Aus der Klinik für Neurologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. J. Minnerup

Hirnaktivierungen während räumlich-attentionaler Aufgaben und deren Beeinflussung durch nichtinvasive Hirnstimulation: eine kombinierte fMRT/TMS-Studie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von Lara Susann Braun

aus Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Björn Machner
Ko-Betreuer:	Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz
2. Berichterstatter/-in:	PD Dr. med. Arthur Robert Kurzbuch
Tag der mündlichen Prüfung:	22.09.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.09.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS V

TABELLENVERZEICHNIS VII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS VIII

1. EINLEITUNG 1
1.1 DEFINITION UND FORMEN DER AUFMERKSAMKEIT 1
1.2 VISUELL-RÄUMLICHE AUFMERKSAMKEIT 2
1.2.1 NEURONALE BASIS DER VISUELL-RÄUMLICHEN AUFMERKSAMKEIT 3
1.2.2 STÖRUNG DER VISUELL-RÄUMLICHEN AUFMERKSAMKEIT (NEGLEKT-SYNDROM UND EXTINKTION) 6
1.2.3 TESTS ZUR PRÜFUNG DER VISUELL-RÄUMLICHEN AUFMERKSAMKEIT 10
1.2.3.1 Visuelle Suchaufgaben 11
1.2.3.2 Spatial-Cueing-Paradigmen 11
1.2.3.3 Spatial-Judgement-Aufgaben 13
1.3 FUNKTIONELLE BILDGEBUNG 14
1.4 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (TMS) 16
1.4.1 TMS ALS INSTRUMENT DER NEUROKOGNITIVEN FORSCHUNG 16
1.4.2 GRUNDLAGEN, ENTWICKLUNG UND FORSCHUNGSSTAND 16
1.4.3 DIE RTMS ZUM HERVORRUFEN EINER „VIRTUELLEN“ HIRNLÄSION 18
1.4.4 BEEINFLUSSUNG DER AUFMERKSAMKEITSNETZWERKE DURCH TMS 20
1.5 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN DER ARBEIT 23

2. MATERIAL UND METHODEN 25
2.1 STUDIENDESIGN 25
2.2 PROBANDEN 25
2.3 VERSUCHSABLAUF 26
2.3.1 ABLAUF DER MRT-MESSUNG 27
2.4 AUFMERKSAMKEITSAUFGABEN 28
2.4.1 POSNER-AUFGABE (SPATIAL-CUEING-PARADIGMA) 28
2.4.2 LANDMARK-AUFGABE (*SPATIAL-JUDGEMENT*-AUFGABE) 30
2.4.3 SCHREIBTISCH-AUFGABE (VISUELLE SUCHAUFGABE) 31
2.5 MRT-MESSUNG 33
2.5.1 TECHNISCHE DATEN DER BILDAKQUISITION 33
2.5.2 MESSAUFBAU IM MRT UND LAGERUNG DES PROBANDEN 33
2.6 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION 35
2.6.1 BERECHNUNG UND SETZEN DER KOORDINATEN 35
2.6.2 NEURONAVIGATION 36
2.6.3 ABLAUF DER RTMS 37
2.6.4 CTBS-STIMULATIONSPROTOKOLL 38
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER VERHALTENSDATEN 39
2.7.1 POSNER-AUFGABE 39
2.7.2 LANDMARK-AUFGABE 40
2.7.3 SCHREIBTISCHAUFGABE 42
2.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER FUNKTIONELLEN BILDDATEN 43
2.8.1 PREPROCESSING 43

2.8.2 Statistische Auswertung der funktionellen Bildgebungsdaten **45**
2.8.2.1 First-Level-Analyse 45
2.8.2.2 Second-Level-Analyse 47
2.8.3 Berechnung der Masken für das VAN und DAN aus den *resting-state*-Messungen **48**

3. ERGEBNISSE **50**
3.1 Baseline-Auswertung **50**
3.1.1 Verhaltensdaten **50**
3.1.1.1 Posner-Aufgabe 50
3.1.1.2 Landmark-Aufgabe 51
3.1.1.3 Schreibtischaufgabe 51
3.1.2 Funktionelle Bildgebung **53**
3.1.2.1 Landmark-Aufgabe 53
3.1.2.2 Schreibtischaufgabe 56
3.1.2.3 Posner-Aufgabe 59
3.2 Stimulationsergebnisse **64**
3.2.1 Verhaltensdaten **64**
3.2.1.1 Posner-Aufgabe 64
3.2.1.2 Landmark-Aufgabe 66
3.2.1.3 Schreibtischaufgabe 67
3.2.2 Funktionelle Bildgebungsergebnisse nach Stimulation **69**
3.2.2.1 Landmark-Aufgabe 69
3.2.2.2 Schreibtischaufgabe 70
3.2.2.3 Posner-Aufgabe 74

4. DISKUSSION **82**
4.1 Einordnung der behavioralen Ergebnisse der Aufmerksamkeitsaufgaben **83**
4.2 Führt eine inhibitorische rTMS durch virtuelle Läsionen im Aufmerksamkeitsnetzwerk zu einem Neglekt-ähnlichen Verhalten? **85**
4.3 Differentielle aufgabenbezogene Aktivierungen verschiedener Hirnregionen innerhalb der Aufmerksamkeitsnetzwerke im Gehirn **88**
4.4 Einfluss repetitiver transkranieller Magnetstimulation auf Hirnaktivierungen bei der Bearbeitung räumlich-visueller Aufmerksamkeitsaufgaben **96**
4.5 Limitationen der Studie **100**

5. AUSBLICK **105**

6. ZUSAMMENFASSUNG **106**

7. LITERATURVERZEICHNIS **108**

8. ANHANG **130**

9. DANKSAGUNG **134**

10. VERÖFFENTLICHUNGEN **135**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des DANs und VANs 6
Abbildung 2: Darstellung der (a) gesunden Interaktion zwischen dem DAN und VAN mit interhemisphärischer Balance und der (b) gestörten Interaktion nach einem ventralen Schlaganfall entnommen aus (Corbetta und Shulman 2011) 9
Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der MRT-Messung 27
Abbildung 4: Layout der Posner-Aufgabe 30
Abbildung 5: Layout der Landmark-Aufgabe 31
Abbildung 6: Layout einer Schreibtischszene aus der Schreibtisch-Aufgabe 32
Abbildung 7: Darstellung des Versuchsaufbaus während der fMRT-Messung 34
Abbildung 8: Neuronavigation: 3D-Darstellung eines Probandengehirns mit den Stimulationskoordinaten für SPL, TPJ, Vertex und M1 36
Abbildung 9: Darstellung des Versuchsaufbaus während der cTBS-Stimulation 38
Abbildung 10: Schematische Darstellung des cTBS-600-Protokolls 39
Abbildung 11: Einteilung des Suchbildes für die Auswertung der Schreibtischaufgabe 43
Abbildung 12: Darstellung des aus den resting-state Aktivierungen berechneten DANs .. 49
Abbildung 13: Darstellung des aus den resting-state Aktivierungen berechneten VANs... 49
Abbildung 14: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten aufgeteilt nach Targetseite (links, rechts) und Trial (valide, invalide, neutral) 51
Abbildung 15: Darstellung der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Spalte des Targets bei der Schreibtischaufgabe 52
Abbildung 16: Darstellung der Fehlerraten in Abhängigkeit von der Spalte des Targets bei der Schreibtischaufgabe 52
Abbildung 17: Aktivierungen während des Kontrasts LandmarkTest>LandmarkControl in der Baseline-Messung 54
Abbildung 18: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes LandmarkTest>LandmarkControl mit dem DAN. 55
Abbildung 19: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes LandmarkTest>LandmarkControl mit dem VAN. 55
Abbildung 20: Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe in der Baseline-Messung57
Abbildung 21: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe mit dem DAN. 57
Abbildung 22: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe mit dem VAN. 58
Abbildung 23: Aktivierungen des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts (Seiteneffekt)... 59
Abbildung 24: Darstellung der Überschneidung der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem DAN. 60

Abbildung 25: Darstellung der Überschneidung der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem VAN. 60
Abbildung 26: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>PosnerValid mit dem DAN 61
Abbildung 27: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>PosnerValid mit dem VAN. 62
Abbildung 28: Aktivierungen während des Kontrasts PosnerInvalid>LandmarkControl 63
Abbildung 29: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem DAN. 63
Abbildung 30: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem VAN 63
Abbildung 31: Darstellung der Reaktionszeiten aufgeteilt nach Trial und Targetseite bei der Posner-Aufgabe für die drei Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex 65
Abbildung 32: Darstellung der Mittelwerte der Überschätzungsscores für die drei Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex 66
Abbildung 33: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten für die drei Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex 66
Abbildung 34: Darstellung der Fehlerraten in Abhängigkeit von den Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex 67
Abbildung 35: Vergleich der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Targetposition zwischen den Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex 68
Abbildung 36: Vergleich der Fehlerraten in Abhängigkeit von der Targetposition zwischen den Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex 69
Abbildung 37: Aktivierte Regionen für den Haupteffekt Stimulationsort des Kontrastes Deskscene>Baseline 71
Abbildung 38: Paarweise Vergleiche des Kontrastes Deskscene>Baseline mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 73
Abbildung 39: Aktivierte Regionen für den Haupteffekt Stimulationsort des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts 75
Abbildung 40: Paarweise Vergleiche des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 77
Abbildung 41: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 79
Abbildung 42: Paarweise Vergleiche des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Trial-Bedingungen der Posner-Aufgabe 29

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Trials der Landmark-Aufgabe 31

Tabelle 3: Tabellarische Gegenüberstellung der möglichen Fehler mit den entsprechenden Überschätzungsscores 41

Tabelle 4: Aktivierte Hirnregionen des Kontrasts LandmarkTest>LandmarkControl 56

Tabelle 5: Signifikante Gehirnaktivierungen bei dem Kontrast Deskscene>Baseline 58

Tabelle 6: Aktivierte Hirnregionen für den Vergleich PosnerLinks>PosnerRechts 61

Tabelle 7: Signifikante Aktivierungen bei PosnerInvalid>Valid 62

Tabelle 8: Aktivierungen bei dem Kontrast PosnerInvalid>LandmarkControl 64

Tabelle 9: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes Deskscene>Baseline mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 70

Tabelle 10: Paarweise Vergleiche des Kontrastes Deskscene>Baseline mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 72

Tabelle 11: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 74

Tabelle 12: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der ANOVA des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 76

Tabelle 13: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 78

Tabelle 14: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der ANOVA des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ) 80

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACG	anteriorer cingulärer Gyrus
ANOVA	Varianzanalyse (*analysis of variance*)
BOLD	*blood oxygen level dependent*
CBBM	Center of Brain, Behavior and Metabolism
cTBS	kontinuierliche Theta Burst Stimulation
d.h.	das heißt
DAN	dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
Diff.	Differenz
EPI	*echo planar imaging*
FC	funktionelle Konnektivität
FEF	frontales Augenfeld (*frontal eye field*)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	*general linear model*
i.d.R.	in der Regel
IFG	inferiorer frontaler Gyrus
IFJ	inferiore frontale Junction
IFS	inferiorer frontaler Sulcus
IOG	inferiorer okzipitaler Gyrus
IPL	inferiorer parietaler Lobulus
IPS	intraparietaler Sulcus
ITG	inferiorer temporaler Gyrus
L	links
M1	primär motorischer Cortex
MCG	mittlerer Gyrus cinguli
MFG	mittlerer frontaler Gyrus
MNI	Montreal Neurological Institute
MOG	mittlerer okzipitaler Gyrus
MRT	Magnetresonanztomographie
MT+	mittleres temporales visuelles Areal
MTG	mittlerer temporaler Gyrus
NIBS	nicht-invasive Gehirnstimulation (*non-invasive brain stimulation*)
PMC	prämotorischer Cortex
PoCG/PCG	postzentraler Gyrus
PPC	posteriorer parietaler Cortex
PräCG	präzentraler Gyrus
R	rechts
ROI	*region of interest*
RS	*resting-state*

RSN	*resting-state* Netzwerk
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SEF	supplementäres Augenfeld (*supplementary eye field*)
SFG	superiorer frontaler Gyrus
SMA	supplementär motorisches Areal (*supplementary motoric area*)
SMG	supramarginaler Gyrus
SOA	*Stimulus-Onset Asynchrony*
SOG	superiorer okzipitaler Gyrus
SPL	superiorer parietaler Lobulus
SPM	Statistic Parametric Mapping
STG	superiorer temporaler Gyrus
STS	superiorer temporaler Sulcus
TBS	Theta Burst Stimulation
TE	Echozeit (*echo time*)
TI	Inversionszeit (*inversion time*)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TPJ	temporoparietale Junction
TR	Repetitionszeit (*repetition time*)
VAN	ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk
VFC	ventraler frontaler Cortex
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Definition und Formen der Aufmerksamkeit

Zu jeder Zeit strömen auf das Gehirn unzählige Sinneseindrücke ein. Da es aber nur eine begrenzte Kapazität zur Prozessierung dieser Reize besitzt, können nicht alle einwirkenden Reize gleichzeitig verarbeitet werden. Aus diesem Grund muss eine Auswahl erfolgen. Diese Form der Selektion von Reizen hat bereits William James 1890 in seinem berühmten, und häufig zur Definition der Aufmerksamkeit bemühten Zitat, erkannt:

> *„Everyone knows what attention is; it is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seems several simultaneously possible objects or trains of thought. Focalization, concentration of consciousness is of its essence. It implies withdrawal from some things in order to deal better with others. "* (James 1890)

Während bei James noch die Selektion im Vordergrund der Aufmerksamkeitsdefinition stand, werden heutzutage vor allem zwei dominierende Aufmerksamkeitsprozesse unterschieden. Zum einen ebenfalls die Selektion, unter der man eine Auswahl der zu verarbeitenden Informationen versteht. Auf der anderen Seite die Intensität, welche die Fähigkeit meint, eine ausreichende Energie zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit aufzubringen (Niemann und Gauggel 2005).

Diese beiden Dimensionen der Aufmerksamkeit sind Grundlage verschiedener Modelle zur Organisation der Aufmerksamkeit, die im letzten Jahrhundert entwickelt wurden. So spaltete Sturm diese beiden Oberbegriffe in insgesamt sechs Aufmerksamkeitsdimensionen auf. Die Aufmerksamkeitsaktivierung (*alertness*), die Daueraufmerksamkeit und die Vigilanz, die sich der Intensität als Oberbegriff unterordnen. Zum anderen die selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit, die visuell-räumliche selektive Aufmerksamkeit und die geteilte Aufmerksamkeit, die zur Dimension der Selektion zählen (Sturm 2005).

Im Gegensatz zur Betonung von zwei übergeordneten Aufmerksamkeitsdimensionen, der Intensität und Selektion, definierten Posner und Peterson 1990 drei Aufmerksamkeitsnetzwerke. Zum einen die Dimension des *„alertings"*, welche Sie analog zur Intensität definierten. Als zweites die Dimension *„executive"*, die an die Selektivität

angelehnt ist. Als drittes Aufmerksamkeitsnetzwerk definiert Posner zusätzlich das *„orienting“*, welches der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit entspricht und damit in dieser Definition der Selektion nicht untergeordnet, sondern nebengestellt wird (Posner und Petersen 1990; Sturm 2012; Petersen und Posner 2012).

Dies soll die Vielschichtigkeit des zunächst einfach erscheinenden Begriffs „Aufmerksamkeit“ deutlich machen. Die nachfolgenden Abschnitte beziehen sich auf die visuell-räumliche Aufmerksamkeit als Unterpunkt des umfassenden Begriffs Aufmerksamkeit, die für die Thematik der vorliegenden Arbeit im Vordergrund steht.

1.2 Visuell-räumliche Aufmerksamkeit

Die Orientierung im Raum ist eng mit Augen- bzw. Kopfbewegungen verbunden und kann durch diese erfolgen. Wird die Aufmerksamkeit „offen“ durch Bewegungen verschoben, wird von *„overt orienting“* gesprochen. Auf der anderen Seite kann Aufmerksamkeit auch ohne Augen- und Kopfbewegungen auf andere Reize im Raum gelenkt werden, durch die Veränderung der Priorität der Reize im Gehirn. Diese „verdeckte“ Verschiebung der Aufmerksamkeit nennt man auch *„covert orienting“*(Posner und Petersen 1990; Hunt und Kingstone 2003; Sturm 2005; de Haan, Morgan und Rorden 2008).

Eine Theorie zur Auswahl des nächsten Reizes, der in den Aufmerksamkeitsfokus rückt, ist die Annahme einer *„attentional priority map“*. Nach dieser Theorie gibt es eine im Parietalkortex verortete „Prioritätskarte“, die alle Reize der Umgebung nach ihrer Bedeutung für die Person bewertet und zur Ausrichtung der Aufmerksamkeit hin zu dem Reiz mit der höchsten Priorität führt (Fecteau und Munoz 2006; Bellebaum, Thoma und Daum 2012; Klink, Jentgens und Lorteije 2014; Machner u. a. 2020). Die Grundlage der Prioritätsbewertung sind zwei entscheidende Mechanismen. Zum einen die Relevanz (*relevance*) des Reizes für den Betrachter. So kann ein Reiz aufgrund von Vorwissen, Erfahrungen, Erwartungen und Zielen eine hohe Bedeutung für die Person haben. In diesem Fall spricht man von *top-down* gesteuerter (*goal-directed*) Aufmerksamkeit bzw. einer endogenen Aufmerksamkeitsverschiebung. Dieser Mechanismus ist zum Beispiel von Bedeutung, wenn man auf einem großen Platz eine Menschenmenge nach einer bestimmten Person absucht. Auf der anderen Seite erhalten Reize mit einer hohen Salience, also hervorstechende Reize, eine hohe Priorität. In diesem Fall spricht man von *bottom-up* gesteuerter (*stimulus-driven*) Aufmerksamkeit bzw. einer exogenen

Aufmerksamkeitsverschiebung. Dieser Mechanismus fungiert als Durchbrechung der *top-down* Aufmerksamkeitsprozesse. Wenn man bei seiner Suche in einer Menschenmenge eine hell-leuchtende, blinkende Werbeanzeige sieht, wird der *top-down* gesteuerte Aufmerksamkeitsprozess der Suche unterbrochen und unsere Aufmerksamkeit auf diese Anzeigetafel gelenkt (Corbetta und Shulman 2002; de Haan, Morgan und Rorden 2008).

Wenn sich aufgrund veränderter Relevanz oder Salience der Reize in der Prioritätskarte unser Aufmerksamkeitsfokus ändert, so müssen nach Posner drei Teilaspekte der Aufmerksamkeitsverschiebung ablaufen. Zum einen muss die Aufmerksamkeit von dem bisherigen Fokus der Aufmerksamkeit gelöst werden (*disengagement*). Danach erfolgt die Verschiebung der Aufmerksamkeit zu einem neuen Reiz (*shift*). Als Letztes muss der neue Reiz in den Fokus der Aufmerksamkeit gelangen (*engagement*) (Posner u. a. 1984; Sturm 2005).

1.2.1 Neuronale Basis der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit

Bei Mechanismen der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit wird von einer Dominanz der rechten Großhirnhemisphäre ausgegangen (Heilman und Van Den Abell 1980; Mesulam 1981).

Die heute gängige Theorie der Organisation der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit im Gehirn beruht auf der Annahme von zwei miteinander interagierenden frontoparietalen Aufmerksamkeitssystemen: dem dorsalen und dem ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerk. Diese Theorie geht auf ein Review von Corbetta und Shulman aus dem Jahr 2002 zurück (Corbetta und Shulman 2002). In Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl bei „*overt*“, als auch bei „*covert*“ Aufmerksamkeitsverschiebung die gleichen frontoparietalen Netzwerke aktiviert werden (Rizzolatti u. a. 1987; Corbetta u. a. 1998; de Haan, Morgan und Rorden 2008).

Das dorsale frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN; *dorsal attention network*) besteht laut Corbetta und Shulman aus dem intraparietalen Sulcus (IPS) bzw. dem superioren parietalen Lobulus (SPL) und dem frontalen Augenfeld (FEF; *frontal eye field*) (Corbetta, Patel und Shulman 2008, Abb. 1). Während der IPS und der SPL anatomisch lokalisierbare Regionen sind, herrscht über die Lokalisation des FEF Uneinigkeit in der Literatur. Am häufigsten zur Lokalisation herangezogen wird die Schnittstelle des präzentralen Sulcus mit dem superioren frontalen Sulcus (Brodmann-Areal 6) (Paus 1996;

Vernet u.a. 2014; Wang u.a. 2017). Neben den genannten Regionen gibt es zahlreiche weitere Hirnregionen, deren Assoziationen zum DAN diskutiert wird, wie den Precuneus, das supplementäre Augenfeld (SEF; *supplementary eye field*) oder den lateralen präfrontalen Kortex mit dem inferioren frontalen Sulcus (IFS) und der inferioren frontalen Junction (IFJ) (Corbetta und Shulman 2011). In einer Studie konnten Fox und Kollegen 2006 weiterhin ähnliche Aktivierungen, wie in den Hirnregionen des DANs im Ruhezustand, im mittleren temporalen visuellen Areal (MT+; *middle temporal visual area*) oder dem supplementär motorischen Kortex (pre-SMA/SMA; *supplementary motoric area*) nachweisen (Fox u. a. 2006).

Das ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk (VAN; *ventral attention network*) soll entsprechend dem vorherrschenden Konsens aus der temporoparietalen Junction (TPJ) und dem ventralen frontalen Cortex (VFC) bestehen (Corbetta, Patel und Shulman 2008, Abb. 1). Die exakte anatomische Definition der TPJ und des VFC ist aufgrund der unscharfen anatomischen Begrenzung dieser Hirnregionen in der Literatur nicht eindeutig. Nach Corbetta and Shulman 2008 besteht die TPJ aus „den dorsalen Enden des superior temporalen Sulcus (STS) und des superior temporalen Gyrus (STG), sowie den ventralen Anteilen des supramarginalen Gyrus (SMG)“, während der ventrale frontale Cortex (VFC) Anteile des „mittleren frontalen Gyrus (MFG), des inferioren frontalen Gyrus (IFG), des frontalen Operculums und der anterioren Insel“ beinhaltet (Corbetta, Patel und Shulman 2008).

Während beim DAN davon ausgegangen wird, dass es bilateral organisiert ist, wird beim VAN klassischerweise eine unilateral rechtsseitige Lokalisierung angenommen (Vossel u.a. 2008). Viele Forschungsergebnisse zeigen mittlerweile aber Ergebnisse, die gegen eine klar einseitige Organisation des VANs sprechen. So wurden bereits linksseitige Aktivierungen der TPJ bei einer visuellen Suchaufgabe nachgewiesen oder bilaterale Aktivierungen der TPJ bei invaliden Hinweisreizen der Posner-Aufgabe (Vossel 2008; Weidner u. a. 2009; Vossel, Geng und Fink 2014).

Die Unterteilung in zwei Aufmerksamkeitsnetzwerke begründet sich in den unterschiedlichen Funktionen, die den Netzwerken zugesprochen werden. Das DAN soll für die Steuerung der *goal-driven/top-down*-gesteuerten Aufmerksamkeit zuständig sein. Die zugehörigen Hirnareale sind somit aktiv, wenn Aufmerksamkeit willentlich im Raum verschoben wird. Das VAN stellt hingegen das anatomische Korrelat der *bottom-*

up/stimulus-driven-gesteuerten Aufmerksamkeit dar. In den zugehörigen Hirnregionen zeigen sich somit Aktivierungen, wenn unerwartete Reize die Aufmerksamkeit erregen (Corbetta, Patel und Shulman 2008). Jedoch wird auch diese klare Aufgabenteilung durch Forschungsergebnisse herausgefordert. So wurden zum Beispiel bei der Reaktion auf unerwartete Stimuli in der Posner-Aufgabe Aktivierungen sowohl im DAN, als auch im VAN gefunden (Doricchi u. a. 2008; Vossel, Geng und Fink 2014).

Ein weiterhin umstrittener Aspekt ist die Frage nach der Interaktion zwischen DAN und VAN. Eine Theorie ist die Annahme der Hirnregion TPJ als sogenannter „*circuit breaker* “, der den Wechsel zwischen dem DAN und VAN steuert. So wird während fokussierter top-down gesteuerter Aufmerksamkeit das DAN aktiviert, während die Aktivität von der TPJ unterdrückt wird. Die TPJ kann jedoch die fokussierte *top-down*-gesteuerte Aufmerksamkeit durchbrechen, um die Aufmerksamkeit auf neue, unerwartete Reize zu lenken (Corbetta und Shulman 2002). Als Interaktionspunkt zwischen dem DAN und VAN wird eine Verbindung zwischen der TPJ und dem IPS angenommen (Corbetta und Shulman 2002; Corbetta, Patel und Shulman 2008).

In jüngeren Studien wurden weitere Hirnregionen gefunden, die möglicherweise eine Verknüpfung zwischen dem DAN und dem VAN darstellen könnten. So konnten in verschiedenen Studien Hinweise auf den rechten mittleren frontalen Gyrus (rMFG) als Verbindungspunkt gefunden werden. Grundlage dieser Annahme sind unter anderem *resting-state*-Studien die eine Überlappung der rMFG-Aktivität im *resting state,* sowohl mit dem DAN, als auch mit dem VAN, gefunden haben (Fox u. a. 2006; Vossel, Geng und Fink 2014; Japee u. a. 2015). Als weiterer Verbindungspunkt steht die inferiore frontale Junction (IFJ) zur Debatte (Asplund u. a. 2010; Vossel, Geng und Fink 2014). So konnten Asplund und Kollegen in einer Studie aus dem Jahr 2010 zeigen, dass bei Aufmerksamkeitsaufgaben, sowohl während *top-down-*, als auch *bottom-up*-gesteuerten Aufmerksamkeitsaufgaben, Aktivierungen im Bereich der IFJ nachweisbar sind (Asplund u. a. 2010). Auch im Ruhezustand des Gehirns konnten ähnliche Aktivierungen der IFJ, sowohl mit dem DAN, als auch dem VAN, gesehen werden (He u. a. 2007; Asplund u. a. 2010). Die genaue Anatomie und die Mechanismen der Verbindung zwischen dem DAN und VAN sind jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung.

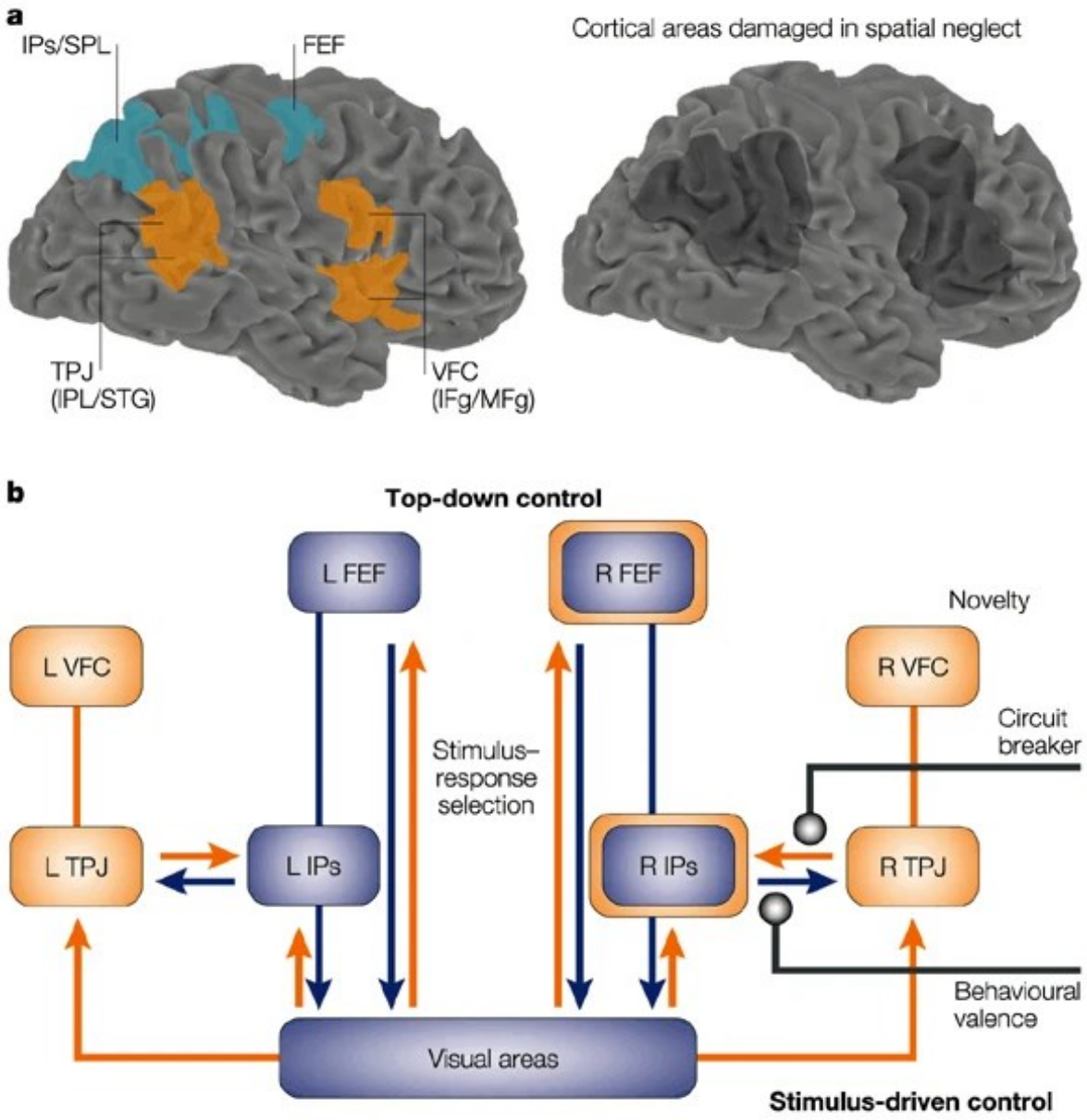

Abbildung 1: Schematische Darstellung des DANs und VANs, entnommen aus (Corbetta und Shulman 2002).

a) Darstellung der anatomischen Lage der Kernregionen des DANs und VANs. b) Schematische Darstellung der Interaktion der Kernregionen des DANs und VANs.

1.2.2 Störung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit (Neglekt-Syndrom und Extinktion)

Störungen der räumlichen Aufmerksamkeit haben durch Läsionsstudien einen wichtigen Anteil zur Erforschung der Organisation und Anatomie hinter den Aufmerksamkeitsprozessen im Gehirn geleistet. Zu den bekanntesten Störungen der räumlichen Aufmerksamkeit zählt das Neglekt-Syndrom (Corbetta und Shulman 2011).

Beim Neglekt handelt es sich um eine halbseitige kontraläsionale Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsstörung. Die häufigste Ursache für die Ausbildung eines Neglekt-Syndroms sind Schlaganfälle, jedoch können auch andere Schädigungen des Gehirns, wie Neoplasien oder Traumata, dieses Syndrom hervorrufen (Sturm u. a. 2009; Zebhauser u. a. 2019).

Ein Neglekt tritt häufiger in Folge von rechtshemiphärischen Schädigungen auf als nach Schädigungen der linken Hemisphäre. So sind nach einem rechtsseitigen Schlaganfall 33-85% der Patienten betroffen, während nur 0-25% der Patienten nach einem linksseitigen Schlaganfall an einem Neglekt-Syndrom leiden (Valero-Cabré u. a. 2020). Die Schwankungsbreite in der Prävalenz ergibt sich aus den unterschiedlichen Sensitivitäten der verschiedenen verwendeten Testmethoden der einzelnen Studien.

Der Neglekt kann sich sehr vielgestaltig äußern und kann verschiedene Sinnesmodalitäten, wie den Sehsinn (visueller Neglekt), das Hören (auditiver Neglekt) oder den Tastsinn (sensorischer Neglekt), genauso wie die Motorik oder sogar die mentale Repräsentation von Raum betreffen (Bisiach und Luzzatti 1978; Kerkhoff und Schmidt 2018; Zebhauser u. a. 2019).

Zu den Symptomen gehört, dass die Hälfte des Raumes, die sich kontraläsional befindet, vernachlässigt wird. Dies beinhaltet, dass Objekte in der ipsiläsionalen Raumhälfte bevorzugt werden. Aus diesem Grund kann es vorkommen, dass Patienten sich nur den Schuh auf der ipsiläsionalen Seite anziehen oder sie beim Abzeichnen von Bildern Objekte auf der kontraläsionalen Seite vernachlässigen (Vallar 1998). Die beiden Raumhälften sind jedoch nicht scharf mittig voneinander abgrenzbar. Vielmehr handelt es sich um einen Aufmerksamkeitsgradienten, bei dem die Aufmerksamkeit nach kontraläsional abnimmt. So kann durchaus, z.B. durch starke Reize oder Hinweisreize, die Aufmerksamkeit des Patienten vorübergehend in die betroffene Raumhälfte gelenkt werden (Fink und Heide 2004; Corbetta und Shulman 2011).

Im Laufe der Zeit wurden eine Vielzahl an Hirnregionen gefunden, deren Läsion einen Neglekt hervorrufen kann. Zu den, entsprechend der Datenlage am sichersten mit dem Neglekt in Verbindung stehenden Hirnregionen, zählt vor allem der inferiore parietale Lobulus (IPL) (Vallar und Perani 1986; Mort u. a. 2003). Weitere Regionen sind der superiore temporale Gyrus (STG) (Karnath, Ferber und Himmelbach 2001), der inferiore frontale Gyrus (IFG) (Husain und Kennard 1996), die TPJ (Leibovitch u. a. 1999) oder die Basalganglien (Damasio, Damasio und Chui 1980). Eine andere Theorie ist die Betrachtung

des Neglekts als Diskonnektionssyndrom im Sinne einer Disruption der Marklagerfasern (weiße Substanz), die den frontalen und parietalen Kortex miteinander verbinden (Doricchi u. a. 2008).
Die Vielzahl der Hirnregionen, die als Läsionsort für den Neglekt gefunden werden konnten, unterstützt die Theorie von Corbetta and Shulman, wonach die räumliche Aufmerksamkeit in frontoparietalen Netzwerken aus grauer Substanz, die über Faserbahnen der weißen Substanz verbunden sind, organisiert ist und eine Dysfunktion dieser Netzwerke zum Neglekt führt. Nach dieser Annahme liegen die Läsionen, die für einen visuell-räumlichen Neglekt verantwortlich sind, insbesondere im Bereich des VANs und führen durch eine funktionelle Verbindung mit dem DAN zu Funktionseinschränkungen in diesem (Corbetta und Shulman 2002; 2011). Unterstützt wird diese Theorie von Forschungsergebnissen, bei denen herausgefunden wurde, dass es bei Läsionen in einer Hirnregionen auch zu Funktionseinschränkungen in entfernten intakten Hirnregionen kommen kann (Wilke, Dechent und Schmidt-Samoa 2012).

Neben der Läsionslokalisation ist auch der Pathomechanismus des Neglekts ein Punkt, über den noch keine Klarheit besteht. 1970 veröffentlichte Kinsbourne eine Theorie, nach der beide Hirnhälften die Aufmerksamkeit für die jeweils kontralaterale Raumhälfte steuern und sich wechselseitig in ihrer Aktivität hemmen. Kommt es zur Schädigung einer Hirnhemisphäre, so überwiegt demnach die Aktivität der anderen, da die Hemmung durch die kontralaterale Hemisphäre entfällt. Es kommt zu einem Ungleichgewicht in der Steuerung der Aufmerksamkeitsausrichtung mit einer Überrepräsentation der ipsiläsionalen Raumhälfte (Kinsbourne 1970). Die häufigere Beobachtung des Neglekts nach rechtsseitigen Schlaganfällen wurde durch eine Dominanz der Ausrichtung von Aufmerksamkeit zur rechten Seite gegenüber der linken Seite erklärt (Kinsbourne 1987).
1980 konnte Heilman in einer EEG-Studie zeigen, dass die rechte Hirnhemisphäre sowohl auf kontra- als auch auf ipsilaterale Stimuli reagiert, während die linke Hemisphäre nur auf ipsilaterale Stimuli reagiert (Heilman und Van Den Abell 1980). Hieraus ergab sich die Theorie, dass die linke Seite die Aufmerksamkeitslenkung in die rechte Raumhälfte steuert, während die rechte Hirnhälfte die Aufmerksamkeitsausrichtung in beide Raumhälften lenkt. Kommt es zu einer rechtsseitigen Läsion kann nur noch die Aufmerksamkeit in die rechte Raumhälfte aufrechterhalten werden und diese wird in der Folge überrepräsentiert

(Mesulam 1981). In dem Modell des DANs und VANs von Corbetta und Shulman sind beide Theorien integriert. So wird die wechselseitige Inhibition der Hemisphären und beidseitige Organisation der Aufmerksamkeit in dem beidseits organisierten DAN verankert, während die rechtshemiphärische Dominanz durch das unilateral, rechts lokalisierte VAN aufgegriffen wird (Corbetta und Shulman 2002; Umarova u. a. 2011; Corbetta und Shulman 2011, Abb. 2).

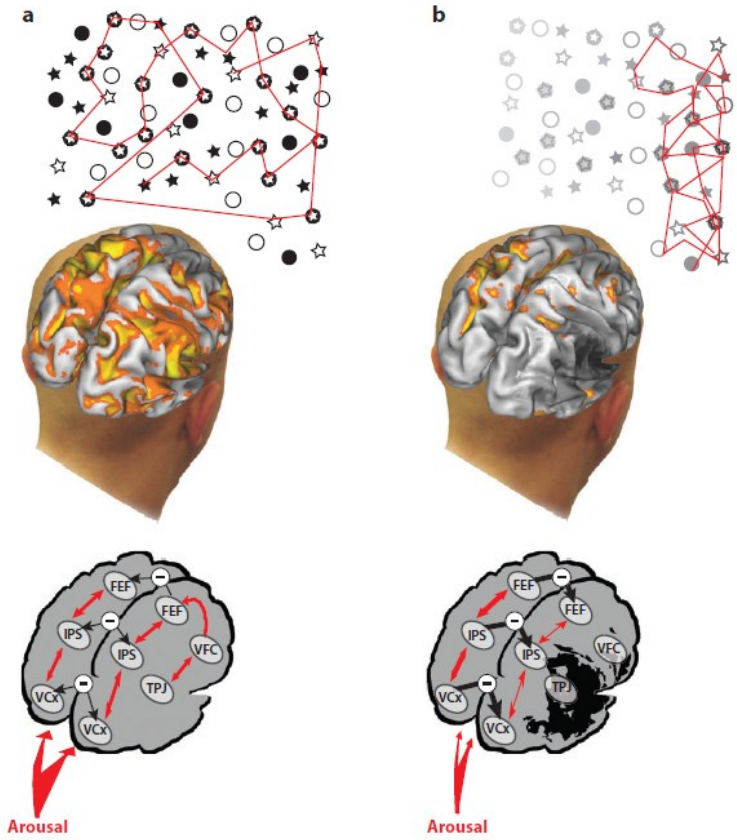

Abbildung 2: Darstellung der (a) gesunden Interaktion zwischen dem DAN und VAN mit interhemisphärischer Balance und der (b) gestörten Interaktion nach einem ventralen Schlaganfall entnommen aus (Corbetta und Shulman 2011)

a) Im intakten Gehirn besteht ein symmetrisches Aktivitätsmuster zwischen den DAN der linken und rechten Hemisphäre sowie den visuellen Arealen des Okzipitallappens. Beide Hemisphären steuern Aufmerksamkeitsverschiebungen und Augenbewegungen kontralateral, wobei die genaue Position der Aufmerksamkeit durch eine interhemisphärische Balance bestimmt wird. Das VAN ist zur rechten Hemisphäre lateralisiert. Dies erzeugt unter normalen Bedingungen einen leichten Links-Bias der Aufmerksamkeit.

b) Ein ventraler Schlaganfall in der rechten Hemisphäre führt zu einer Schädigung des VANs, was Reorientierungsdefizite verursacht. Gestörte Interaktionen zwischen VAN und DAN führen zu einer Überaktivierung des linken DANs, was zu einer Aufmerksamkeitsverschiebung nach rechts führt. Durch die geschwächte rechte Hemisphäre kommt es zu einem unbalancierten interhemisphärischen Aktivitätsmuster. Dies erklärt die rechtsgerichtete Aufmerksamkeit, Augenbewegungen und die eingeschränkte Stimuluswahrnehmung im linken visuellen Feld.

