; Zeller, Daniel; Classen, Joseph (2008): Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation. Evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. In: *Cereb. Cortex* 18 (9), S. 2046–2053. DOI: 10.1093/cercor/bhm239.

Goldman-Rakic, Patricia S. (1999): The physiological approach. Functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. In: *Biological Psychiatry* 46 (5), S. 650–661. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00130-4.

Goldsworthy, Mitchell R.; Pitcher, Julia B.; Ridding, Michael C. (2012): A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. In: *Clin Neurophysiol* 123 (11), S. 2256–2263. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.05.001.

Goldsworthy, Mitchell R.; Pitcher, Julia B.; Ridding, Michael C. (2013): Neuroplastic modulation of inhibitory motor cortical networks by spaced theta burst stimulation protocols. In: *Brain Stimul* 6 (3), S. 340–345. DOI: 10.1016/j.brs.2012.06.005.

Goschke, T. (Hg.) (1996): Lernen und Gedächtnis: Mentale Prozesse und Gehirnstrukturen. In G. Roth & W. Prinz (Eds.), Kopf: Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Groppa, S.; Oliviero, A.; Eisen, A.; Quartarone, A.; Cohen, L. G.; Mall, V. et al. (2012): A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation. Report of an IFCN committee. In: *Clinical Neurophysiology* 123 (5), S. 858–882. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.010.

Grossheinrich, Nicola; Rau, Anne; Pogarell, Oliver; Hennig-Fast, Kristina; Reinl, Maren; Karch, Susanne et al. (2009): Theta burst stimulation of the prefrontal cortex. Safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. In: *Biological Psychiatry* 65 (9), S. 778–784. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.029.

Gruber, Thomas (2011): Gedächtnis. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-531-92096-2>.

Hallett, Mark (2007): Transcranial magnetic stimulation: a primer. In: *Neuron* 55 (2), S. 187–199.

Hamada, Masashi; Murase, Nagako; Hasan, Alkomiet; Balaratnam, Michelle; Rothwell, John C. (2013): The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. In: *Cereb. Cortex* 23 (7), S. 1593–1605. DOI: 10.1093/cercor/bhs147.

Heilman, K. M.; van den Abell, T. (1980): Right hemisphere dominance for attention. The mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). In: *Neurology* 30 (3), S. 327–330.

Heitz, Richard P.; Engle, Randall W. (2007): Focusing the spotlight. Individual differences in visual attention control. In: *Journal of experimental psychology. General* 136 (2), S. 217–240. DOI: 10.1037/0096-3445.136.2.217.

Hiebel, Nina; Zimmer, Hubert D. (2015): Individual differences in working memory capacity and attentional control. In: *Canadian journal of experimental psychology = Revue canadienne de psychologie expérimentale* 69 (1), S. 17–27. DOI: 10.1037/cep0000029.

Hill, Aron T.; Rogasch, Nigel C.; Fitzgerald, Paul B.; Hoy, Kate E. (2016): TMS-EEG. A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 64, S. 175–184. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.006.

Huang, Ying-Zu; Edwards, Mark J.; Rounis, Elisabeth; Bhatia, Kailash P.; Rothwell, John C. (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. In: *Neuron* 45 (2), S. 201–206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.

Huang, Ying-Zu; Rothwell, John C.; Edwards, Mark J.; Chen, Rou-Shayn (2008): Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. In: *Cereb. Cortex* 18 (3), S. 563–570. DOI: 10.1093/cercor/bhm087.

Hung, J. (2005): Visual Selection and Posterior Parietal Cortex: Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Partial Report Analyzed by Bundesen's Theory of Visual Attention. In: *Journal of Neuroscience* 25 (42), S. 9602–9612. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0879-05.2005.

Hung, J.; Driver, J.; Walsh, V. (2011): Visual Selection and the Human Frontal Eye Fields: Effects of Frontal Transcranial Magnetic Stimulation on Partial Report Analyzed by Bundesen's Theory of Visual Attention. In: *Journal of Neuroscience* 31 (44), S. 15904–15913. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2626-11.2011.

Jacobs, Mark F.; Tsang, Philemon; Lee, Kevin G. H.; Asmussen, Michael J.; Zapallow, Christopher M.; Nelson, Aimee J. (2014): 30 Hz theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates corticospinal output to the hand. In: *Brain Stimul* 7 (2), S. 269–274. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.009.

James, William (1890): *The principles of psychology*, Vol I. New York, NY: Henry Holt and Co Inc. Online verfügbar unter <http://search.ebscohost.com/direct.asp?db=pzh&jid=%22200416192%22&scope=site>.

Jäncke, Lutz (2013): *Lehrbuch kognitive Neurowissenschaften*. 1. Aufl. Bern: Huber (Lehrbuch Psychologie).

Jannati, Ali; Block, Gabrielle; Oberman, Lindsay M.; Rotenberg, Alexander; Pascual-Leone, Alvaro (2017): Interindividual variability in response to continuous theta-burst stimulation in healthy adults. In: *Clin Neurophysiol* 128 (11), S. 2268–2278. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.08.023.

Johnson, Jennifer Adrienne; Zatorre, Robert J. (2006): Neural substrates for dividing and focusing attention between simultaneous auditory and visual events. In: *NeuroImage* 31 (4), S. 1673–1681. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.026.

Jones, Kevin T.; Berryhill, Marian E. (2012): Parietal contributions to visual working memory depend on task difficulty. In: *Frontiers in psychiatry* 3, S. 81. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00081.

Kane, Michael J.; Conway, Andrew R. A.; Hambrick, David Z.; Engle, Randall W. (2008): Variation in Working Memory Capacity as Variation in Executive Attention and Control. In: Andrew R. A. Conway (Hg.): *Variation in working memory*. Oxford: Oxford Univ. Press, S. 21–48.

Kawasaki, Masahiro; Watanabe, Masataka; Okuda, Jiro; Sakagami, Masamichi; Aihara, Kazuyuki (2008): Human posterior parietal cortex maintains color, shape and motion in visual short-term memory. In: *Brain Research* 1213, S. 91–97. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.03.037.

Kinsbourne, M. (1977): Hemi-neglect and hemisphere rivalry. In: *Advances in neurology* 18, S. 41–49.