Eine besondere Form der Störung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit ist die sogenannte Extinktion. Extinktion meint, dass nicht auf einen kontralateralen Stimulus reagiert wird, wenn gleichzeitig ein ipsilateraler Stimulus dargeboten wird. Hingegen ist die Reaktion gegeben, wenn nur der kontralaterale Stimulus ohne ipsilateralen Stimulus gezeigt wird. Über die Ursache der Extinktion und Abgrenzbarkeit zum Neglekt herrscht noch Uneinigkeit. Die Extinktion wird von einigen als milde Form des Neglekts angesehen (Mesulam 1981). Von anderen wird die Extinktion auch als eigenes Krankheitsbild angesehen, da sich Unterschiede in der Lokalisation der Schädigungsorte für Neglekt und Extinktion fanden (Umarova u. a. 2011; Wilke, Dechent und Schmidt-Samoa 2012; Beume u. a. 2020).

1.2.3 Tests zur Prüfung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit

Tests zur Diagnostik des räumlichen Neglekts und zur Testung von visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsmechanismen sind, aufgrund des angenommenen Pathomechanismus des räumlichen Neglekts, eng miteinander verbunden. In der Neglekt-Diagnostik werden, aufgrund der einfachen Anwendung auf Station, gerne sogenannte „bedside-Tests“ durchgeführt. Hierbei zählen zu den beliebten Testmethoden die Durchstreich-Aufgaben, bei denen zum Beispiel Buchstaben auf einem Blatt Papier durchgestrichen werden sollen oder der Linienhalbierungstest, bei dem der Patient eine Linie mittig teilen soll (Bellebaum, Thoma und Daum 2012).

In der Untersuchung von visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsmechanismen wird hingegen zunehmend auf computergestützte Tests zurückgegriffen. Der Vorteil liegt in einer verbesserten Standardisierung der Tests und Verbesserung der Genauigkeit der Testergebnisse. Des Weiteren können am Computer realitätsnähere und sich bewegende Stimuli dargeboten werden. Eine zusätzliche Aufzeichnung der Augenbewegungen übers Eye-Tracking bietet weitere Auswertungsmöglichkeiten (Bellebaum, Thoma und Daum 2012).

Wegen der Komplexität des Konstrukts der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit haben sich im Laufe der Zeit eine Vielzahl an Aufgabentypen etabliert, die jeweils unterschiedliche Aspekte der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit beleuchten. Dies ist sinnvoll, da gezeigt werden konnte, dass unterschiedliche Hirnregionen für unterschiedliche Aspekte der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit verantwortlich sind und daher unterschiedliche

Läsionen zu verschiedenen Störungen der visuell-räumlich Aufmerksamkeit führen können (Bonato 2012). Im Folgenden soll auf die Bedeutung von visuellen Suchaufgaben, *spatial-cueing* Paradigmen und *spatial judgement* Aufgaben für die Erforschung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit eingegangen werden. Jeweils eine Variante dieser Aufgaben kam auch in der beschriebenen Studie zum Einsatz.

1.2.3.1 Visuelle Suchaufgaben

Bei visuellen Suchaufgaben handelt es sich um realitätsnahe Aufmerksamkeitsaufgaben. Visuelle Suchaufgaben testen die Funktion der offenen Aufmerksamkeitsverschiebung im Raum, die zumeist über Blicksprünge (Sakkaden) erfolgt (Leigh und Kennard 2004). Bei dieser Form von Aufgabe sucht der Proband ein Target, das von einer bestimmten Anzahl an Distraktoren umgeben ist (Verghese 2001).

Für die visuelle Suche nach einem Target werden *top-down* gesteuerte Prozesse benötigt, um zwischen den zahlreichen Reizen den Relevanten zu finden. Dies spiegelt sich auch in den aktivierten Gehirnarealen wider, die in funktionellen MRT-Studien gefunden wurden. So konnten Shulman und Kollegen 2003 mit Aktivierungen im IPS/SPL und FEF eine Beteiligung des DANs nachweisen. Gleichzeitig fanden sie Deaktivierungen in der TPJ, der Funktionen der *bottom-up*-Aufmerksamkeit zugewiesen werden (Shulman u. a. 2003). Diese Aktivierung im DAN bei gleichzeitiger Deaktivierung im VAN, konnte in weiteren Studien nachgewiesen werden (Shulman u. a. 2007; Wie u. a. 2009; Keehn u. a. 2013).

Neglekt-Patienten mit rechtsseitigen Hirnläsionen zeigten bei Aufgaben der visuellen Suche längere Reaktionszeiten bei linksseitigen Targets und bei diesen geringere Detektionsraten. Die Augenbewegungen zeigen ein längeres Verweilen in der rechten Bildhälfte (Eglin, Robertson und Knight 1989; Behrmann u. a. 1997; Machner u. a. 2018).

1.2.3.2 Spatial-Cueing-Paradigmen

Das Spatial-Cueing-Paradigma ist eine 1980 von Michael Posner entwickelte Aufgabe zur Erfassung von visuellen Aufmerksamkeitsverschiebungen. Es wird nach seinem Erfinder auch als Posner-Paradigma oder Posner-Aufgabe bezeichnet (Posner, Snyder und Davidson 1980). Durch das Paradigma kann zum einen die Orientierung im Raum untersucht werden und zum anderen die Reorientierung auf unerwartete Reize (Vossel 2008).

Es handelt sich um einen Test zur Untersuchung der *„covert“* Aufmerksamkeit, da der Proband während der Aufgabe durchgehend mit den Augen einen zentralen Punkt fixieren soll und lediglich seine Aufmerksamkeit nach links oder rechts verschieben muss. Zentral neben dem Fixationspunkt tauchen Hinweisreize („*cues*“) auf, die einen Hinweis auf die Seite des nachfolgenden Zielobjekts („Target“) geben. Befinden sich der Hinweisreiz und das anschließend präsentierte Target auf der gleichen Seite, spricht man von validen Durchgängen (*„trials“)*. Bei entgegengesetzten Seiten von Hinweisreiz und Target spricht man von invaliden *trials*. Gibt der Hinweisreiz keine Information über die Seite des Targets, etwa weil er neutral mittig leuchtet, ohne eine spezifische Seite anzuzeigen, spricht man von neutralen *trials* (Posner, Snyder und Davidson 1980).

Durch die Messung der Reaktionszeiten konnte schon mehrfach nachgewiesen werden, dass ein valider Hinweisreiz zu einer signifikant schnelleren Reaktion führt als ein invalider (Corbetta u. a. 2000; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006). Dieser Effekt wird als „Validitätseffekt“ bezeichnet. Er ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Orientierung der Aufmerksamkeit (Posner, Snyder und Davidson 1980; Corbetta, Kincade und Shulman 2002; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel 2008).

Um die Aufmerksamkeit willentlich auf eine zuvor angezeigte Lokalisation zu richten, wie bei den validen *trials* gefordert, werden *top-down* Prozesse benötigt. In der Theorie müsste es hierbei zu einer Aktivierung des DANs kommen. Da bei den invaliden *trials* das Target an einer unerwarteten Stelle auftaucht, muss die Aufmerksamkeit mittels *bottom-up* Prozessen umgelenkt werden. Invalide *trials* sollten daher zu einer Aktivierung des VANs führen (Vossel, Geng und Fink 2014). In Studien konnte diese Annahme mit vorwiegend Aktivierungen im Bereich der TPJ bei invaliden *trials* bestätigt werden (Corbetta u. a. 2000; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006; Doricchi u. a. 2010). Im Zusammenhang mit validen *trials* kam es hingegen wie erwartet zu Aktivierungen im Bereich des FEF (Kincade u. a. 2005; Doricchi u. a. 2010) und des IPS (Kincade u. a. 2005) als Kernregionen des DANs.

Entgegen der Annahme einer ganz klaren Zuordnung von validen *trials* zum DAN und invaliden *trials* zum VAN zeigten sich aber im Rahmen von invaliden Hinweisreizen auch gehäuft Aktivierungen im DAN, mit dem IPS und FEF, und dies sogar in einer höheren Konstanz als nach der Präsentation von validen *trials* (Corbetta u. a. 2000; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006; Doricchi u. a. 2010). Umgekehrt kam es infolge der

Präsentation von validen Hinweisreizen zu Aktivierungen im Bereich der TPJ (Kincade u. a. 2005).

1.2.3.3 Spatial-Judgement-Aufgaben

Den Raum, in dem wir leben, uns bewegen oder etwas suchen, in seiner Größe und seinen Proportionen richtig einzuschätzen, ist ein wichtiger Aspekt für die visuell-räumliche Aufmerksamkeit. Bei Patienten mit einem räumlich-visuellen Neglekt ist diese Fähigkeit gestört (Bellebaum, Thoma und Daum 2012). Ein Test, um den Verlust dieser Fähigkeit zu untersuchen ist die, bereits erläuterte, *line-bisection* Aufgabe. Diese wird bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts zur Diagnostik des Neglekts verwendet (Schenkenberg, Bradford und Ajax 1980). Verwendet man diese Aufgabe zur Untersuchung der räumlich-visuellen Aufmerksamkeit mithilfe von funktionellen MRT-Messungen, so können Bewegungen beim manuellen Ziehen der Linie zu Störungen der Messung führen. Zum einen kommt es zu Bewegungsartefakten im MRT. Auf der anderen Seite kommt es zu zusätzlichen Aktivierungen von Motorarealen, die die Ergebnisse verfälschen könnten. Daher wird heutzutage häufiger auf die von Milner und Kollegen Anfang der 90er Jahre entwickelte Landmark-Aufgabe zurückgegriffen. Bei dieser Aufgabe soll der Proband einschätzen, ob eine Linie exakt mittig, links der Mitte oder rechts der Mitte geteilt wurde. Hierbei sollte der Trennstrich der Linie fixiert werden, damit Effekte der „covert“ Aufmerksamkeit, ohne Augenbewegungen, untersucht werden können (Milner, Brechmann und Pagliarini 1992; Milner u. a. 1993; Fink u. a. 2000; Toraldo u. a. 2004; Cicek, Deouell und Knight 2009).

Patienten, die infolge eines rechtsseitigen Schlaganfalls einen Neglekt entwickeln, weisen eine Überrepräsentation der ipsiläsionalen Raumhälfte auf. Es zeigt sich eine Verschiebung der empfundenen Mitte der Linie nach ipsiläsional in der *line-bisection* Aufgabe (Schenkenberg, Bradford und Ajax 1980). Bei der Landmark-Aufgabe wird entsprechend die kontraläsionale Linienhälfte in ihrer Länge überschätzt (Milner u. a. 1993).

Entgegen der Erwartung, dass gesunde Probanden die Linie immer exakt mittig teilen, weisen diese häufig einen geringen Versatz nach links auf (Bowers und Heilman 1980). Dieser Effekt wird als „Pseudoneglekt“ bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Dominanz der rechten Hemisphäre bei Aufmerksamkeitsprozessen die linke Raumhälfte überrepräsentiert wird (Bowers und Heilman 1980; Jewell und McCourt 2000).

Entsprechend würde in der Landmark-Aufgabe das linksseitige Linienende als verkürzt wahrgenommen werden.

Unter der Annahme eines *top-down* gesteuerten Prozesses bei dieser Aufgabe würde man nach Corbetta und Shulman 2002 von einer Aktivierung im DAN ausgehen (Corbetta, Kincade und Shulman 2002).

Bei der *line-bisection* Aufgabe konnten Aktivierungen sowohl im IPS/SPL, als auch im FEF gefunden werden und damit in den Kernregionen des DANs (Cicek, Deouell und Knight 2009). In bisherigen Studien der Landmark-Aufgabe fanden sich konstante Aktivierungen im Parietallappen. Diese waren vor allem im Bereich des IPL, aber auch im Bereich des IPS und des SPL. Es zeigten sich in vorherigen Studien, jedoch keine Aktivierungen im FEF. Die Aktivierungen wurden im Parietallappen meist bilateral mit einer Dominanz der rechten Hemisphäre gefunden (Fink u. a. 2000; 2001; Cicek, Deouell und Knight 2009; Seydell-Greenwald u. a. 2019).

Weitere Aktivierungen fanden sich im Bereich des anterioren cingulären Gyrus (ACG) (Ciçek, Deouell und Knight 2009), im präfrontalen Cortex, dem Okzipitallapen (z.B. dem lateralen peristriate Cortex) und dem Cerebellum (Fink u. a. 2000; 2001).

Des Weiteren konnten Deaktivierungen im Bereich der TPJ gezeigt werden (Fink u. a. 2001).

1.3 Funktionelle Bildgebung

Den verschiedenen anatomischen Hirnregionen Funktionen zuzuordnen ist schon seit langer Zeit Gegenstand der Forschung (Broca 1861; Rupp 2012). Die funktionelle Bildgebung hat einen Großteil zu den heutigen Erkenntnissen beigetragen. Als wesentliche Methode kam die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Anwendung (Poldrack, Mumford und Nichols 2011).

Innerhalb der fMRT gibt es unterschiedliche Methoden der Bildakquisition. Die häufigste Methode ist das fMRT auf Basis des sogenannten BOLD-Signals (*blood oxygen level dependent*) (Kulkolja und Fink 2007), welches auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde.

Das BOLD-fMRT, als Anwendungsform des MRT, kommt ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung aus. Es besteht aus zwei entscheidenden Komponenten: einem starken magnetischen Feld (B0) und Hochfrequenzimpulsen. Es beruht auf der Magnetisierbarkeit von Wasserstoffatomkernen (Goebel und Krigeskorte 2004). Durch den unterschiedlichen

Gehalt an Wasserstoffatomkernen in verschiedenen Geweben zeigen diese unterschiedliche Magnetisierungseigenschaften und lassen sich hierdurch in der Bildverarbeitung unterscheiden (Kremers 2017).

Bei der fMRT wird die Hirnaktivität unter Nutzung des BOLD-Effekts dargestellt. Der BOLD-Effekt wurde im Jahr 1990 von Kwong entdeckt (Kwong u. a. 1991; 1992). Der BOLD-Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Hämoglobin, das Sauerstoff gebunden hat, und von desoxygeniertem Hämoglobin, das keinen Sauerstoff gebunden hat. Da in aktiven Hirnregionen der Sauerstoffbedarf steigt, wird der Blutfluss dieser Hirnregion erhöht. Da der Blutfluss proportional stärker gesteigert wird, als oxygeniertes Hämoglobin umgewandelt wird, steigt das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin zu Gunsten des oxygenierten Hämoglobins (Kwong u. a. 1991; 1992; Kulkolja und Fink 2007). Es kommt also durch diese neuro-vaskuläre Kopplung zu einem „paradoxen“ Anstieg von oxygeniertem Blut, trotz absoluten Mehrverbrauchs in den Arealen neuronaler Aktivierung. Durch die Verschiebung des Verhältnisses von oxygenierten und desoxygenierten Blut hin zu mehr oxygeniertem Blut kommt es zu einer Verlängerung der Querrelaxationszeit, da aufgrund der diamagnetischen Eigenschaften des oxygenierten Blutes die Homogenität des Magnetfeldes zunimmt. Diese Veränderungen können mithilfe des fMRTs über die Zeit dargestellt werden und lassen Rückschlüsse auf neuronale Aktivität in den Hirnregionen zu (Schad, Baudendistel und Wenz 2002; Bellebaum, Thoma und Daum 2012).

Eine spezielle Anwendung der fMRT ist die *resting-state* Methode. Bei dieser Methode liegt der Proband ohne externe Reize im MRT mit der Aufgabe an möglichst wenig zu denken. Hierbei handelt es sich um eine etablierte Methode zur Untersuchung von funktioneller Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns (van den Heuvel und Pol 2010). Die Grundlage dieser Messmethode ist, dass das Gehirn auch im Ruhezustand nicht „still“ ist, sondern es niederfrequente (<0,1 Hz) Schwankungen des BOLD-Signals, sogenannte *low-frequency fluctuations,* gibt. Biswal und Kollegen konnten 1995 für das Motornetzwerk zeigen, dass im Ruhezustand die verschiedenen Regionen des Motornetzwerkes in ähnlichen Frequenzen schwingen (Biswal u. a. 1995). In ähnlichen Frequenzen schwingende Hirnregionen werden zu *resting-state* Netzwerken (RSN) zusammengefasst. 2006 konnten Fox und Kollegen zeigen, dass auch das DAN und VAN sich auf Basis ihrer Grundschwingung

in *resting-state* Netzwerke einteilen lassen. So fanden sie im *resting-state,* analog zu vorherigen Untersuchungen, ein bilateral organisiertes DAN (IPS und FEF), sowie ein rechts-lateralisiertes VAN (TPJ und VFC). Da sie zeigen konnten, dass sich die Grundschwingungen des DANs und VANs unterschieden, unterstützte die Studie weiterhin die Annahme von zwei getrennten Aufmerksamkeitsnetzwerken (Fox u. a. 2006).

1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.4.1 TMS als Instrument der neurokognitiven Forschung

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) handelt es sich um eine Form der nicht-invasiven Gehirnstimulation (NIBS; *non-invasive brain stimulation*) (Brandt, Ploner und Meyer 1997).

Mit funktionell bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass eine bestimmte Aufgabe eine Hirnregion aktiviert, jedoch nicht welche Relevanz diese für die Performanz in der Aufgabe hat. Dies hat die nicht-invasive Gehirnstimulation ermöglicht (Ruff, Driver, und Bestmann 2009). So können bei der Verwendung von TMS Aussagen über den Zusammenhang von anatomischen Strukturen und der zugehörigen Funktion getroffen werden (Barker, Jalinous und Freeston 1985).

1.4.2 Grundlagen, Entwicklung und Forschungsstand

Bei der TMS handelt es sich um ein Verfahren, das in der heutigen Form erstmals von Barker 1985 beschrieben wurde, um Gehirnaktivität nicht-invasiv mithilfe von durch Spulen erzeugten Magnetfeldern zu beeinflussen (Barker, Jalinous und Freeston 1985).

Bei der TMS wird das Faraday'sche Gesetz der elektromagnetischen Induktion angewendet. Dieses besagt, dass ein veränderliches elektrisches Feld (z.B. ein elektrischer Strom, der durch eine Spule fließt) ein magnetisches Feld erzeugt und umgekehrt ein bewegtes magnetisches Feld einen elektrischen Strom induziert (Pascual-Leone, Walsh und Rothwell 2000).

Um auf Basis des Faraday'schen Gesetzes die elektrische Gehirnaktivität beeinflussen zu können, werden magnetische Spulen von außen auf den Kopf des Probanden gelegt. In der Spule wird ein elektrisches Feld erzeugt. Dieses elektrische Feld erzeugt wiederum ein magnetisches Feld, welches das knöcherne Cranium auf einer Strecke von 1,5 bis 2 cm

überwinden kann und innerhalb des Gehirns wiederum einen elektrischen Strom induziert. Dieser elektrische Strom interferiert mit der, auf Basis von elektrischen Ladungen funktionierenden, neuronalen Aktivität und kann diese verändern (Najib u. a. 2011). Da die magnetische Ladung entsprechend des Abstandsquadratgesetzes abnimmt, können jeweils nur dicht unter der Schädelkalotte liegende Hirnregionen stimuliert werden, d.h. i.d.R. nur oberflächliche kortikale Regionen (Schläpfer und Kayser 2012).
Ein entscheidender Schritt bei der Erzeugung von eindeutig nachweisbaren Effekten auf die Hirnaktivität war die Entwicklung der repetitiven TMS (rTMS) Ende der 90er Jahre (Baudewig und Bestmann 2007; Rossini, Rossini und Ferreri 2010). Die rTMS bezeichnet eine Stimulation mit mehr als zwei Reizen in einem bestimmten zeitlichen Muster mit einem konstanten Interstimulus-Intervall (Brandt, Ploner und Meyer 1997; Baudewig und Bestmann 2007). In Abhängigkeit von der Frequenz der rTMS konnten unterschiedliche Effekte gezeigt werden. Während rTMS mit niedriger Frequenz (<1 Hz) zu einer Hemmung der Hirnaktivität führt, kommt es bei hohen Frequenzen (>5 Hz) zu aktivierenden Effekten (Kobayashi und Pascual-Leone 2003; Nyffeler u. a. 2006a).

Eine besondere Form der rTMS ist die Theta Burst Stimulation (TBS) bei der kurze Salven von z.B. 3 Impulsen in einer hohen Frequenz (z.B. 50 Hz) in einem konstanten Abstand abgegeben werden (z.B. 200 ms/ 5Hz) (Fitzgerald und Daskalakis 2022). Mit der kontinuierlichen TBS (cTBS; continous Theta Burst Stimulation) haben Huang und Kollegen 2005 ein inhibitorisch wirkendes TBS-Protokoll entwickelt, welches mit einer sehr kurzen Stimulationszeit auskommt und dennoch eine gute und langandauernde Wirkung erzeugt (Huang u. a. 2005). Während man bei der 1 Hz rTMS noch 30 min stimulieren musste, brauchte man für eine vergleichbare Wirkung bei der TBS nur noch weniger als eine Minute (Di Lazzaro u. a. 2005). Auch benötigt man bei der TBS geringere Stimulationsstärken (Vallence und Ridding 2014). In ihrer Studie haben Huang und Kollegen drei verschiedene Versionen der Theta Burst Stimulation (TBS) vorgestellt. Bei der cTBS werden die Salven in immer gleichen Abständen ohne Unterbrechung gegeben. Infolge der cTBS kam es zu einer Abnahme der Aktivität im Motorkortex und der kortikospinalen Bahnen, also einer Hemmung in diesen ZNS-Regionen. Des Weiteren zeigte sich auch eine verlängerte Reaktionszeit in der kontralateralen Handregion. Bei einer cTBS mit 300 Impulsen (cTBS300, Stimulationsdauer: 20 s) konnten Huang und Kollegen hemmende Effekte über

ca. 20 Minuten nachweisen. Bei der Anwendung des gleichen Protokolls mit 600 Impulsen (cTBS600, Stimulationsdauer: 40 s) konnten Effekte für ca. 60 Minuten gefunden werden. Huang vermutete, dass die langanhaltenden Effekte des TBS auf eine Mischung aus erregenden und hemmenden Effekten zurückzuführen sind, wobei beim cTBS die hemmenden Effekte überwiegen würden (Huang u. a. 2005; Oberman u. a. 2011).

Welche Prozesse sich auf zellulärer Ebene nach einer TMS abspielen, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Es wird angenommen, dass die langanhaltenden Effekte von cTBS auf veränderte Produktionen von GABA und Glutamat zurückzuführen sind. So konnte gezeigt werden, dass die cTBS zu einem Anstieg des inhibitorischen Neurotransmitters GABA führt, während keine Veränderungen in der Konzentration des exzitatorischen Transmitters Glutamat gefunden werden konnten (Stagg u. a. 2009).

1.4.3 Die rTMS zum Hervorrufen einer „virtuellen“ Hirnläsion

Viele Erkenntnisse über die Organisation des menschlichen Gehirns wurden mithilfe sogenannter Läsionsstudien gewonnen. Bei Läsionsstudien werden Rückschlüsse über die Funktion einer geschädigten Hirnregion (z.B. strukturelle Schädigung infolge eines Schlaganfalls) auf Basis von Verhaltensveränderungen des betroffenen Patienten gezogen. Hierbei wird die Annahme zugrunde gelegt, dass die Veränderungen der Funktion kausal auf die Schädigung der betroffenen Hirnregion zurückzuführen ist und damit ihrer Funktion im Gehirn entspricht (Corbetta u. a. 2005).

Problematisch hierbei ist, dass Schädigungen des Gehirns infolge von Schlaganfällen oder auch Schädel-Hirn-Traumata sich häufig auf mehrere Hirnregionen oder diffus auf das ganze Gehirn auswirken können und eindeutige Struktur-Funktions-Zuordnungen erschwert werden. Auch besteht Unklarheit, inwieweit die Fähigkeit des Gehirns sich zu reorganisieren und zu regenerieren Einflüsse hat (Vaidya u. a. 2019). Wegen dieser Schwierigkeiten in der Interpretation herkömmlicher Läsionsstudien wird in neueren Studien vermehrt auf die Möglichkeit der Erzeugung „virtueller Hirnläsionen“ mithilfe hemmender TMS-Protokolle zurückgegriffen. Der Vorteil im Vergleich zu den klassischen Läsionsstudien nach strukturellen Hirnschädigungen besteht in der Steuerbarkeit der Läsion und der Beeinflussung einzelner spezifischer Hirnregionen (Ellison u. a. 2004). Jedoch konnten auch weitere Effekte einer TMS nachgewiesen werden. So konnten Paus

und Kollegen zeigen, dass nach einer TMS über dem linken FEF, nicht nur der zerebrale Blutfluss (CBF) nachfolgender PET-Messungen im linken FEF verändert war, sondern auch in superior parietalen und medialen parietookzipitalen Regionen. Bereits bei vorangegangen Studien mit Affen waren diese Hirnregionen, als miteinander verbunden identifiziert worden (Paus u. a. 1997).

Es zeigt sich somit, dass es durch „virtuelle Läsionen“ neben Veränderungen der neuronalen Aktivität an der Stimulationsstelle, und damit verbundenen Verhaltensänderungen und physikalischen Effekten (wie z.B. Phosphenen), auch zu Veränderungen von neuronalen Aktivitäten in entfernten Hirnregionen kommen kann (Ilmoniemi u. a. 1997; Leitao u. a. 2017).

Die erzeugten virtuellen Läsionen scheinen darüber hinaus in Abhängigkeit bereits vorbestehender neuronaler Aktivierungen zu differieren. So haben Bestman und Kollegen 2008 in einer Studie den linken prämotorischen Kortex (PMC) stimuliert und die Effekte auf den rechten PMC und den primären motorischen Kortex (M1), während einer motorischen Aufgabe der linken Hand, mit denen bei ruhender Hand verglichen. Hierbei konnten Sie zeigen, dass TMS in Abhängigkeit vom Kontext zu unterschiedlichen Effekten führen kann (Bestmann u. a. 2008). Ruff und Kollegen konnten 2007 ähnliche Mechanismen beim visuellen Kortex zeigen. So führte eine Stimulation des IPS zu Aktivitätsveränderungen im visuellen Kortex, die aber stark in Abhängigkeit von den visuellen Stimuli, die dem Probanden dargeboten wurden, variierten (Ruff u. a. 2007; Bestmann u. a. 2008; Ruff, Driver und Bestmann 2009; Jung u. a. 2020).

Zur Untersuchung von Ferneffekten der TMS eignet sich besonders die Kombination von TMS mit funktioneller Bildgebung. Die Verbindung von TMS und fMRT wurde erstmals Ende der 90er Jahre von Bohning und Kollegen durchgeführt (Bohning u. a. 1998; Ruff, Driver und Bestmann 2009). Bei diesen Studien wird zwischen einem „online“- und einem „offline“-Ansatz unterschieden. Als „online“ wird eine TMS/fMRT-Studie bezeichnet, wenn es unmittelbar während der Stimulation zu den fMRT-Aufzeichnungen kommt. Bei dem „offline“-Ansatz erfolgt erst nach der TMS das fMRT (Baudewig und Bestmann 2007).

Da insbesondere die gegenseitige Beeinflussung unterschiedlicher Hirnregionen und die kontextabhängigen Aktivierungen bei der Erforschung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit von Bedeutung sind, hat sich die Kombination von TMS und fMRT als wichtiges Werkzeug für die Forschung der Aufmerksamkeit in den letzten Jahren erwiesen.

Dies wird auch in einer zunehmenden Anzahl an Studien, die diese Kombination verwenden, deutlich (Rounis u. a. 2006; Sack u. a. 2007; Hubl u. a. 2008; Leitão u. a. 2015).

1.4.4 Beeinflussung der Aufmerksamkeitsnetzwerke durch TMS

In der vorliegenden Studie sollen Verhaltenseffekte und Veränderungen der Aktivierungen der Aufmerksamkeitsnetzwerke durch inhibitorische Stimulation im Bereich des SPL (DAN) und der TPJ (VAN) erzeugt werden. Aus diesem Grund wird in dem folgenden Abschnitt insbesondere auf Studien eingegangen, die ebenfalls diese Hirnregionen als Zielregionen hatten. Es soll jedoch erwähnt werden, dass es auch weitere Stimulationsorte als Ansätze zur Erforschung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit gibt, wie z.B. den STG (Ellison u. a. 2004; Meister u. a. 2006), den dorsolateralen präfrontalen Cortex (Rounis u. a. 2006) oder den FEF (Hubl u. a. 2008).

Erste virtuelle Läsionsstudien im Bereich der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit hatten zunächst das Ziel Verhaltensdefizite, vor allem Symptome visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsstörungen, wie den Neglekt oder die Extinktion hervorzurufen, um die Anatomie und Pathophysiologie dieser Krankheitsbilder zu erforschen (Pascual-Leone u. a. 1994; Hilgetag, Théoret und Pascual-Leone 2001).

Hierbei stand zunächst der posteriore Parietallappen (PPC; posteriorer parietaler Cortex), einschließlich des SPL und der IPS, als Stimulationsort im Fokus. Durch verschiedene inhibitorische Stimulationsprotokolle des rechten PPC, konnten Extinktions- und kontralaterale Neglektphänomene beobachtet werden (Sack 2010).

Bereits 1994 konnten Pascual-Leone und Kollegen mit einem inhibitorischen rTMS-Protokoll über dem Parietallappen einen Extinktionseffekt auslösen. Die Probanden sollten in einer Aufmerksamkeitsaufgabe entscheiden, ob ein präsentierter Stimulus rechts, links oder beidseits auftauchte. Als Folge der Stimulation zeigte sich bei bilateralen Stimuli eine signifikant höhere Fehlerrate im Vergleich zu der Performance ohne Stimulation (Pascual-Leone u. a. 1994).

Auch Hilgetag und Kollegen konnten 2001 Extinktionseffekte nach rTMS des Parietallappens nachweisen. Zudem zeigten die Probanden nach der Stimulation eine Verbesserung in der Erkennung von ipsilateralen Stimuli. Dies wurde von Hilgetag und Kollegen als Bestätigung der Theorie der bereits erläuterten interhemisphärischen Hemmung gesehen. Ein Effekt auf kontralaterale Stimuli, wie man sie bei einem Neglekt

erwarten würde, konnte nicht nachgewiesen werden (Hilgetag, Théoret und Pascual-Leone 2001).

Fierro und Kollegen gelang es erstmals nach inhibitorischer rTMS des rechten PPC 2000, bei einer Variante der Landmark-Aufgabe nachzuweisen, dass sich mit der TMS ein Neglekt-Phänomen auslösen lässt. Infolge der Stimulation zeigten die Probanden eine Überschätzung der rechten Linienhälfte (Fierro u. a. 2000). Dieser Effekt auf die Einschätzung von Raumverhältnissen durch inhibitorische Parietallappen-Stimulation konnte in folgenden Studien bestätigt werden (Bjoertomt, Cowey und Walsh 2002; Ellison u. a. 2004). Im Bereich des IPS/SPL konnten Chica und Kollegen 2011 nach einer Stimulation ebenfalls bei endogenen und exogenen Hinweisreizen signifikante neglektartige Verhaltensänderungen nachweisen (Chica, Bartolomeo und Valero-Cabré 2011).

In Ergänzung zu diesen Studien erlaubten TMS/fMRT-Kombinationsstudien erste Aussagen zu remote-Effekten der rTMS in den frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerken. Sack und Kollegen untersuchten 2007 in einer online TMS/fMRT-Studie zu welchen Veränderungen der Aktivierungen der Aufmerksamkeitsnetzwerke es, während der inhibitorischen Stimulation des PPC kommt. Die fMRT-Messung ergab mit reduzierten BOLD-Signalen im SPL, dem rechten postzentralen Sulcus und dem MFG, eine abnehmende neuronale Aktivität in frontoparietalen Hirnregionen (Sack u. a. 2007; Sack 2010). In einer Folgestudie konnte gezeigt werden, dass es auch nach inhibitorischer Stimulation des MFG zu ähnlichen Veränderungen in den Hirnaktivierungen kam (Sack 2010). Auf dieser Basis postulierte Sack 2010, dass eine Unterbrechung an einem Punkt des frontoparietalen Netzwerkes dieses als Ganzes in seiner Aktivität hemmen könnte (de Graaf u. a. 2010; Sack 2010). Auch in folgenden Studien konnten ähnliche Effekt der TMS auf das frontoparietale Netzwerk festgestellt werden. So konnte Ricci und Kollegen 2012 zeigen, dass es nach Stimulation des PPC sowohl zu abnehmenden Aktivierungen im VAN als auch DAN kam, mit Deaktivierungen z.B. im IPL, MFG, SMG, SFG (Ricci u. a. 2012).

Die inhibitorische Stimulation des IPS/SPL durch Leitao 2015 führte zu signifikanten Veränderungen der Hirnaktivierungen. So kam es nach Stimulation mit rTMS (vier Pulse mit 10 Hz) zu einer erhöhten Aktivität im SPL, während die TPJ-Aktivierung reduziert wurde und im ventralen occipitotemporalen Cortex Deaktivierungen nachgewiesen werden konnten. Als Resultat postulierten Leitao und Kollegen, dass der IPS die Aktivität im VAN kausal beeinflusst (Leitão u. a. 2015; Leitao u. a. 2017).

Die bisher beschriebenen Studien machen deutlich, dass sowohl neglektartiges Verhalten als auch eine funktionelle Beeinflussung der frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerke in Folge von TMS möglich ist.

Während es Berichte gibt, wonach Läsionen im Bereich der TPJ den entscheidenden Schädigungsort für einen Neglekt bilden (Husain 2008), werden für top-down gesteuerten Aufmerksamkeitsprozesse, wie z.B. der Landmark-Aufgabe oder visuellen Suchaufgaben, die Kernregionen des DANs (IPS/SPL und FEF) als entscheidend angesehen. Diese Diskrepanz aufzuklären, sollten TMS-Studien leisten (Platz u. a. 2016).

Bereits 2006 konnten Meister und Kollegen Hemiextinktionseffekte in Folge einer single-pulse TMS der TPJ nachweisen (Meister u. a. 2006). Chica und Kollegen konnten nach einer double-pulse Stimulation der TPJ bei einer Variante der Posner-Aufgabe einen signifikant höheren Validitätseffekt bei exogenen Hinweisreizen nachweisen und somit ein neglektartiges Verhalten in Folge von TPJ-Stimulation auslösen (Chica, Bartolomeo und Valero-Cabré 2011). Die Möglichkeit ein neglektartiges Verhalten auch durch TBS der TPJ auszulösen, konnte von Krall und Kollegen 2016 gezeigt werden. Die Forschungsgruppe konnte bei einer cTBS-Stimulation über den rechten TPJ mit einem signifikant höheren Validitätseffekt infolge der Stimulation eine signifikante Störung in der Reorientierung der Probanden nachweisen (Krall u. a. 2016). Mit dem gleichen Theta-Burst-Stimulationsprotokoll konnten Platz und Kollegen nach TPJ-Stimulation eine Reduktion der Überschätzung der linken Seite in einer Landmark-Aufgabe nachweisen. Es zeigte sich somit durch eine Reduktion des Phänomens des Pseudoneglekts eine Tendenz zur Überpräsentation der rechten Raumhälfte, wie es bei einem Neglekt der Fall wäre (Platz u. a. 2016).

In Bezug auf die TMS der TPJ lässt sich abschließend sagen, dass sich sowohl Extinktionsphänomene als auch neglektartiges Verhalten auslösen ließen. Dies steht im Einklang mit der Annahme der TPJ als kritische Läsionsstelle bei einem Neglekt. Zu Beginn der vorliegenden Studie gab es noch keine kombinierte fMRT/TMS-Studie der TPJ. Zu welchen remote-Effekten es in Folge der TPJ-Stimulation kommt, ist daher ein zentrales Forschungsziel der vorliegenden Studie. 2022 wurde parallel zur Auswertung der vorliegenden Studie von Mengotti und Kollegen eine fMRT/TMS-Studie mit der TPJ als Zielregion der inhibitorischen Stimulation publiziert. Auch wenn es in dieser Studie zu keinem signifikanten Haupteffekt infolge der Stimulation kam, konnten Modulationen der

Aktivität in zentralen Regionen der Aufmerksamkeitsnetzwerke nachgewiesen werden (Mengotti u. a. 2022).

1.5 Fragestellungen und Hypothesen der Arbeit

Mit dem Ziel einen Beitrag zur Erforschung der neuronalen Organisation der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit zu leisten, werden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche Hirnregionen werden durch die drei gewählten Aufgaben der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit (Posner-Aufgabe, Landmark-Aufgabe und visuelle Suchaufgabe) gleichsam oder unterschiedlich aktiviert?

   Hypothese 1: Alle drei Aufmerksamkeitsaufgaben führen zu einer Aktivierung von Regionen des DANs (IPS und FEF) mit einer relativen Dominanz der rechten Hemisphäre. Die Posner-Aufgabe aktiviert insbesondere bei den invaliden Trials zusätzlich Regionen des VANs (TPJ und VFC). Die Schreibtischaufgabe führt, neben den erwarteten Aktivierungen im DAN, zu Aktivierungen im primären visuellen Kortex.

2. Führt eine inhibitorische rTMS mittels cTBS-Protokoll über dem rechtsseitigen SPL bzw. TPJ zu Neglekt-ähnlichen Verhaltensänderungen?

   Hypothese 2: Sowohl die Stimulation des SPL als auch der TPJ führen zu einer veränderten visuell-räumlichen Aufmerksamkeit im Sinne eines neglektartigen Verhaltens. Die Stimulation des SPL führt in der Landmark-Aufgabe zu einer Überschätzung der Länge der linken Linienhälfte. In der Schreibtischaufgabe kommt es zu verlängerten Reaktionszeiten und höheren Fehlerraten bei kontralateralen Targets. Die Stimulation der TPJ führt zu Störungen bei der Reorientierung mit der Folge eines verstärkten Validitätseffekts, zu längeren Reaktionszeiten bei linkseitigen Stimuli im Vergleich zu rechtsseitigen Stimuli und zu verlängerten Reaktionszeiten bei linksseitig invaliden Trials. Über einen remote-Effekt kommt es nach TPJ-Stimulation über die inhibitorische Beeinflussung des DANs zu ähnlichen

Verhaltensänderungen, wie infolge der Stimulation des SPL, bei der Landmark- und Schreibtischaufgabe.

3. Welche Effekte hat die inhibitorische Stimulation von SPL bzw. TPJ auf die aufgabenbezogenen Aktivierungen in den Regionen des DANs und VANs in der fMRT?

   Hypothese 3: Die cTBS-induzierte Hemmung des SPL führt nicht nur lokal zu einer Abnahme des BOLD-Signals, sondern auch in weiteren ipsilateralen Regionen des DANs(z.B. FEF), da diese Regionen funktionell verbunden sind. Entsprechend der Theorie der interhemisphärischen Rivalität kommt es durch Inhibition des rechten SPL zu einer Zunahme der Aktivität im Bereich des linken DANs (IPS/SPL und FEF) durch die fehlende Hemmung der linken Hemisphäre.
   Die Stimulation der TPJ führt lokal zu einer Abnahme der Aktivität, zudem aber auch in weiteren Regionen des VANs (z.B. VFC) und über funktionelle Verbindungen zu einer reduzierten Aktivität in Regionen des rechtsseitigen DANs, mit einer durch die Enthemmung konsekutiv erhöhten Aktivität im Bereich des linksseitigen DANs.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In einem *within-subject* Design wurde das Verhalten (z.B. Reaktionszeiten bei kognitiven Aufgaben) sowie die aufgabenbezogenen funktionellen Hirnaktivierungen von gesunden Probanden vor und nach TMS im fMRT zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Er erfolgte eine Baseline-Testung ohne rTMS, sowie drei rTMS-Sitzungen, wobei jeweils entweder der SPL, die TPJ (aktive Stimulationsbedingungen) oder der Vertex (Kontrollstimulationsbedingung) stimuliert wurden.

Die Studie fand im Zeitraum vom Juni 2018 bis Februar 2019 im Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM) der Universität zu Lübeck statt. Die vier Messungen jedes Probanden erfolgten an vier separaten Tagen und dauerten jeweils circa zwei Stunden.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und zugelassen (Aktenzeichen: 14-189).

Die Probanden wurden über den Ablauf, sowie etwaige Risiken der Studie in Einklang mit der Deklaration von Helsinki sowohl schriftlich als auch mündlich aufgeklärt.

2.2 Probanden

Das Probandenkollektiv bestand aus 29 Probanden im Alter von 19 bis 38 Jahren (24,48 ±4,17 Jahre). 18 Probanden waren weiblich und 11 männlich. Es handelte es sich um Studierende oder Mitarbeiter der Universität zu Lübeck.

Es bestanden die folgenden Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie:

- Alter der Probanden mindestens 18 Jahre
- Rechtshänder
- Keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen
- Keine Kontraindikationen für eine TMS (Epilepsie, Herzschrittmacher)
- Keine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (ferromagnetische Implantate)
- Sehr gute Kenntnisse der deutschen Sprache

Da das Tragen einer Brille wegen einer Augenbewegungsmessung im MRT-Scanner nicht möglich war, wurden Probanden mit ausgeprägter Visusreduktion, die nicht durch Kontaktlinsen korrigiert werden konnten, ausgeschlossen.

Alle 29 Probanden absolvierten die Baseline-Messung ohne TMS. 23 der 29 Probanden absolvierten drei Messtermine mit rTMS vor der fMRT-Untersuchung. Aus diesem Grund gingen in die Auswertung der Aufgabeneffekte (Fragestellung 1), die aus der Baseline-Messung stammten, Datensätze von 29 Probanden ein und in die Analyse der Stimulationseffekte (Fragestellung 2 und 3) die Datensätze von 23 Probanden. Das Alter dieser 23 Probanden lag im Durchschnitt bei 24±4,21 Jahren (Minimum: 19 Jahre; Maximum: 38 Jahre), darunter 6 männliche und 17 weibliche Probanden.

2.3 Versuchsablauf

Jeder Proband wurde zu vier Messterminen eingeladen. Beim ersten Messtermin erfolgt keine TMS, sondern es wurden Baseline-Daten des Verhaltens, der strukturellen und funktionellen MRT erhoben. Bei den folgenden drei Terminen erfolgte jeweils vor der MRT-Messung eine TMS.

An dem Tag der Baseline-Messung wurde dem Probanden der Ablauf der Untersuchung erklärt, sein Einverständnis eingeholt und mit einem Fragebogen sicherheitsrelevante Punkte und personenbezogene Daten (Größe, Gewicht, etc.) für die MRT-Untersuchung und die TMS erhoben. Um die Probanden vor der Bearbeitung der Aufgaben im MRT-Scanner (siehe Absatz 2.4) mit den jeweiligen Tests vertraut zu machen, absolvierte jeder Proband an einem Computer außerhalb des Scanners sitzend einen Übungsdurchgang. Analog zu dem späteren Reaktionszeit-Taster im MRT, verwendeten die Probanden dafür die Pfeiltasten der Computer-Tastatur. Ein Übungsdurchgang bestand aus 58 Durchgängen (*Trials*) der Posner-Aufgabe, 20 Durchgängen der Schreibtischaufgabe und 32 Durchgängen der Landmark-Aufgabe, unterbrochen von 10 Kontrollaufgaben der Landmark-Aufgabe. Anschließend erfolgte die Untersuchung im MRT (siehe Absatz 2.5).

An den drei Stimulationstagen wurde der Proband vor der MRT-Messung zunächst in das TMS-Labor gebracht, welches dem MRT im CBBM direkt benachbart ist. Aufgrund der bekannten zeitlich begrenzten Nachwirkung der rTMS (Huang u. a. 2005; Nyffeler u. a. 2006) wurde der Proband nach der TMS unverzüglich in den bereits vorbereiteten MRT-Raum gebracht und die fMRT-Messung gestartet. Um eine Beeinflussung durch länger

anhaltende Effekte der rTMS für Folgemessungen auszuschließen zu können, wurde ein Mindestabstand von 48h zwischen den Messtagen festgelegt.

Die Baseline-Messung fand stets am ersten Messtag statt. Die drei Stimulationsbedingungen (SPL, TPJ und Vertex) wurden in ihrer Reihenfolge randomisiert, um einen Reihenfolge-Effekt auszuschließen.

2.3.1 Ablauf der MRT-Messung

Beim ersten Termin wurde ein strukturelles T1-Bild des Probandengehirns angefertigt. Der weitere Ablauf der fMRT-Messung erfolgte bei allen vier Messterminen nach folgendem Schema:

Zunächst erfolgte eine B0-Feldmessung für 90 Sekunden. Anschließend erfolgte eine achtminütige Messung der Ruheaktivität des Gehirns (sogenannte *resting-state* fMRT (van den Heuvel und Pol 2010)).

Danach erfolgte die aufgabenbezogene fMRT. Die Probanden absolvierten jeweils drei Blöcke mit den drei Aufgaben: die Posner-Aufgabe, die Schreibtischaufgabe und die Landmark-Aufgabe. Die Bearbeitungszeit der Aufgaben konnte aufgrund unterschiedlicher Reaktionszeiten der Probanden variieren. Die Gesamtdauer eines Blocks betrug 480 Sekunden. Bei zeitlichen Differenzen zwischen der Bearbeitungszeit und der Dauer des Blocks wurde in der verbliebenen Zeit ein Fixationskreuz gezeigt.

Zum Abschluss erfolgte eine zweite B0-Feldmessung und eine zweite *resting-state* fMRT-Messung.

Der Ablauf wird in Abbildung 3 anhand der Baseline-Messung dargestellt. Während der Messung im MRT wurden die Augenbewegungen mittels eines *Eye-Trackings* aufgezeichnet, um sicherzustellen, dass die Anweisungen befolgt wurden.

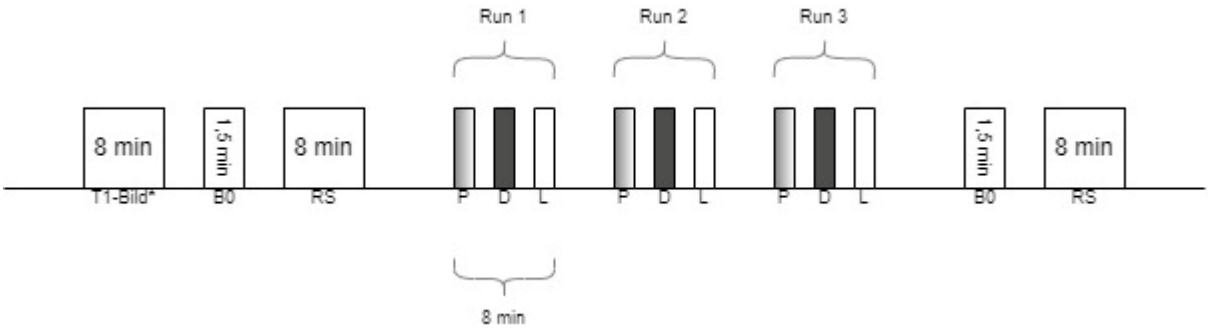

*Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der MRT-Messung, B0=B0-Feldmessung, RS= resting-state-Messung, P=Posner-Aufgabe, D=Schreibtischaufgabe, L=Landmark-Aufgabe, *: T1-Bild nur am ersten Messtag*

2.4 Aufmerksamkeitsaufgaben

Die Probanden führten im MRT liegend drei verschiedene Aufgaben zur visuell-räumlichen Aufmerksamkeit durch, während begleitend die Hirnaktivität der Probanden mittels aufgabenbezogenen fMRT aufgezeichnet wurde. Die Aufgaben werden im Folgenden näher beschrieben.

2.4.1 Posner-Aufgabe (Spatial-Cueing-Paradigma)

In der verwendeten Version der Posner-Aufgabe wurde den Probanden zentral ein roter Fixationspunkt mit zentral erscheinenden dreieckigen Hinweisreizen (*Cues*; Größe: 1,5°) und Zielreizen (*Targets)* in Form von Rauten (Größe: 7°) auf einem dunkelgrauen Hintergrund präsentiert (Abb. 4).

Der Proband sollte während des gesamten Aufgabenblocks den roten Fixationspunkt fixieren. Ein Aufgabenblock der Posner-Aufgabe bestand aus 90 Aufgabendurchgänge (*Trials*). In jedem Aufgabendurchgang wurde für 200 ms ein Hinweisreiz (*Cue*) präsentiert. Die *stimulus-onset asynchrony (SOA)*, das heißt die Zeit zwischen Hinweisreiz und Zielreiz, wurde innerhalb eines Aufgabenblockes variiert. Sie betrug entweder 400 ms oder 150 ms. Der Zielreiz (*Target*) wurde für 100 ms gezeigt. Der Proband sollte das Erscheinen eines Zielreizes mit einem Knopfdruck signalisieren. Hierbei sollte die gleiche Taste mit dem Zeigefinger gedrückt werden, unabhängig davon, ob das Target auf der rechten oder linken Seite erschienen ist. Die Reaktionszeit zwischen dem Erscheinen des Zielreizes (*Target*) bis zum Tastendruck wurde als Zielparameter gemessen. Die maximale Reaktionszeit betrug 1600 ms.

Innerhalb der 90 unterschiedlichen Aufgabendurchgänge (*Trials*) gab es unterschiedliche *Trial*-Bedingungen. Ein *Trial* wurde als valide bezeichnet, wenn auf einen Hinweisreiz ein Zielreiz auf der gleichen Seite folgte (40 *Trials*). Als invalide wurde ein *Trial* bezeichnet, wenn auf einen Hinweisreiz ein Zielreiz auf der entgegengesetzten Seite folgte (12 *Trials*). Mit einem Verhältnis von 40 validen zu 12 invaliden Hinweisreizen ergab sich eine Validität von circa 77%. Bei neutralen Trials zeigte der Hinweisreiz keine Seitenpräferenz, d.h. beide Pfeilrichtungen leuchteten (12 *Trials*). Es wurde jeweils eine gleiche Anzahl von rechts- und linksseitigen *Trials* gezeigt. 6 *Trials* waren Catch-Trials, bei denen ein Hinweisreiz, aber kein Zielreiz präsentiert wurde. 20 *Trials* waren Null-Trials und hatten keinen Hinweisreiz und keinen Zielreiz und erschienen dem Probanden daher als verlängerte Pausen zwischen den

Trials (Tab. 1). Die Reihenfolge der einzelnen *Trials* wurde randomisiert. Die Catch-*Trials* und die Variation der SOA sollten sicherstellen, dass der Proband bei der Reaktion auf den Zielreiz mit der Zeit nicht in einen Automatismus verfällt. In Abbildung 4 ist der Ablauf eines *Trials* am Beispiel eines validen *Trials* dargestellt.

***Trial*-Bedingung**	**Hinweisreiz (Seite)**	**Zielreiz (Seite)**	**SOA**	**Anzahl der *Trials***
Valide	Rechts	Rechts	150 ms	10
Valide	Rechts	Rechts	400 ms	10
Valide	Links	Links	150 ms	10
Valide	Links	Links	400 ms	10
Invalide	Rechts	Links	150 ms	3
Invalide	Rechts	Links	400 ms	3
Invalide	Links	Rechts	150 ms	3
Invalide	Links	Rechts	400 ms	3
Neutral	Neutral	Links	150 ms	3
Neutral	Neutral	Links	400 ms	3
Neutral	Neutral	Rechts	150 ms	3
Neutral	Neutral	Rechts	400 ms	3
Catch-Trials	Rechts	-	400 ms	2
Catch-Trials	Links	-	400 ms	2
Catch-Trials	Neutral	-	400 ms	2
Null-Trials	-	-	400 ms	20
				$\sum$ 90

Tabelle 1: Übersicht über die Trial-Bedingungen der Posner-Aufgabe

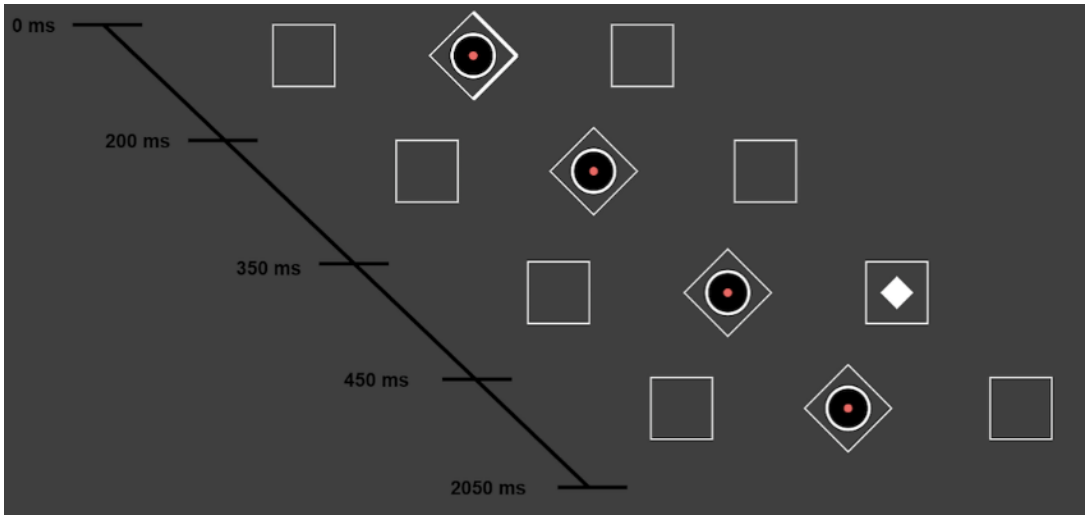

Abbildung 4: Layout der Posner-Aufgabe am Beispiel eines validen Trials mit einer SOA von 150 ms

2.4.2 Landmark-Aufgabe (*Spatial-Judgement*-Aufgabe)

Bei der Landmark-Aufgabe wurde den Probanden auf dem Bildschirm eine weiße Linie auf einem dunkelgrauen Hintergrund gezeigt (Abb. 5). Die Linie hatte entweder eine Länge von 20° oder 24° (50:50). Sie wurde „geteilt“ präsentiert, markiert durch einen vertikalen Trennungsstrich. Von 40 *Trials* waren 16 exakt mittig geteilt, bei je 12 *Trials* war die rechte oder linke Seite länger. Bei den *Trials*, die nicht exakt mittig geteilt waren, lag die Abweichung (Verschiebung des Trennungsstrichs von der Mitte) entweder bei 0,25° oder bei 0,5°. Um die Verwendung des Monitorrahmens als Referenz auszuschließen, lag der vertikale Trennungsstrich in der Mitte des Bildschirms (Ellison u. a. 2004). Jeder Trial wurde für 300 ms auf dem Bildschirm gezeigt. Die Probanden waren instruiert, durchgehend die Mitte des Bildschirms zu fixieren. Augenbewegungen sollten vermieden werden. Die Reaktion erfolgte durch einen Tastendruck, mit dem angegeben werden sollte, ob beide Seiten gleich lang (mittiger Tastendruck), die rechte Seite länger (rechter Tastendruck) oder die linke Seite länger (linksseitiger Tastendruck) war. Die Reaktionszeit wurde als Zielparameter gemessen. Die maximale Reaktionszeit betrug 1600 ms.

Die insgesamt 40 *Trials* wurden in zwei Blöcken zu je 20 *Trials* gezeigt. Die beiden Blöcke wurden von 20 *Trials* einer Kontrollbedingung unterbrochen. Bei dieser wurde eine vertikale Linie präsentiert mit oder ohne einen Trennungsstrich. Die Probanden sollten entschieden, ob ein Trennungsstrich gesetzt war. Bei Vorhandensein eines Trennungsstriches sollte die linke Taste mit dem Zeigefinger gedrückt werden, ohne

Trennungsstrich sollte die mittige Taste mit dem Mittelfinger gedrückt werden (Fink u. a. 2000).

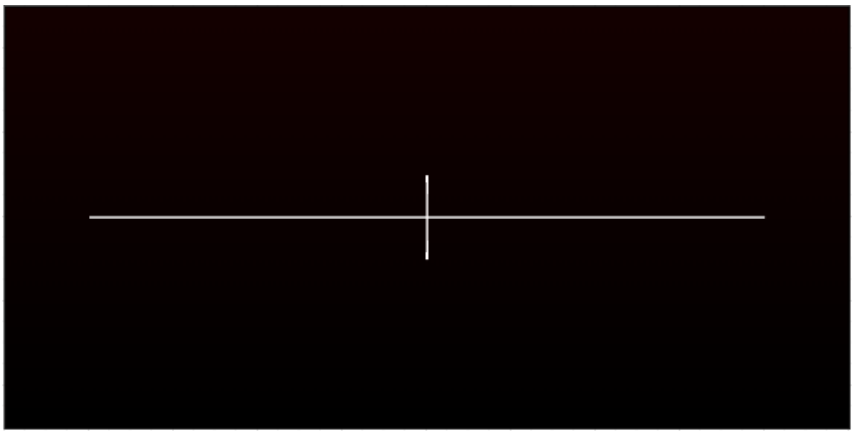

Abbildung 5: Layout der Landmark-Aufgabe am Beispiel eines exakt mittig geteilten Durchgangs

Teilung	Abweichung von der Mitte in Grad (°)	Länge in Grad (°)	Anzahl
Links	0,5	20	3
Links	0,5	24	3
Links	0,25	20	3
Links	0,25	24	3
Rechts	0,5	20	3
Rechts	0,5	24	3
Rechts	0,25	20	3
Rechts	0,25	24	3
Mittig	-	20	8
Mittig	-	24	8
			$\sum$ 40

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Trials der Landmark-Aufgabe

2.4.3 Schreibtisch-Aufgabe (visuelle Suchaufgabe)

Bei der Schreibtisch-Aufgabe handelt es sich um eine visuelle Suchaufgabe, die von Paul Bays am *Institute of Cognitive Neuroscience* in London entwickelt wurde und gemeinsam

mit einer Lübecker Arbeitsgruppe bei Patienten mit einem Neglekt-Syndrom im Vergleich mit gesunden Probanden validiert wurde (Machner u. a. 2018).

Bei der Schreibtisch-Aufgabe betrachtet der Proband eine naturalistische Szene mit 30 Gegenständen (geläufige Büroartikel, wie z.B. Textmarker, Bleistift, Anspitzer) auf einem holzfarbenen Schreibtisch (Abb. 6). Während einer Messung im MRT wurden 100 Schreibtischszenen präsentiert (jeweils 33 in den ersten beiden Durchgängen, 34 im dritten Durchgang). Bei 80 der 100 Durchgänge war in der Szene eine farbige (rote oder blaue) Büroklammer als Zielobjekt enthalten (*Target-Trials*), bei den übrigen 20 Durchgängen war keine Büroklammer enthalten (*NoTarget-Trials*).

Die Aufgabe des Probanden war es, die Büroklammer inmitten der übrigen Distraktoren zu entdecken. Das Auffinden der Büroklammer sollte durch einen Tastendruck signalisiert werden. Bei einer blauen Büroklammer sollte die rechte, bei einer roten Büroklammer die linke Taste gedrückt werden. Falls keine Büroklammer vorhanden war, sollte die Taste in der Mitte gedrückt werden. Der gemessene Zielparameter war die Reaktionszeit. Die maximale Reaktionszeit betrug 5 Sekunden. Zwischen der Präsentation der einzelnen Schreibtischszenen wurde für 1800 ms ein zentrales, hellgraues Fixationskreuz präsentiert. Dies sollte sicherstellen, dass die visuelle Suche bei jedem Durchgang immer zentral am gleichen Ausgangspunkt startete.

Abbildung 6: Layout einer Schreibtischszene aus der Schreibtisch-Aufgabe, hier mit einer blauen Büroklammer von einem roten Kreis markiert

2.5 MRT-Messung

2.5.1 Technische Daten der Bildakquisition

Die Messungen erfolgten mit dem 3 Tesla MAGNETOM Skyra MRT-Scanner der Firma Siemens mit einer 64-Kanal Kopfspule im CBBM der Universität zu Lübeck.

Die strukturellen MRT-Aufnahmen des Gehirns erfolgten mit einer 3D T1-gewichteten MP-RAGE Sequenz. Diese Sequenz nutzt eine Repetitionszeit (*repetition time; TR*) von 2300 ms, eine Echozeit (*echo time; TE*) von 2,43 ms und eine Inversionszeit (*inversion time; TI*) von 1100 ms. Der Kippwinkel (*flip angle*) lag bei 8°. Die Auflösung betrug 0,85x0,75x0,75 mm^3 Voxel. Das „*field of view*“ lag bei 185x240x240 mm^3. Die Aufnahmezeit betrug 8 Minuten.

Die funktionellen Bilddaten wurden mit einer *single-shot echo-planar imaging* (GRE-EPI) Sequenz aufgezeichnet. Die EPI-Sequenz („*echo planar imaging*“) ist eine Sequenz, die eine besonders schnelle Bildaufzeichnung ermöglicht und daher aufgrund der guten zeitlichen Auflösung für die fMRT geeignet ist (Kulkolja und Fink 2007).

Diese Sequenz ist BOLD sensitiv und verwendet eine TR von 1000 ms und eine TE von 30 ms. Der Kippwinkel betrug 60°. Es wurde in 56 Schichten gemessen. Die Auflösung betrug 3x3x3 mm^3 Voxel ohne gap. Um die Messdauer zu verkürzen, wurde die, 2005 von Siemens Healthcare entwickelte, Methode des *Simultaneous Multi-Slice* (SMS BOLD) angewendet, bei der zum Zweck der Zeitersparnis, Bilder nicht nacheinander, sondern zeitgleich aufgezeichnet werden (Poser und Norris 2009). Die Messzeit der funktionellen Bilddaten betrug pro Block 8,05 Minuten, bei insgesamt 3 Blöcken pro Messtag wurden n= 1.440 EPI-Volumensätze akquiriert.

2.5.2 Messaufbau im MRT und Lagerung des Probanden

Am kranialen Ende des MRTs wurden vor der Messung der Bildschirm zur Präsentation der Aufmerksamkeitsaufgaben und die Kamera für das Eyetracking-System justiert. Es wurde ein Bildschirm der Firma NordicNeuroLab verwendet. Die Bildschirmgröße betrug 69,8 cm x 39,3 cm. Die Auflösung lag bei 1920 x 1080 und die Bildwiederholungsrate bei 60 Hz. Das Eyetracking-System wurde so justiert, dass der Kamera-Spiegel-Abstand 74,5 cm betrug.

Um den Gehörschutz der Probanden sicherzustellen, wurden zwei Mechanismen verwendet. Zum einen erhielten die Probanden Ohrstöpsel aus Schaumstoff. Des Weiteren wurde der Kopf in der MRT-Spule mit zwei Multipads der Marke Pearltec fixiert. Dabei

handelt es sich um Lagerungskissen, deren Volumen sich über eine Handpumpe variieren lässt. Diese Kissen boten einen zusätzlichen Gehörschutz und stabilisierten den Kopf des Probanden, um Bewegungen zu reduzieren.

Auf dem rechten Bein der Probanden wurden mit einem Klettverschlussband ein Taster-Pad mit vier Antwortknöpfen (*response buttons*) fixiert. Der Arm des Probanden wurde so gelagert, dass er entspannt und ohne Bewegungen die Antwortknöpfe erreichen konnte. Bei den Antwortknöpfen handelte es sich um die *HHSC-2x4-C Response Buttons* der Firma *Current Design*, die mit der *current design box* FIU-032 verbunden waren. In die freie linke Hand wurde dem Probanden die Notfallklingel gegeben.

Danach erfolgte das Aufsetzen der Kopfspule mit einem Spiegel, damit der Proband den am Kopf befindlichen Bildschirm liegend im MRT sehen konnte. Auf diesem Bildschirm erschienen während der Messung die Aufmerksamkeitsaufgaben.

Nach Abschluss der Vorbereitungen wurde der Proband ins MRT gefahren. Vor der Messung wurde der Proband aufgefordert für die Einstellung des Eyetrackings die Punkte, die auf dem Bildschirm erschienen, zu fixieren. Zur Einstellung des Eyetrackings wurde das rechte Auge gewählt. Die Lokalisation der Pupille wurde kalibriert und anschließend validiert. Hierzu wurde das System „EyeLink 1000 plus“ von SR-Research verwendet. In Abbildung 7 ist der Versuchsaufbau im MRT dargestellt.

Abbildung 7: Darstellung des Versuchsaufbaus während der fMRT-Messung

2.6 Transkranielle Magnetstimulation

2.6.1 Berechnung und Setzen der Koordinaten

Für die TMS wurden vor der Stimulation Koordinaten für die Stimulationspunkte TPJ und SPL festgelegt. Es wurde das Koordinatensystem MNI (Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute) verwendet (Evans u. a. 1993; Collins u. a. 1994).

Als Grundlage für die Koordinaten von SPL und TPJ wurden Koordinaten aus der Literatur mit Koordinaten aus den *resting-state*-Netzwerken (DAN und VAN) kombiniert, die während der RS-fMRT-Baselinemessung akquiriert wurden (vgl. Abschnitt 2.8.3). Als Basis für die Koordinaten aus der Literatur wurden aus einer Studie von Hacker und Kollegen aus dem Jahr 2013 die Koordinaten x=52, y=-46 und z=29 für TPJ, sowie x=18, y=-59 und z=53 für SPL verwendet (Hacker u. a. 2013). Für die SPL-Koordinate wurde eine DAN-Maske auf ein Standardgehirn im MNI-Koordinatensystem projiziert. Die SPL-Koordinate aus der Literatur (MNI (x,y,z): 18,-59,53) wurde auf die nächste Kortexregion innerhalb der DAN-Maske projiziert mit der SPL-Stimulationskoordinate als Ergebnis. Die Generierung der TPJ-Koordinate erfolgte analog mit der VAN-Maske und der o.g. TPJ-Koordinate aus der Studie von Hacker und Kollegen. Die ermittelte Koordinate im MNI-Standardkoordinatensystem lag für SPL bei x= 21, y= - 64, z= 56. Für die TPJ lag sie bei x= 60, y= -43, z= 29. Diese Standard-Koordinaten im MNI-Raum wurden für jeden Probanden in den Nativ-Raum seines Gehirns zurücktransformiert und auf die korrekte abschließende Lage kontrolliert (und ggf. korrigiert, falls z.B. die transformierte Koordinate außerhalb des Gehirns lag) (Krall u. a. 2016). Die Lokalisation der Vertex-Stimulationskoordinate wurde anatomisch über den Schnittpunkt des zentralen Sulcus mit der Fissura longitudinalis definiert. In Abbildung 8 werden die Stimulationskoordinaten für SPL, TPJ und Vertex dargestellt. Die Bedeutung der Stimulationskoordinate M1 für die Motorschwelle wird im Folgenden noch erläutert.

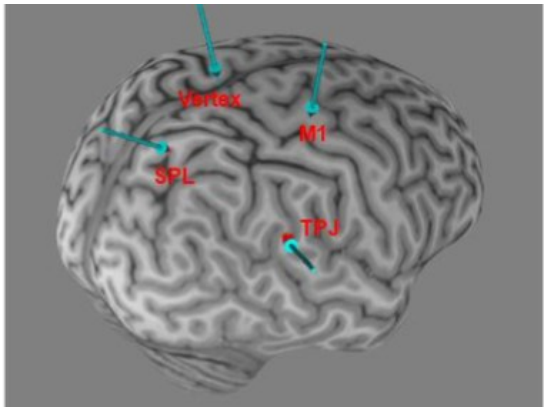

Abbildung 8: Neuronavigation: 3D-Darstellung eines Probandengehirns mit den Stimulationskoordinaten für SPL, TPJ, Vertex und M1

2.6.2 Neuronavigation

Bei einer Neuronavigation handelt es sich um ein computergestütztes Verfahren bei dem das Gehirn als geometrisches Volumen betrachtet wird und jedem Punkt des Gehirns Koordinaten entsprechend dem kartesischen Koordinatensystem zugeordnet werden können. So kann man auf einer online-Ansicht eines Gehirns Stimulationsorte markieren und anschließend in einer Simulation die Spulen-Position und den Stimulationsort während der Stimulation in Relation setzen. Durch die Verwendung der Neuronavigation ist eine zielgenaue TMS möglich (Gaslandt 2002; Schläpfer und Kayser 2012).

Zur Neuronavigation der TMS wurde das Programm Brainsight in der Version 2.3.5 der Firma Rouge Research aus dem Jahr 2017 verwendet. Als Basis der Neuronavigation mit Brainsight diente das in der Baselinemessung erstellte native T1-Bild des jeweiligen Probanden.

Bei dem Programm wird zunächst eine MNI-Matrix mithilfe der Lokalisationen der anterioren und posterioren Kommissuren auf das T1-Bild des Probanden gelegt. Anschließend konnten die berechneten Koordinaten der Stimulationspunkte SPL und TPJ als *overlay* hochgeladen werden. 3D-Modelle der Kopfform und der Gehirnoberfläche werden von dem Programm automatisch konfiguriert. Am Modell der Kopfform des Probanden wurden vier Marker zur späteren Lokalisation des Kopfes im Raum gesetzt: die Nasenspitze, das Nasion sowie der rechte und linke Tragus. Im nächsten Schritt wurden am Modell des Gehirns die Marker für SPL, TPJ, Vertex und den Motorkortex auf der rechten

Gehirnhemisphäre gesetzt. SPL und TPJ wurden entsprechend, der durch die *overlays* markierten, Punkte gesetzt, Vertex entsprechend der beschriebenen Definition.
Zur exakten Lokalisation des Motorkortex wurde ein Marker auf den Handknopf des präzentralen Gyrus (primärer Motorkortex; M1) gesetzt. Dieser diente zur Orientierung bei der späteren Bestimmung der Motorschwelle mittels TMS.

2.6.3 Ablauf der rTMS

Für die Stimulation wurde zunächst der *Tracker* CT-182 an der TMS-Spule MCF-B65 fixiert. Die Position des Trackers zur Spule wurde mit Hilfe des Kalibrierungsblockes detektiert.
Zur Kalibrierung des Probanden musste diesem der Subject-Tracker ST-437 (ein Tracker an einem Stirnband fixiert) aufgesetzt werden. Die Kalibrierung des Probanden im Raum erfolgte anhand der vorher festgelegten vier Punkte Nasenspitze, Nasion, sowie rechten und linken Tragus mithilfe des Zeigestabs P-643.
Die Stimulationsstärke wurde mit 80% der Ruhemotorschwelle des Probanden festgelegt. Es erfolgte vor der Stimulation die Motorschwellenbestimmung. Die Motorschwelle gibt die minimale Stimulationsstärke über dem Motorkortex an, die bei der Hälfte der Impulse eine Muskelantwort in einem Zielmuskel hervorruft. Sie gilt als Maß für die kortikale Erregbarkeit des Probanden und variiert interindividuell. In dieser Studie wurde die Motorschwelle mit Stimulation des kortikalen Handknopfes und klinischer Beobachtung des M. interosseus dorsalis I bestimmt (Schläpfer und Kayser 2012; Paladini u. a. 2016). Hierzu wurde der Proband gebeten die linke Hand locker auf das Bein zu legen. Es wurden Einzelimpulse mit aufsteigender Intensität gegeben bis bei 5 von 10 Impulsen ein sichtbares Zucken im M. interosseus dorsalis I beobachtet werden konnte. Die hierbei festgestellte Stimulationsintensität wurde als Ruhemotorschwelle festgelegt. Anschließend erfolgte die repetitive Stimulation mit 80% dieser Intensität.

Zur Stimulation wurde das Gerät MagPro X100 der Firma MagVenture verwendet. Bei der verwendeten Spule handelte es sich um die statisch gekühlte 8er Spule MCF-B65 (Durchmesser der Spulenwindung: 2x75mm) mit dem *Tracker* CT-182 zur Lokalisation der Spule im Raum.
Die 8er-Spule besteht aus zwei nebeneinanderliegenden Spulen, die leitend miteinander verbunden sind und in entgegengesetzte Richtungen mit Strom durchflossen werden. Die

elektrischen Feldstärken der beiden einzelnen Spulen konzentrieren sich in der Mitte zwischen den Spulen und erzeugen so ein zentriertes elektrisches Feld. Mit einer 8er Spule oder auch Doppelspule können daher, im Gegensatz zur Rundspule, besser fokale Hirnregionen stimuliert werden (Kammer und Thielscher 2003).

Zur Stimulation wurde die Spule tangential auf die Schädelkalotte aufgesetzt und das Stimulationsprotokoll gestartet (Abb. 9). Für die Dauer des Stimulationsprotokolls wurde die Spule in gleichbleibender Position auf der Schädelkalotte gehalten.

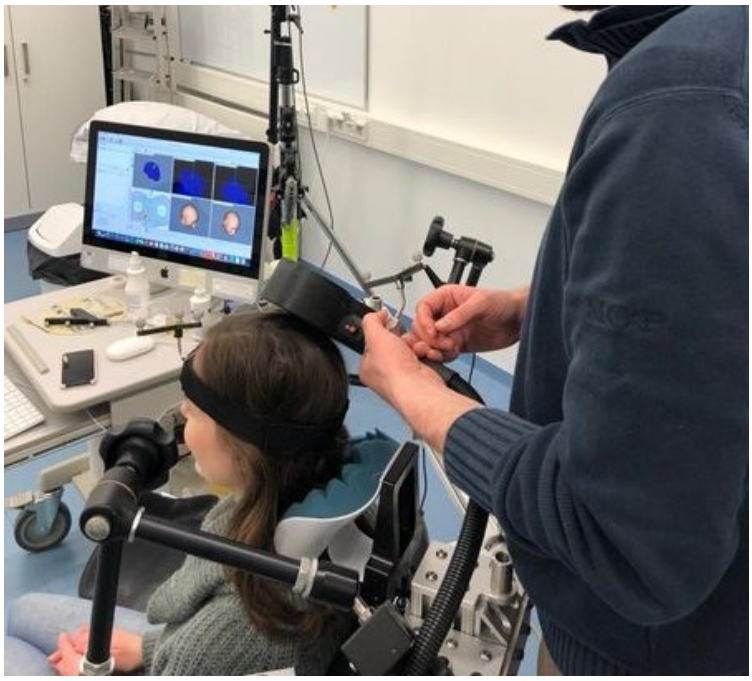

Abbildung 9: Darstellung des Versuchsaufbaus während der cTBS-Stimulation

2.6.4 cTBS-Stimulationsprotokoll

Das verwendete Stimulationsprotokoll, die kontinuierliche Theta-Burst Stimulation (cTBS), basiert auf einer Studie von Huang und Kollegen 2005. Die Stimulation erfolgte nach dem cTBS-600-Schema. Dies bedeutet, dass insgesamt 600 Impulse appliziert werden. Dabei werden jeweils drei Impulse („Triplets“) in einer Frequenz von 50 Hz, d.h. in einem Abstand von 20 ms, abgegeben. Diese Dreierserie wird alle 200 ms (Theta-Frequenz: 5Hz) wiederholt (Abb. 10). Insgesamt dauert die cTBS-600 Stimulation 40 Sekunden (Huang u. a. 2005).

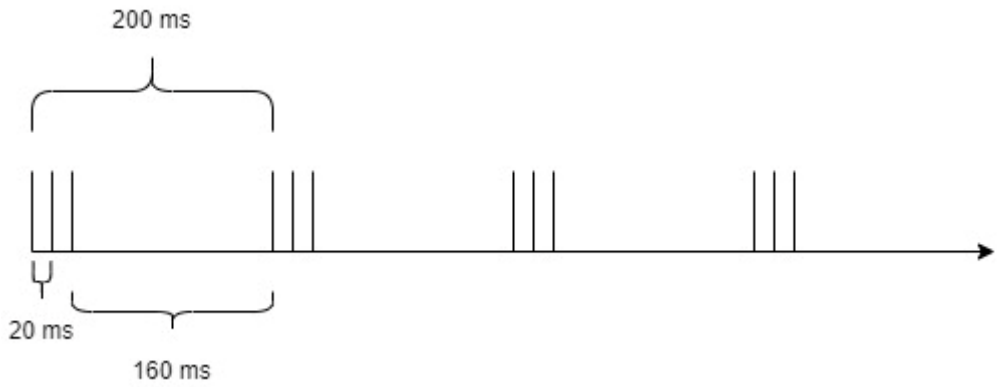

Abbildung 10: Schematische Darstellung des cTBS-600-Protokolls nach Huang u.a. 2005

2.7 Statistische Auswertung der Verhaltensdaten

Im folgenden Abschnitt wird die Herangehensweise bei der statistischen Analyse der Verhaltensdaten, die während der drei Aufmerksamkeitsaufgaben erhoben wurden, dargestellt. Die Daten wurden getrennt für die Baseline-Messung ohne Stimulation (n=29; Fragestellung 1) und die drei Stimulationssitzungen (n=23; Fragestellung 2 und 3) analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.2). Die Ergebnisse werden, wenn nicht anders angegeben als Mittelwerte ± Standardfehler angegeben. Das Signifikanzlevel der post-hoc t-tests wurden für multiples Testen nach Bonferroni korrigiert. Das Signifikanzniveau liegt für alle im folgenden Abschnitt berichteten Auswertungen bei $p<0,05$. Wenn bei der Analyse mithilfe des Mauchly-Testes die Sphärizität nicht angenommen werden konnte, erfolgte die Auswertung mithilfe der Analyse nach Greenhouse-Geisser.