Köhler, Wolf-Michael (2011): *Statistische datenanalyse. Verfahren verstehen und mit spss gekonnt einsetzen*. [Place of publication not identified]: Morgan Kaufmann.

Koren, D.; Shefer, O.; Chistyakov, A.; Kaplan, B.; Feinsod, M.; Klein, E. (2001): Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 23 (4), S. 424–430. DOI: 10.1076/jcen.23.4.424.1225.

Kyllonen, Patrick C.; Christal, Raymond E. (1990): Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity? ! In: *Intelligence* 14 (4), S. 389–433. DOI: 10.1016/S0160-2896(05)80012-1.

Lavie, Nilli; Hirst, Aleksandra; Fockert, Jan W. de; Viding, Essi (2004): Load theory of selective attention and cognitive control. In: *Journal of experimental psychology. General* 133 (3), S. 339–354. DOI: 10.1037/0096-3445.133.3.339.

Lefaucheur, Jean-Pascal; André-Obadia, Nathalie; Antal, Andrea; Ayache, Samar S.; Baeken, Chris; Benninger, David H. et al. (2014): Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). In: *Clinical Neurophysiology* 125 (11), S. 2150–2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.

Lioumis, Pantelis; Kicić, Dubravko; Savolainen, Petri; Mäkelä, Jyrki P.; Kähkönen, Seppo (2009): Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. In: *Hum Brain Mapp* 30 (4), S. 1387–1396. DOI: 10.1002/hbm.20608.

Lohninger, Hans (2012): *Grundlagen der Statistik*. Online verfügbar unter [http://www.statistics4u.info/fundstat\\_germ/](http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/), zuletzt aktualisiert am 08.10.2012, zuletzt geprüft am 07.09.2017.

Lowe, Cassandra J.; Manocchio, Felicia; Safati, Adrian B.; Hall, Peter A. (2018): The effects of theta burst stimulation (TBS) targeting the prefrontal cortex on executive functioning. A systematic review and meta-analysis. In: *Neuropsychologia* 111, S. 344–359. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.004.

Luck, S. J.; Vogel, E. K. (1997): The capacity of visual working memory for features and conjunctions. In: *Nature* 390 (6657), S. 279–281. DOI: 10.1038/36846.

Ma, Wei Ji; Husain, Masud; Bays, Paul M. (2014): Changing concepts of working memory. In: *Nature neuroscience* 17 (3), S. 347–356. DOI: 10.1038/nn.3655.

Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung (1992). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

McElree, B. (2001): Working memory and focal attention. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 27 (3), S. 817–835.

McElree, Brian (1998): Attended and Non-Attended States in Working Memory. Accessing Categorized Structures. In: *Journal of Memory and Language* 38 (2), S. 225–252. DOI: 10.1006/jmla.1997.2545.

McNab, Fiona; Klingberg, Torkel (2008): Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. In: *Nat. Neurosci.* 11 (1), S. 103–107.

Melkerson, MN (2008): "Special Premarket 510(k) Notification for NeuroStar® TMS Therapy System for Major Depressive Disorder" (pdf). Food and Drug Administration. Retrieved 2010-07-16.

Merton, P. A.; Morton, H. B. (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. In: *Nature* 285 (5762), S. 227. DOI: 10.1038/285227a0.

Miller, E. K. (2000): The prefrontal cortex and cognitive control. In: *Nature reviews. Neuroscience* 1 (1), S. 59–65. DOI: 10.1038/35036228.

Miller, George A. (1956): The magical number seven, plus or minus two. Some limits on our capacity for processing information. Indiana: Bobbs-Merrill (Bobbs-Merrill reprint series in the social sciences, A-241).

Miniussi, Carlo; Thut, Gregor (2010): Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. In: *Brain topography* 22 (4), S. 249–256. DOI: 10.1007/s10548-009-0083-8.

Morishima, Yosuke; Akaishi, Rei; Yamada, Yohei; Okuda, Jiro; Toma, Keiichiro; Sakai, Katsuyuki (2009): Task-specific signal transmission from prefrontal cortex in visual selective attention. In: *Nat. Neurosci.* 12 (1), S. 85–91. DOI: 10.1038/nn.2237.

Müller, Hermann J.; Krummenacher, Joseph; Schubert, Torsten (2015): Aufmerksamkeit und Handlungssteuerung. Grundlagen für die Anwendung. Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41825-9>.

Müsseler, Jochen (Hg.) (2008): Allgemeine Psychologie. 2., neu bearb. Aufl. Berlin: Spektrum Akad. Verl.

Mylius, V.; Ayache, S. S.; Ahdab, R.; Farhat, W. H.; Zouari, H. G.; Belke, M. et al. (2013): Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: Inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. In: *Neuroimage*. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.061.

Nikouline, V.; Ruohonen, J.; Ilmoniemi, R. J. (1999): The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. In: *Clin Neurophysiol* 110 (8), S. 1325–1328.

Noudoost, Behrad; Chang, Mindy H.; Steinmetz, Nicholas A.; Moore, Tirin (2010): Top-down control of visual attention. In: *Current opinion in neurobiology* 20 (2), S. 183–190. DOI: 10.1016/j.conb.2010.02.003.

Nyffeler, Thomas; Wurtz, Pascal; Lüscher, Hans-Rudolf; Hess, Christian W.; Senn, Walter; Pflugshaupt, Tobias et al. (2006): Extending lifetime of plastic changes in the human brain. In: *The European journal of neuroscience* 24 (10), S. 2961–2966. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05154.x.

Oberauer, Klaus (2002): Access to information in working memory. Exploring the focus of attention. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 28 (3), S. 411–421. DOI: 10.1037/0278-7393.28.3.411.

Oberauer, Klaus (2013): The focus of attention in working memory—from metaphors to mechanisms. In: *Frontiers in human neuroscience* 7, S. 673. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00673.

Oberauer, Klaus; Bialkova, Svetlana (2009): Accessing information in working memory. Can the focus of attention grasp two elements at the same time? In: *Journal of experimental psychology. General* 138 (1), S. 64–87. DOI: 10.1037/a0014738.