2.7.1 Posner-Aufgabe

Die Auswertung der Posner-Aufgabe erfolgte mit den Reaktionszeiten als abhängige Variable. Die Reaktionszeit wurde als abhängige Variable bereits von Posner bei der Entwicklung des Testes definiert und hat sich auch in darauffolgenden Tests als sensitive Variable etabliert (Posner, Snyder und Davidson 1980; Rengachary u. a. 2009). Die Auswertung erfolgte mit den Hauptfaktoren Trialbedingung (TRIALCOND= valide, invalide, neutrale Trials) und Targetseite (TARGET= links, rechts). In einer Präanalyse wurde die Stimulus-Onset Asynchrony (SOA= 150 ms, 400 ms) mit einem einfachen gepaarten T-Test auf einen signifikanten Haupteffekt geprüft. Dieser konnte nicht gezeigt werden (s. Anhang

8.1). Aus diesem Grund wurde die SOA in den folgenden multifaktoriellen Auswertungen nicht als Hauptfaktor berücksichtigt.

Die Trialbedingung umfasst die drei Bedingungen valider, invalider und neutraler Trial. Catch-Trials und Nullevent-Trials wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei der Targetseite wurde zwischen rechts und links unterschieden.

Für die Baseline-Auswertung wurde eine messwiederholte 3x2-ANOVA (TRIALCOND*TARGET) für die Reaktionszeiten mit den Faktoren Trialbedingung und Targetseite erstellt.

Bei der Auswertung der Stimulationsbedingungen (STIM= SPL, TPJ, Vertex) mit den Bedingungen SPL, TPJ und Vertex wurden diese als zusätzlicher Faktor hinzugenommen. Es wurde eine messwiederholte 3x3x2-ANOVA(STIM*TRIALCOND*TARGET) gerechnet.

2.7.2 Landmark-Aufgabe

Zur Analyse des Verhaltens, während der Landmark-Aufgabe wurden die Reaktionszeit, die relative Fehlerrate und ein vordefinierter Fehlerscore (Überschätzungsscore) als abhängige Variablen verwendet.

Der Überschätzungsscore ist ein mehrstufiger Fehlerscore, der es erlaubt eine differenziertere Betrachtung des Fehlers bei der räumlichen Einschätzung als einen dichotomen Falsch-Richtig Ansatz zu betrachten (Fink u. a. 2000; Fierro u. a. 2000). Die Definition des Überschätzungsscores kann der Tabelle 3 entnommen werden. Wenn der Proband die Linienteilung richtig beurteilt hat, ergibt sich ein Überschätzungsscore von 0. Ein negativer Überschätzungsscore (-1 bis -3 Punkte) bedeutet, dass die linke Seite überschätzt wurde. Ein positiver Überschätzungsscore (1 bis 3 Punkte) zeigt die Überschätzung der rechten Linienhälfte an.

Lage der Mittellinie	Einschätzung des Probanden	Fehlerscore (Überschätzungs-score)	Aussage in Worten
Rechte Linienhälfte ist 0,5° länger	links	-3	Starke Überschätzung der linken Seite
Rechte Linienhälfte ist 0,5° länger	gleichlang	-2	Mittlere Überschätzung der linken Seite
Rechte Linienhälfte ist 0,25° länger	links	-2	Mittlere Überschätzung der linken Seite
Rechte Linienhälfte ist 0,25° länger	gleichlang	-1	Leichte Überschätzung der linken Seite
Linke Linienhälfte ist um 0,25° länger	gleichlang	1	Leichte Überschätzung der rechten Seite
Linke Linienhälfte ist um 0,25° länger	rechts	2	Mittlere Überschätzung der rechten Seite
Linke Linienhälfte ist um 0,5° länger	gleichlang	2	Mittlere Überschätzung der rechten Seite
Linke Hälfte ist um 0,5° länger	rechts	3	Starke Überschätzung der rechten Seite

Tabelle 3: Tabellarische Gegenüberstellung der möglichen Fehler mit den entsprechenden Überschätzungsscores

Die relative Fehlerrate berechnet sich als $relative\ Fehlerrate\ (\%) = \frac{Summe\ der\ Fehler}{Anzahl\ an\ Probanden\ (n)} \times 100\%$.

Bei der Auswertung der Baseline-Daten wurde der Mittelwert der relativen Fehlerrate, der Mittelwert des Fehlerscores und der Mittelwert der Reaktionszeit berechnet. Zur Untersuchung einer signifikanten Abweichung des Mittelwertes des Fehlerscores von „0“ wurde ein einfacher t-Test gerechnet.

In einer Präanalyse wurde für die abhängige Variable Reaktionszeit eine messwiederholte, einfaktorielle ANOVA berechnet mit dem Faktor Linienversatz (LINESHIFT= Linienversatz um 0,5° nach rechts, 0,25° nach rechts, Mitte, 0,25° nach links und 0,5° nach links) und einem post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur (s. Anhang 8.2).

Bei der Auswertung der Stimulations-Daten wurde der Faktor Stimulationsbedingung (STIM= SPL, TPJ und Vertex) hinzugenommen und die Mittelwerte der relativen Fehlerrate, des Fehlerscores und der Reaktionszeit in messwiederholten, einfaktoriellen ANOVAs auf einen signifikanten Haupteffekt untersucht.

2.7.3 Schreibtischaufgabe

Die Auswertung der Verhaltensdaten der Schreibtischaufgabe erfolgte mit den abhängigen Variablen Fehlerrate und Suchdauer. Bei der Berechnung der Fehlerrate wurden nur *Trials* berücksichtigt, bei denen eine Büroklammer im Bild enthalten war („*Target-Trials*“). Es zählte nur, ob die Büroklammer gefunden wurde (Fehlerrate) und schnell per Tastendruck bestätigt wurde (Suchdauer). Die korrekte Angabe der Farbe wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Farbabfrage im Studiendesign diente als „experimentelles Korrektiv“ der Erhöhung der Aufmerksamkeit der Probanden.

Zudem wurde die Lage der Büroklammer innerhalb des Bildes (Targetposition) als Faktor verwendet, da aus Vorstudien mit Neglekt-Patienten bekannt war, dass die Auffindewahrscheinlichkeit mit der Position des Targets im Bild zusammenhängt (Machner u. a. 2018). Hierzu wurde die Schreibtischszene in vier gleich große Abschnitte eingeteilt: links außen, mittig links, mittig rechts, rechts außen (Abb. 11).

Die Berechnung der Fehlerrate erfolgte mit folgender Formel: $relative\ Fehlerrate\ (\%) = \frac{Summe\ der\ Fehler}{Anzahl\ an\ Probanden\ (n)} \times 100\%$.

Für die Auswertung der Verhaltensdaten der Baseline-Messung wurden einfaktorielle, messwiederholte ANOVAs mit Bonferroni-korrigierten post-hoc Analysen jeweils für die abhängigen Variablen Fehlerrate und Suchdauer mit dem Faktor Targetposition erstellt.

Bei der Auswertung der Stimulationsbedingungen wurden jeweils für die abhängige Variable Fehlerrate und Suchdauer messwiederholte 3x4 ANOVAs mit post-hoc-Analysen für die Faktoren Stimulationsbedingung (STIM= SPL, TPJ, Vertex) und Targetposition (links außen, mittig links, mittig rechts, rechts außen) berechnet (STIM x Targetposition).

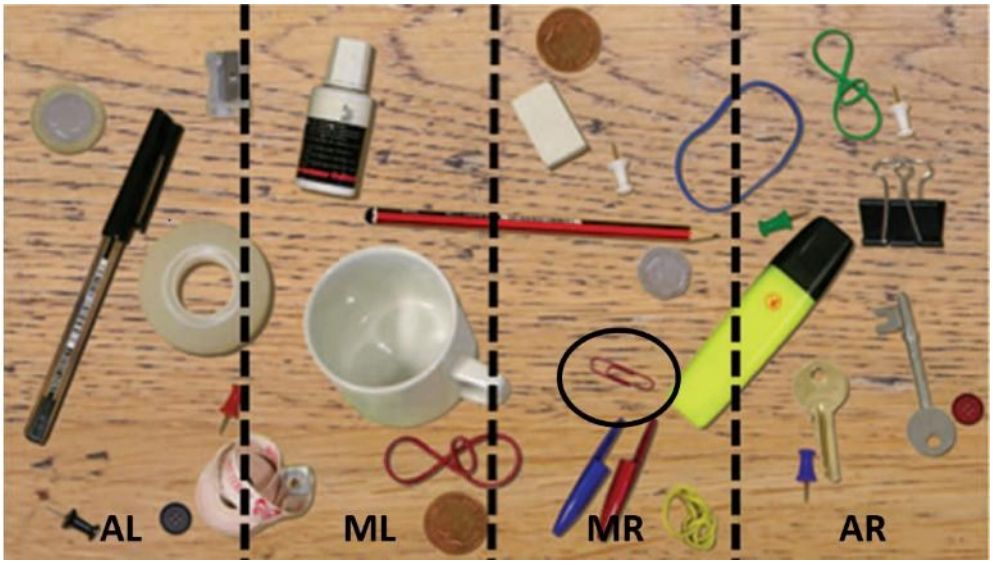

Abbildung 11: Einteilung des Suchbildes für die Auswertung der Schreibtischaufgabe in 4 Abschnitte (AL: außen links/ML: mittig links/MR: mittig rechts/AR: außen rechts), die rote Büroklammer ist mit einem schwarzen Kreis markiert

2.8 Statistische Auswertung der funktionellen Bilddaten

Im folgenden Abschnitt soll zunächst die Vorbereitung der Bildgebungsdaten – das sogenannte Preprocessing – beschrieben werden. Anschließend werden die statistische Auswertung mittels der gewählten statistischen Kontraste erläutert und die First- und Second-Level-Analyse, sowohl der Baseline-Daten als auch der Stimulationsergebnisse, beschrieben.

Zur Verarbeitung der fMRT-Daten wurde das Programm SPM (Statistic parametric mapping) in der Version 12 verwendet (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/download/). SPM ist ein frei erhältliches Softwarepaket für fMRT-Analysen, das ursprünglich in den 90er Jahren am University College London entwickelt wurde (Poldrack, Mumford und Nichols 2011). SPM wird über die Softwareanwendung Matlab ausgeführt. Hierfür wurde in der Studie die Version Matlab 2019b der Firma MathWorks (www.mathworks.com/products/new_products/release2019b.html) verwendet.

2.8.1 Preprocessing

Beim *Preprocessing* werden die fMRT-Bilder für die folgende statistische Auswertung vorbereitet. In diesem Schritt werden Fehler, die durch Bewegungen und Signalinhomogenitäten entstehen, ausgeglichen und die Daten in den Raum des MNI-Standardkoordinatensystems übertragen. Das *Preprocessing* erfolgte in fünf Schritten: der

„*Slice-Time Correction*“, dem „*Realignment*“, der „*Coregistration*“, der „*Normalisation*“ und dem „*Smoothing*“.

Um einen 3D-Bilddatensatz des Gehirns zu erzeugen, nimmt das MRT viele dünne 2D-Schichtbilder hintereinander auf. Diese Bilder werden nicht zeitgleich, sondern mit einem zeitlichen Versatz erzeugt. Um hieraus entstehende Fehler zu korrigieren, erfolgte die *slice time correction* (Sladky u. a. 2011; Parker und Razlighi 2019).

Obwohl die Probanden dazu angehalten sind, sich nicht zu bewegen und zudem eine Fixierung des Kopfes, z.B. mittels Pads erfolgt, kommt es häufig zu diskreten Kopfbewegungen, die zu Bewegungsartefakten in den Bildern führen. Mithilfe eines *Realignment*-Algorithmus können die Unstimmigkeiten durch Bewegungen ausgeglichen werden. Es erfolgte dafür eine sogenannte „*Rigid-Body-Transformation*“. Hierbei wird das erste Bild einer Bilderserie als Muster verwendet und die folgenden Bilder durch Rotation und Translation in ihrer Orientierung dem ersten Bild angepasst. Die erfolgten Verschiebungen werden mit sechs Bewegungsparametern beschrieben: (1) drei Translationsparameter, die die Verschiebungen in die drei Raumrichtungen (in Richtung der x-, y-, z-Achsen) beschreiben und (2) drei Rotationsparameter, die die nötige Rotation, um die drei Raumachsen (um die x-, y-, z-Achsen) beschreiben (Grootoonk u. a. 2000; Kulkolja und Fink 2007).

Bei der *Coregistration* wird das funktionelle EPI-Bild mit dem höher auflösenden T1-Bild in Deckung gebracht. Dies erfolgt, da EPI-Bilder durch Ihre Anfälligkeit für B0-Feld-Inhomogenitäten verzerrt sind. Die *Coregistration* verbessert die anatomische Zuordnung (Gartus u. a. 2007).

Bei der *Normalisation* wird das fMRT-Bild eines Standard-Gehirns durch eine Art Verzerrung („*warping*“) so angepasst, dass es in ein einheitliches Standardkoordinatensystem passt (Poldrack, Mumford und Nichols 2011). Dieser Schritt ist eine wichtige Voraussetzung für die nachfolgende Gruppenanalyse der Gehirne der Probanden, da sie nur so im gleichen Koordinatensystem ausgewertet werden können (Sammer 2007). In unserer Studie wurde das MNI-Koordinatensystem verwendet (Laird u. a. 2010). An diesem Punkt soll daher bereits darauf hingewiesen werden, dass alle im Ergebnisteil berichteten Koordinaten im MNI-Koordinatensystem angegeben sind. Für die *Normalisation* wurde bei SPM12 das ICBM-152 Hirn-Template verwendet (Lancaster u. a. 2007).

Um das Signal-Geräusch-Verhältnis zu verbessern, werden die Daten im letzten Schritt geglättet (*smoothing*). Dies erfolgte nach dem Prinzip der Gaußschen Kernelfunktion (Bartés-Serrallonga u. a. 2015). Bei diesem Prinzip wird die Signalstärke eines Voxels durch den Mittelwert einer Matrix von umgebenden Voxeln ersetzt.

2.8.2 Statistische Auswertung der funktionellen Bildgebungsdaten

Im folgenden Abschnitt wird die statistische Auswertung der First-Level-Analyse auf Subjekt-Ebene, sowie der Second-Level-Analyse auf Gruppenebene erläutert. Die Auswertung erfolgte getrennt für die Baseline-Daten und die Stimulationsdaten.

Die Auswertung der Ergebnisse beruht auf einem allgemeinen linearen Modell (*general linear model*, GLM). Die statistische Auswertung des BOLD-Signals basiert dabei auf der Anwendung multivarianter Regressionsverfahren auf die zeitliche Abfolge der aufgabenbezogenen funktionellen Aktivierungen der jeweiligen Hirnregionen. Dem Regressionsverfahren liegt eine multidimensionale *Fixed-Effects-Analyse* zugrunde. Das allgemeine lineare Modell des Experiments wurde dabei aus dem Z-normalisierten Zeit-Volumen-Verlauf berechnet (Friston u. a. 1994; Sack u. a. 2007). Die Signalwerte, während der Posner-, Landmark- und Schreibtischaufgabe, mit und ohne TMS, stellten die untersuchten Effekte dar (*effects of interest*).

2.8.2.1 First-Level-Analyse

In der First-Level-Analyse erfolgte die Auswertung auf der Ebene der einzelnen Probanden für alle vier Stimulationsbedingungen. Diese entsprechenden Auswertungsschritte waren für die Baseline- und die Stimulationsauswertung gleich. Jedoch wurden in die Baseline-Auswertung 29 Probanden eingeschlossen und in die Stimulationsauswertung 23 Probanden.

Auf dieser Ebene wurden die Aktivierungen zwischen verschiedenen Teilaufgaben für jeden einzelnen Probanden auf Basis von t-Tests miteinander kontrastiert. Es wurden für jeden Probanden fünf lineare Kontraste berechnet:

(1) LandmarkTest>LandmarkControl
(2) Deskscene>Baseline
(3) PosnerLinks>PosnerRechts (Seiteneffekt der Posner-Aufgabe)
(4) PosnerInvalid>PosnerValid (Validitätseffekt/Reorientierung)

(5) PosnerInvalid>LandmarkControl (Disengagement-Effekt)

In Anlehnung an die beschriebenen Schwierigkeiten in Folge eines Neglekts bei der Posner-Aufgabe von Rengachary und Kollegen 2011, wurden drei Vergleiche festgelegt.

(1) Seiteneffekt: Infolge eines Neglekts ist die Orientierung in den kontraläsionalen Raum gestört, während die Orientierungsfähigkeit in den ipsiläsionalen Raum erhalten bleibt. Dieser Effekt soll durch den Kontrast PosnerLinks>PosnerRechts untersucht werden. In diesem Vergleich wird die Aktivierung in den Trials mit rechtseitigen Targets (PosnerRechts) von der Aktivierung in den Trials mit linksseitigen Targets (PosnerLinks) abgezogen.

(2) Validitätseffekt/Reorientierung: Infolge einer Störung des VANs, soll es zu Störungen der Reorientierung, also der Wendung der Aufmerksamkeit zu unerwarteten Stimuli kommen. Dieser Effekt spiegelt sich in dem Kontrast PosnerInvalid>PosnerValid wider. Hierbei wird die Aktivierung während den validen Stimuli (PosnerValid), von der Aktivierung während den invaliden Stimuli (PosnerInvalid), abgezogen.

(3) Disengagement-Effekt: Bereits 1984 konnte Posner zeigen, dass eine Schädigung im Parietallappen mit einem Neglekt als Folge v.a. zu Störungen im „Disengagement“ beim Prozess der Aufmerksamkeitsverschiebung führen. „Disengagement“ meint hierbei das Loslösen der Aufmerksamkeit vom aktuell betrachteten Stimulus, um die Aufmerksamkeit neu ausrichten zu können. Dieser „Disengagement“-Effekt lässt sich über den Kontrast PosnerInvalid>LandmarkControl untersuchen. Hierbei wird die Aktivierung während der invaliden *Trials* (Posner-Invalid) untersucht, von der die Aktivierung von LandmarkControl als sensomotorische Baseline abgezogen wird (Posner u. a. 1984; Rengachary u. a. 2009).

LandmarkControl wurde als sensomotorischer Baseline anstelle von “Null-“ und “Catch-“ Trials gewählt, da bei dieser Aufgabe neben einem visuellen Reiz auch eine motorische Antwort gefordert war.

Für die Auswertung der Aktivierung, während der Landmark-Aufgabe wurde, analog zur Studie von Fink 2000, der Kontrast LandmarkTest>LandmarkControl gewählt. Hierbei wurde die Aktivierung während der Landmark-Kontrollaufgaben (LandmarkControl) von der Aktivierung während den Landmark-Testaufgaben (LandmarkTest) abgezogen (Fink u. a. 2000).

Von den Aktivierungen, während der Schreibtischaufgabe wurde eine Baseline abgezogen, die aus dem Fixieren eines Fixationskreuzes am Ende jedes Aufgabenblockes

zusammengesetzt wurde. Bei der Aktivierung wurde kein Unterschied gemacht, ob ein Target zu finden war oder nicht (DesksceneTarget+DesksceneNoTarget=Deskscene). Der entsprechende Vergleich wurde als Deskscene>Baseline bezeichnet. Die NoTarget-Trials wurden bei den Verhaltensdaten aufgrund einer potenziell längeren Suchdauer, die zu Verfälschungen der Reaktionszeit als abhängiger Variable der Verhaltensauswertung, hätte führen können, nicht mitberücksichtigt. Die Variation der Suchdauer hat jedoch keinen Einfluss auf die Auswertung der Signalintensitäten der fMRT-Daten. Aus diesem Grund wurden in dieser Auswertung die NoTarget-Trials berücksichtigt.

2.8.2.2 Second-Level-Analyse

Die Second-Level-Analyse für die Baseline- und die Stimulations-Daten unterscheiden sich voneinander.

Bei der Baseline-Auswertung wurden die Kontraste aus der First-Level-Analyse der 29 Probanden zu einer Gruppenanalyse zusammengefasst.

In der Second-Level-Auswertung der Stimulations-Daten wurden die Unterschiede der Hirnaktivierungen mit einer *within-subject-Analyse* zwischen den drei Stimulationsbedingungen untersucht. Hierzu wurde für jeden linearen Kontrakt eine messwiederholte, einfaktorielle ANOVA mit dem Hauptfaktor Stimulationsort (SPL, TPJ, Vertex) berechnet. Bei den paarweisen Vergleichen fanden die Vergleiche der Stimulationsorte SPL und TPJ mit der Kontrollbedingung Vertex Berücksichtigung (SPL>Vertex; Vertex>SPL; TPJ>Vertex; Vertex>TPJ). Die Kontrastierung erfolgte in beide Richtungen, um sowohl erhöhte als auch reduzierte BOLD-Signale nach Stimulation zu untersuchen.

Die Ergebnisse wurden für multiples Testen korrigiert, zum einen mit der konservativen Methode der FWE-Korrektur (*family-wise error*) oder der FDR-Korrektur (*false discovery rate*) nach Benjamini und Hochberg (Benjamini und Hochberg 1995; Finos und Salmaso 2007).

Die Ergebnisse in dieser Arbeit werden entsprechend entweder für ein Signifikanzniveau von FWE-korrigiertem $p<0,05$ auf Voxelebene oder für ein Signifikanzniveau von FDR-korrigiertem $p<0,05$ auf Clusterebene (initiale Clusterbildung auf Voxelebene mit $p=0,001$) angegeben und mit einer Mindestclustergröße von $k=10$ berichtet. Aktivierungen von Voxeln/Clustern, die weder nach FDR- noch FWE-Korrektur signifikant waren, werden

unkorrigiert auf einem Signifikanzniveau von p=0,001 mit einer Mindestclustergröße von k=10 berichtet.

Die anatomische Zuordnung der Voxel/Cluster zu bestimmten Hirnregionen erfolgte mit dem SPM-Tool *Automated Anatomical Labeling* (AAL) nach Tzourio-Mazoyer (Tzourio-Mazoyer u. a. 2002).

2.8.3 Berechnung der Masken für das VAN und DAN aus den *resting-state*-Messungen

Bereits einleitend wurde die Herausforderung geschildert die Aufmerksamkeitsnetzwerke als funktionelle Gruppen anhand anatomischer Landmarken festzumachen (Corbetta, Kincade und Shulman 2002). Um diesem Problem zu begegnen, wurden die funktionellen Hirnaktivierungen in den Ergebnissen mit Ruhenetzwerken für das VAN und DAN verglichen.

Hierzu fanden die Daten der *resting-state* Messung Anwendung. Die detaillierte Auswertung der *resting-state* Daten war nicht Bestandteil dieser Dissertation, sondern Teil der Dissertation von Jonathan Imholz (Imholz 2022), deren Ergebnisse separat publiziert wurden (Machner u. a. 2021).

In Kürze erklärt, erfolgte zunächst eine Vorbereitung (*Preprocessing*) der rs-fMRT-Daten mit der DPARSFA toolbox (data processing assistant for resting-state fMRI, version 4.4, https://www.nitrc.org/projects/dparsf (Yan u. a. 2016)) als Anwendung von Matlab® 2019B (MathWorks®, Natick, MA). Das *Preprocessing* der Daten erfolgte analog zu den fünf, in Abschnitt 2.8.1 beschriebenen, Schritten: der „*Slice-Time Correction*“, dem „*Realignment*“, der „*Coregistration*“, der „*Normalisation*“ und dem „*Smoothing*“.

Die Generierung der Ruhenetzwerke von DAN und VAN erfolgte nach einer von Baldassare, Hacker und Kollegen publizierten Methode (Hacker u. a. 2013; Baldassarre u. a. 2014; 2016). In der Studie von Hacker 2013 wurden 10 verschiedene Aufmerksamkeitsnetzwerke bestehend aus insgesamt 169 *regions of interest* (ROI) definiert. Diese beinhalten das DAN und VAN und 8 weitere für diese Arbeit nicht relevante Aufmerksamkeitsnetzwerke (z.B. das Motornetzwerk) (Hacker u. a. 2013). Das DAN besteht dabei aus 24 ROIs (12 linke, 12 rechte) (Anhang 8.3). Das VAN besteht aus 14 ROIs (4 linke, 10 rechte) (Anhang 8.4).

In einem ersten Schritt wurden für jeden Probanden ROI-to-voxel FC-Karten (FC: funktionelle Konnektivität) für alle ROIs (6mm Durchmesser) getrennt für das DAN und VAN erstellt. In einem nächsten Schritt wurden die ROIs eines Netzwerkes getrennt für DAN und

VAN in jeweils eine FC-Karte überführt und die Werte gemittelt. Die so errechneten r-Werte jedes Probanden wurden Fisher-Z-transformiert und über alle Probanden gemittelt. Die so entstandenen DAN- und VAN-FC-Karten werden auf einer Schwelle von Z(r)>0,4 präsentiert. In Abbildung 12 ist das so entstandene DAN dargestellt. In Abbildung 13 ist das errechnete VAN dargestellt.

Die Masken für das VAN werden im Folgenden blau dargestellt. Die Masken für das DAN werden in roter Farbe dargestellt. Die funktionellen Daten aus den entsprechenden Aufmerksamkeitsaufgaben werden grün dargestellt. Überschneidungen von funktionellen Aktivierungen zwischen den funktionellen Daten und dem VAN erscheinen türkis, zwischen den funktionellen Daten und dem DAN gelb.

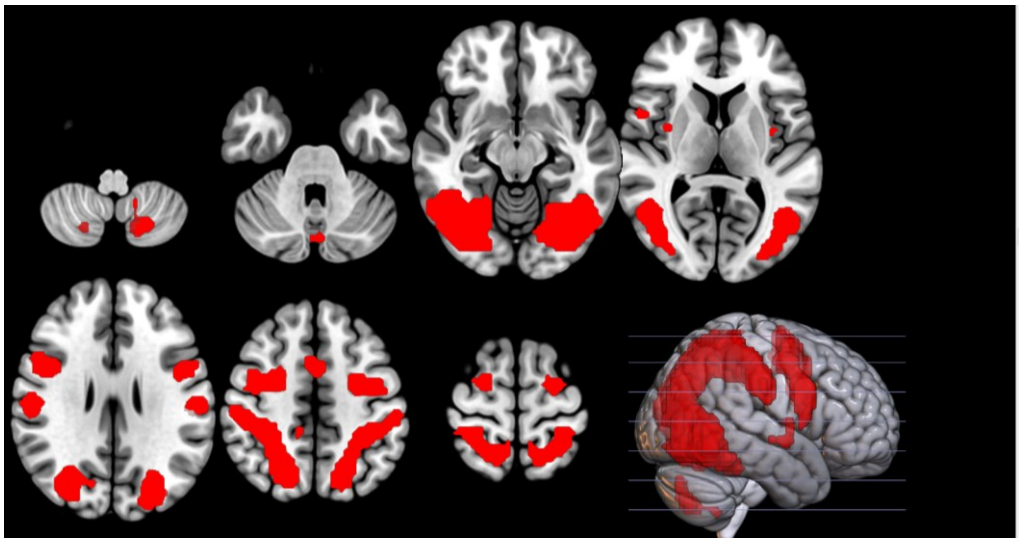

Abbildung 12: Darstellung des aus den resting-state Aktivierungen berechneten DANs

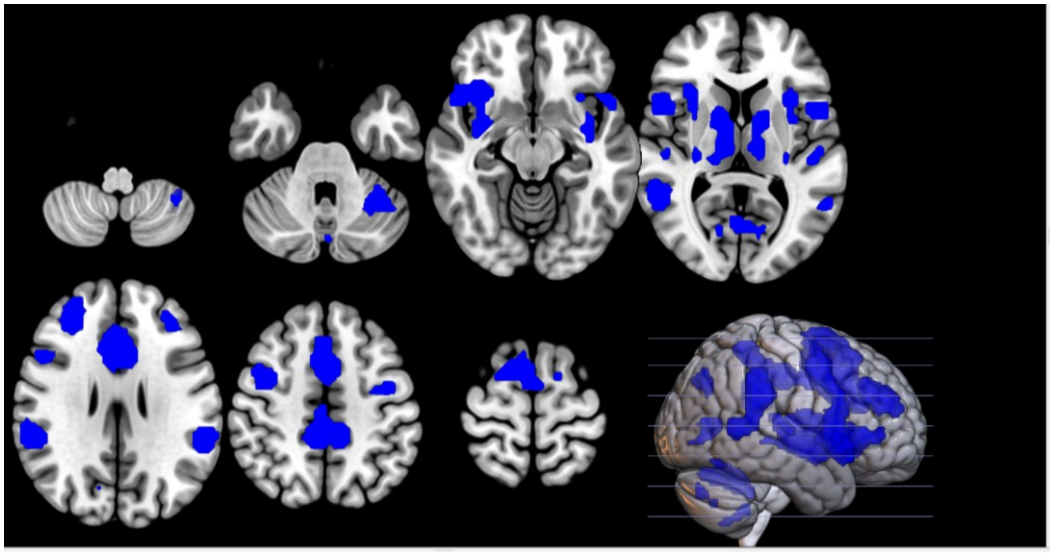

Abbildung 13: Darstellung des aus den resting-state Aktivierungen berechneten VAN

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Auswertung

3.1.1 Verhaltensdaten

3.1.1.1 Posner-Aufgabe

In Abbildung 14 wird die Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Trialbedingung nach den Targetseiten aufgeteilt dargestellt. Die zugehörige Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Trialbedingung (F (2;56) =41,32; p<0,001). In der post-hoc Analyse ergaben sich signifikante Unterschiede bei den paarweisen Vergleichen der Reaktionszeiten zwischen den Trialbedingungen mit der höchsten Reaktionszeit bei invaliden Trials, gefolgt von neutralen und validen Trials (valide vs. invalide: diff. = 31,68 ms, p<0,001; valide vs. neutral: diff. = 18,31 ms, p<0,001; invalide vs. neutral: diff.: 13,37 ms, p=0,001). Für den Faktor Targetseite ergab sich in der Varianzanalyse kein signifikanter Haupteffekt (F (1;28) =0,02; p=0,888). Der Interaktionseffekt (Trialbedingung*Targetseite) war signifikant (F (2;56) =3,61; p=0,034). In den paarweisen Vergleichen zeigten sich sowohl für die linke als auch für die rechte Targetseite signifikante Unterschiede zwischen den Trialbedingungen (links: valide vs. invalide: diff.: 30,15 ms, p<0,001; valide vs. neutral: diff.: 12,17 ms, p=0,001; invalide vs. neutral: diff.: 17,98 ms, p<0,001/ rechts: valide vs. invalide: diff.: 33,21 ms, p<0,001; valide vs. neutral: diff.: 24,44 ms, p<0,001; invalide vs. neutral: diff.: 8,77 ms, p=0,034). Es zeigte sich in den paarweisen Vergleichen der Trialbedingungen ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Reaktionszeiten bei den neutralen Trials (valide Trials: links vs. rechts: diff.: 5,49 ms, p=0,158; invalide Trials: links vs. rechts: diff.: 2,43 ms, p=0,590; neutrale Trials: links vs. rechts: diff.: 6,77 ms, p=0,043).

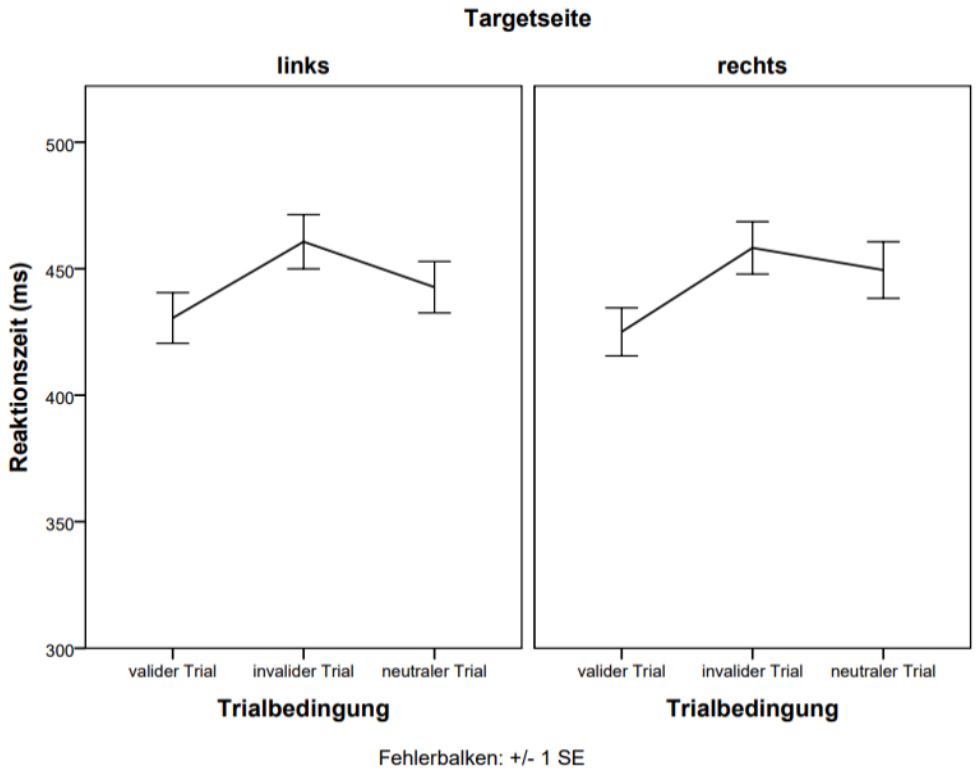

Abbildung 14: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten (in ms) aufgeteilt nach Targetseite (links, rechts) und Trial (valide, invalide, neutral)

3.1.1.2 Landmark-Aufgabe

Der Mittelwert des Überschätzungsscores lag bei -0,03±0,21. Der Überschätzungsscore zeigte sich im t-Test gegen „0“ von diesem Wert nicht signifikant verschieden (t (28) =-0,86, p=0,399). Die mittlere Reaktionszeit betrug 818,26±74,49 ms. Der Mittelwert des relativen Fehlers war 38,97±7,15%.

3.1.1.3 Schreibtischaufgabe

In Abbildung 15 wird die mittlere Suchdauer bei der Schreibtischaufgabe in Abhängigkeit von der Targetposition dargestellt. Die zugehörige messwiederholte, einfaktorielle ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für die Targetposition (F (3;84) = 17,53; p<0,001). In den paarweisen Vergleichen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den äußeren Suchfeldern (Mitte links und rechts) mit signifikant längeren Reaktionszeiten im Vergleich zu den inneren Suchfeldern (außen links und rechts). Die Darstellung der Differenzen und Signifikanzen der paarweisen Vergleiche kann Anhang 8.5 entnommen werden.

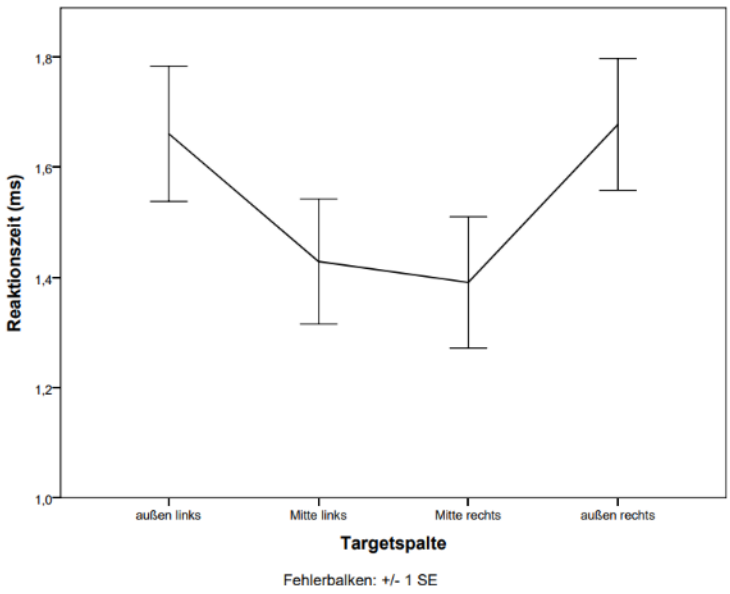

Abbildung 15: Darstellung der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Spalte des Targets bei der Schreibtischaufgabe

Die Fehlerrate, also der Anteil der Trials, in denen das Target nicht gefunden wurde, war insgesamt sehr niedrig (6,33% ± 9,28 %, Abb. 16). In Abbildung 16 wird die Fehlerrate in Abhängigkeit von der Targetposition dargestellt. Die zugehörige messwiederholte, einfaktorielle ANOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für die Targetposition (F (3; 84) = 2,67; p=0,053).

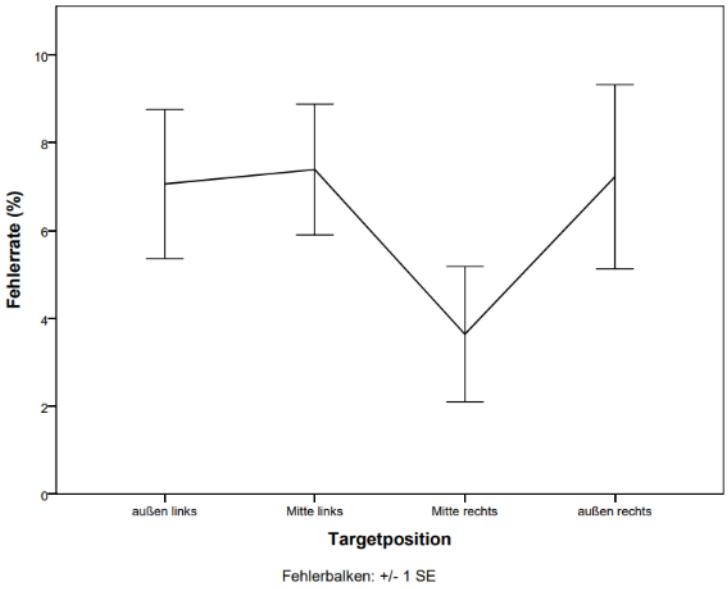

Abbildung 16: Darstellung der Fehlerraten in Abhängigkeit von der Spalte des Targets bei der Schreibtischaufgabe

3.1.2 Funktionelle Bildgebung

3.1.2.1 Landmark-Aufgabe

Die Aktivierungen des Kontrasts LandmarkTest>LandmarkControl werden in Abbildung 17 dargestellt und die zugehörigen Hirnregionen in Tabelle 4 aufgelistet. In Abbildung 18 werden die Überschneidungen der Aktivierung während dieses Kontrasts mit dem DAN, in Abbildung 19 die Überschneidungen mit dem VAN, dargestellt. Die Ergebnisse für den Vergleich LandmarkTest>LandmarkControl wurden für multiples Testen mit FWE-Korrektur korrigiert und werden auf einem Signifikanzniveau von p=0,05 mit einer Mindestclustergröße k=10 berichtet.