Olesen, Pernille J.; Westerberg, Helena; Klingberg, Torkel (2004): Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. In: *Nat. Neurosci.* 7 (1), S. 75–79. DOI: 10.1038/nn1165.

Pär Johansson (2007): Working memory enhancement and filtering of distractions modelled as a top-down signal from the dorsolateral prefrontal cortex.

Pascual-Leone, A.; Cohen, L. G.; Shotland, L. I.; Dang, N.; Pikus, A.; Wassermann, E. M. et al. (1992): No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. In: *Neurology* 42 (3 Pt 1), S. 647–651.

Pascual-Leone, A.; Walsh, V.; Rothwell, J. (2000): Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. In: *Current opinion in neurobiology* 10 (2), S. 232–237.

Pashler, Harold (1988): Familiarity and visual change detection. In: *Perception & Psychophysics* 44 (4), S. 369–378. DOI: 10.3758/BF03210419.

Penfield, Wilder; Boldrey, Edwin (1937): Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. In: *Brain* 60 (4), S. 389–443. DOI: 10.1093/brain/60.4.389.

Phillips, W. A. (1974): On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. In: *Perception & Psychophysics* 16 (2), S. 283–290. DOI: 10.3758/BF03203943.

Posner, M. I.; Petersen, S. E. (1990): The attention system of the human brain. In: *Annual review of neuroscience* 13, S. 25–42. DOI: 10.1146/annurev.ne.13.030190.000325.

Richter, Lars (2013): Robotized transcranial magnetic stimulation. New York, NY: Springer. Online verfügbar unter <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=580262>.

Rosen, V. (2002): Working memory and apolipoprotein E. What's the connection? In: *Neuropsychologia* 40 (13), S. 2226–2233. DOI: 10.1016/S0028-3932(02)00132-X.

Rossi, Simone; Hallett, Mark; Rossini, Paolo M.; Pascual-Leone, Alvaro (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. In: *Clin Neurophysiol* 120 (12), S. 2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.

Rossini, P. M.; Barker, A. T.; Berardelli, A.; Caramia, M. D.; Caruso, G.; Cracco, R. Q. et al. (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91 (2), S. 79–92.

Rossini, P. M.; Burke, D.; Chen, R.; Cohen, L. G.; Daskalakis, Z.; Di Iorio, R. et al. (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. In: *Clin Neurophysiol* 126 (6), S. 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.

Roth, Gerhard (Hg.) (1996): Kopf-Arbeit. Gehirnfunktionen und kognitive Leistungen. Heidelberg u.a.: Spektrum Akad. Verl. (Spektrum Neurowissenschaften).

Rothwell, J. C.; Hallett, M.; Berardelli, A.; Eisen, A.; Rossini, P.; Paulus, W. (1999): Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International

Federation of Clinical Neurophysiology. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement 52*, S. 97–103.

Sandrini, Marco; Fertoni, Anna; Cohen, Leonardo G.; Miniussi, Carlo (2012): Double dissociation of working memory load effects induced by bilateral parietal modulation. In: *Neuropsychologia* 50 (3), S. 396–402. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.011.

Sandrini, Marco; Rossini, Paolo Maria; Miniussi, Carlo (2008): Lateralized contribution of prefrontal cortex in controlling task-irrelevant information during verbal and spatial working memory tasks. RTMS evidence. In: *Neuropsychologia* 46 (7), S. 2056–2063. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.003.

Sandrini, Marco; Umiltà, Carlo; Rusconi, Elena (2011): The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience. A new synthesis of methodological issues. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35 (3), S. 516–536. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.005.

Schelble, Jenni L.; Theriault, David J.; Miller, M. David (2012): Classifying retrieval strategies as a function of working memory. In: *Memory & cognition* 40 (2), S. 218–230. DOI: 10.3758/s13421-011-0149-1.

Schmiedek, Florian; Oberauer, Klaus; Wilhelm, Oliver; Süß, Heinz-Martin; Wittmann, Werner W. (2007): Individual differences in components of reaction time distributions and their relations to working memory and intelligence. In: *Journal of experimental psychology. General* 136 (3), S. 414–429. DOI: 10.1037/0096-3445.136.3.414.

Schneider, Frank (2013): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin u.a.: Springer.

Siebner, Hartwig Roman; Ziemann, Ulf (Hg.) (2007): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-71905-2>.

Smyth, M. M.; Scholey, K. A. (1994): Interference in immediate spatial memory. In: *Memory & cognition* 22 (1), S. 1–13.

Sperling, George (1960): The information available in brief visual presentations. [Washington, D.C.]: American Psychological Association (Psychological monographs: general and applied, v. 74, no. 11; whole no. 498).

Squire, Larry R. (1987): Memory and brain. New York: Oxford University Press. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10279113>.

Sternberg, S. (1966): High-Speed Scanning in Human Memory. In: *Science* 153 (3736), S. 652–654. DOI: 10.1126/science.153.3736.652.

Stuss, D.T., Benson, D.F., 1986. The Frontal Lobes. Raven Press, New York.

Suppa, A.; Huang, Y.-Z.; Funke, K.; Ridding, M. C.; Cheeran, B.; Di Lazzaro, V. et al. (2016): Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans. Established Knowledge, Unknowns and Prospects. In: *Brain Stimulation* 9 (3), S. 323–335. DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006.

Süß, Heinz-Martin; Oberauer, Klaus; Wittmann, Werner W.; Wilhelm, Oliver; Schulze, Ralf (2002): Working-memory capacity explains reasoning ability—and a little bit more. In: *Intelligence* 30 (3), S. 261–288. DOI: 10.1016/S0160-2896(01)00100-3.

Todd, J. Jay; Marois, René (2004): Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. In: *Nature* 428 (6984), S. 751–754.

Todd, J. Jay; Marois, René (2005): Posterior parietal cortex activity predicts individual differences in visual short-term memory capacity. In: *Cogn Affect Behav Neurosci* 5 (2), S. 144–155.

Tulving, Endel (1985): How many memory systems are there? In: *American Psychologist* 40 (4), S. 385–398. DOI: 10.1037/0003-066X.40.4.385.