Es zeigten sich mit bilateralen Aktivierungen im Bereich des SPL, rechtsseitigen Aktivierungen des IPL und beidseitigen Aktivierungen des FEF (SFG), Aktivierungen der Kernregionen des DANs. Des Weiteren zeigten sich beidseitige Aktivierungen des mittleren okzipitalen Gyrus (MOG) und im Bereich des linken Cerebellums mit Überschneidungen zum Ruhenetzwerks des DANs. Mit beidseitigen Aktivierungen im Bereich der Insula zeigten sich Aktivierungen des ventralen Ruheaufmerksamkeitsnetzwerkes. Die Aktivierung im Bereich des IFG zeigten Überlappungen sowohl mit dem DAN als auch dem VAN.

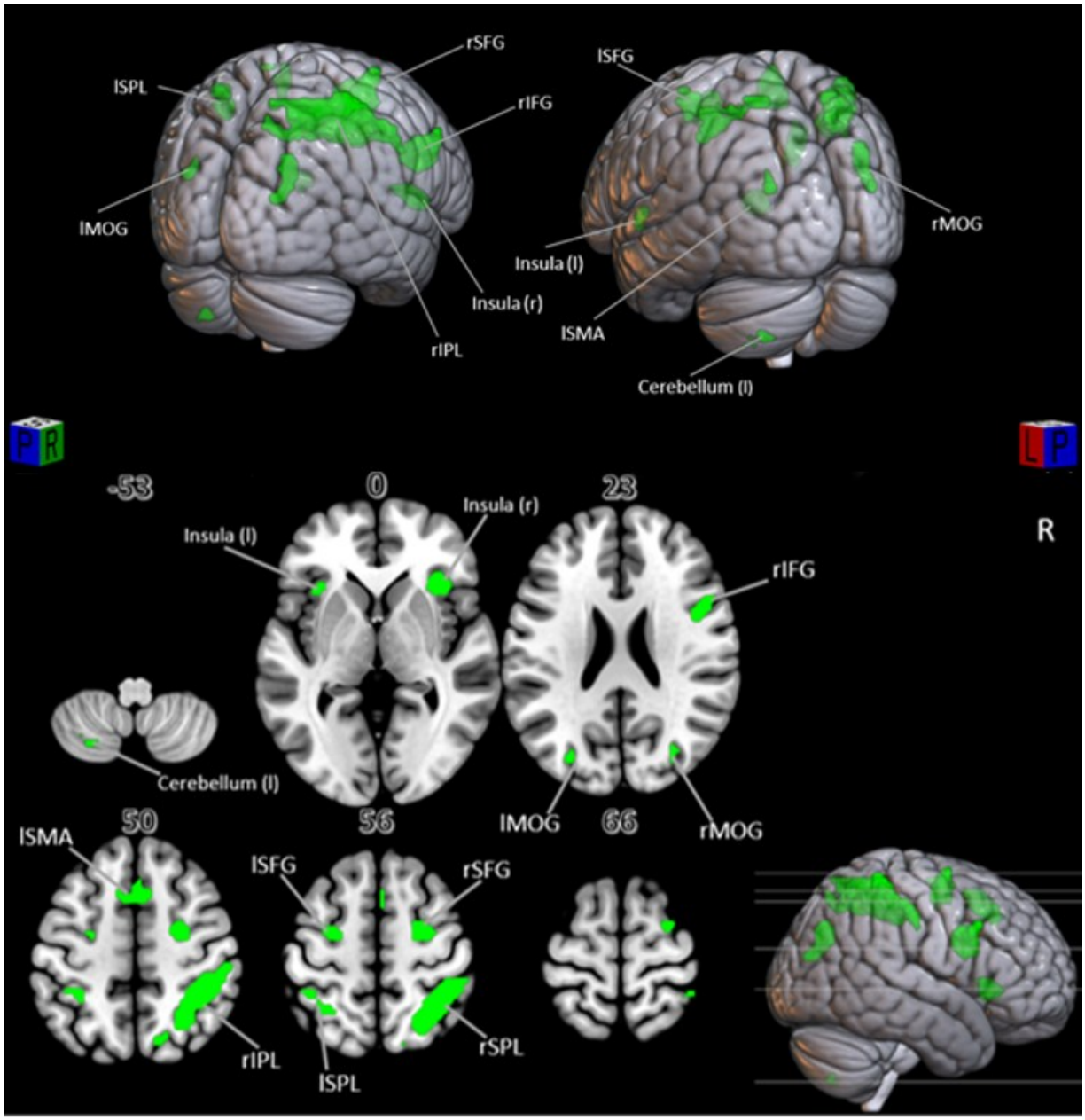

Abbildung 17: Aktivierungen während des Kontrasts LandmarkTest>LandmarkControl in der Baseline-Messung, FWE-Korrektur mit p<0,05, minimale Clustergröße k=10, lMOG: linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rMOG: rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, lSMA: linkes supplementär motorisches Areal, lSFG: linker superiorer frontaler Gyrus, rSFG: rechter superiorer frontaler Gyrus, rIPL: rechter inferiorer parietaler Lobulus, lSPL: linker superiorer parietaler Lobulus, rSPL: rechter superiorer parietaler Lobulus

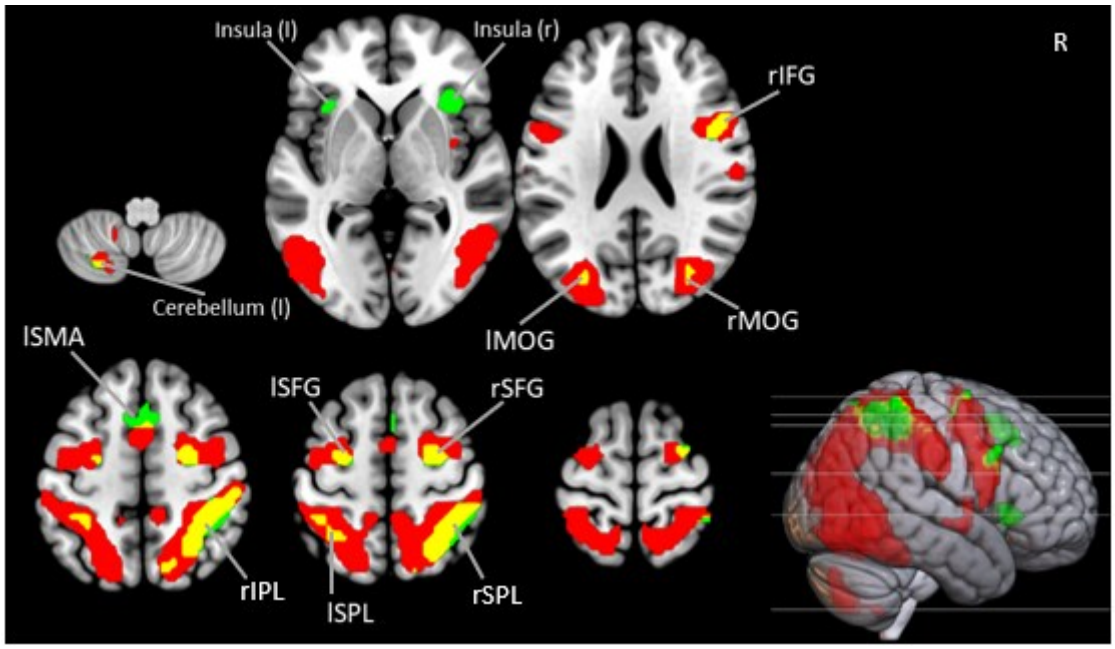

Abbildung 18: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes LandmarkTest>LandmarkControl mit dem DAN. grün: Aktivierungen während des Kontrastes LandmarkTest>LandmarkControl, FWE-Korrektur mit p<0,05, minimale Clustergröße k=10, lMOG: linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rMOG: rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, lSMA: linkes supplementär motorisches Areal, lSFG: linker superiorer frontaler Gyrus, rSFG: rechter superiorer frontaler Gyrus, rIPL: rechter inferiorer parietaler Lobulus, lSPL: linker superiorer parietaler Lobulus, rSPL: rechter superiorer parietaler Lobulus/ rot: DAN/ gelb: Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem DAN

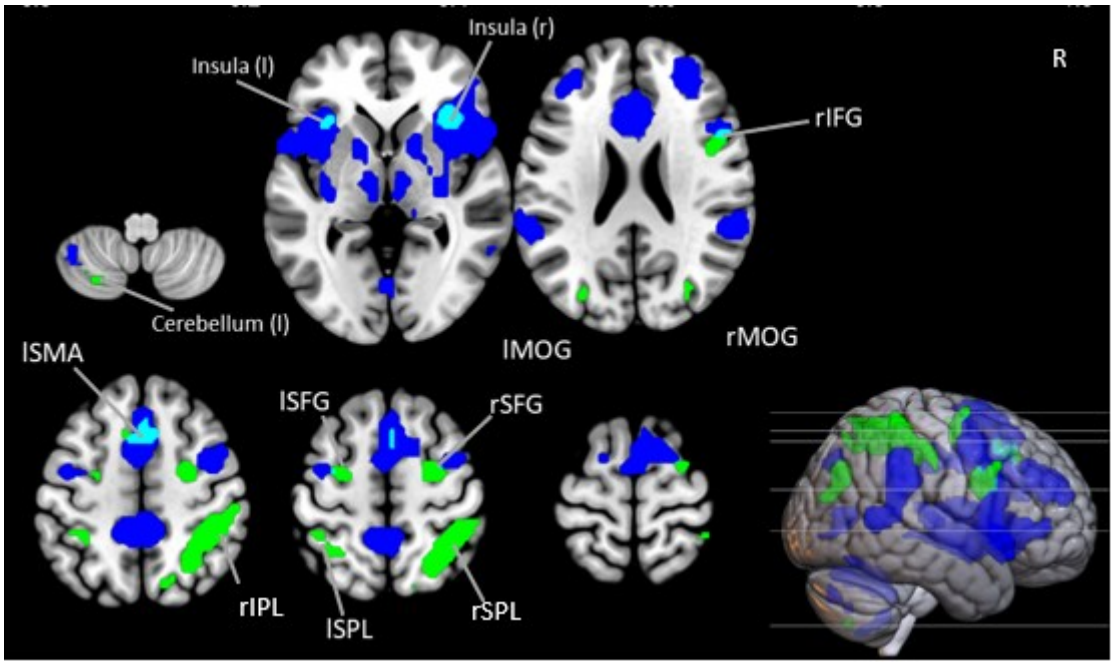

Abbildung 19: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes LandmarkTest>LandmarkControl mit dem VAN. grün: Aktivierungen während des Kontrasts LandmarkTest>LandmarkControl, FWE-Korrektur mit p<0,05, minimale Clustergröße k=10, lMOG: linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rMOG: rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, lSMA: linkes supplementär motorisches Areal, lSFG: linker superiorer frontaler Gyrus, rSFG: rechter superiorer frontaler Gyrus, rIPL: rechter inferiorer parietaler Lobulus, lSPL: linker superiorer parietaler Lobulus, rSPL: rechter superiorer parietaler Lobulus/ blau: VAN/ türkis: Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem VAN

Anatomische Region	Seite	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			Z-score	P (FWE; peak-level)
			x	y	z		
IPL	R	450	42	-37	50	7,34	<0,001
SFG	R	80	24	-4	56	6,11	<0,001
	L	34	-24	-7	56	5,48	0,001
SMA	L	93	3	14	50	5,92	<0,001
IFG	R	86	45	5	26	5,83	<0,001
SPL	L	71	-24	-58	62	5,78	<0,001
Insula	R	54	36	20	-1	5,67	<0,001
	L	19	-33	20	2	5,18	0,006
MOG	L	12	-27	-79	20	5,15	0,007
	L	11	-30	-67	-55	4,95	0,020

Tabelle 4: Aktivierte Hirnregionen des Kontrasts LandmarkTest>LandmarkControl in der Baseline-Auswertung, FWE-korrigiert, p=0,05, Mindestclustergröße k=10

3.1.2.2 Schreibtischaufgabe

In Abbildung 20 werden die funktionellen Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe ohne Stimulation dargestellt und in Tabelle 5 die aktivierten Hirnregionen aufgelistet. Die Ergebnisse wurden für multiples Testen mit FWE-Korrektur korrigiert und werden auf einem Signifikanzniveau von p=0,05 berichtet mit einer Mindestclustergröße k=10 berichtet.

Es zeigten sich, mit bilateralen Aktivierungen im Bereich des SPL und FEF, Aktivierungen im Bereich der Kernregionen des DANs. Darüber hinaus zeigten sich ausgeprägte Aktivierungen im Bereich des Okzipitallappens mit Überscheidungen zum DAN (Abb. 21). Im Bereich des linken Cerebellums, des linken supplementär-motorischen Cortex, beidseits im Bereich des Thalamus und der Insula zeigen sich Aktivierungen mit Assoziationen zum VAN (Abb. 22).

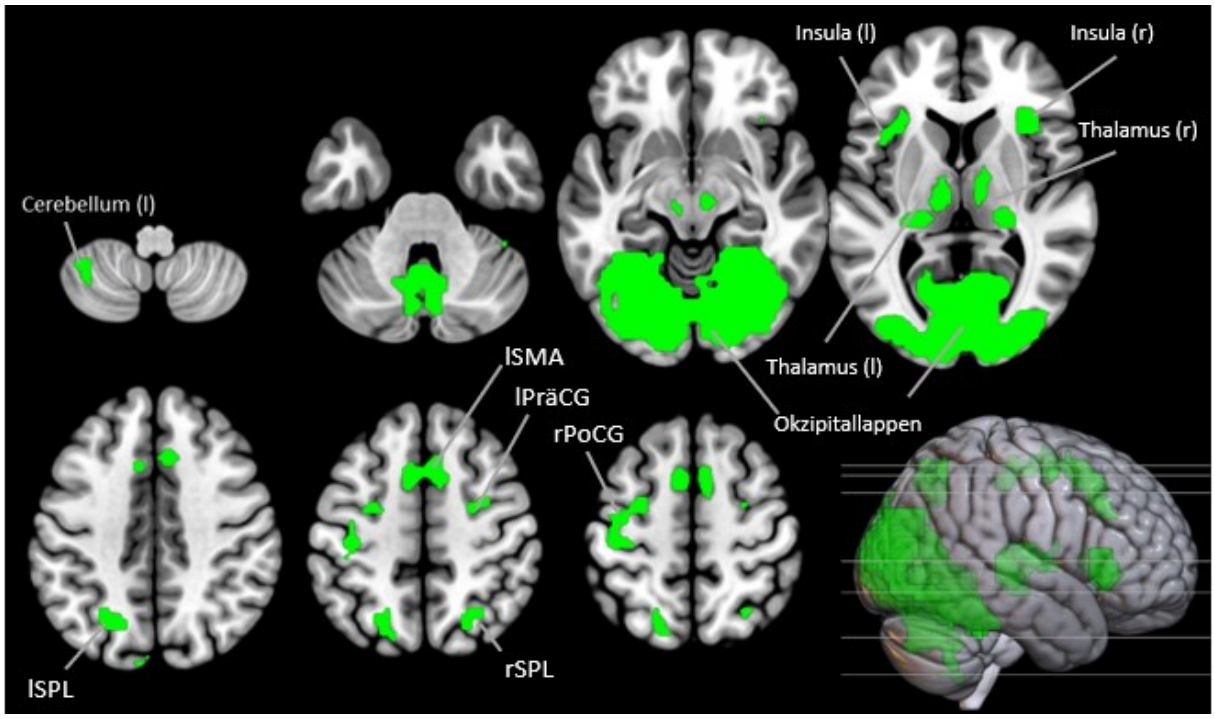

Abbildung 20: Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe in der Baseline-Messung, FWE-Korrektur mit p<0,05, minimale Clustergröße k=10, lSMA: linkes supplementär-motorisches Areal, lPräCG: linker präzentraler Gyrus, rPoCG: rechter postzentraler Gyrus, lSPL: linker superiorer parietaler Lobulus, rSPL: rechter superiorer parietaler Lobulus

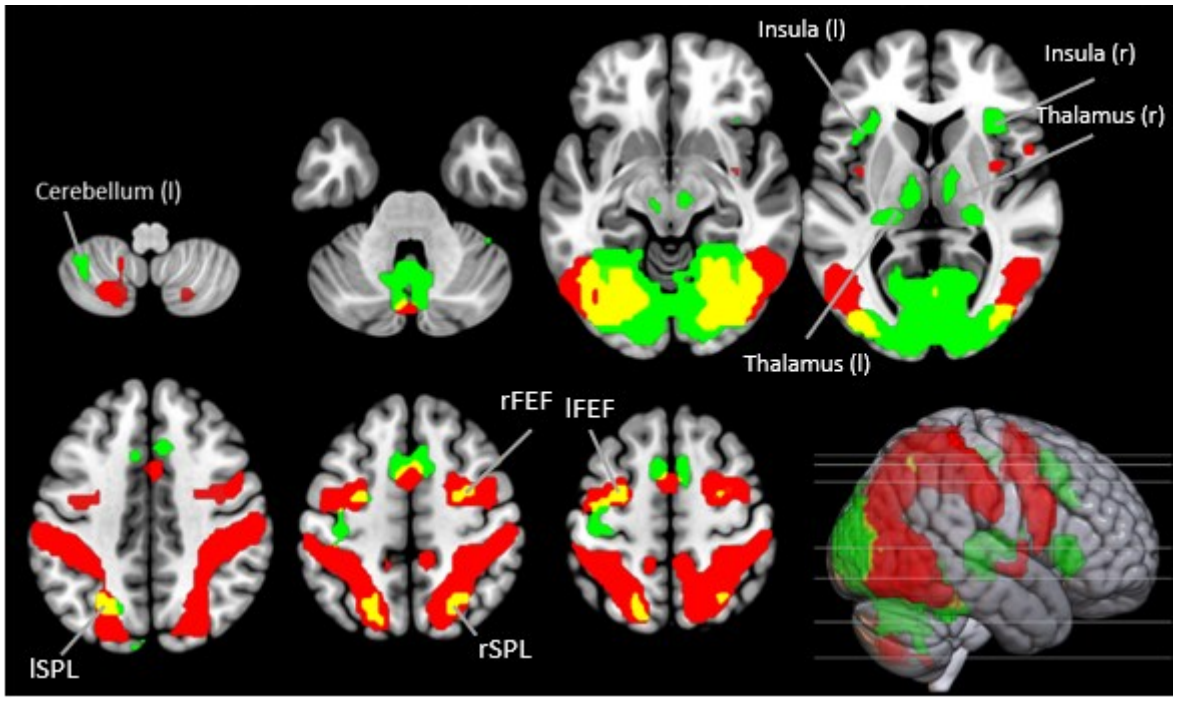

Abbildung 21: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe mit dem DAN. grün: Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe, FWE-Korrektur mit p<0,05, minimale Clustergröße k=10, lSMA: linkes supplementär-motorisches Areal, lPräCG: linker präzentraler Gyrus, rPoCG: rechter postzentraler Gyrus, lSPL: linker superiorer parietaler Lobulus, rSPL: rechter superiorer parietaler Lobulus/ rot: DAN/ gelb: Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem DAN

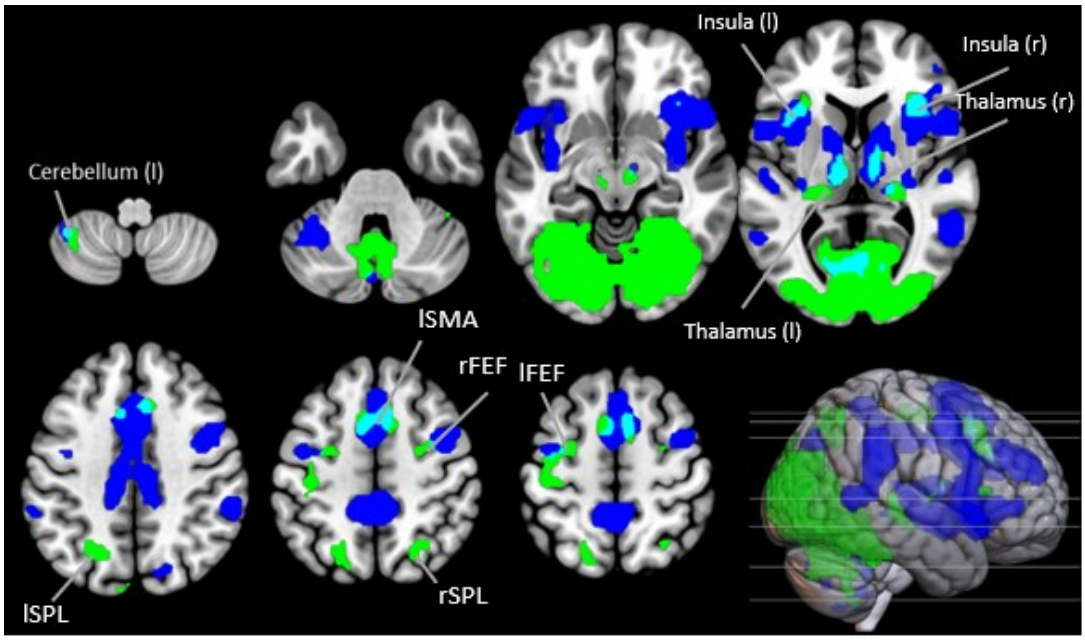

Abbildung 22: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe mit dem VAN. grün: Aktivierungen während der Schreibtischaufgabe, FWE-Korrektur mit p<0,05, minimale Clustergröße k=10, lSMA: linkes supplementär-motorisches Areal, lPräCG: linker präzentraler Gyrus, rPoCG: rechter postzentraler Gyrus, lSPL: linker superiorer parietaler Lobulus, rSPL: rechter superiorer parietaler Lobulus/ blau: VAN/ türkis: Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem VAN

Anatomische Region	**Seite**	**Clustergröße (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (FWE; peak-level)**
			x	y	z		
SOG	L	5033	-15	-94	17	Inf.	<0,001
Thalamus	L	177	-21	-31	8	7,13	<0,001
		11	-6	-22	-7	5,38	0,002
	R	132	24	-28	2	6,97	<0,001
		11	9	-16	-10	5,50	0,001
SMA	L	188	-6	8	53	6,66	<0,001
Insula	R	120	33	26	2	6,27	<0,001
	L		-33	23	2	5,57	0,001
SPL	L	97	-21	-64	41	5,95	<0,001
	R	26	27	-58	53	5,50	0,001
PoCG	L	115	-36	-22	53	5,81	<0,001
Cerebellum	L	14	-36	-49	-52	5,64	<0,001
PräCG	R	18	33	-4	50	5,21	0,005

Tabelle 5: Aktivierte Hirnregionen bei dem Kontrast Deskscene>Baseline in der Baseline-Auswertung, FWE-korrigiert, p=0,05, Mindestclustergröße k=10

3.1.2.3 Posner-Aufgabe

Kontrast 1: Seiteneffekt (Posner Links>Posner Rechts)

Abbildung 23 zeigt die signifikanten Aktivierungen (unkorrigiert, p=0,001, k=10) für den Kontrast 1 zur Untersuchung des Seiteneffekts der Posner-Aufgabe (PosnerLinks>PosnerRechts). Die signifikanten BOLD-Signale lagen im Bereich des rechten superioren okzipitalen Gyrus (SOG), des rechten MTG und des linken IPL bei linksseitigen Posner-Trials gegenüber rechtsseitigen Posner-Trials (Tab. 6). In Abbildung 24 und 25 werden die Überlappungen der Aktivierungen mit dem DAN und VAN dargestellt.

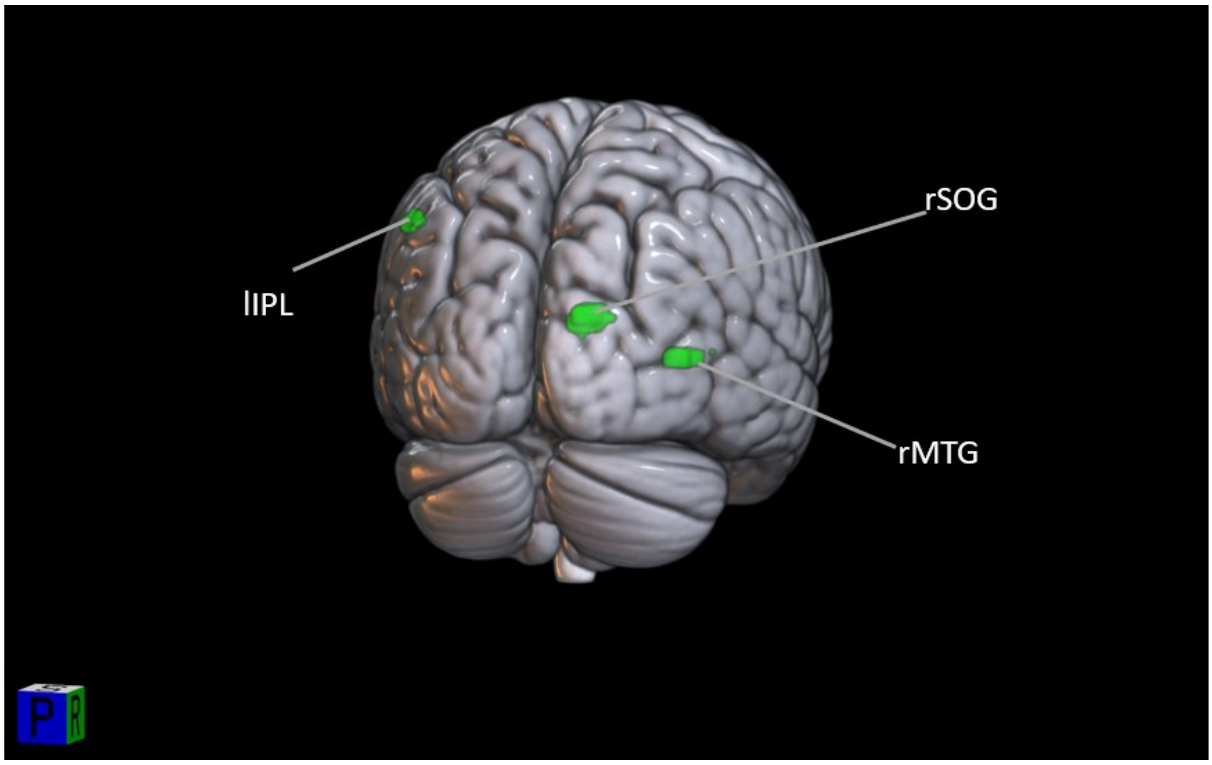

Abbildung 23: Aktivierungen des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts (Seiteneffekt), primäre Schwelle p=0,001, minimale Clustergröße k=10, rMTG: rechter mittlerer temporaler Gyrus, rSOG: rechter superiorer okzipitaler Gyrus, lIPL: linker inferiorer parietaler Gyrus

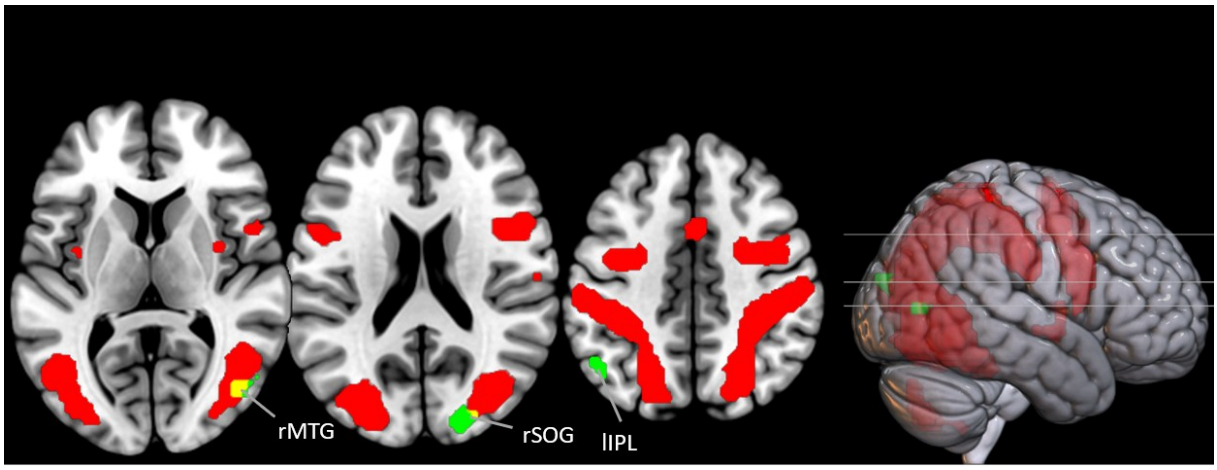

Abbildung 24: Darstellung der Überschneidung der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem DAN. grün: Hirnaktivierungen des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts, primäre Schwelle p=0,001, minimale Clustergröße k=10, rMTG: rechter mittlerer temporaler Gyrus, rSOG: rechter superiorer okzipitaler Gyrus, lIPL: linker inferiorer parietaler Gyrus/ rot: DAN/ gelb: Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem DAN

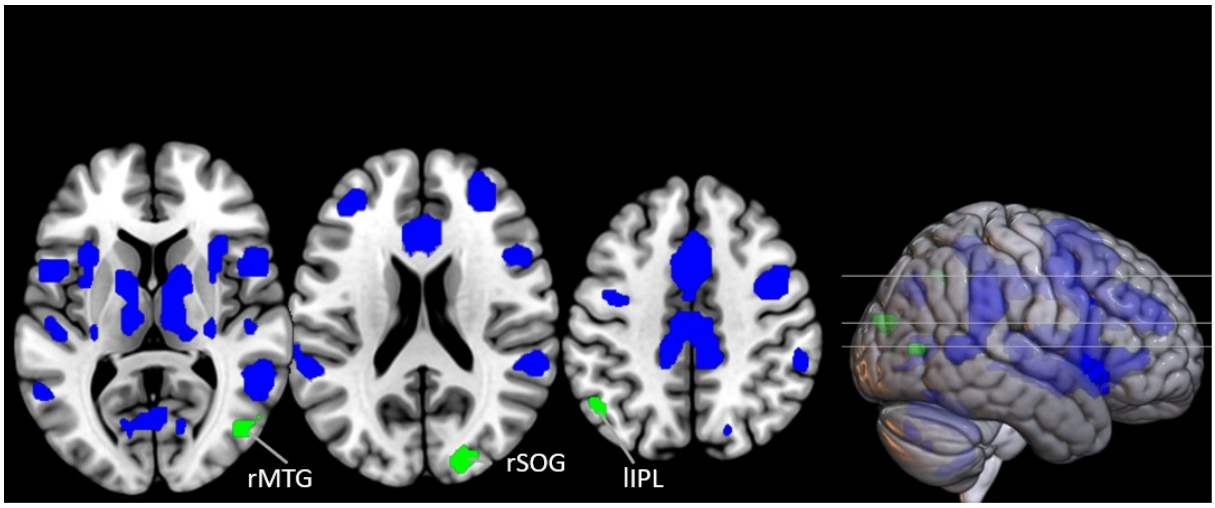

Abbildung 25: Darstellung der Überschneidung der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem VAN. grün: Hirnaktivierungen des Kontrasts PosnerLinks>PosnerRechts, primäre Schwelle p=0,001, minimale Clustergröße k=10, rMTG: rechter mittlerer temporaler Gyrus, rSOG: rechter superiorer okzipitaler Gyrus, lIPL: linker inferiorer parietaler Gyrus/ blau: VAN

Anatomische Region	Seite	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			Z-score	P (uncorr; peak-level)
			x	y	z		
SOG	R	37	21	-88	20	4,23	<0,001
MTG	R	20	48	-73	8	3,85	<0,001
IPL	L	13	-48	-61	44	3,62	<0,001

Tabelle 6: Aktivierte Hirnregionen für den Vergleich PosnerLinks>PosnerRechts in der Baseline-Auswertung. Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p=0,001, minimale Clustergröße k=10.

Kontrast 2: Validitätseffekt/Reorientierung (PosnerInvalid>Valid)

In den Abbildung 26 und 27 sind die signifikanten Aktivierungen (FDR-Korrektur, p=0,001, k=10) für den Kontrast 3 der Posner-Aufgabe (PosnerInvalid>PosnerValid) in grün dargestellt. Die signifikanten BOLD-Signale lagen im Bereich des linken postzentralen Gyrus, im linken Hippocampus und im rechten Gyrus lingualis (Abb. 26 und 27, Tab. 7). Es zeigten sich keine Überschneidungen der Aktivierungen mit dem DAN und VAN (Abb. 26 und 27).

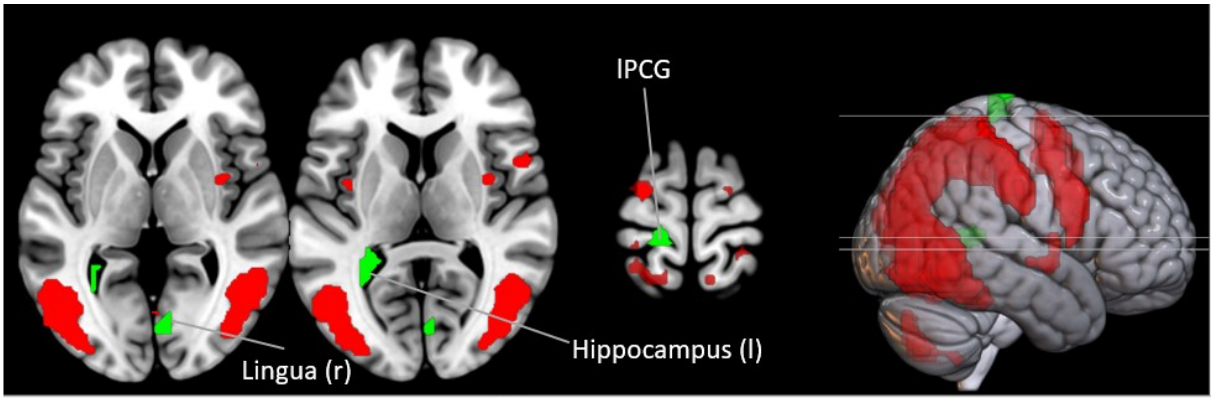

Abbildung 26: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>PosnerValid mit dem DAN. grün: Aktivierungen während des Kontrasts PosnerInvalid>PosnerValid, p<0,001 mit einer FDR-Korrektur auf Clusterebene (p<0,05, kritische Clustergröße: k=44), IPCG: linker postcentraler Gyrus/ rot: Ruhenetzwerk des DANs

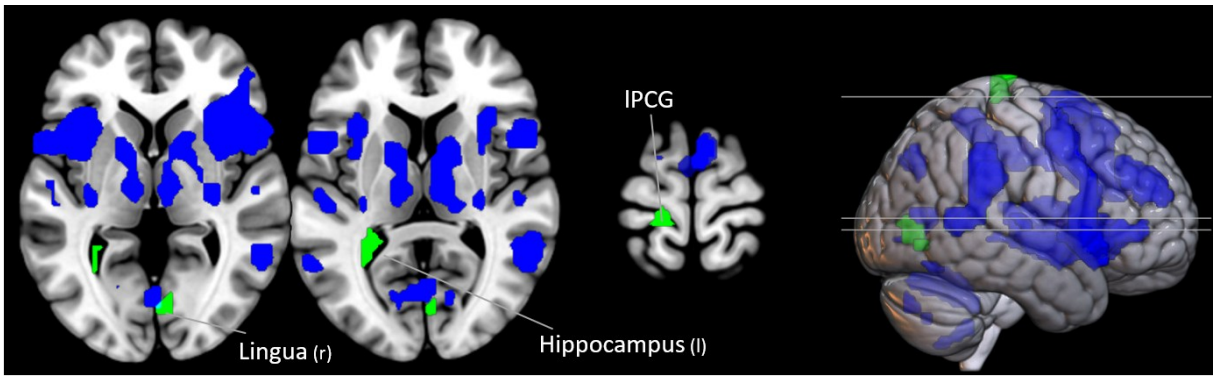

Abbildung 27: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>PosnerValid mit dem VAN. grün: Aktivierungen während des Kontrasts PosnerInvalid>PosnerValid, p<0,001 mit einer FDR-Korrektur auf Clusterebene (p<0,05, kritische Clustergröße: k=44), IPCG: linker postcentraler Gyrus/ blau: Ruhenetzwerk des VANs

Anatomische Region	**Seite**	**Clustergröße (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr; peak-level)**
			x	y	z			
PCG	L	53	-15	-31	77	4,70	0,002	<0,001
Hippocampus	L	44	-24	-43	8	4,53	0,004	<0,001
Gyrus lingualis	R	48	6	-76	2	4,00	0,003	<0,001

Tabelle 7: Signifikante Aktivierungen des Kontrastes PosnerInvalid>Valid in der Baseline-Auswertung, p<0,001 mit einer FDR-Korrektur auf Clusterebene (p<0,05, kritische Clustergröße: k=44)

<u>Kontrast 3: Disengagement-Effekt (PosnerInvalid>LandmarkControl)</u>

Abbildung 28 zeigt die signifikanten Aktivierungen (FWE-korrigiert, p<0,05, k=10) für den Kontrast 3 der Posner-Aufgabe (PosnerInvalid>LandmarkControl). Die signifikanten BOLD-Signale lagen bilateral im MOG (Tab. 8). Des Weiteren zeigte sich mit einer rechtsseitigen Aktivierung des SPL die Aktivierung einer Kernregion des DANs (Abb. 29). Es zeigten sich keine Überschneidungen mit dem VAN (Abb. 30)

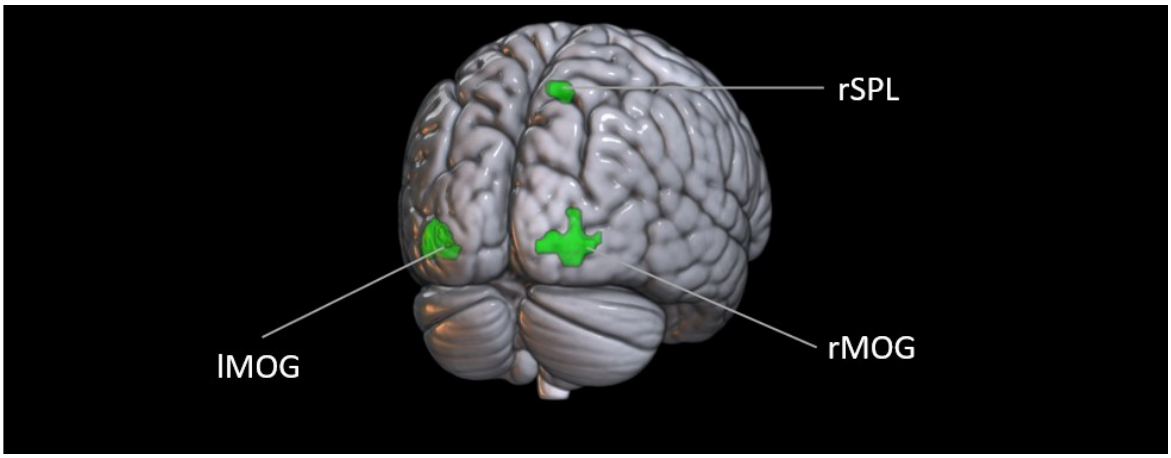

Abbildung 28: Aktivierungen während des Kontrasts PosnerInvalid>LandmarkControl, FWE-korrigiert, p<0,05, minimale Clustergröße k=10, rMOG: rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, lMOG: linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rSPL: rechter superiorer parietaler Gyrus

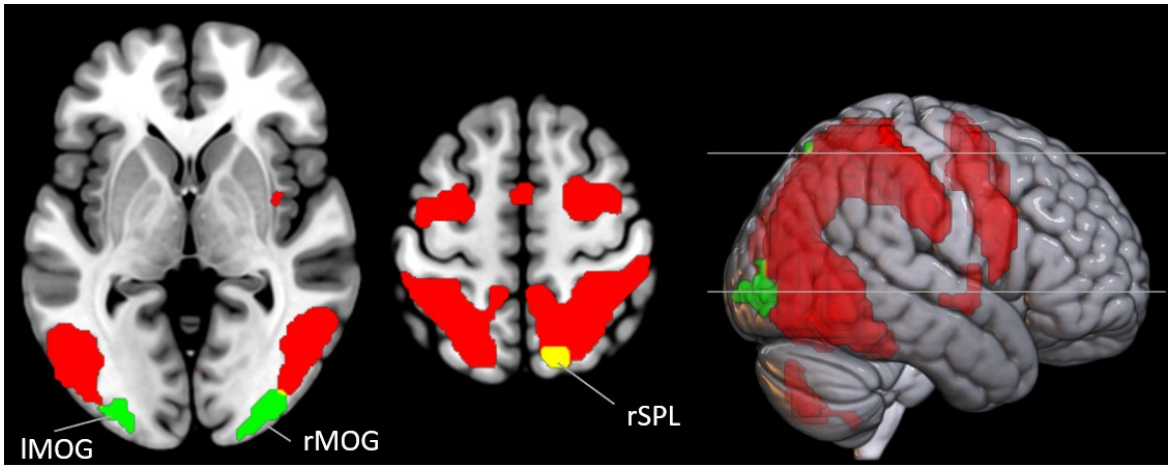

Abbildung 29: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem DAN. grün: Aktivierungen während des Kontrasts PosnerInvalid>LandmarkControl, FWE-korrigiert, p<0,05, minimale Clustergröße k=10, rMOG: rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, lMOG: linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rSPL: rechter superiorer parietaler Gyrus/ rot: DAN/ gelb: Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem DAN

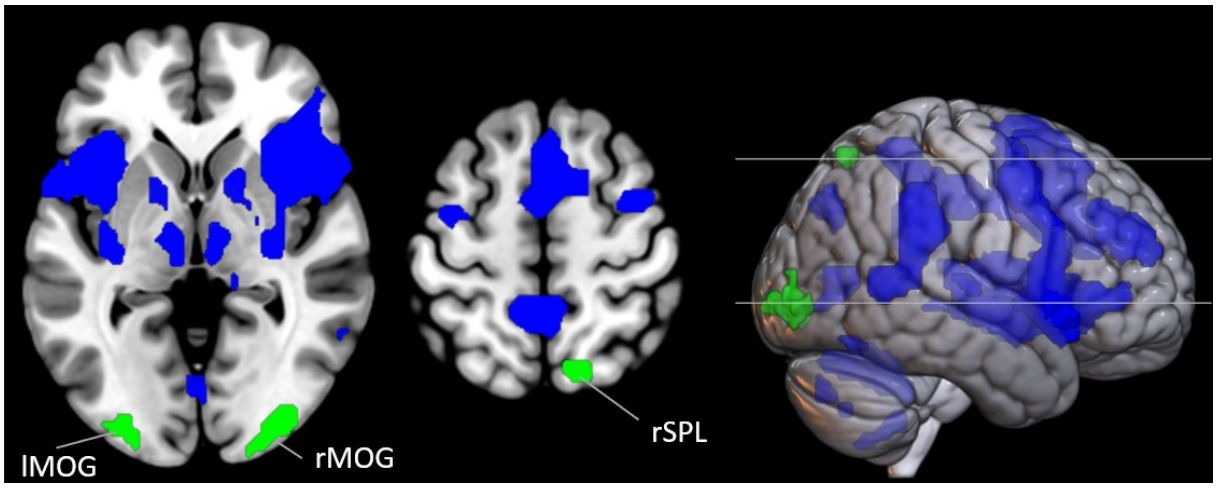

Abbildung 30: Darstellung der Überschneidungen der Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem VAN. grün: Aktivierungen während des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl, FWE-korrigiert, p<0,05, minimale Clustergröße k=10, rMOG: rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, lMOG: linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rSPL: rechter superiorer parietaler Gyrus/ blau: VAN

Anatomische Region	Seite	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			Z-score	P (FWE-corr.; peak-level)
			x	y	z		
MOG	L	55	-30	-91	-1	5,90	<0,001
	R	73	30	-88	-1	4,97	<0,001
SPL	R	23	15	-67	56	5,33	<0,001

Tabelle 8: Aktivierungen bei dem Kontrast PosnerInvalid>LandmarkControl in der Baseline-Auswertung, FWE-korrigiert, p=0,05, Mindestclustergröße k=10 Voxel

3.2 Stimulationsergebnisse

3.2.1 Verhaltensdaten

3.2.1.1 Posner-Aufgabe

In Abbildung 31 sind die Reaktionszeiten pro Trialbedingung aufgeteilt nach der Targetseite für die einzelnen Stimulationsorte SPL, TPJ und Vertex dargestellt.

Die zugehörige 3x2x3-ANOVA (Trialbedingung x Targetseite x Stimulationsbedingung) ergab keinen signifikanten Haupteffekt für die Stimulation (F (2;44) = 0,59; p=0,560). Es gab auch keinen signifikanten Haupteffekt für die Targetseite (F (1;22) =2,23; p=0,149) und es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen Stimulationsbedingung und Targetseite (F (4;88) =0,27; p=0,897).

Analog zu den Baseline-Daten zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die *Trialbedingung* (F (2;44) =62,72; p<0,001). Die paarweisen Vergleiche ergaben, dass die Reaktionszeiten bei den invaliden Trials höher als bei den validen (diff. = 28,811 ms, p<0,001) und neutralen (diff. = 14,671 ms, p<0,001) waren.

Es zeigte sich kein Interaktionseffekt zwischen der Stimulationsbedingung und Trialbedingung (F (4;88) =0,27; p=0,897). Einen signifikanten Interaktionseffekt gab es zwischen den Trialbedingungen und der Targetseite (F (2;44) =4,34; p=0,019). Bei validen Trials war die Reaktionszeit für rechtsseitige Targets kürzer als bei linksseitigen Targets (diff.=10,003 ms, p=0,001).

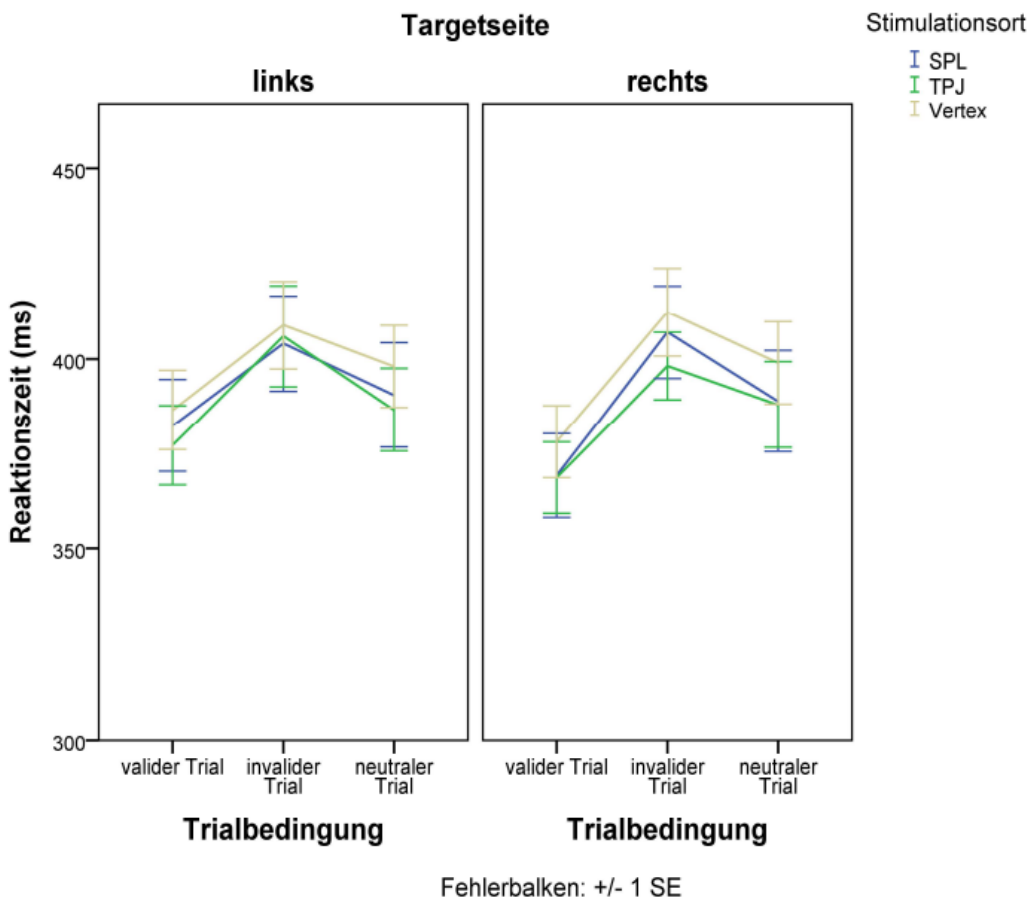

Abbildung 31: Darstellung der Reaktionszeiten aufgeteilt nach Trial und Targetseite bei der Posner-Aufgabe für die drei Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex

3.2.1.2 Landmark-Aufgabe

In Abbildung 32 sind die Überschätzungsscores nach den verschiedenen Stimulationsbedingungen aufgeteilt dargestellt. Die zugehörige einfaktorielle ANOVA ergab keinen signifikanten Haupteffekt für die Stimulation (F (2;44) = 1,65; p=0,203).

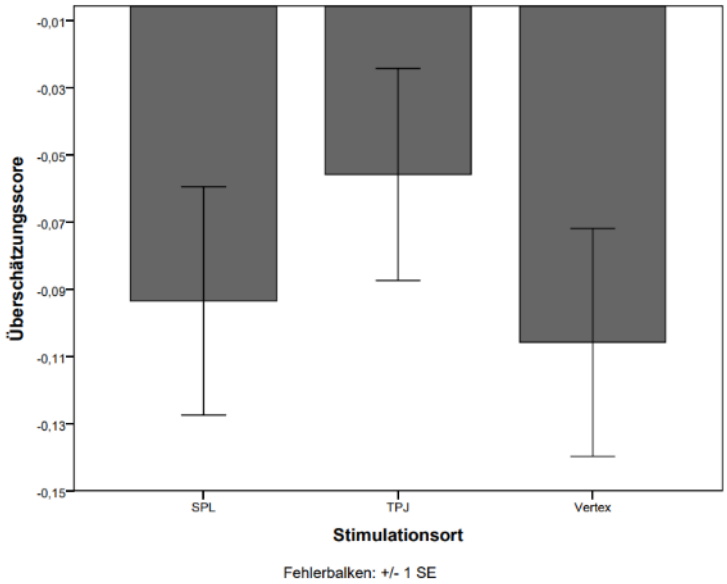

Abbildung 32: Darstellung der Mittelwerte der Überschätzungsscores für die drei Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex

In Abbildung 33 werden die Reaktionszeiten in Abhängigkeit vom Stimulationsort dargestellt. Die zugehörige einfaktorielle ANOVA ergab keinen signifikanten Haupteffekt für die Stimulation (F (2;44) =0,89; p=0,418).

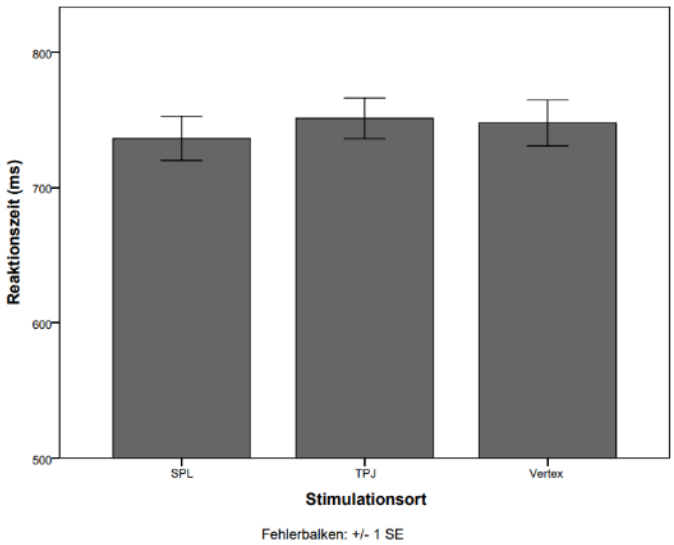

Abbildung 33: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten für die drei Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex

In Abbildung 34 werden die Fehlerraten in Abhängigkeit vom Stimulationsort dargestellt. Es zeigte sich kein Haupteffekt für die Stimulation im Hinblick auf den Mittelwert des relativen Fehleranteils (F (2;44) =0,53, p=0,594).

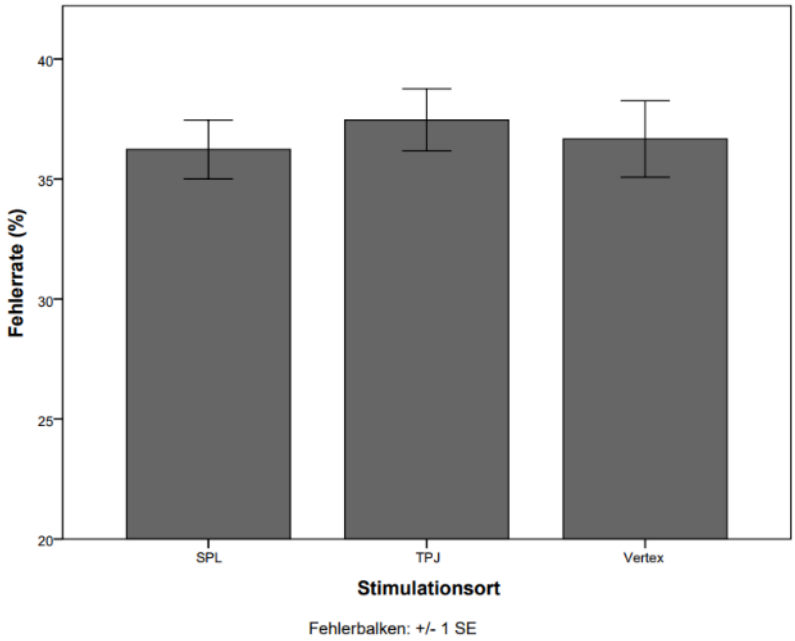

Abbildung 34: Darstellung der Fehlerraten in Abhängigkeit von den Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex

3.2.1.3 Schreibtischaufgabe

In Abbildung 35 wird die mittlere Suchdauer in Abhängigkeit von der Targetposition, aufgeteilt nach den verschiedenen Stimulationsbedingungen, dargestellt. Die zugehörige messwiederholte einfaktorielle ANOVA zeigt keinen signifikanten Haupteffekt für den Stimulationsort (F (2;44) = 1,01; p=0,372).

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Targetposition (F (3;66) =42,05; p<0,001). Die post-hoc Analyse ergab eine signifikant längere Reaktionszeit bei Targets links außen als in den mittigen Vierteln (links-mitte: diff.=0,29 ms; rechts-mitte: diff.=0,431ms; p<0,001). Die Reaktionszeit rechts außen war signifikant länger als in der Mitte rechts (diff.=0,344, p<0,001). Die übrigen Vergleiche der post-hoc Analyse ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Es gab keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen dem Stimulationsort und der Targetposition (F (6; 126) = 1,54; p=0,172).

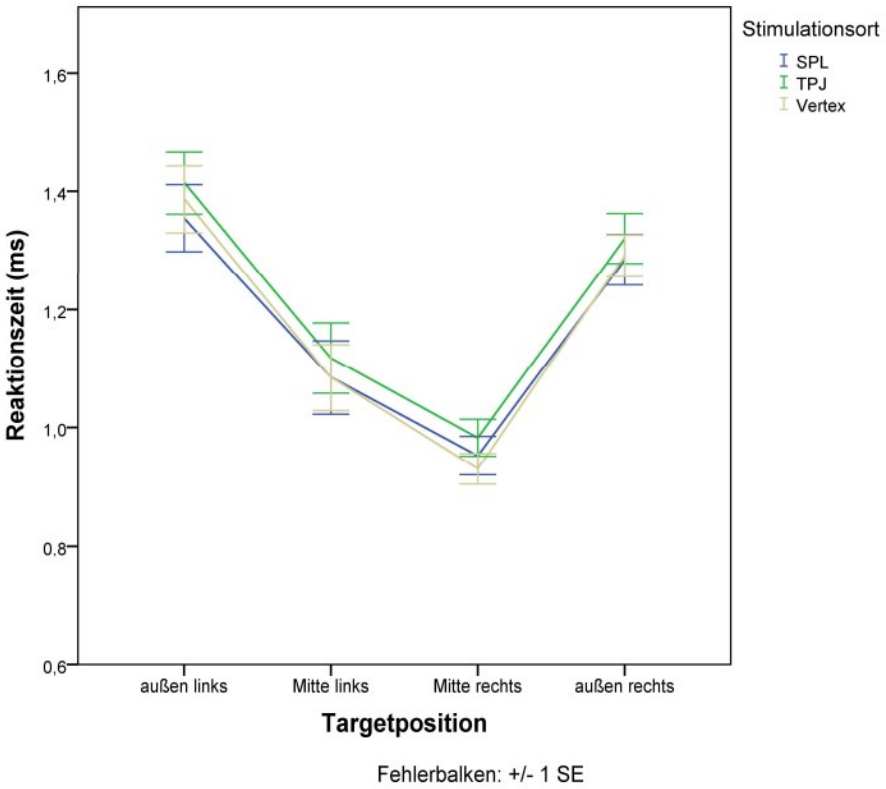

Abbildung 35: Vergleich der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Targetposition zwischen den Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex

In Abbildung 36 wird die Fehlerrate in Abhängigkeit von der Targetposition und den verschiedenen Stimulationsbedingungen dargestellt. Die Fehlerrate war insgesamt sehr niedrig und betrug im Mittel weniger als 3%. Die zugehörige messwiederholte einfaktorielle ANOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für den Stimulationsort (F (2;44) = 2,56; p=0,089) oder die Targetposition (F (3;66) =0,66; p=0,579). Es gab auch keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen dem Stimulationsort und der Targetposition (F (6; 132) = 1,54; p=0,172).

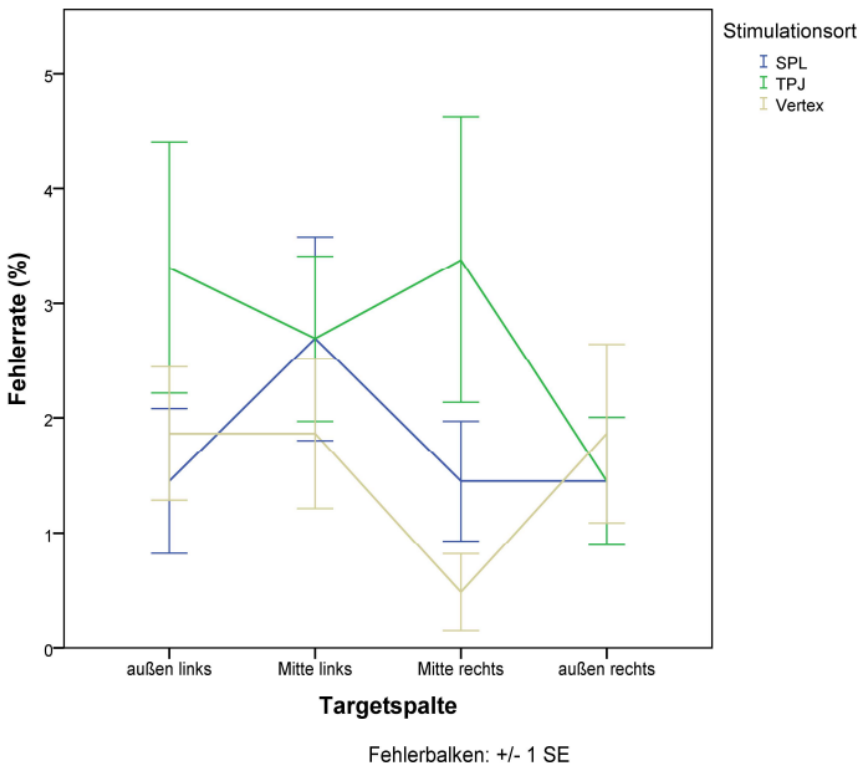

Abbildung 36: Vergleich der Fehlerraten in Abhängigkeit von der Targetposition zwischen den Stimulationsbedingungen SPL, TPJ und Vertex

3.2.2 Funktionelle Bildgebungsergebnisse nach Stimulation

Im Folgenden werden die Ergebnisse der fMRT-Aktivierungen nach Stimulation der verschiedenen Lokalisationen berichtet. Bei signifikanten Ergebnissen der ANOVA werden die paarweisen Vergleiche der Kontraste SPL>Vertex, Vertex>SPL, TPJ>Vertex und Vertex>TPJ berichtet. Es werden die signifikanten Ergebnisse entsprechend den definierten Signifikanzniveaus berichtet.

3.2.2.1 Landmark-Aufgabe

Die statistische Auswertung ergab auf der Second-Level-Ebene für die messwiederholte, einfaktorielle ANOVA keine signifikanten Ergebnisse für den Hauptfaktor Stimulation innerhalb des Kontrastes LandmarkTest>LandmarkControl.

3.2.2.2 Schreibtischaufgabe

ANOVA

In der einfaktoriellen, messwiederholten ANOVA zeigte sich bei der Schreibtischaufgabe ein signifikanter Haupteffekt für die Stimulation auf einer primären Schwelle von p<0,001 und einer Mindestvoxelgröße von k=10. Es zeigten sich signifikante Aktivierungen im Vermis und Thalamus (Abb. 37a, Tab. 9). Es zeigte sich eine Überschneidung der Aktivierungen im Bereich des Thalamus mit dem VAN (Abb. 37c).

Anatomische Region	**Seite**	**Cluster-größe (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr.; peak-level)**
			x	y	z			
Vermis		21	0	-37	-13	4,17	0,023	<0,001
Thalamus	L	13	0	-16	5	4,30	0,064	<0,001

Tabelle 9: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes Deskscene>Baseline mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10.

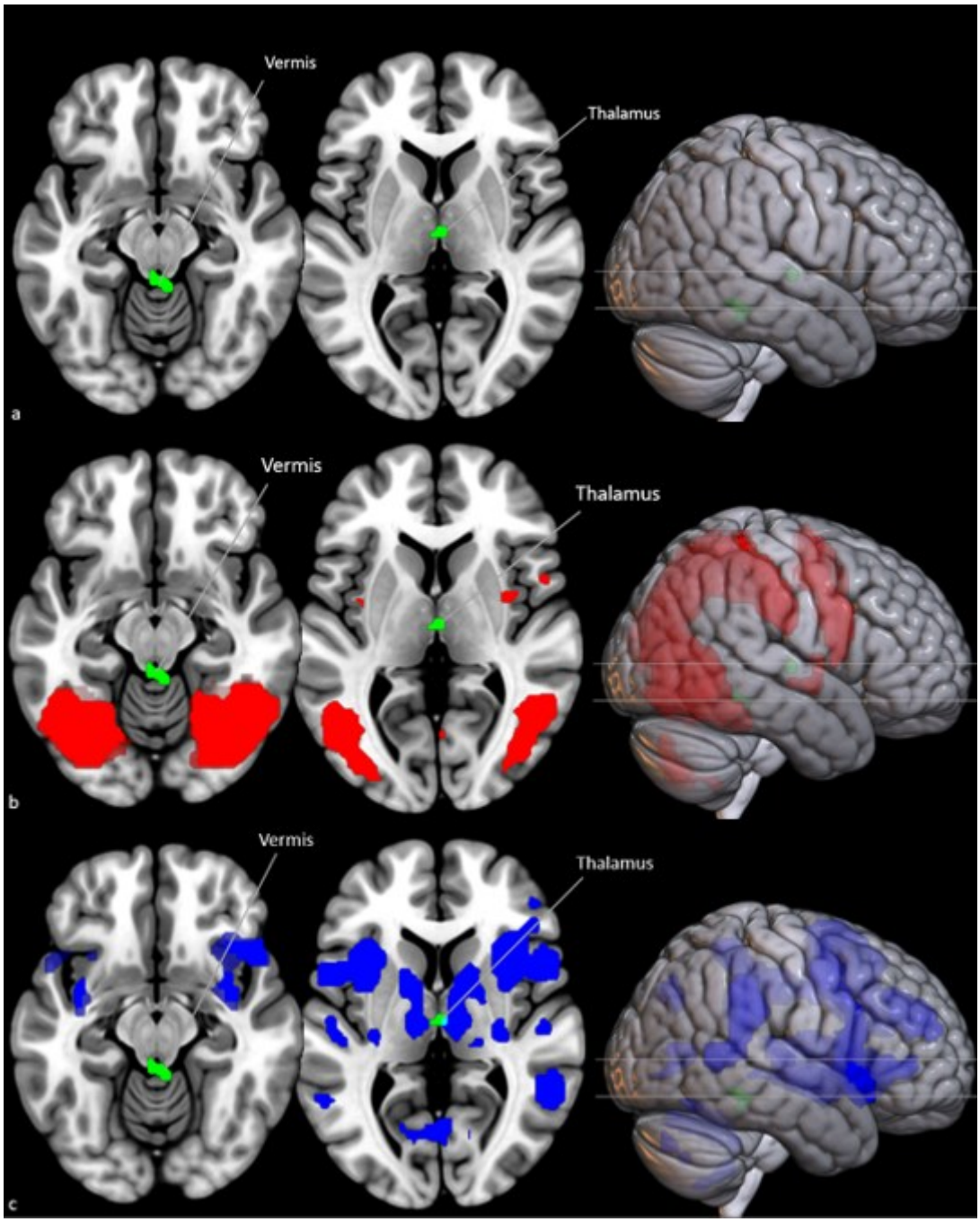

Abbildung 37: Aktivierte Regionen für den Haupteffekt Stimulationsort des Kontrastes Deskscene>Baseline: ANOVA. Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10. a: grün= aktivierte Regionen. b: grün= aktivierte Regionen, rot=DAN. c: grün= aktivierte Regionen, blau= VAN, türkis= Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem VAN.

Paarweise Vergleiche

In den paarweisen Vergleichen zeigte sich, dass es nach Stimulation des SPL sowohl zu Aktivierungen (SPL>Vertex), als auch Deaktivierungen (Vertex>SPL) im Bereich des Thalamus mit Überschneidungen zum VAN kommt. Des Weiteren kam es zu Aktivierungen im Bereich des Vermis ohne Überschneidungen zu den Aufmerksamkeitsnetzwerken (Tab. 10, Abb. 38 a,b).

Nach Stimulation der TPJ kam es zu Deaktivierungen im Bereich des Thalamus mit Überschneidungen zum VAN. Des Weiteren zeigten sich Deaktivierungen im Parahippocampus und Vermis, sowie Aktivierungen im Bereich des mittleren Gyrus cinguli ohne Assoziation zu den Aufmerksamkeitsnetzwerken (Tab. 10, Abb. 38 b, c).

Kontrast	**Anatomische Region**	**Seite**	**Cluster-größe (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr; peak-level)**
				x	y	z			
Vertex>SPL	Thalamus	L	16	0	-16	5	4,49	0,084	<0,001
SPL>Vertex	Vermis		21	0	-37	-13	4,17	0,023	<0,001
	Thalamus	L	13	0	-16	5	4,30	0,064	<0,001
Vertex>TPJ	Vermis		42	0	-37	-13	4,67	0,009	<0,001
	Parahippo-campus	R	10	9	-22	-16	4,09	0,164	<0,001
	Thalamus	L	18	3	-13	2	3,74	0,069	<0,001
TPJ>Vertex	MCG	R	19	21	-43	35	4,10	0,063	<0,001

Tabelle 10: Paarweise Vergleiche des Kontrastes Deskscene>Baseline mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10.

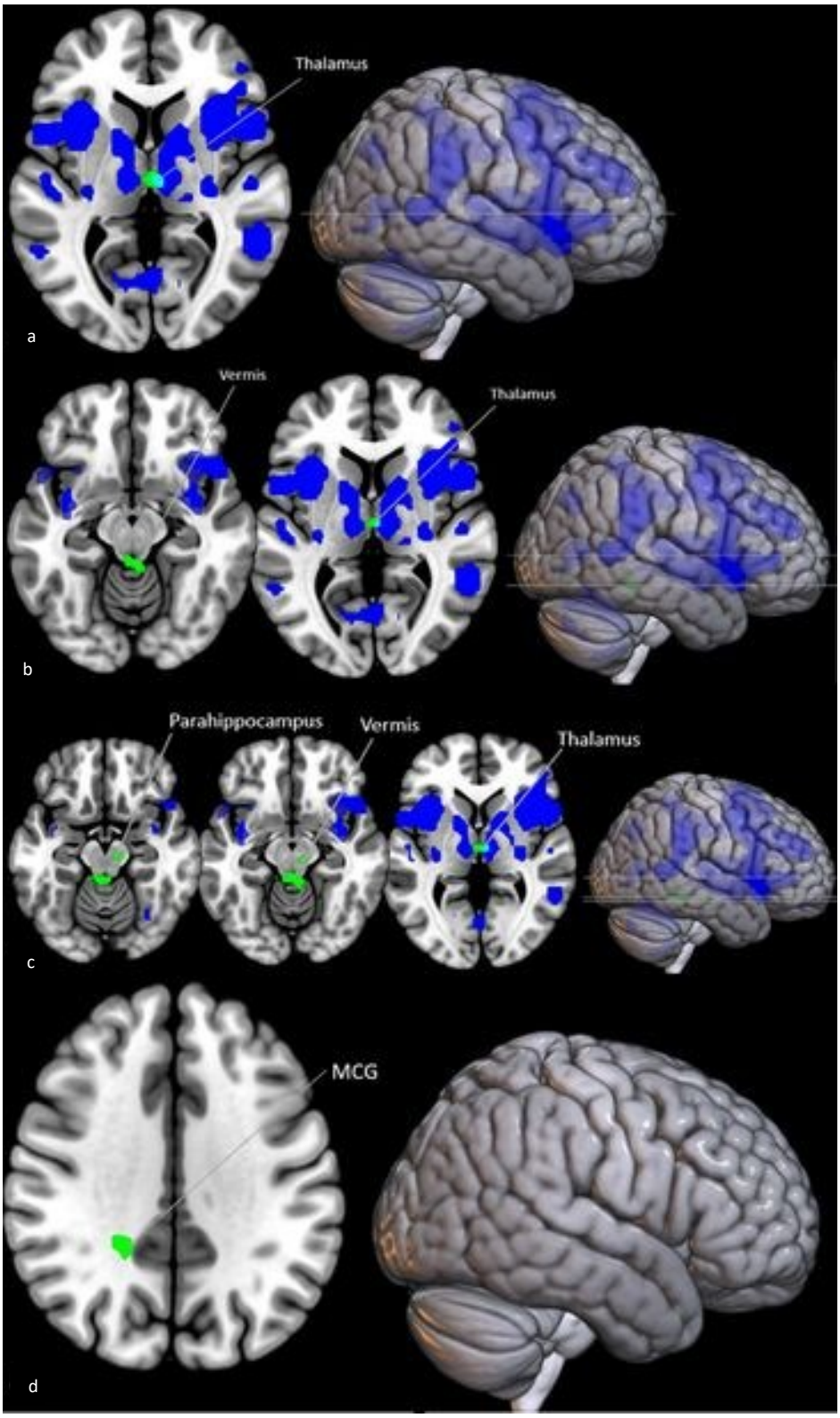

Abbildung 38: Paarweise Vergleiche des Kontrastes Deskscene>Baseline mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10. grün= aktivierte Regionen, blau=VAN, türkis= Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem VAN. a: Vertex> SPL. b: SPL>Vertex. c: Vertex>TPJ. d: TPJ>Vertex.

3.2.2.3 Posner-Aufgabe

Kontrast 1: Seiteneffekt (Posner Links>Posner Rechts)

ANOVA:

In der einfaktoriellen, messwiederholten ANOVA zeigte sich bei dem Posner-Kontrast zur Untersuchung eines Seiteneffekts ein signifikanter Haupteffekt für die Stimulation auf einer primären Schwelle von p<0,001 und einer Mindestvoxelgröße von k=10. Es zeigten sich signifikante Aktivierungen im Bereich des postzentralen Gyrus (Abb. 39a, Tab. 11) ohne Überschneidungen zum DAN oder VAN (Abb. 39 b, c).

Anatomische Region	**Seite**	**Cluster-größe (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr; peak-level)**
			x	y	z			
PoCG	R	10	39	-22	32	4,18	0,105	<0,001

Tabelle 11: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10.

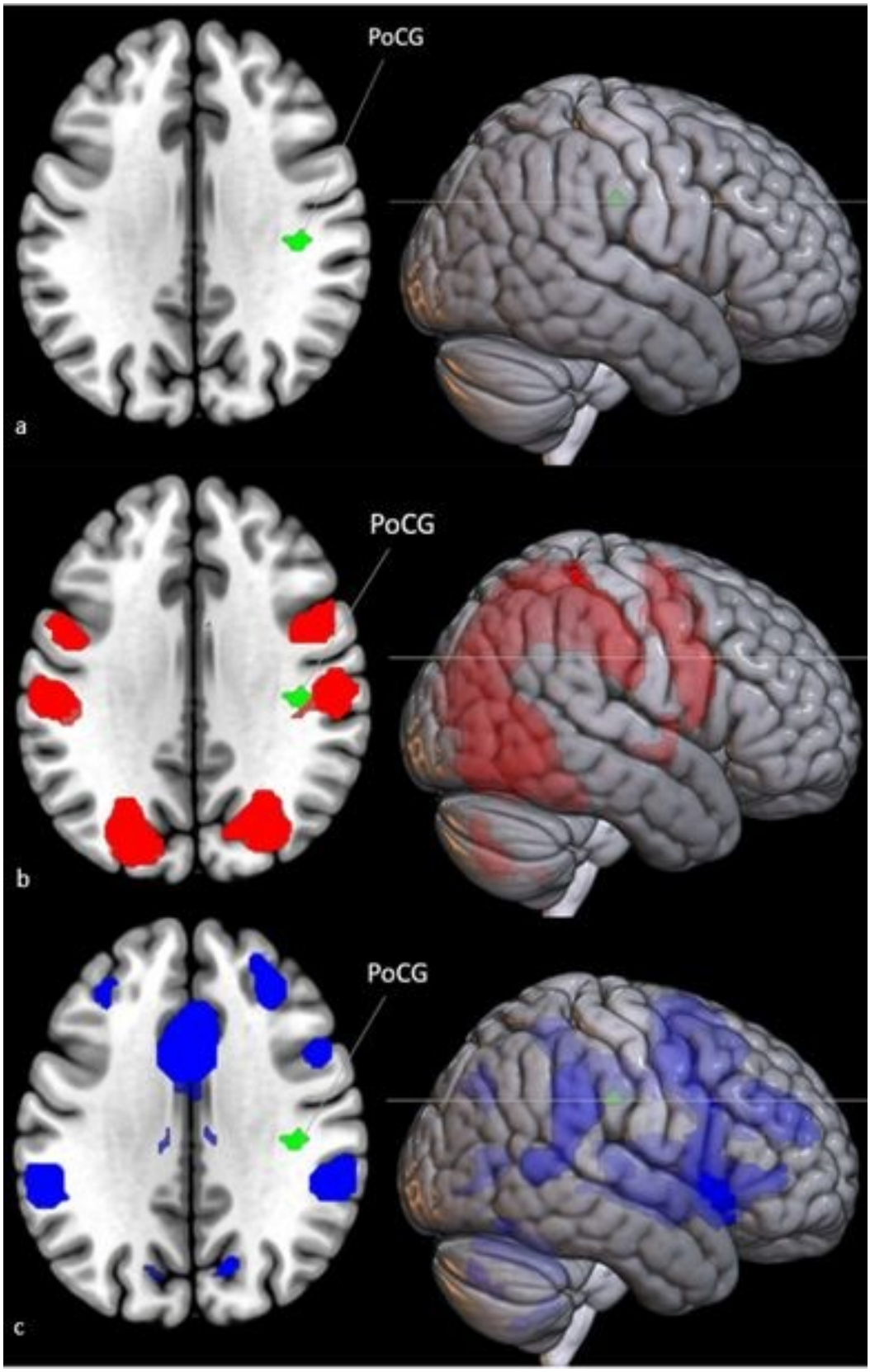

Abbildung 39: Aktivierte Regionen für den Haupteffekt Stimulationsort des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts: ANOVA. Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10. a: grün= aktivierte Regionen. b: grün= aktivierte Regionen, rot=DAN. c: grün= aktivierte Regionen, blau= VAN.

Paarweise Vergleiche

Infolge der Stimulation des SPL kam es bei dem Kontrast PosnerLinks>PosnerRechts zu einer Aktivierung des postzentralen Gyrus (Abb. 40a, Tab. 12). Diese zeigte keine Überschneidung mit dem DAN oder VAN.

Die Stimulation der TPJ führte zu Deaktivierungen im DAN mit Deaktivierungen im Bereich des linken SPL, linken IOG, linken MOG, rechten Cuneus und rechten postzentralen Gyrus (Abb. 40b, Tab. 12). Die weiteren Deaktivierungen sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Es zeigten sich keine Deaktivierungen mit Überschneidungen zum VAN.