Tupak, Sara V.; Dresler, Thomas; Badewien, Meike; Hahn, Tim; Ernst, Lena H.; Herrmann, Martin J. et al. (2013): Inhibitory transcranial magnetic theta burst stimulation attenuates prefrontal cortex oxygenation. In: *Hum Brain Mapp* 34 (1), S. 150–157. DOI: 10.1002/hbm.21421.

Unsworth, Nash; Engle, Randall W. (2007): The nature of individual differences in working memory capacity. Active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. In: *Psychological review* 114 (1), S. 104–132. DOI: 10.1037/0033-295X.114.1.104.

Unsworth, Nash; Engle, Randall W. (2008): Speed and accuracy of accessing information in working memory. An individual differences investigation of focus switching. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 34 (3), S. 616–630. DOI: 10.1037/0278-7393.34.3.616.

Unsworth, Nash; Schrock, Josef C.; Engle, Randall W. (2004): Working memory capacity and the antisaccade task. Individual differences in voluntary saccade control. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 30 (6), S. 1302–1321. DOI: 10.1037/0278-7393.30.6.1302.

Vellage, Anne-Katrin; Becke, Andreas; Strumpf, Hendrik; Baier, Bernhard; Schönfeld, Mircea Ariel; Hopf, Jens-Max; Müller, Notger G. (2016a): Filtering and storage working memory networks in younger and older age. In: *Brain and behavior* 6 (11), S. e00544. DOI: 10.1002/brb3.544.

Vellage, Anne-Katrin; Veit, Maria; Kobeleva, Xenia; Petri, Susanne; Vielhaber, Stefan; Müller, Notger G. (2016b): Working Memory Network Changes in ALS. An fMRI Study. In: *Frontiers in neuroscience* 10, S. 158. DOI: 10.3389/fnins.2016.00158.

Vogel, Asmus; Stokholm, Jette; Gade, Anders; Andersen, Birgitte Bo; Hejl, Anne-Mette; Waldemar, Gunhild (2004): Awareness of deficits in mild cognitive

impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight? In: *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 (3), S. 181–187. DOI: 10.1159/000076354.

Vogel, Edward K.; Machizawa, Maro G. (2004): Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. In: *Nature* 428 (6984), S. 748–751. DOI: 10.1038/nature02447.

Vogel, Edward K.; McCollough, Andrew W.; Machizawa, Maro G. (2005): Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. In: *Nature* 438 (7067), S. 500–503. DOI: 10.1038/nature04171.

Vossel, Simone; Geng, Joy J.; Fink, Gereon R. (2014): Dorsal and ventral attention systems. Distinct neural circuits but collaborative roles. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 20 (2), S. 150–159. DOI: 10.1177/1073858413494269.

Wagner, Tim; Fregni, Felipe; Eden, Uri; Ramos-Estebanez, Ciro; Grodzinsky, Alan; Zahn, Markus; Pascual-Leone, Alvaro (2006): Transcranial magnetic stimulation and stroke. A computer-based human model study. In: *NeuroImage* 30 (3), S. 857–870. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.046.

Wagner, Tim; Gangitano, Massimo; Romero, Rafael; Théoret, Hugo; Kobayashi, Masahito; Ansel, David et al. (2004): Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. In: *Neuroscience Letters* 354 (2), S. 91–94.

Westin, Gregory G.; Bassi, Bruce D.; Lisanby, Sarah H.; Luber, Bruce (2014): Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage. Safety implications. In: *Clinical Neurophysiology* 125 (1), S. 142–147. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.06.187.

Wischnewski, Miles; Schutter, Dennis J. L. G. (2015): Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. In: *Brain Stimul* 8 (4), S. 685–692. DOI: 10.1016/j.brs.2015.03.004.

Xu, Guangqing; Lan, Yue; Huang, Dongfeng; Chen, Shaozhen; Chen, Ling; Zeng, Jinsheng; Pei, Zhong (2013): The study on the frontoparietal networks by continuous theta burst stimulation in healthy human subjects. In: *Behavioural brain research* 240, S. 60–68. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.015.

Xu, Yaoda; Chun, Marvin M. (2006): Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. In: *Nature* 440 (7080), S. 91–95. DOI: 10.1038/nature04262.

Yan, Yulong; Wei, Rizhen; Zhang, Qian; Jin, Zhenlan; Li, Ling (2016): Differential roles of the dorsal prefrontal and posterior parietal cortices in visual search. A TMS study. In: *Scientific reports* 6, S. 30300. DOI: 10.1038/srep30300.

Zhang, Weiwei; Luck, Steven J. (2008): Discrete fixed-resolution representations in visual working memory. In: *Nature* 453 (7192), S. 233–235. DOI: 10.1038/nature06860.

Ziemann, Ulf (2010): TMS in cognitive neuroscience. Virtual lesion and beyond. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 46 (1), S. 124–127. DOI: 10.1016/j.cortex.2009.02.020.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gedächtniskurve nach Ebbinghaus .....	9
Abbildung 2: Gedächtnisprozess.....	10
Abbildung 3: Mehrspeichermodell nach Atkinson und Shiffrin (1968) .....	12
Abbildung 4: Mehrkomponentenmodell des AG .....	13
Abbildung 5: Ergebnisse von Vogel und Machizawa (2004) .....	19
Abbildung 6: Wirkungsweise einer TMS-Spule.....	24
Abbildung 7: Applikation des magnetischen Feldes .....	24
Abbildung 8: Verteilung des elektrischen Feldes nach Spulenart.....	26
Abbildung 9: Wirkungen verschiedener rTMS-Protokolle .....	28
Abbildung 10: Aufgabentyp 3 Kreise (Last 3).....	33
Abbildung 11: Aufgabentyp 3 Kreise + 2 Dreiecke (Last 3+2).....	33
Abbildung 12: Aufgabentyp 5 Kreise (Last 5).....	33
Abbildung 13: Studiendesign.....	35
Abbildung 14: Versuchsablauf einer Sitzung.....	36
Abbildung 15: Komponenten der neuronavigierten Magnetstimulation .....	38
Abbildung 16: Arbeitsweise des Infrarot-Kamerasystemes .....	38
Abbildung 17: Schematische Darstellung des cTBS-Protokolls.....	39
Abbildung 18: Zeitintervalle .....	40
Abbildung 19: Verhaltensdaten aller Aufgabentypen zum Zeitintervall T0 .....	44
Abbildung 20: Verhaltensdaten Aufgabentyp Last 3.....	46
Abbildung 21: Verhaltensdaten Aufgabentyp Last 3.....	47
Abbildung 22: Verhaltensdaten Aufgabentyp Last 3+2.....	49
Abbildung 23: Verhaltensdaten Interaktion Aufgabentyp Last 3+2.....	50
Abbildung 24: Verhaltensdaten Aufgabentyp Last 3+2.....	51
Abbildung 25: Verhaltensdaten Distraktoreffekt .....	52
Abbildung 26: Verhaltensdaten Distraktoreffekt .....	53
Abbildung 27: Verhaltensdaten Aufgabentyp Last 5.....	54
Abbildung 28: Verhaltensdaten Interaktionen Aufgabentyp Last 5.....	56
Abbildung 29: Verhaltensdaten Aufgabentyp Last 5.....	57
Abbildung 30: Verhaltensdaten Lasteffekt.....	58
Abbildung 31: Verhaltensdaten Lasteffekt.....	60

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Faktoren der Varianzanalysen.....	41
Tabelle 2: Signifikanzniveaus der KH der Antworten.....	103
Tabelle 3: Signifikanzniveaus der RZ der Antworten.....	103
Tabelle 4: Signifikanzniveaus des Last- und Distraktoreffektes.....	104
Tabelle 5: Statistische Werte der Last 3-Bedingung (KH der Antworten) .....	105
Tabelle 6: Statistische Werte der Last 3-Bedingung (RZ) .....	106
Tabelle 7: Statistische Werte der Last 3+2-Bedingung (KH der Antworten) ...	107
Tabelle 8: Statistische Werte der Last 3+2-Bedingung (RZ) .....	108
Tabelle 9: Statistische Werte der Last 5-Bedingung (KH der Antworten) .....	109
Tabelle 10: Statistische Werte der Last 5-Bedingung (RZ) .....	110

## 9. Ehrenerklärung

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

**„TMS induzierte virtuelle Läsionen im Frontal- und Parietallappen und deren Effekte auf selektive Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisspeicherung“**

in der Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Heinze) mit Unterstützung durch Andreas Becke, Dr. rer. nat. Anne-Katrin Velange, Dr. Martin Riemer und Prof. Dr. Notger G. Müller ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Magdeburg, den 25.05.2018

Tom Arnold

## 10. Darstellung des Bildungsweges

- 04/2018 - 06/2018 Weiterbildungsassistent im Fach Allgemeinmedizin in der Hausarztpraxis Dr. med. Naumann & Anton in Magdeburg
- 07/2016 - 07/2017 Weiterbildungsassistent im Fach Innere Medizin und Pneumologie in der Lungenklinik Lostau
- 01/2016 - 06/2016 Weiterbildungsassistent im Fach Allgemeinmedizin in der Hausarztpraxis Dr. med. Arnold in Beucha bei Leipzig
- 11/2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Note: gut
- 11/2014 - 10/2015 Praktisches Jahr des Medizinstudiums  
Wahlfach: Urologie
- 10/2011 - 11/2015 Fortführung des Studiums der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
- 09/2009 - 08/2011 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Pécs (Ungarn)
- 10/2008 - 08/2009 Studium Umwelt-Engineering an der Technischen Universität Bergakademie Freiberg
- 08/1999 - 06/2007 Gymnasium Brandis  
Abschluss: Abitur
- 08/1995 - 07/1999 August-Bebel-Grundschule Beucha

Magdeburg, den 25.05.2018

Tom Arnold

# 11. Anlagen

## 11.1 Probandeninformation und Einverständniserklärung

### Probandeninformation und Einverständniserklärung

#### **„TMS induzierte virtuelle Läsionen im Frontal- u. Parietallappen und deren Folge auf selektive Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisspeicherung“**

Sehr geehrte Probandin,

Sehr geehrter Proband,

mit dieser Information möchten wir Ihnen wesentliche Punkte und Abläufe darstellen. Fragen, die sich daraus ergeben oder die durch diese Beschreibung nicht umfassend beantwortet werden, stellen Sie bitte in einem Gespräch, das Sie zusätzlich mit einem der Ärztinnen bzw. Ärzte führen werden, die in unserer Klinik tätig sind.

#### **Welche Komplikationen und Risiken können sich aus der Therapie ergeben?**

Als typische Nebenwirkungen treten gelegentlich Missempfindungen oder leichte Schmerzen im Bereich der stimulierten Kopfhaut auf. Sollte Sie uns signalisieren, dass diese sehr unangenehm sind, wird die Behandlung beendet.

Bislang kam es unter Tiefenhirnstimulation einmalig zur Auslösung eines epileptischen Anfalles. Unsere Geräteeinstellungen gelten nach amerikanischen Richtlinien als sicher.

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.
- Hörschäden oder Hörprobleme, die aus dem erzeugten Lärm des TMS-Gerätes resultieren.

Nach jeder Behandlung werden Sie nach eventuellen unerwünschten Nebenwirkungen befragt, welche wir dokumentieren.

**Screening-Fragebogen:**

(1) Leiden Sie an Epilepsie oder hatten Sie jemals einen Krampfanfall?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(2) Hatten Sie jemals einen Ohnmachtsanfall oder eine Synkope?

Wenn ja, beschreiben Sie bitte den Anlass.

Ja                       Nein                       keine Angabe

(3) Hatten Sie jemals ein Schädelhirntrauma, welches als Gehirnerschütterung diagnostiziert wurde oder welches mit einem Verlust des Bewusstseins einherging?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(4) Haben Sie Hörprobleme oder Ohrenklingeln?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(5) Haben Sie ein Cochleaimplantat im Ohr?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(6) Sind Sie schwanger oder besteht die Chance, dass Sie es sein könnten?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(7) Haben Sie Metall in Ihrem Gehirn, Schädel oder an einer anderen Stelle Ihres Körpers (z.B. Splitter, Fragmente, Clips, etc.)? Wenn ja, spezifizieren Sie bitte die Art des Metalls.