Kontrast	**Anatomische Region**	**Seite**	**Cluster-größe (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr; peak-level)**
				x	y	z			
SPL>Vertex	PoCG	R	10	39	-22	32	4,18	0,105	<0,001
Vertex>TPJ	PoCG	R	36	39	-22	32	4,69	0,016	<0,001
	IFG (orbitaler Part)	L	24	-21	26	10	4,31	0,042	<0,001
	Putamen	R	32	21	11	-10	3,93	0,022	<0,001
	ITG	L	12	-39	-37	-13	3,88	0,137	<0,001
	Cuneus	R	24	27	-61	20	3,85	0,042	<0,001
	STG (temporal pole)	L	16	-51	8	-13	3,83	0,090	<0,001
	STG	L	12	-39	-43	20	3,58	0,137	<0,001
	MOG	L	28	-21	-91	2	3,76	0,030	<0,001
		L	21	-30	-70	26	3,59	0,055	<0,001
	Precuneus	L	26	-3	-49	71	3,74	0,036	<0,001
		R	27	3	-67	56	3,55	0,033	<0,001
	SPL	L	34	-15	-64	53	3,73	0,019	<0,001
	IOG	L	36	-42	-76	-10	3,45	0,016	<0,001

Tabelle 12: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der ANOVA des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10.

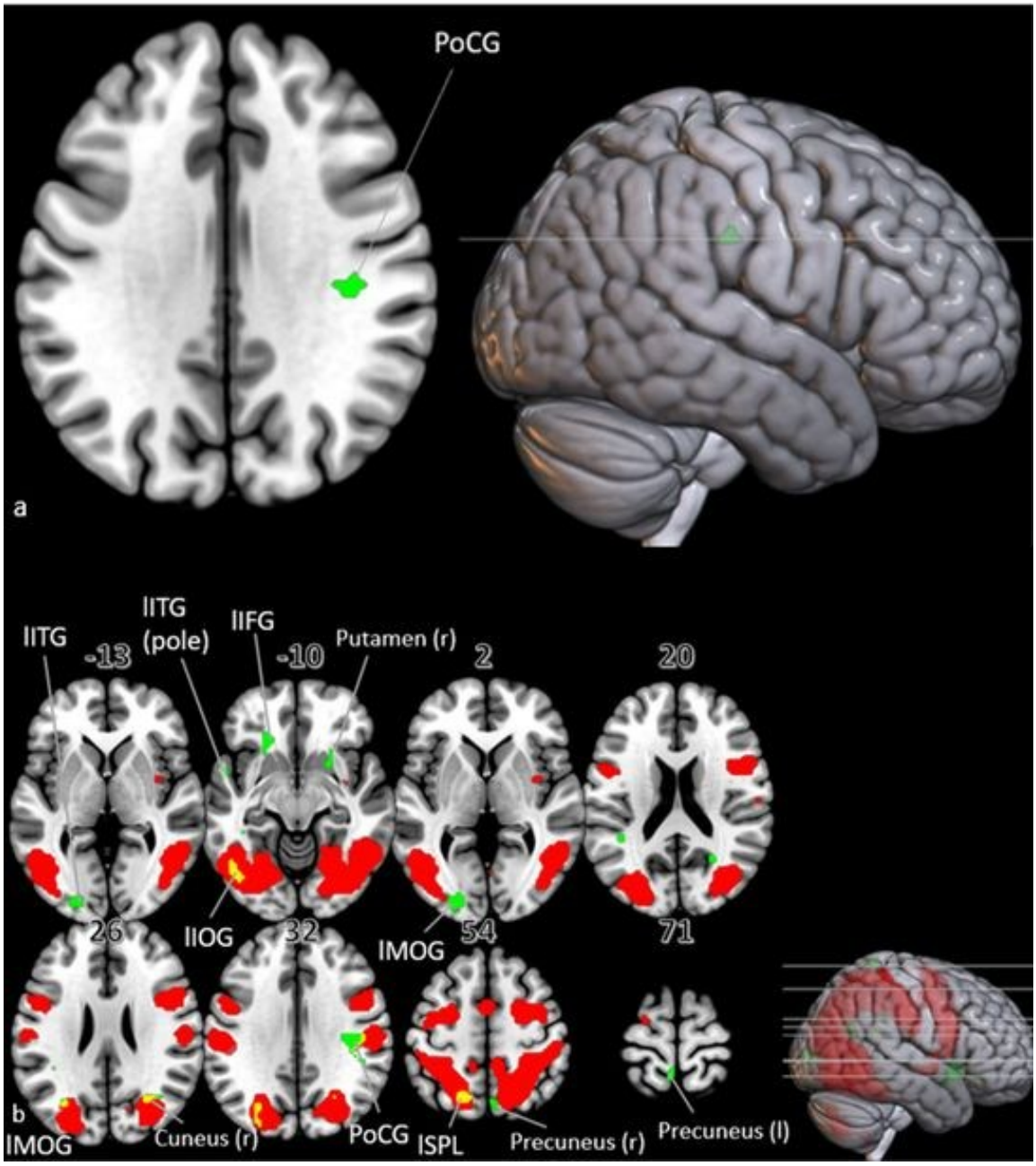

Abbildung 40: Paarweise Vergleiche des Kontrastes PosnerLinks>PosnerRechts mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10. grün= aktivierte Regionen, rot=DAN, gelb= Überschneidungen der gemessenen Aktivierungen mit dem DAN. a: SPL>Vertex. b: Vertex>TPJ.

Kontrast (2): Validitätseffekt/Reorientierung (PosnerInvalid>Valid)

In der einfaktoriellen, messwiederholten ANOVA zeigte sich bei dem Posner-Kontrast zur Untersuchung eines Validitätseffektes (der Reorientierung) kein signifikanter Haupteffekt für die Stimulation auf einer primären Schwelle von p<0,001 und einer Mindestvoxelgröße von k=10.

Kontrast (3): Disengagement-Effekt (PosnerInvalid>LandmarkControl)

ANOVA:

In der einfaktoriellen, messwiederholten ANOVA zeigte sich bei dem Posner-Kontrast zur Untersuchung des Disengagement-Effektes ein signifikanter Haupteffekt für die Stimulation auf einer primären Schwelle von p<0,001 und einer Mindestvoxelgröße von k=10. Es zeigten sich signifikante Aktivierungen im Bereich des MFG (Abb. 41a, Tab. 13) ohne Überschneidungen zum DAN oder VAN (Abb. 41 b, c).

Anatomische Region	**Seite**	**Cluster-größe (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr.; peak-level)**
			x	y	z			
MFG	R	13	33	17	47	3,74	0,079	<0,001

Tabelle 13: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10.

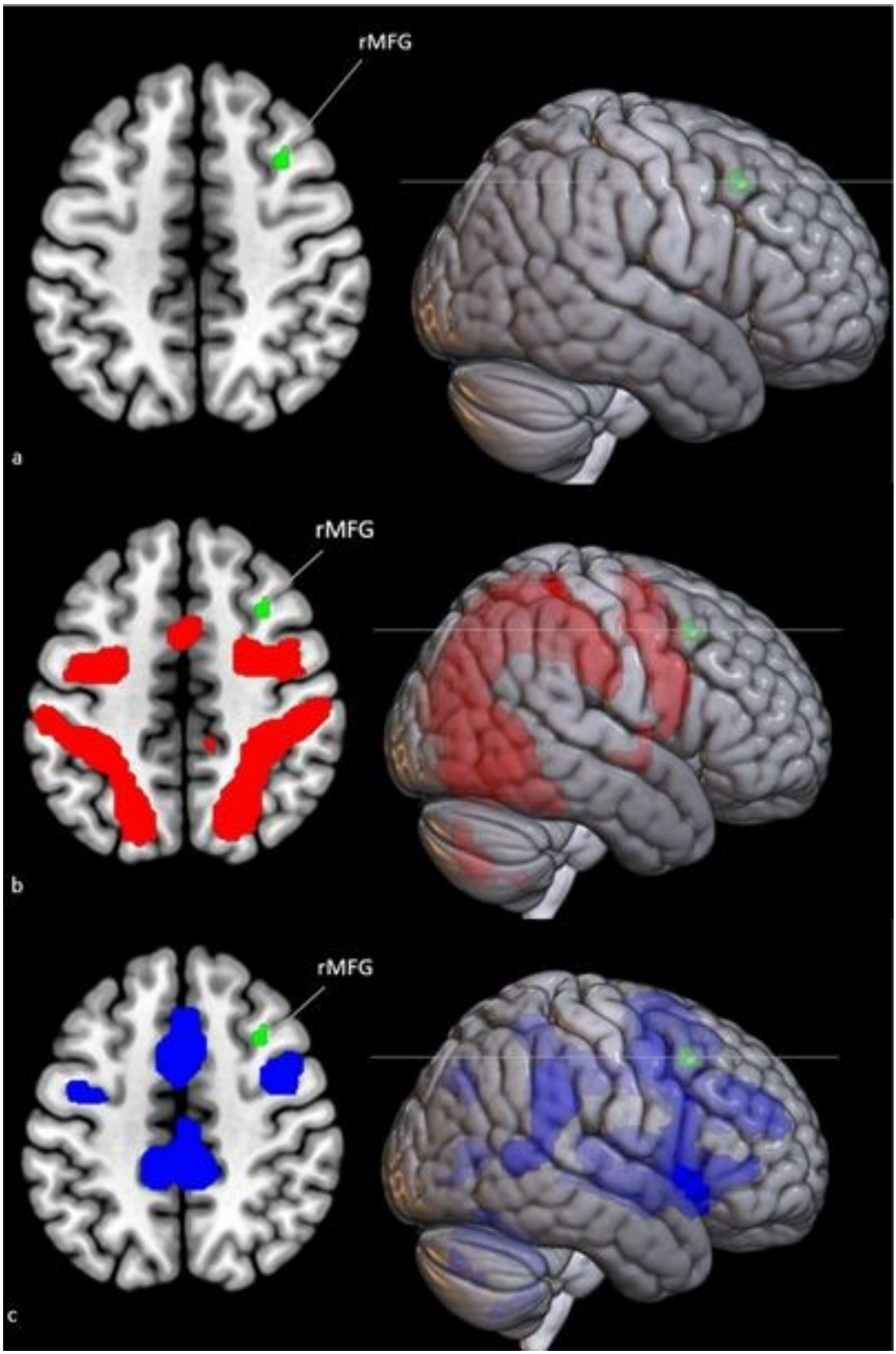

Abbildung 41: Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10. a: grün= aktivierte Regionen. b: grün= aktivierte Regionen, rot=DAN. c: grün= aktivierte Regionen, blau= VAN.

Paarweise Vergleiche:

Durch die Stimulation des SPL kam es im Kontrast zur Untersuchung des Disengagement-Effektes (PosnerInvalid>LandmarkControl) zu einer verstärkten Aktivierung im Bereich des MFG (Abb. 42 a, Tab. 14). Diese zeigte keine Überschneidungen zum DAN oder VAN.

Die Stimulation der TPJ führte zu Deaktivierungen im Bereich des rechten IFG (Pars triangularis und orbitalis) und dem rechten MFG ohne Überschneidungen mit dem DAN oder VAN (Abb. 42 b-d, Tab. 14).

Kontrast	**Anatomische Region**	**Seite**	**Cluster -größe (k)**	**MNI-Koordinaten**			**Z-score**	**P (uncorr; cluster-level)**	**P (uncorr; peak-level)**
				x	y	z			
SPL>Vertex	MFG	R	13	33	17	47	3,74	0,079	<0,001
Vertex>TPJ	MFG	R	35	33	17	47	4,21	0,022	<0,001
	IFG (Pars orbitalis)	R	18	39	35	-10	4,17	0,085	<0,001
	IFG (Pars triangularis)	R	15	36	29	23	3,70	0,113	<0,001

Tabelle 14: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der ANOVA des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10.

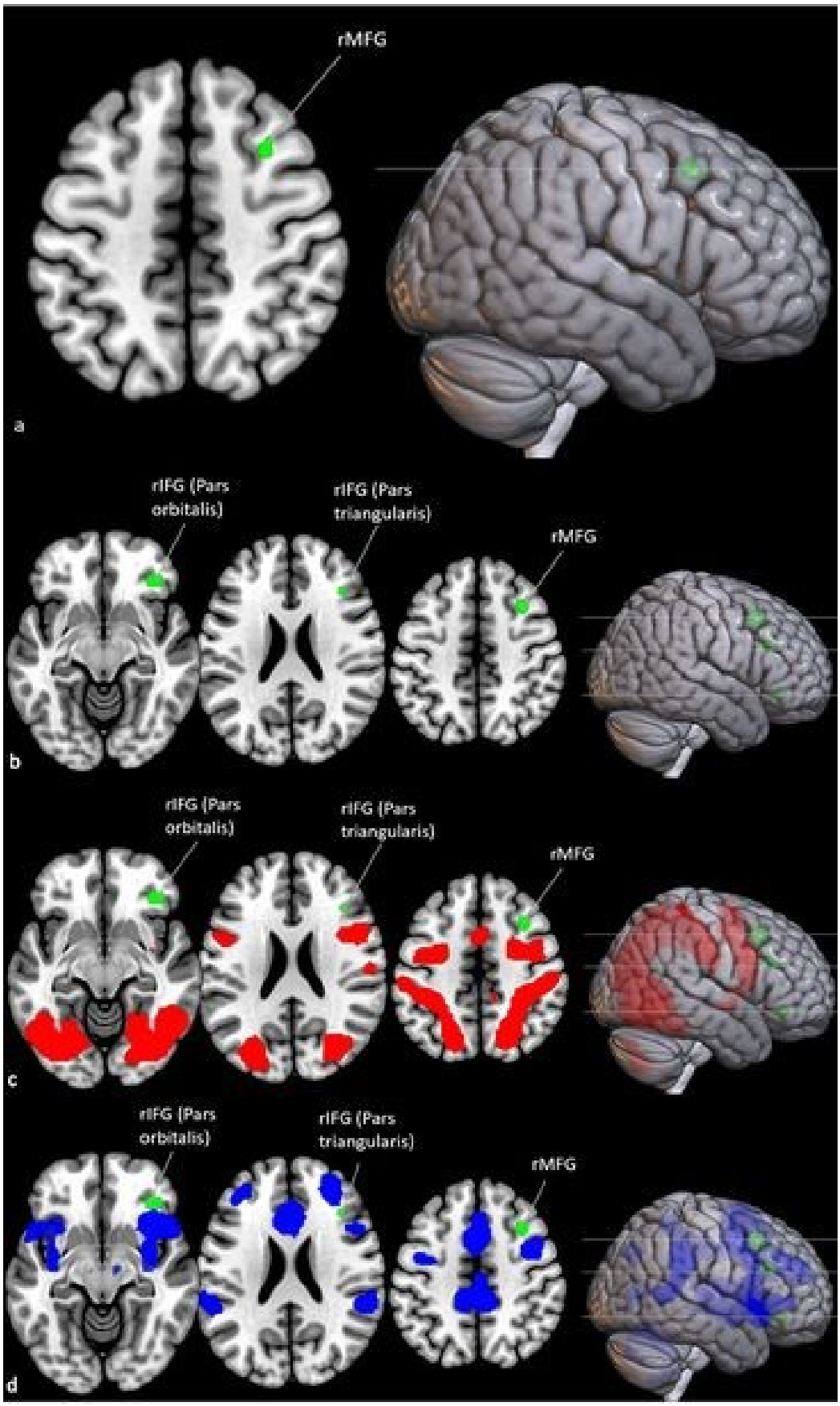

Abbildung 42: Paarweise Vergleiche des Kontrastes PosnerInvalid>LandmarkControl mit dem Haupteffekt Stimulationsort (SPL, Vertex, TPJ), Angabe von MNI-Koordinaten der lokalen Maxima bei einer primären Schwelle von p<0,001 und einer minimalen Clustergröße von k=10. grün= aktivierte Regionen, rot=DAN, blau= VAN. a: SPL>Vertex. b-d: Vertex>TPJ.

4. Diskussion

Die Vielzahl an Hirnregionen, die bereits als Läsionsstellen für die Entstehung eines Neglekt-Syndroms benannt wurden, machen deutlich, dass die Funktion der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit nicht ausschließlich in einer einzelnen Hirnregion neuronal repräsentiert ist. Das Verständnis der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit als einen in mehreren Hirnregionen über zwei Netzwerke (DAN und VAN) organisierten Prozess hat bereits einen großen Beitrag zum Verständnis der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit und ihrer Störungen geleistet. Bezüglich des Zusammenspiels der Netzwerke und der Bedeutung einzelner Hirnregionen für die Aufmerksamkeit besteht jedoch weiterhin Unklarheit. Mit den eingangs formulierten Fragestellungen und Experimenten dieser Arbeit sollten diese Aspekte näher ausgeleuchtet werden. Die entsprechenden Analysen ergaben die folgenden Hauptergebnisse:

Ad 1. **Welche Hirnregionen werden durch die drei gewählten Aufgaben der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit (Posner-Aufgabe, Landmark-Aufgabe und visuelle Suchaufgabe) gleichsam oder unterschiedlich aktiviert?**

Insbesondere die Landmark- und Schreibtischaufgabe erfüllten mit bilateralen Aktivierungen im Bereich des DANs die in Hypothese (1) formulierten Erwartungen. Die Aktivierungen der Posner-Aufgabe ergaben nur sehr vereinzelte lokale Aktivierungen im Bereich des DANs und VANs, wobei ausgerechnet die invaliden Trials – entgegen der Hypothese – nicht zu Aktivierungen im VAN führten.

Ad 2. **Führt eine inhibitorische rTMS mittels cTBS-Protokoll über dem rechtsseitigen SPL bzw. TPJ zu Neglekt-ähnlichen Verhaltensänderungen?**

Weder die Stimulation des SPL noch die Stimulation der TPJ führte bei den Probanden dieser Studie zu einem neglektartigen Verhalten in allen drei Aufmerksamkeitsaufgaben. Die möglichen Gründe für dieses Negativergebnis werden im Folgenden diskutiert.

Ad 3. **Welche Effekte hat die inhibitorische Stimulation des SPL bzw. TPJ auf die aufgabenabhängigen Aktivierungen in den Regionen des DANs und VANs in der fMRT?**

Infolge der Stimulationen zeigten sich keine Veränderungen der Aktivierung in den Kernregionen des DANs oder VANs. Es zeigten sich keine lokalen Veränderungen der BOLD-Signale im Bereich der Stimulationsorte. Es zeigte sich jedoch, dass Veränderungen der Aktivität im Bereich der Aufmerksamkeitsnetzwerke möglich sind, mit vereinzelten Deaktivierungen im VAN (Thalamus) nach SPL- oder TPJ-Stimulation sowie Deaktivierungen im DAN (lMOG, lIOG, lSPL) nach TPJ-Stimulation.

4.1 Einordnung der behavioralen Ergebnisse der Aufmerksamkeitsaufgaben

Zunächst soll in diesem Abschnitt auf zwei Punkte des aufgabenspezifischen Verhaltens vor Stimulation eingegangen werden, die bei der Bewertung der Verhaltensänderungen durch die Stimulation bedeutsam sind: der Validitätseffekt der Posner-Aufgabe und das Phänomen des Pseudoneglekts.

Die Ergebnisse der Posner-Aufgabe bestätigten den vorbeschriebenen „Validitätseffekt“ (Posner, Snyder und Davidson 1980; Lorenzo-Lopez u. a. 2002). Der Validitätseffekt ist Ausdruck davon, dass die Wahrnehmung von Reizen in der Umgebung durch vorherige Aufmerksamkeitslenkung, mittels eines Hinweisreizes, beeinflusst werden kann (Thiel, Zilles und Fink 2004). In Bezug auf die Posner-Aufgabe bedeutet dies, dass die Aufmerksamkeitslenkung durch invalide Hinweisreize (invalide *trials)* zu signifikant längeren Reaktionszeiten für das anschließende Zielobjekt führt als bei validen Hinweisreizen (valide *trials)* (Corbetta u. a. 2000; Corbetta, Kincade und Shulman 2002; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006). In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten, mit den kürzesten Reaktionszeiten bei validen *trials*, gefolgt von neutralen und letztlich den invaliden *trials*.

Bei einem Pseudoneglekt handelt es sich um ein Phänomen, bei dem gesunde Probanden eine Aufmerksamkeitspräferenz für die linke Raumhälfte zeigen (Jewell und McCourt 2000). Ein Erklärungsansatz für dieses Phänomen ist die Dominanz der rechten Hemisphäre bei der Aufmerksamkeitsausrichtung (Bowers und Heilman 1980). Dieser Effekt zeigt sich insbesondere bei Probanden unter 50 Jahren. Im höheren Alter kann er sich, mit einer Überrepräsentation der rechten Raumhälfte, sogar ins Gegenteilige verkehren (Learmonth und Papdatou-Pastou 2021). Besonders verlässlich nachweisen ließ sich der Pseudoneglekt

in Vorstudien mit der Landmark-Aufgabe. Es zeigte sich eine Tendenz zur Überschätzung der linken Linienhälfte bei gesunden Probanden (Jewell und McCourt 2000; Learmonth u. a. 2015; Märker u. a. 2019; Mitchell u. a. 2020). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein negativer Mittelwert des Überschätzungsscores ohne signifikante Abweichung von 0 und damit keine Tendenz zur Überschätzung der linken Raumhälfte.

Auch im Rahmen von visuellen Suchaufgaben konnte der Pseudoneglekt in Vorstudien nachgewiesen werden (Nicholls u. a. 2017; Gigliotta u. a. 2017; Nuthmann und Clark 2023). Es konnte gezeigt werden, dass die Suche auf der linken Seite beginnt, was zu kürzeren Reaktionszeiten bei Targets auf dieser Seite führen kann (Gigliotta u. a. 2017). Eindeutig nachweisen ließ sich der Pseudoneglekt bei der Schreibtischaufgabe, als Version einer Suchaufgabe, in der vorliegenden Studie nicht. Die signifikant längeren Reaktionszeiten in den äußeren Bereichen der Schreibtischszene lassen sich auf die Entfernung vom zentralen Startpunkt der Suche zurückführen und waren für beide Raumhälften gleich. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Seiten der äußeren oder inneren Viertel.

Die Posner-Aufgabe ist zwar keine klassische Methode, um den Pseudoneglekt nachzuweisen, im Sinne eines Pseudoneglekt-Effektes würde man aber eine kürzere Reaktionszeit für linksseitige Targets erwarten. Dies lässt sich jedoch weder in der vorliegenden Studie, noch in vorherigen Studien nachweisen (Thiel, Zilles und Fink 2004; Machner u. a. 2018). Es konnten für die einzelnen Trialbedingungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Targetseiten und kein Interaktionseffekt zwischen Targetseite und Trialbedingungen gezeigt werden. Somit kann eine Konfundierung durch die Trialbedingungen ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend kann die Existenz des Pseudoneglekts bei Gesunden durch die vorliegende Arbeit nicht belegt werden. Bei großen Stichproben, wie einer Metastudie aus dem Jahr 2000, bei der 73 Studien mit insgesamt 2.191 Probanden zusammengefasst wurden, ließ sich der Pseudoneglekt nachweisen (Jewell und McCourt 2000). Jedoch konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass viele Konfundierungseffekte, wie z.B. Alter, Geschlecht, Aufgabe und verwendete Hand, zu Abweichungen führen können (Jewell und McCourt 2000; Schmitz und Peigneux 2011). Darüber hinaus gibt es durchaus auch Studien, die keinen Pseudoneglekt gefunden haben oder sogar einen gegenteiligen Effekt,

also eine Präferenz für die rechte Raumhälfte bei gesunden Probanden (Mozer, Halligan und Marshall 1997; Schmitz und Peigneux 2011; Mitchell u. a. 2020). Als Grund hierfür lassen sich interindividuelle Unterschiede bei der Hemisphärendominanz für die Raumwahrnehmung nennen. Es kann geschlussfolgert werden, dass der Pseudoneglekt ein diskreter und leicht zu beeinflussender Effekt ist. Im vorliegenden Fall kann zudem die Stichprobengröße nicht ausreichend gewesen sein, um einen im Mittel signifikanten Pseudoneglekt nachweisen zu können.

Einige Vorstudien konnten durch die inhibitorische Stimulation der Aufmerksamkeitsnetzwerke zwar kein neglektartiges Verhalten hervorgerufen, ihnen gelang aber eine Abschwächung des Pseudoneglekts (Fierro u. a. 2000; Bjoertomt, Cowey und Walsh 2002). Die ursprüngliche Idee der vorliegenden Arbeit, einen etwaigen Pseudoneglekt in den Aufgaben nachzuweisen, um ihn dann durch die inibitorische cTBS-Stimulation abzuschwächen, scheiterte aber an dem fehlenden Nachweis eines Pseudoneglekts in der Baseline-Bedingung. Dies schließt, jedoch ein neglektartiges Verhalten in Folge der Stimulation nicht aus.

4.2 Führt eine inhibitorische rTMS durch virtuelle Läsionen im Aufmerksamkeitsnetzwerk zu einem Neglekt-ähnlichen Verhalten?

Die Erforschung des Neglekts hat in den Neurowissenschaften einen großen Beitrag zum Verständnis der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit geleistet (Corbetta und Shulman 2011).

Der Neglekt wird mittlerweile als Folge einer Störung der Funktion und Interaktion der Regionen der Aufmerksamkeitsnetzwerke betrachtet. Der strukturelle Läsionsort, der einen Neglekt hervorruft, scheint dabei im Bereich des VANs zu liegen mit einer assoziierten funktionellen Störung des DANs (Leitão u. a. 2015). Während es sich bei der Region der TPJ somit um einen klassischen Läsionsort des Neglekts handelt, ist der SPL seltener als Läsionsort beschrieben worden (Fink und Heide 2004). Bei den Aktivierungen während den Aufmerksamkeitsaufgaben wird die Bedeutung des DANs deutlich. So kommt es bei *spatial-judgement*-Aufgaben und bei visuellen Suchaufgaben vorrangig zu Aktivierungen des DANs. Bei der Posner-Aufgabe konnten sowohl Aktivierungen im DAN

als auch im VAN gefunden werden (Fink u. a. 2001, 2000; Shulman u. a. 2003; Doricchi u. a. 2010).

Bei einem Neglekt kommt es zu einer Vernachlässigung von kontraläsionalen Reizen, der kontraläsionalen Raumhälfte und einer verminderten aktiven Zuwendung der Aufmerksamkeit zu dieser Raumhälfte (Fink und Heide 2004). Neglekt-Patienten überschätzen bei der Landmark-Aufgabe die ipsiläsionale Linienhälfte (Harvey, Milner und Roberts 1995). In einer 2018 von Machner und Kollegen durchgeführten Studie zeigten Neglekt-Patienten bei der Schreibtischaufgabe eine längere Suchdauer und geringere Detektionsraten bei kontraläsionalen Targets (Machner u. a. 2018). In der Posner-Aufgabe zeigten Neglekt-Patienten insgesamt längere Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Des Weiteren zeigten sich signifikant schnellere Reaktionszeiten bei ipsiläsionalen im Vergleich zu kontraläsionalen Targets. Als Ausdruck des Disengagement-Effekts zeigten sich bei Neglekts-Patienten signifikant längere Reaktionszeiten bei linken invaliden Targets (Bartolomeo u. a. 2001; Rengachary u. a. 2011; Machner u. a. 2018).

In der vorliegenden Arbeit konnten diese neglekttypischen Verhaltensmuster weder durch die TPJ-Stimulation noch die SPL-Stimulation bei Gesunden hervorgerufen werden. Somit konnte Hypothese (2) in keiner der räumlichen Aufgaben bestätigt werden:

Weder konnte eine Überschätzung der rechten Linienhälfte bei der Landmark-Aufgabe durch die aktiven Stimulationsbedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung (Vertex) induziert werden, noch gab es Unterschiede bezüglich der Reaktionszeiten und Fehlerraten.

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Auswertung der Schreibtischaufgabe. Entgegen der Erwartung kam es nicht zu signifikant längeren Reaktionszeiten oder höheren Fehlerraten bei linksseitigen Targets nach der Stimulation des SPL oder der TPJ im Vergleich zur Vertex-Stimulation.

Auch bei der Posner-Aufgabe zeigten sich nach den Stimulationen von SPL oder TPJ keine längeren Reaktionszeiten, weder in der Gesamtanalyse aller *Trials* noch speziell bei linksseitigen gegenüber rechtseitigen *Targets*. Ebenso konnte kein Disengagement-Defizit durch die Stimulation induziert werden. So gab es, anders als bei Patienten mit einem Neglekt (Machner u. a. 2018), keine spezifische Erhöhung der Reaktionszeiten für linksseitige *Targets* nach rechtsgerichteten (invaliden) Hinweisreizen.

Vor dem Hintergrund der Negativ-Ergebnisse soll nun im Folgenden diskutiert werden, ob die Hypothesen nicht bestätigt werden konnten, weil (i) SPL bzw. TPJ keine entsprechende Funktion in der Aufmerksamkeitssteuerung haben und ihre „Ausschaltung/Inhibition“ durch die TMS deshalb keinen Einfluss auf das Verhalten während der Aufmerksamkeitsaufgaben hatte. Oder lag es (ii) an einem zu geringen Effekt der cTBS, die aus technischen oder anderen Gründen gar keine „virtuelle Läsion“ von SPL und TPJ erreichte?

In früheren Studien konnten signifikante Verschiebungen des Überschätzungsscores der Landmark-Aufgabe zur ipsiläsionalen Seite, wie auch neglektartiges Verhalten in weiteren Aufmerksamkeitsaufgaben, durch inhibitorische Stimulation des Parietallappens induziert werden (Fierro u. a. 2000; Sack u. a. 2002; Bjoertomt, Cowey und Walsh 2002; Ellison u. a. 2004; Fierro u. a. 2006; Sack u. a. 2007). Bei diesen genannten Studien wurden jedoch andere rTMS-Protokolle als das cTBS-Protokoll verwendet. Die Stimulationen erfolgten zum Beispiel mit rTMS-Folgen von 10 Stimuli mit 25 Hz (Fierro u. a. 2000), paired pulse TMS (Fierro u. a. 2006), rTMS für 500 ms (Bjoertomt, Cowey und Walsh 2002) oder rTMS 10 Hz für 500 ms (Ellison u. a. 2004) und anderweitigen rTMS-Protokollen (Sack u. a. 2002; 2007). In späteren Studien wiederum konnten Nyffeler und Kollegen 2008, gefolgt von Cazzoli und Kollegen 2009, auch mit einem cTBS-Protokoll neglektartiges Verhalten nach Stimulation des Parietallappens bei einer freien Explorationsaufgabe auslösen (Nyffeler u. a. 2008; Cazzoli u. a. 2009). Somit konnte gezeigt werden, dass die cTBS des Pariettallappens durchaus effektvoll genug sein kann, um die Hirnaktivität im Sinne einer „virtuellen Läsion“ ausreichend zu beeinflussen, dass Verhaltensänderungen bei der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit hervorgerufen werden. Da gezeigt werden konnte, dass nicht alle Hirnregionen auf dieselbe Stimulation mit äquivalenten Aktivitätsänderungen reagieren, stellt sich die Frage, ob sich diese Ergebnisse der cTBS des PPC oder SPL auf die fokussierte cTBS-Stimulation von TPJ übertragen lassen (Stewart, Walsh und Rothwell 2001). Während sich nach TPJ-Stimulation in früheren Studien vor allem Extinktionseffekte zeigten (Meister u. a. 2006), konnten Krall und Kollegen 2016 nach cTBS der TPJ eine signifikante Störung der Reorientierung im Sinne eines erhöhten Validitätseffektes bei einer Variante der Posner-Aufgabe nachweisen. Die Probanden zeigten eine verzögerte Detektion von invaliden Targets gegenüber validen (Krall u. a. 2016). Platz und Kollegen fanden außerdem 2016 bei einer Variante der Landmark-Aufgabe nach TPJ-Stimulation mit einem cTBS-600-

Protokoll neglektartige Verhaltensänderungen. So zeigten die gesunden Probanden in dieser Studie eine Überschätzung der linken Raumhälfte mit einer Verschiebung zur rechten Raumhälfte nach Stimulation der rechten TPJ (Platz u. a. 2016). Somit konnte gezeigt werden, dass die Stimulation mit einem cTBS-Protokoll über der TPJ zu neglektartigen Verhalten führen kann.

Vor dem Hintergrund der breiten Basis an Studien, die zeigen konnten, dass virtuelle Läsionen durch eine inhibitorische rTMS im Bereich SPL/TPJ neglektartiges Verhalten auslösen können, scheint der Erklärungsansatz von Punkt (i), dass also SPL und TPJ keine funktionelle Relevanz für die visuell-räumliche Aufmerksamkeit haben, widerlegt.

Auf der anderen Seite konnten zum Beispiel Leitao und Kollegen in zwei Studien mit Stimulation des SPL auch keine Verhaltenseffekte nachweisen, allerdings fanden sie in der Studie aus dem Jahr 2015 zumindest Effekte der Stimulation in den fMRT-Aktivierungen der Probanden (Leitao u. a. 2015; 2017). Dass in der vorliegenden Studie weder die SPL- noch die TPJ-Stimulation ein neglektartiges Verhalten ausgelöst haben, kann somit auch nicht als Beleg dafür angesehen werden, dass die rTMS prinzipiell keinen Effekt auf die Hirnaktivität hat.

Vielmehr erscheint als Ursache für das Ausbleiben des Effektes in dieser Studie der offline TMS-Ansatz und der daraus resultierende zeitliche Versatz zwischen Stimulation und fMRT-Messung mit inkludierter Verhaltenserfassung. Die vorgestellten Studien, die Verhaltenseffekte beobachteten, hatten stets direkt vor oder während der Absolvierung der Aufgabe stimuliert. Genauere Ausführungen dazu und weitere Gründe, die zu dem Negativ-Ergebnis geführt haben könnten, werden detaillierter in dem Kapitel „Limitationen der Studie“ besprochen.

4.3 Differentielle aufgabenbezogene Aktivierungen verschiedener Hirnregionen innerhalb der Aufmerksamkeitsnetzwerke im Gehirn

Mit bilateralen Aktivierungen von Regionen im Bereich des DANs, während der Schreibtischaufgabe und Landmark-Aufgabe, entsprachen die Ergebnisse der fMRT-Messung den erwarteten Ergebnissen. Bei beiden Aufgaben werden top-down-gesteuerte Aufmerksamkeitsprozesse angesprochen, sodass, nach der Annahme von Corbetta und Shulman aus dem Jahr 2002, eine Aktivierung des DANs zu erwarten ist. Bei fehlendem

Ansprechen der *bottom-up*-gesteuerten Aufmerksamkeitsprozesse ist nicht von einer Aktivierung des VANs auszugehen (Corbetta und Shulman 2002).

Es zeigten sich bei der Landmark-Aufgabe bilaterale Aktivierungen entlang des IPS am Übergang zum SPL, zudem fanden sich Aktivierungen im Bereich des FEF beidseits. Dies entspricht Kernregionen des DANs, welches offensichtlich durch die Landmark-Aufgabe aktiviert wurde. In Voruntersuchungen konnten Aktivierungen im Bereich des Parietallappens gefunden werden (Fink u. a. 2000; 2001; Cicek, Deouell und Knight 2009; Cavézian u. a. 2012; Seydell-Greenwald u. a. 2019) mit einer Dominanz der rechten Hemisphäre für die Landmark-Aufgabe (Seydell-Greenwald u. a. 2019). In der vorliegenden Studie zeigten sich größere Cluster in der rechten Hemisphäre gegenüber der linken Hemisphäre. Insbesondere im Bereich des IPL zeigte sich ausschließlich eine rechtsseitige Aktivierung. Damit bestätigt auch die vorliegende Arbeit eine Dominanz der rechten Hemisphäre innerhalb des bilateral organisierten DANs.

Entsprechend der Erwartungen kam es zu einer bilateralen Aktivierung des FEF durch die Landmark-Aufgabe. Während eine Aktivierung des FEF bereits bei der *line-bisection*-Aufgabe (Cicek, Deouell und Knight 2009) gefunden wurde, konnte dies bisher nicht für die Landmark-Aufgabe gezeigt werden (Cicek, Deouell und Knight 2009; Seydell-Greenwald u. a. 2019). Hierfür konnte keine Erklärung in der Literatur gefunden werden. Auch widerspricht dieses Ergebnis der Erwartung einer Aktivierung aller Kernregionen des DANs durch die Landmark-Aufgabe. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine Aktivierung im Bereich des FEF durchaus bei der Landmark-Aufgabe stattfindet und diese auch, analog zur Annahme eines bilateral organisierten DANs, beidseitig erfolgt.

Der MOG wurde während der Landmark-Aufgabe bilateral aktiviert. Diese Aktivierung zeigt eine deutliche Überlappung mit dem DAN. In Vorstudien konnte ebenfalls eine Aktivierung des MOG, insbesondere rechtsseitig (Fink u. a. 2000), gezeigt werden. Der MOG wird in der Literatur als Teil des visuellen Cortex zur Verarbeitung von visuellen Informationen gesehen (Brodmann 1909). In einer fMRT-Studie konnte bereits gezeigt werden, dass es beim Prozess der räumlichen Wahrnehmung zu einer Aktivierung im MOG kommt (Mangun u. a. 1998; Martinez, Anllo-Vento und Sereno 1999).

Während der Schreibtischaufgabe (visuelle Suche) zeigten sich ebenfalls entsprechend der Hypothese (1) bilaterale Aktivierungen im Bereich des SPLs und im Bereich des FEFs, also

den Kernregionen des DANs. Dieses Ergebnis deckt sich mit Vorstudien, die solch eine Aktivierung durch visuelle Suchaufgaben ebenfalls gezeigt hatten (Leonards und Sunaert 2000; Shulman u. a. 2003; 2007; Wei u. a. 2009; Keehn u. a. 2013; Madden u. a. 2017). Eine Dominanz der rechten Hemisphäre konnte für die visuelle Suche in Vorstudien - im Gegensatz zur Landmark-Aufgabe - nicht gefunden werden. In einer Studie von Keehn und Kollegen aus dem Jahr 2013 konnte etwa nur eine einseitige Aktivierung des linken SPL nachgewiesen werden (Keehn u. a. 2013). Auch in unserer Studie zeigten sich größere Aktivierungs-Cluster linksseitig. In Zusammenschau unserer Ergebnisse und der Vorstudien scheint es bei der visuellen Suche demnach keine sichere Dominanz der rechten Hemisphäre zu geben.

Die deutliche Aktivierung des Okzipitallappens während der Schreibtischaufgabe ergibt sich aus der Baseline, die zum Vergleich gewählt wurde. Als Baseline wurde die Hirnaktivierung während der Fixation eines zentralen Kreuzes abgezogen. Während der Suchaufgabe gab es mehr visuelle Reize als während der Baseline-Messung, sodass sich eine Aktivierung des Okzipitallappens, als Teil des visuellen Cortex, ergibt (Brodmann 1909). Wie bereits zuvor diskutiert, gibt es Regionen im Bereich des Okzipitallappens, die unabhängig von der reinen Verarbeitung der Sehinformationen, auch eine Bedeutung für die visuell-räumliche Aufmerksamkeit haben. Diese zu finden ist, angesichts der breiten Aktivierung des Okzipitallappens, nicht möglich. Um den Kontrast der Schreibtischaufgabe in zukünftigen fMRT-Studien zu verbessern, wird ein anderer Kontroll-Stimulus als Baseline empfohlen, um die unspezifischen motorischen und visuellen Effekte besser von den Suche-spezifischen attentionalen Prozessen abzugrenzen. Dafür könnte zum Beispiel ein visuell ähnlich komplexer Stimulus aber ohne eine Suchinstruktion präsentiert werden.