Ja                       Nein                       keine Angabe

(8) Haben Sie einen implantierten Neurostimulator (z.B. DBS, epidural/subdural, VNS)?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(9) Haben Sie einen Herzschrittmacher?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(10) Haben Sie sich jemals zuvor einer TMS-Behandlung unterzogen?

Ja                       Nein                       keine Angabe

Zu Frage (10): Wenn ja, gab es dabei Komplikationen?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(11) Hatten Sie jemals zuvor eine MRT-Untersuchung?

Ja                       Nein                       keine Angabe

Zu Frage (11): Wenn ja, gab es dabei Komplikationen?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(12) Haben Sie eine Einschränkung des Farbsehens (z.B. Rot-Grün-Schwäche)?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(13) Haben Sie eine Sehschwäche?

Ja                       Nein                       keine Angabe

Zu Frage (13): Wenn ja, wird diese mit einer Sehhilfe korrigiert?

Ja                       Nein                       keine Angabe

(14) Nehmen Sie Medikamente? Wenn Ja, bitte auflisten.

Magdeburg, den \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

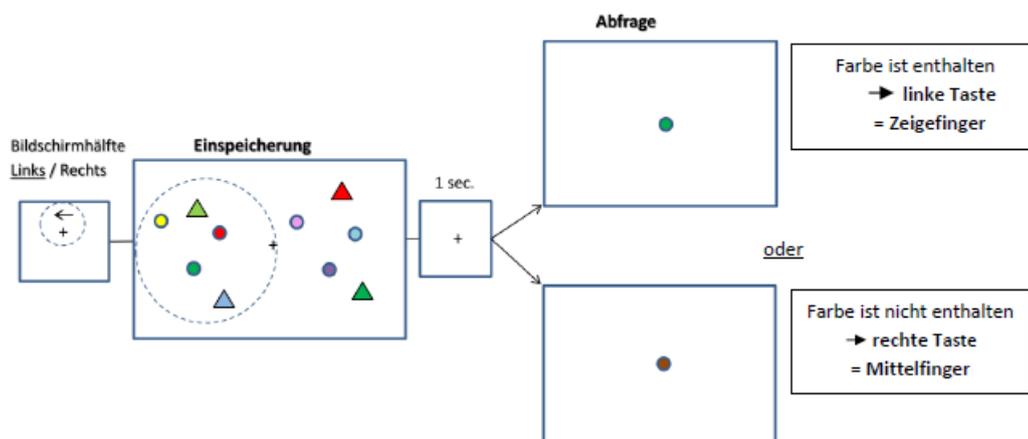
## 11.2 Instruktionstext

Liebe Versuchsperson,

in folgendem Experiment untersuchen wir die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses.

Die Aufgabe im Experiment besteht darin, sich die Farben der Kreise zu merken und dann im Nachfolgenden zu entscheiden, ob diese Farbe enthalten war. Kurz zuvor wird mit einem Pfeil signalisiert, ob Sie sich die Kreise der rechten oder linken Bildschirmhälfte merken sollen. Ignorieren Sie die Farbe der Dreiecke.

- wenn die Farbe des Kreises enthalten war, ist die linke Taste (Zeigefinger) zu drücken
- bei ein anderen Farbe, die rechte Taste (Mittelfinger)



Wichtig für beide Aufgaben:

- Bitte nur für die Bildschirmhälfte in Pfeilrichtung antworten.
- Bitte fixiere stets das schwarze Kreuz in der Mitte des Bildschirms.

## 11.3 Statistische Tabellen

Tabelle 2: Signifikanzniveaus der KH der Antworten

	Last 3-Bedingung		Last 3+2 Bedingung		Last 5-Bedingung	
	F	Sig.	F	Sig.	F	Sig.
Stimulationsort	0,643	0,426	1,673	0,201	0,979	0,326
Stimulationsort x AGK	0,473	0,494	5,179	<b>0,027</b>	0,296	0,588
Zeit	8,496	<b>0,000</b>	29,076	<b>0,000</b>	12,022	<b>0,000</b>
Zeit x AGK	2,066	0,106	0,177	0,892	4,675	<b>0,004</b>
Attendierung	0,885	0,351	0,459	0,501	0,173	0,679
Attendierung x AGK	0,204	0,653	2,537	0,117	0,002	0,965
Stimulationsort x Zeit	1,201	0,311	3,363	<b>0,021</b>	1,431	0,235
Stimulationsort x Zeit x AGK	1,467	0,225	1,090	0,354	2,430	0,067
Stimulationsort x Attendierung	0,001	0,978	0,096	0,758	2,099	0,153
Stimulationsort x Attendierung x AGK	0,029	0,866	0,776	0,382	10,138	<b>0,002</b>
Zeit x Attendierung	0,396	0,756	0,194	0,885	0,050	0,976
Zeit x Attendierung x AGK	0,312	0,817	1,872	0,142	0,741	0,511
Stimulationsort x Zeit x Attendierung	0,527	0,664	0,388	0,739	1,213	0,306
Stimulationsort x Zeit x Attendierung x AGK	0,287	0,835	0,406	0,727	2,257	0,083
AGK	20,946	<b>0,000</b>	18,378	<b>0,000</b>	43,023	<b>0,000</b>

Tabelle 3: Signifikanzniveaus der RZ der Antworten

	Last 3-Bedingung		Last 3+2 Bedingung		Last 5-Bedingung	
	F	Sig.	F	Sig.	F	Sig.
Stimulationsort	0,079	0,780	0,242	0,625	0,043	0,836
Stimulationsort x AGK	0,438	0,511	0,548	0,462	0,468	0,497
Zeit	1,931	0,146	8,522	<b>0,000</b>	8,074	<b>0,000</b>
Zeit x AGK	2,555	0,078	0,640	0,556	2,796	0,061
Attendierung	3,446	0,069	0,293	0,590	0,688	0,410
Attendierung x AGK	0,006	0,937	1,137	0,291	1,162	0,286
Stimulationsort x Zeit	0,205	0,868	0,142	0,915	1,306	0,275
Stimulationsort x Zeit x AGK	1,372	0,253	0,264	0,825	0,504	0,619
Stimulationsort x Attendierung	0,270	0,605	0,010	0,920	0,014	0,906
Stimulationsort x Attendierung x AGK	0,529	0,470	0,076	0,784	0,716	0,401
Zeit x Attendierung	0,827	0,480	0,519	0,670	1,253	0,292
Zeit x Attendierung x AGK	1,227	0,301	0,724	0,539	0,975	0,399
Stimulationsort x Zeit x Attendierung	1,479	0,222	0,081	0,970	1,224	0,303
Stimulationsort x Zeit x Attendierung x AGK	0,291	0,832	0,597	0,618	1,620	0,186
AGK	0,015	0,903	0,061	0,806	0,311	0,579

Tabelle 4: Signifikanzniveaus des Last- und Distraktoreffektes

	Lasteffekt		Distraktoreffekt	
	F	Sig.	F	Sig.
Stimulationsort	,007	,936	3,400	,070
Stimulationsort x AGK	1,040	,312	2,620	,111
Zeit	20,300	<b>,000</b>	27,649	<b>,000</b>
Zeit x AGK	3,315	<b>,021</b>	,767	,514
Attendierung	,929	,339	,010	,921
Attendierung x AGK	,047	,830	2,808	,099
Stimulationsort x Zeit	,442	,723	4,708	<b>,003</b>
Stimulationsort x Zeit x AGK	,687	,561	,715	,544
Stimulationsort x Attendierung	1,343	,251	,056	,814
Stimulationsort x Attendierung x AGK	6,084	<b>,017</b>	,535	,467
Zeit x Attendierung	,125	,945	,602	,614
Zeit x Attendierung x AGK	,656	,580	2,215	,088
Stimulationsort x Zeit x Attendierung	1,520	,211	,839	,474
Stimulationsort x Zeit x Attendierung x AGK	,817	,486	,453	,715
AGK	6,262	<b>0,015</b>	0,752	0,389

Tabelle 5: Statistische Werte der Last 3-Bedingung bei Auswertung nach KH der Antworten in %.

	Attendierung	AGK	Zeitintervall T0			Zeitintervall T1			Zeitintervall T2			Zeitintervall T3		
			Mittelwert in %	SD	N	Mittelwert in %	SD	N	Mittelwert in %	SD	N	Mittelwert in %	SD	N
frontale Stimulation	ipsilateral	LWC	90,53	7,45	30	88,45	9,83	30	85,57	10,68	30	87,05	8,41	30
		HWC	94,60	7,15	31	91,34	6,70	31	94,11	5,16	31	91,13	6,96	31
		Gesamt	92,59	7,52	61	89,92	8,45	61	89,91	9,33	61	89,12	7,91	61
	kontralateral	LWC	89,03	8,77	30	88,33	10,53	30	87,32	9,82	30	89,15	10,15	30
		HWC	94,19	7,40	31	91,53	7,25	31	94,35	4,68	31	92,27	7,81	31
		Gesamt	91,65	8,45	61	89,96	9,08	61	90,89	8,37	61	90,74	9,10	61
parietale Stimulation	ipsilateral	LWC	89,48	8,50	30	87,05	10,54	30	86,85	10,26	30	84,58	10,82	30
		HWC	94,81	5,34	31	92,16	7,82	31	93,10	6,28	31	91,11	6,38	31
		Gesamt	92,19	7,51	61	89,65	9,54	61	90,02	8,97	61	87,90	9,37	61
	kontralateral	LWC	89,65	8,55	30	88,20	8,60	30	87,68	8,76	30	85,38	9,88	30
		HWC	96,21	4,98	31	90,74	8,11	31	93,13	6,09	31	91,76	7,05	31
		Gesamt	92,98	7,66	61	89,49	8,38	61	90,45	7,95	61	88,62	9,08	61

Tabelle 6: Statistische Werte der Last 3-Bedingung bei Auswertung nach RZ in ms.

	Attendierung	AGK	Zeitintervall T0			Zeitintervall T1			Zeitintervall T2			Zeitintervall T3		
			Mittelwert in ms	SD	N									
frontale Stimulation	ipsilateral	LWC	500,9	126,9	30	518,5	128,8	30	502,5	115,5	30	486,2	95,3	30
		HWC	529,2	160,3	30	508,4	118,5	30	492,7	125,7	30	511,4	151,2	30
		Gesamt	515,0	144,0	60	513,4	122,8	60	497,6	119,8	60	498,8	126,0	60
	kontralateral	LWC	484,5	101,4	30	502,4	129,9	30	503,5	132,6	30	470,5	90,1	30
		HWC	513,8	136,6	30	501,7	136,1	30	476,5	113,2	30	519,3	166,5	30
		Gesamt	499,2	120,2	60	502,0	131,9	60	490,0	123,0	60	494,9	135,0	60
parietale Stimulation	ipsilateral	LWC	499,2	132,3	30	527,6	136,7	30	502,6	125,5	30	502,4	130,1	30
		HWC	517,9	154,3	30	507,8	132,2	30	507,1	161,7	30	495,3	107,8	30
		Gesamt	508,6	142,8	60	517,7	133,7	60	504,8	143,5	60	498,9	118,5	60
	kontralateral	LWC	523,9	146,0	30	504,0	129,1	30	499,5	117,3	30	490,9	101,6	30
		HWC	515,4	148,6	30	487,0	117,2	30	493,7	130,5	30	496,0	114,2	30
		Gesamt	519,7	146,1	60	495,5	122,6	60	496,6	123,0	60	493,4	107,2	60

Tabelle 7: Statistische Werte der Last 3+2-Bedingung bei Auswertung nach KH der Antworten in %.

	Attendierung	AGK	Zeitintervall T0			Zeitintervall T1			Zeitintervall T2			Zeitintervall T3		
			Mittelwert in %	SD	N									
frontale Stimulation	ipsilateral	LWC	75,96	9,35	30	78,18	10,59	30	85,03	10,57	30	80,02	10,84	30
		HWC	80,73	9,90	31	81,48	11,27	31	89,48	8,35	31	82,47	10,92	31
		Gesamt	78,38	9,85	61	79,86	10,98	61	87,30	9,69	61	81,26	10,86	61
	kontralateral	LWC	78,48	10,22	30	79,58	11,73	30	83,33	12,14	30	77,28	12,85	30
		HWC	82,15	9,84	31	82,66	10,60	31	90,13	7,65	31	85,13	10,36	31
		Gesamt	80,35	10,12	61	81,15	11,18	61	86,79	10,59	61	81,27	12,21	61
parietale Stimulation	ipsilateral	LWC	74,45	12,23	30	77,23	14,42	30	84,82	8,32	30	82,38	12,46	30
		HWC	84,85	8,91	31	83,55	11,85	31	87,52	9,11	31	86,69	10,06	31
		Gesamt	79,74	11,81	61	80,44	13,45	61	86,19	8,76	61	84,57	11,42	61
	kontralateral	LWC	75,72	11,16	30	76,28	10,12	30	81,73	9,06	30	80,00	8,91	30
		HWC	83,60	10,25	31	85,73	8,71	31	91,16	6,14	31	90,26	9,23	31
		Gesamt	79,72	11,34	61	81,08	10,49	61	86,52	9,01	61	85,21	10,38	61

Tabelle 8: Statistische Werte der Last 3+2-Bedingung bei Auswertung nach RZ in ms.

	Attendierung	AGK	Zeitintervall T0			Zeitintervall T1			Zeitintervall T2			Zeitintervall T3		
			Mittelwert in ms	SD	N									
frontale Stimulation	ipsilateral	LWC	534,0	118,0	30	517,4	106,8	30	484,4	126,1	30	487,8	118,5	30
		HWC	560,9	144,8	30	522,6	101,1	30	524,6	157,4	30	515,6	182,3	30
		Gesamt	547,4	131,6	60	520,0	103,1	60	504,5	142,8	60	501,7	153,1	60
	kontralateral	LWC	520,9	139,4	30	533,6	145,4	30	490,8	113,6	30	497,8	107,9	30
		HWC	549,8	179,4	30	513,3	118,1	30	502,2	110,3	30	501,3	171,6	30
		Gesamt	535,3	159,9	60	523,4	131,8	60	496,5	111,2	60	499,5	142,2	60
parietale Stimulation	ipsilateral	LWC	552,8	160,0	30	515,1	150,7	30	512,3	124,8	30	503,7	110,7	30
		HWC	560,7	156,2	30	529,7	168,9	30	508,4	131,9	30	507,4	130,0	30
		Gesamt	556,7	156,8	60	522,4	158,9	60	510,4	127,3	60	505,5	119,7	60
	kontralateral	LWC	543,6	170,8	30	535,2	141,5	30	502,4	120,1	30	516,7	177,2	30
		HWC	544,4	163,4	30	505,4	132,3	30	511,1	135,8	30	499,9	115,3	30
		Gesamt	544,0	165,7	60	520,3	136,6	60	506,8	127,2	60	508,3	148,5	60

Tabelle 9: Statistische Werte der Last 5-Bedingung bei Auswertung nach KH der Antworten in %.

	Attendierung	AGK	Zeitintervall T0			Zeitintervall T1			Zeitintervall T2			Zeitintervall T3		
			Mittelwert in %	SD	N									
frontale Stimulation	ipsilateral	LWC	70,92	10,98	30	79,17	11,11	30	77,33	9,40	30	78,98	11,88	30
		HWC	81,07	7,42	31	81,08	9,83	31	84,47	8,03	31	83,71	9,27	31
		Gesamt	76,08	10,58	61	80,14	10,44	61	80,96	9,38	61	81,39	10,81	61
	kontralateral	LWC	68,82	10,60	30	74,10	9,49	30	73,75	11,85	30	79,18	9,53	30
		HWC	83,19	8,41	31	85,35	8,20	31	82,47	10,28	31	81,31	8,87	31
		Gesamt	76,12	11,92	61	79,82	10,46	61	78,18	11,83	61	80,26	9,19	61
parietale Stimulation	ipsilateral	LWC	70,48	12,37	30	74,97	11,68	30	77,13	9,44	30	73,60	10,81	30
		HWC	81,54	8,74	31	83,73	6,97	31	82,40	9,87	31	83,11	11,63	31
		Gesamt	76,10	11,97	61	79,42	10,48	61	79,81	9,94	61	78,43	12,13	61
	kontralateral	LWC	71,57	8,81	30	77,10	9,67	30	78,98	8,99	30	76,65	10,44	30
		HWC	79,56	8,55	31	80,06	9,95	31	83,87	9,30	31	82,29	7,16	31
		Gesamt	75,63	9,50	61	78,61	9,85	61	81,47	9,40	61	79,52	9,29	61

Tabelle 10: Statistische Werte der Last 5-Bedingung bei Auswertung nach RZ in ms.

	Attendierung	AGK	Zeitintervall T0			Zeitintervall T1			Zeitintervall T2			Zeitintervall T3		
			Mittelwert in ms	SD	N									
frontale Stimulation	ipsilateral	LWC	552,6	140,2	30	568,7	135,8	30	542,5	145,6	30	514,5	112,1	30
		HWC	565,9	158,1	30	550,3	147,9	30	566,0	153,0	30	553,8	190,8	30
		Gesamt	559,3	148,3	60	559,5	141,1	60	554,2	148,5	60	534,1	156,4	60
	kontralateral	LWC	574,9	131,3	30	556,1	118,7	30	510,5	112,3	30	513,5	103,3	30
		HWC	587,3	158,3	30	561,5	128,0	30	575,5	147,6	30	570,7	175,8	30
		Gesamt	581,1	144,3	60	558,8	122,4	60	543,0	134,1	60	542,1	145,9	60
parietale Stimulation	ipsilateral	LWC	581,1	175,2	30	554,3	115,4	30	538,1	144,1	30	510,4	153,8	30
		HWC	577,6	201,9	30	532,9	131,4	30	553,7	132,6	30	542,0	134,4	30
		Gesamt	579,4	187,4	60	543,6	123,1	60	545,9	137,5	60	526,2	144,1	60
	kontralateral	LWC	570,3	158,1	30	533,5	107,6	30	538,8	133,3	30	552,7	149,4	30
		HWC	599,8	158,7	30	529,6	125,8	30	570,1	177,1	30	539,5	117,5	30
		Gesamt	585,0	157,8	60	531,5	116,1	60	554,4	156,2	60	546,1	133,4	60