Die nachgewiesene beidseitige Aktivierung des Thalamus während der visuellen Suche kann als Hinweis auf dessen allgemeine Funktion als „zentrale Umschaltstelle für Sinnesinformationen“ gewertet werden (Völzke 2020), aber durchaus auch als spezifischere Aktivierung im Zusammenhang mit einer Rolle des Thalamus bei der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit (Max u. a. 2005).

Entgegen der Erwartung einer reinen Aktivierung des DANs durch die Schreibtischaufgabe und die Landmark-Aufgabe, zeigten sich auch Aktivierungen im Bereich von Regionen des VANs. So kam es bei beiden Aufgaben zu Aktivierungen der SMA, der Insula beidseits und

des Thalamus. Dass beide, in der Gestaltung und Aufgabenstellung doch recht unterschiedliche Aufgaben zu diesen Aktivierungen führten, macht deutlich, dass diese sich nicht auf Konfundierungseffekte zurückführen lassen.

Die Aktivierung im Bereich des SMAs zeigt eine Schnittstelle mit dem VAN, wie man es aus den resting-state fMRT-Analysen kennt. Die Rolle des SMAs liegt in der Planung/Vorbereitung von motorischen Handlungen, im Sinne einer „Entwicklung der Handlungsabsicht und der Konkretisierung und Ausarbeitung der Handlung“ (Goldberg 1985). Läsionen in diesem Bereich führen entsprechend zu ungewollten kontralateralen Handlungen oder umgekehrt zum Verlust von spontanen Bewegungen der entsprechenden Extremität (Nachev, Kennard und Husain 2008). Komplexe motorische Handlungen wurden durch diese Aufgabenstellungen aber eigentlich nicht gefordert, insofern überrascht die Aktivierung. Der supplementär-motorische Cortex gehört auch nicht per se zu den Aufmerksamkeitsnetzwerken (Hacker u. a. 2013), jedoch gab es bereits in Vorstudien Überschneidungen bei der Aktivierung des SMA mit den Regionen der Aufmerksamkeitsnetzwerke (Max u. a. 2005). In *resting-state*-Studien von Fox und Kollegen wurde das SMA (pre-SMA/SMA) bereits als zugehörig zum DAN ermittelt, da es Schwingungen in ähnlichen Frequenzen zeigte, wie die bekannten Regionen des DANs (Fox u. a. 2005; 2006). Bei visuellen Suchaufgaben fanden sich gemeinsame Aktivierungen von klassischen DAN-Regionen (IPS, FEF) und dem SMA/pre-SMA (Shulman u. a. 2003; Keehn u. a. 2013; Vallesi 2014). Andere Studien ordneten das SMA dem VAN zu (Kim 2013). Allerdings gehört das SMA vermutlich weder spezifisch zum DAN noch VAN (Fox u. a. 2006), sondern hat eher eine übergeordnete Funktion in der Planung von Handlungen sowie Abfolgen (*sequence processing*) (Cona und Semenza 2017), womit es sowohl bei Aufgaben im Bereich der reinen Motorik, der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit aber auch des Arbeitsgedächtnisses (Rottschy u. a. 2012) oder der Sprache (Segaert u. a. 2012) relevant ist und co-aktiviert wird.

Es muss jedoch auch erwähnt werden, dass die Grenzen des SMA zu Nachbarregionen anatomisch eher unscharf und interindividuell variabel sind (Nachev, Kennard und Husain 2008). Es kann daher durchaus sein, dass vermeintliche Aktivierungen des SMA auf eigentliche Aktivierungen der anatomisch eng benachbarten und funktionell verbundenen Region des ACG zurückzuführen sind (Fink u. a. 2000; Leonards und Sunaert 2000; Shulman

u. a. 2003; Cicek, Deouell und Knight 2009), der wiederum als Teil des VANs angesehen wird (Corbetta, Patel und Shulman 2008).

Darüber hinaus zeigten sich bilaterale Aktivierungen der Insel. Diese Hirnregion ist an einer Vielzahl von höheren kognitiven Funktionen beteiligt (Shura, Hurley und Taber 2014). Insbesondere wird ihr eine wichtige Rolle bei der Orientierung zu salienten, unerwarteten Reizen zugeschrieben (Wang u. a. 2020; Cazzoli u. a. 2021). Das ist gut vereinbar mit Ergebnissen von resting-state fMRT-Messungen, bei denen die Insel – genau wie die TPJ – zum VAN gehörig aufgeführt wird (Corbetta, Patel und Shulman 2008). Allerdings bieten die Schreibtischaufgabe und Landmark-Aufgabe keine plötzlichen unerwarteten Reize wie z.B. das Posner-Paradigma, so dass die Aktivierung der Insel als Teil des VANs hier für uns unerwartet war. Die Insel scheint aber eine über die Salienz hinausgehende Funktion zu haben. Vorstudien zur visuellen Suche und der Landmark-Aufgabe fanden ebenfalls Aktivierungen der Insel während dieser Aufmerksamkeitsaufgaben und schlugen daher die Insel als Assoziationsstelle zum DAN vor (Fink u. a. 2001; Shulman u. a. 2003; Doricchi u. a. 2010; Huang 2021). In einer jüngst veröffentlichten Studie von Huang 2021 zeigte sich die Bedeutung der anterioren Insula als Umschalt-/Verbindungsstelle zwischen DAN und VAN (Huang 2021).

Die Aktivierung sowohl von Kernregionen des DANs, sowie des VANs stellen eine klare Trennung zwischen Aktivierungen des DANs durch top-down Aufmerksamkeitsprozesse und des VANs durch bottom-up Aufmerksamkeitsprozesse in Frage.

Des Weiteren scheint auch die Unterteilung der Aufmerksamkeit in die drei Phasen des „*alerting*“, „*executive*“ und „*orienting*“ nach Posner eher fließend zu sein (Posner und Petersen 1990; Petersen und Posner 2012; Posner, Rothbart und Ghassemzadeh 2019). In der vorliegenden Studie wurde mit der Fokussierung auf die visuell-räumliche Aufmerksamkeit insbesondere das „*orienting*“ adressiert. Dieser Funktion wurden, weitestgehend analog zur Einteilung des visuell-räumlichen Netzwerkes in ein DAN und VAN, von Posner die Hirnregionen SPL, TPJ, FEF und VFC als Kernregionen zugeordnet. Der „*executive*“ Prozess bezieht sich auf die fokussierte Auswahl eines Targets. Es ermöglicht bewusst einzelne Reize zu bearbeiten. Diesem werden nach Posner die Kernregionen des ACC, der anterioren Insula und der Basalganglien zugeordnet (Peterson und Posner 2012; Posner, Rothbart und Ghassemzadeh 2019).

Bei der Untersuchung des „*orienting*“ sollen Kontrollaufgaben Konfundierungseffekte, wie zum Beispiel durch gleichzeitig gemessene Prozesse der „*executive*“, verhindern. Die große Konstanz der Aktivierung vom ACC und der Insula in Vorstudien macht deutlich, dass diese Regionen dementsprechend auch eine Bedeutung im „*orienting*“ haben und die Übergänge zwischen den vermeintlich klar getrennten, einzelnen Systemen eher fließend sind.
Die in unserer Arbeit nachgewiesene Co-Aktivierung des Cerebellums zeigte sich auch schon in vorherigen Studien zur Landmark-Aufgabe (Fink u. a. 2000; 2001) als auch bei visuellen Suchaufgaben (Keehn u. a. 2013). Es wurde die Hypothese eines „zerebellären Knotens (*Hubs*)“ im zerebellaren Lobulus VII/VIII als Teil des DANs postuliert (Yamaguchi, Tsuchiya und Kobayashi 1998; Brissenden u. a. 2016; Brissenden und Somers 2019). Dies reiht sich ein in Befunde, die darauf hindeuten, dass das Kleinhirn auch bei kognitiven Prozessen beteiligt ist und nicht nur an der motorischen Feinabstimmung oder Balance (Schmahmann und Sherman 1998).

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit mit den Analysen der fMRT-Aktivierungen die wichtige Rolle des DANs bei top-down gesteuerten Aufmerksamkeitsaufgaben, wie etwa visuellen Suchaufgaben und der Landmark-Aufgabe. Es zeigten sich jedoch aufgabenspezifische Unterschiede hinsichtlich der aktivierten Regionen innerhalb des DANs, was deutlich macht, dass innerhalb des DANs die einzelnen Hirnregionen spezifische Subfunktionen übernehmen, die für die eine Aufgabe relevant sind und für die andere wiederum nicht.

Das 1980 entwickelte Posner-Paradigma spricht, im Gegensatz zur visuellen Suchaufgabe und Landmark-Aufgabe, neben Prozessen der *top-down*-Aufmerksamkeit auch die *bottom-up*-Aufmerksamkeit an (Posner, Snyder und Davidson 1980). Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels des Posner-Paradigmas insbesondere die Teilfunktionen der „Validität/Reorientierung“ und „Disengagement“ zu nutzen, die vor allem das VAN aktivieren, um dann Aussagen über etwaige Stimulationseffekte für das VAN bzw. seine Interaktion mit dem DAN treffen zu können.
Entgegen den Erwartungen konnte weder für die Teilprozesse der Reorientierung noch des Disengagements eine Aktivierung in Bereichen des VANs gezeigt werden.

In Vorstudien war der Validitätseffekt vor allem gebunden an Aktivierungen im Bereich der TPJ als Region des VANs, die damit als relevant für die plötzliche Aufmerksamkeitsverschiebung zu neuen unerwarteten Reizen identifiziert wurde, weg vom aktuellen attentionalen Fokus, woher sie auch ihre Bezeichnung „circuit breaker“ hat (Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006). Wir fanden hingegen Aktivierungen des linken postzentralen Gyrus, der für die Wahrnehmung somatosensorischer Reize verantwortlich ist, eine Aktivierung des linken Hippocampus, der als relevant für die Enkodierung von Gedächtnisinhalten gefunden wurde, sowie eine Aktivierung des rechten Gyrus lingualis, der Teil des visuellen Cortex ist (Brodmann 1909). Damit war der Posner-Validitätseffekt in unserer fMRT-Studie nicht auf die TPJ-Region zurückzuführen, während die identifizierten aktivierten Hirnregionen keine Übereinstimmungen mit Vorstudien zeigten (Corbetta, Kincade und Shulman 2002; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006).

Den Kontrast, der den Disengagement-Effekt erfasst, wurde in früheren Studien nicht mit der Landmark-Kontrollaufgabe verglichen. Eine ähnliche Herangehensweise findet sich jedoch in der Studie von Doricchi und Kollegen, die den Unterschied zwischen invaliden und neutralen Hinweisreizen untersuchten. In der Studie von Doricchi zeigten sich entsprechend unserer Hypothese Aktivierungen, sowohl im DAN mit dem FEF und SPL, ebenso wie im VAN mit Aktivierungen der TPJ und der Insula (Doricchi u. a. 2010). Wir konnten mit rechtsseitigen SPL-Aktivierungen ebenfalls Überschneidungen zum DAN nachweisen.

Die Untersuchung des Seiteneffekts wurde gewählt, um die Prozesse der Orientierungsstörung in den Kontraläsionalen Raum nach inhibitorischer Stimulation zu analysieren. Der Kontrast des Seiteneffektes (PosnerLinks>PosnerRechts) wurde erst in einer Vorstudie mit fMRT analysiert. So fand die Forschungsgruppe um Corbetta 2002 bei diesem Vergleich Aktivierungen im rechten IPS (Corbetta, Kincade und Shulman 2002). Dies würde auf eine stärkere Aktivierung des rechten DANs bei Reizen der linken Raumhälfte hinweisen. Dies würde die Theorie der hemisphärischen Rivalität bei der Aufmerksamkeitskontrolle von Kinsbourne 1970 unterstützen, laut der die rechte Hemisphäre die Aufmerksamkeit zu Objekten in den linken Halbraum lenkt und umgekehrt (Kinsbourne 1970). Wir konnten Aktivierungen im Bereich des linken IPL, sowie rechtsseitig im Bereich des SOG und des MTG nachweisen. Daher deuten unsere Ergebnisse eher auf

eine bilaterale Hemisphären-Aktivierung auch bei nur unilateral präsentierten (linksseitigen) Targets hin.

Im Folgenden soll diskutiert werden, welche Punkte dazu geführt haben können, dass die Ergebnisse der Posner-Aufgabe kaum den vorformulierten Hypothesen entsprachen. Messartefakte oder Fehler im Studiendesign erscheinen angesichts der überzeugenden Aktivierungsergebnisse der Schreibtisch- und Landmark-Aufgabe unwahrscheinlich.

Ein zentraler Punkt bei der Aktivierung des VANs ist aber die Aufmerksamkeitsumlenkung durch unerwartete Reize. Bedeutend für die Posner-Aufgabe ist hierbei die Validität, das heißt das Verhältnis von invaliden zu validen *Trials* (Posner, Snyder und Davidson 1980). In dieser Studie wurde ein Anteil von validen Durchgängen von 77% gewählt. Dies geschah, da eine Studie von Vossel und Kollegen aus dem Jahr 2006 nahelegt, dass ein höherer Anteil an validen Trials, und damit ein geringerer Anteil an invaliden *Trials*, zu stärkeren Aktivierungen beitragen kann. So fanden sie heraus, dass eine Validität von 90% im Vergleich zu einer Validität von 60% zu stärkeren Aktivierungen im Bereich des IPS, IFG und MFG führt (Vossel, Thiel und Fink 2006; Doricchi u. a. 2010). Doricchi und Kollegen konnten dies mit stärkeren Aktivierungen im Bereich von MFG und IFG bei höherer Validität bestätigen, wobei die höhere Validität hier 80% betrug (Doricchi u. a. 2010). Diese Validitätsstärke liegt sehr nahe an der gewählten Validität von 77% und legt daher eine ausreichende Basis für eine gute Aktivierung nahe, da die dann relativ seltenen invaliden Cues als „überraschend“ wahrgenommen werden und damit typisch VAN-aktivierend sein sollten. Nichtsdestotrotz könnte ein noch höherer Anteil von 80-90% zu besseren VAN-Aktivierungen führen als die gewählte 77% Validität.

Entgegen der Annahme einer klaren Zuordnung von validen *trials* zum DAN und invaliden *trials* zum VAN zeigten sich in Vorstudien im Rahmen von invaliden Hinweisreizen Aktivierungen im DAN (IPS und FEF) und dies sogar stärker als nach der Präsentation von validen *trials* (Corbetta u. a. 2000; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006; Doricchi u. a. 2010). Umgekehrt kam es infolge der Präsentation von validen Hinweisreizen zu Aktivierungen im Bereich der TPJ (Kincade u. a. 2005).

Zusammenfassend kann also sowohl eine Aktivierung des DANs als auch des VANs durch das Posner-Paradigma angenommen werden, jedoch zeigt sich keine klare Trennschärfe bei der Aktivierung von DAN und VAN in Abhängigkeit von validen oder invaliden *trials*.

Diese Befunde wie auch unser eigenes Negativ-Ergebnis hinsichtlich einer fehlenden VAN-Aktivierung durch die Posner-Aufgabe werfen die Frage auf, ob die Posner-Aufgabe für zukünftige Studien als Aufgabe zur Aktivierung des VANs wirklich geeignet ist oder nicht eher nach alternativen Aufgaben für eine spezifische und starke VAN-Aktivierung gesucht werden sollte.

4.4 Einfluss repetitiver transkranieller Magnetstimulation auf Hirnaktivierungen bei der Bearbeitung räumlich-visueller Aufmerksamkeitsaufgaben

Mithilfe von rTMS über Regionen des DANs (SPL) und VANs (TPJ) sollten Veränderungen in den aufgabenbezogenen Hirnaktivierungen hervorgerufen werden. Dies sollte einen Beitrag zur Erforschung der Konnektivität und Interaktion der Kernregionen dieser beiden Netzwerke leisten.

Zusätzlich sollte es bei der Erforschung des Pathomechanismus des Neglekts helfen. Basis des Neglekts ist die Schädigung des VANs mit einer nachfolgenden funktionellen Störung des DANs (Corbetta und Shulman 2011; Ricci u. a. 2012; Leitão u. a. 2015). Als Basis für die Hypothesenbildung der entfernten Regionen dienten Läsionsstudien bei Neglekt-Patienten. Läsionsstudien zeigen, dass es bei Schlaganfällen mit Neglekt-Phänomenen nach Schädigungen des VANs zu funktionellen Störungen im Bereich des DANs kommt (Corbetta u. a. 2005; He u. a. 2007; Verdon u. a. 2010; Carter u. a. 2010; Baldassarre u. a. 2014). Entsprechend der Theorie der interhemisphärischen Imbalance müsste es zu einer Abnahme der Funktion des rechten DANs mit konsekutiver Zunahme des linken DANs kommen (Kinsbourne 1970; Schintu u. a. 2021). Unterstützt wird dies durch Studien, die zeigen, dass es in Folge von rechtsseitigen Schlaganfällen im Bereich des VANs zu reduzierter interhemisphärischen Konnektivität im DAN kommt (He u. a. 2007; Carter u. a. 2010).

Wie in Hypothese (3) formuliert, wurden zudem lokale, inhibitorische neuronale Effekte für die kortikale Region unterhalb des TMS-*Coils* erwartet. Lokal reduzierte BOLD-Antworten der direkt stimulierten Region wurden bereits in Studien mit inhibitorischen rTMS/cTBS-Protokollen nachgewiesen (Corbetta und Shulman 2002; Nyffeler u. a. 2006; Hubl u. a. 2008; Wischnewski und Schutter 2015). Des Weiteren legen Ergebnisse von früheren Studien nahe, dass es über funktionelle und/oder strukturelle Verbindungen auch zu

Änderungen der BOLD-Antwort in weiteren Regionen der Netzwerke kommen kann (Paus u. a. 1997; Ilmoniemi u. a. 1997; Sack u. a. 2007; Ricci u. a. 2012; Leitão u. a. 2015).

Die Hypothese besagt, dass die Stimulation von SPL zu einer Abnahme der Aktivität in Regionen des rechten DANs (rechter IPS/SPL und rechtes FEF) führen müsste. Entsprechend der Theorie der interhemisphärischen Imbalance würde es zu einer Zunahme im Bereich des linken DANs kommen durch fehlende Enthemmung der linken Hemisphäre. So fanden sowohl Sack und Kollegen 2007 als auch Ricci und Kollegen 2012 nach Stimulationen im Bereich des SPL in einer fMRT-Messung lokal reduzierte BOLD-Signale parietal (Sack u. a. 2007; Ricci u. a. 2012). Darüber hinaus zeigten sich in beiden Studien reduzierte BOLD-Signale im MFG als Teil des VFC, der als Schnittstelle zwischen DAN und VAN diskutiert wird (Corbetta, Patel und Shulman 2008; Vossel, Geng, und Fink 2014). Diese Annahme basiert darauf, dass in *resting-state* Studien die Aktivität des rechten MFG mit dem DAN und VAN korrelierte (Fox u. a. 2006; He u. a. 2007).

Bei einer Schädigung des VANs (TPJ) müsste es hingegen zu einer Abnahme der Aktivität im Bereich des rechtsseitig organisierten VANs kommen. Nachfolgend auch zur einer Aktivitätsabnahme rechtsseitig in Kernregionen des DANs mit folglich einer linksseitigen Zunahme der Aktivität des DANs.

Zunächst soll auf die Stimulation des SPL als Kernregion des DANs eingegangen werden. Hier konnte in keiner der Stimulationsbedingungen ein Einfluss auf die Aktivierungen des DANs gezeigt werden. Es zeigten sich entgegen der Erwartung aus Vorstudien auch keine lokalen Veränderungen am Stimulationsort (Sack u. a. 2007; Leitão u. a. 2015). Insbesondere die Baseline-Aktivierungen während des Schreibtischaufgabe und der Landmark-Aufgabe zeigten gute Aktivierungen des DANs und boten daher optimale Voraussetzungen, um remote-Effekte in diesem Netzwerk zu untersuchen.

Umgekehrt zeigten sich entgegen der Erwartungen Deaktivierungen im Bereich des Thalamus mit Überschneidungen zum VAN. Obwohl auf Basis der oben beschriebenen Theorie zum Verständnis des Neglekts keine Veränderungen im VAN zu erwarten gewesen wären, wird unsere Beobachtung durch eine Studie von Leitao und Kollegen aus dem Jahr 2015 unterstützt. Diese konnten zeigen, dass es nach Stimulation des SPL, mit einer Auslöschung einer zuvor gezeigten TPJ-Aktivierung, zu Veränderungen im Bereich des VANs kommen kann (Leitão u. a. 2015). Auch eine Studie von Ricci und Kollegen aus dem Jahr

2012 zeigte Abnahmen der Aktivierungen sowohl im DAN als auch im VAN (Ricci u. a. 2012). Dies macht deutlich, dass die Verbindungen zwischen DAN und VAN nicht nur in eine, sondern in beide Richtungen funktionieren müssen.

Des Weiteren konnte bereits in der Studie von Blankenberg und Kollegen aus dem Jahr 2008 gezeigt werden, dass es nach inhibitorischer Stimulation im Bereich des Parietallappens zu Veränderungen im Bereich des Thalamus kommt (Blankenburg u. a. 2008).

In Vorstudien zeigten sich nach Stimulation des SPL remote-Veränderungen im Bereich des MFG (Sack u. a. 2007; de Graaf u. a. 2009). Auch in unserer Studie konnte bei der Untersuchung des Disengagement-Effektes (PosnerInvalid>LandmarkControl) Veränderungen der Aktivität im MFG gesehen werden. Der MFG wurde bereits in Vorstudien als Verbindungsstelle zwischen dem DAN und VAN diskutiert (Fox u. a. 2006; Vossel, Geng und Fink 2014). Was hierbei jedoch in unserer Studie nicht passt, ist, dass sich keine Überschneidungen des aktivierten Abschnitts des MFG mit dem DAN oder VAN zeigten. Auch zeigten sich in Vorstudien, entsprechend unserer Hypothesen, Deaktivierungen im Bereich des MFG (Sack u. a. 2007), während es in unserer Studie zu einer Aktivierung kam.

Veränderungen zwischen den Aktivierungen entsprechend der interhemisphärischen Imbalance nach Kinsbourne konnten nicht gezeigt werden (Kinsbourne 1970). Die beschriebenen Veränderungen zeigten sich hauptsächlich auf der rechten Hemisphäre. Dass die interhemisphärische Imbalance mit TMS beeinflusst werden kann, zeigten Shintu und Kollegen in einer Studie aus dem Jahr 2021. Hier kam es nach einer TMS im Bereich des PPC zu einer verstärkten Verbindung des *resting-state*-Netzwerkes zwischen den beiden Hemisphären, und zwar zwischen dem rechten PPC und dem linken STG (Schintu u. a. 2021). Andere Studien wie Ricci aus dem Jahr 2012 zeigten nach unilateraler Stimulation ebenfalls kontralaterale Aktivierungen im Bereich des Cerebellums, des rolandischen Operculums und des Gyrus cinguli (Ricci u. a. 2012). Jedoch zeigten sich, entgegen Hypothese (3), in Kernregionen des DANs (IPL und präzentraler frontaler Kortex) kontralaterale Deaktivierungen (Ricci u. a. 2012).

Auch nach der TPJ-Stimulation zeigten sich keine lokalen Effekte im Bereich des Stimulationsortes. Eine mögliche Theorie hierfür wäre eine Ausbreitung der Stimulation

vom Stimulationsort weg und daher einen stärkeren Effekt auf remote-Regionen mit höherem zeitlichem Abstand zur Stimulation. Dieser Theorie widerspricht eine Studie von Hubl und Kollegen aus dem Jahr 2008. Diese zeigte, dass es nach rechtsseitiger FEF-Stimulation mit einem TBS-Protokoll zu dem stärksten Effekt nach 20 und 35 min im Bereich des stimulierten Areals kam, während sich die remote-Effekte deutlich schwächer zeigten (Hubl u. a. 2008).

Remote-Veränderungen im Bereich des VANs zeigten sich bei der Schreibtischaufgabe mit einer Überschneidung des Thalamus zum VAN. Veränderungen in Kernregionen des VANs zeigten sich nicht. Demgegenüber stehen Verhaltensstudien, nach denen es nach inhibitorischer TPJ-Stimulation zu einer schlechteren Performance bei Aufgaben kam, die Kernregionen des VANs aktivieren. So kam es bei Krall und Kollegen 2016 zu einer schlechteren Detektion invalider Targets nach TPJ-Stimulation (Krall u. a. 2016).

Des Weiteren zeigten sich in dieser Studie infolge der TPJ-Stimulation Deaktivierungen im Bereich des DANs in einem Kontrast (Seiteneffekt der Posner-Aufgabe). Als einzige weitere kombinierte fMRT/TMS-Studie der TPJ gibt es aus dem Jahr 2022 eine Studie von Mengotti und Kollegen (Mengotti u. a. 2022). Bei dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Stimulation des TPJ in Kernregionen des DANs oder VANs. Es konnte jedoch ein Interaktionseffekt zwischen Validität und Stimulation im rechten TPJ und rechten FEF gefunden werden. Es zeigte sich somit, ebenso wie in dieser Studie, dass es nach einer Stimulation im Bereich des VANs zu Veränderungen im DAN kommen kann. Zusätzlich konnten hier lokale Stimulationseffekte gezeigt werden. Entgegen der Erwartung kam es in dieser Studie jedoch zu einer Abnahme der Aktivierungen im kontralateralen (linksseitigen) DAN. Dies widerspricht der interhemisphärischen Hemmung nach Kinsbourne (Kinsbourne 1970). Auf Basis der von uns ermittelten Ergebnisse müsste von einer beidseitigen Aktivierung des DANs auch bei unilateralen Stimuli ausgegangen werden. Dies würde zur Theorie von Heilmann und Kollegen passen, wonach die rechte Hirnhemisphäre sowohl auf kontra- als auch auf ipsilaterale Stimuli reagiert, während die linke Hemisphäre nur auf ipsilaterale Stimuli reagiert (Heilman und Van Den Abell 1980).

Abschließend soll betont werden, dass anhand der Ergebnisse die Hypothese (3) weder eindeutig angenommen noch verworfen werden kann. Es zeichnet sich insgesamt am ehesten das Bild, dass die Stimulationsintensitäten nicht stark genug waren, um die Forschungsfrage abschließend zu beantworten. Etwaige methodische Schwierigkeiten

werden im nächsten Abschnitt 4.5 „Limitationen der Studie“ diskutiert, um für zukünftige Studien Hinweise zur Optimierung der Methodik geben zu können.

Insgesamt konnten die Hypothesen nicht bestätigt werden. Es ließ sich jedoch zeigen, dass mit einer Stimulation im Bereich des SPL und der TPJ durchaus Veränderungen in distanten Regionen des Gehirns mit Überschneidungen zum DAN und VAN möglich sind.

4.5 Limitationen der Studie

Die Zusammenschau aus den Ergebnissen der Verhaltenseffekte und der BOLD-Signalveränderungen in Folge der Stimulation, legen nahe, dass die Stimulation nicht effektiv genug war, um die formulierten Hypothesen eindeutig zu be- oder widerlegen. Im folgenden Abschnitt werden diese und weitere Limitationen der Studie diskutiert.

Eine Ursache des geringen Stimulationseffektes mag der offline-Ansatz der TMS gewesen sein. Der Nachteil dieser Methode ist der zeitliche Versatz zwischen der TMS und der fMRT-Messung. Durch den Weg zwischen dem Stimulationsort und dem MRT-Gerät, der 1,5-minütigen B0-Feldmessung und der achtminütigen *resting-state* Messung starteten die aufgabenbezogenen fMRT-Messungen im Durchschnitt 16 Minuten nach erfolgter TMS. Da die vorliegenden Daten in drei Blöcken zu je 8 Minuten erhoben wurden, ergibt sich ein Zeitrahmen für die aufgabenbezogenen fMRT-Messungen von 16 bis 40 Minuten post-TMS. Es stellt sich somit die Frage, ob etwaige Stimulationseffekte möglicherweise nicht lange genug angehalten haben, um noch signifikante Veränderungen in den Hirnaktivierungen zu diesem Zeitpunkt nachweisen zu können. In der Literatur findet man allerdings Angaben zur Nachwirkdauer der cTBS von 30-60 Minuten, worauf auch die konkrete Planung unseres experimentellen Zeitrahmens gründete. So konnten Huang und Kollegen in einer cTBS-600 des primären Motorkortexes mit 80% der Motorschwelle ein Maximum des Effektes im Zeitraum von 15-40 Minuten nach Stimulation nachweisen und eine noch messbare Nachwirkung bis 60 Minuten (Huang u. a. 2005). Inwieweit das Ergebnis dieser motorischen Studie jedoch auf unsere Studie zur visuell-räumlichen Aufmerksamkeit nach Stimulation der frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerke übertragbar ist, ist fraglich. In einer inhaltlich näheren Studie von Nyffeler und Kollegen aus dem Jahr 2006 konnte bei einer Stimulation des FEF mit einer cTBS600-Variante und einer Stimulationsstärke von 80% der Motorschwelle ein Stimulationseffekt von ca. 30 Minuten nachgewiesen werden (Nyffeler u. a. 2006b). Die Studienergebnisse bisher waren somit

sehr variabel, was die Dauer der Stimulationswirkung betraf. Wahrscheinlich spielen weitere Einflussfaktoren, wie die individuelle Motorschwelle der Probanden und damit die Stimulationsintensität, die Lage und Empfindlichkeit der stimulierten Hirnregion (frontaler, parietaler, temporaler oder occipitaler Kortex) eine entscheidende Rolle. So berichten z.B. Krall und Kollegen, dass für den parietalen Kortex noch keine sichere Schwelle der Stimulation definiert werden konnte (Krall u. a. 2016). Aus diesen Gründen ist es möglich, dass die Stimulationsintensität, wie auch die Nacheffekte, zu gering waren, um noch signifikante, messbare Einflüsse auf Verhalten und fMRT-Aktivierung zum Messzeitpunkt nachweisen zu können.

In folgenden Studien wäre die Verwendung eines online-Ansatzes zu erwägen, bei dem die Zielregion mittels zeitgleicher TMS direkt während der fMRT stimuliert wird (Baudewig und Bestmann 2007). Dieser Ansatz bringt allerdings wiederum andere Schwierigkeiten mit sich. So entstehen durch die Stimulation ungewollte Effekte, wie z.B. Geräusche oder sensible Wahrnehmungen auf der Kopfhaut, die die Hirnaktivierung beeinflussen können (Leitao u. a. 2017). Des Weiteren hat die offline-Anwendung der cTBS bereits gute Ergebnisse in der Therapie von Neglekt-Patienten erbracht (Nyffeler u. a. 2006a; Cazzoli u. a. 2012; Koch u. a. 2012; Fu u. a. 2015). In diesen Studien wurde jedoch der Effekt genutzt, dass die Wirkung der TBS durch Wiederholung der TBS in definierten Zeitabständen verlängert werden kann. So konnten Nyffeler und Kollegen zeigen, dass die Wirkungsdauer nach 4 TBS (cTBS 200 bursts mit jeweils 3 Impulsen mit 30 Hz, in Intervallen von 100 ms) auf 650 min gegenüber 15 min nach einer einfachen Stimulation gesteigert werden kann (Nyffeler u. a. 2006a). Auch wenn die Wirkdauer des gewählten cTBS-Protokolls entsprechend Vorstudien (Huang u. a. 2005) ausreichend lang gewesen sein sollte, könnte in nachfolgenden Studien die mehrfache Wiederholung der Stimulation eine Möglichkeit sein, stärkere Effekte zu erreichen.

Die Stimulationsintensität in unserer Studie wurde analog zu zahlreichen Vorstudien mit 80% der aktiven Motorschwelle (*active motor threshold; ATM*) festgelegt (Huang u. a. 2005; 2009; Nyffeler u. a. 2006b; Hill u. a. 2017). Die Bestimmung erfolgte durch Beobachtung von muskulären Reaktionen der Hand während der Stimulation des motorischen Handareals. Es konnte gezeigt werden, dass diese Methode zu Überschätzungen der tatsächlichen Motorschwelle führen kann (Rossi u. a. 2009; Westin u. a. 2014). Eine zu hohe Stimulation hätte jedoch unsere Stimulationseffekte eher stärken sollen und kann daher

nicht als Erklärung für fehlende Effekte dienen. Unklar beim aktuellen Forschungsstand ist derzeit, ob die Motorschwelle repräsentativ für die Reizschwelle in anderen Hirnregionen, wie z.B. dem parietalen Kortex, ist. So fanden Stewart und Kollegen in einer Studie aus dem Jahr 2001 heraus, dass es nur eine sehr begrenzte Korrelation bei der Auslösung von Phosphenen durch die Stimulation des Okzipitallappens mit der Motorruheschwelle bei ihren Probanden gab (Stewart, Walsh und Rothwell 2001). Die Verwendung der Motorruheschwelle zur Ermittlung der individuellen Stimulationsintensität hat sich jedoch als prinzipiell empfohlenes Verfahren erweisen, mit dem in vergleichbaren Studien gute Stimulationsergebnisse erzielt werden konnten (Huang u. a. 2005; 2009; Nyffeler u. a. 2006b; Hill u. a. 2017). Als Gegenentwurf ist die Verwendung eines festen Schwellenwert mit Bezug auf die maximale gerätespezifische Stimulationsstärke möglich, mit der jedoch keine interindividuellen Unterschiede berücksichtigt werden (Chang u. a. 2013; Krall u. a. 2016; Leitao u. a. 2017).

Leitao und Kollegen haben 2017 als Erkenntnis aus ihrer eigenen Studie darauf hingewiesen, dass es wichtig ist, dass die gewählte Aufmerksamkeitsaufgabe eine ausreichend hohe Hirnaktivierung in der fMRT bewirkt (Leitao u. a. 2017). Die Landmark-Aufgabe und Schreibtisch-Aufgabe haben diese Forderung erfüllt (vgl. Abschnitt 4.3). Die Posner-Aufgabe zeigte in vorherigen Studien zum Teil gute Ergebnisse im Sinne einer Aktivierung beider Aufmerksamkeitsnetzwerke (Corbetta u. a. 2000). In der vorliegenden Studie zeigten sich zwar auf Verhaltensebene Ergebnisse mit guter Übereinstimmung zu Vorstudien (Corbetta u. a. 2000; Corbetta, Kincade und Shulman 2002; Thiel, Zilles und Fink 2004; Vossel, Thiel und Fink 2006), jedoch auf der Ebene der funktionellen Bildgebung nur eine sehr geringe Aktivierung. Leider konnte hierdurch insbesondere das VAN (Vossel, Thiel und Fink 2006; Doricchi u. a. 2010) nur eingeschränkt beurteilt werden. In zukünftigen Studien sollten daher die in Abschnitt 4.3.1 empfohlenen Vorschläge berücksichtigt werden oder alternative Aufmerksamkeitsaufgaben zur Aktivierung des VANs verwendet werden.

Die Verwendung einer Kontrollbedingung für die TMS ist sehr wichtig, um einen Placebo-Effekt auszuschließen. Es wurde bereits unter anderem in fMRT-Messungen zur Schmerztherapie nachgewiesen, dass der Placebo-Effekt die Hirnaktivierung beeinflussen kann (Wager u. a. 2004). In unserer Studie wurde die etablierte Variante der Stimulation

eines „inaktiven“ Kontrollortes, hier des Vertex, gewählt. Insgesamt wird die Vertex-Stimulation in der Literatur positiv bewertet, da das gleiche Geräusch und die gleichen Empfindungen auf der Kopfhaut erzeugt werden und gleichzeitig keine aufgabenspezifischen Hirnfunktionen beeinflusst werden sollten (Nyffeler u. a. 2008; Ricci u. a. 2012; Krall u. a. 2016). Jedoch konnten einige Studien auch zeigen, dass die Vertex-Stimulation zu einer weitläufigen Deaktivierung des Gehirns insbesondere im Ruhezustandsnetzwerk (*Default Mode Network*) führen kann (Jung, Bungert und Jackson 2016). Andere Studien zeigten, dass mit einer Stimulation des Vertex Phosphene (Lichteffekte) ausgelöst werden konnten und somit Areale der visuellen Verarbeitung beeinflusst werden können (Webster und Ro 2017). Nach aktuellem Wissensstand wurde bisher jedoch noch keine Interferenz einer Stimulation des Vertex mit Aktivierungen im DAN oder VAN nachgewiesen. Ein Vorschlag um dennoch etwaige Effekte zu reduzieren, wäre es den Vertex unterhalb der Reizschwelle zu stimulieren (Tomasino u. a. 2008). Eine weitere Kontrollmöglichkeit ist die sogenannte Sham-Stimulation, bei der die sensiblen und akustischen Reize des TMS nachempfunden werden sollen. Dies kann zum einen mit „Sham-TMS-Coils“ erzeugt werden, die kein magnetisches Feld aufbauen, oder aber indem man die TMS-Coil absichtlich „falsch“, nämlich um 90% gedreht auf den Schädel auflegt (Duecker und Sack 2015). Nachteile der Sham-Stimulation sind, dass zwar die sensorischen Effekte der TMS imitiert werden und damit kontrolliert werden können, jedoch mit der Sham-Stimulation nicht gezeigt werden kann, dass die TMS einer anderen Hirnregion nicht die gleichen Effekte auf die Hirnfunktion hat wie die Stimulation des untersuchten Hirnareals (Duecker und Sack 2015).

Ein weiterer Punkt, der bei Negativ-Ergebnissen immer diskutiert werden muss, ist die Probandenzahl. Im Vergleich zu verwandten Studien hatte diese Studie mit einer Anzahl von 23 Probanden, die longitudinal stimuliert und im *within-subject* Design ausgewertet werden konnten, zwar keine sehr große, aber eine für fMRT-Studien akzeptierte, ausreichend große Stichprobe (Leitao u. a. 2015; Platz u. a. 2016; Leitao u. a. 2017).

Bei dem Modell der 4 Messzeitpunkte an verschiedenen Tagen (eine Baseline-Messung, drei Stimulationstage), könnten kleine Effekte aufgrund der intraindividuellen Zwischen-Tages-Variabilität verpasst worden sein. Zur besseren Detektion und statistischen Erfassung auch sehr kleiner Veränderungen könnte es bei zukünftigen Studien sinnvoll sein, an den Messtagen jeweils eine Messung der Verhaltensdaten und Hirnaktivierungen vor

der rTMS-Stimulation durchzuführen und noch eine Messung direkt nach der Stimulation, um dann Prä- und Post-Messung des jeweiligen Tages vergleichen zu können sowie diese Differenz zwischen den verschiedenen Stimulationen (Sack u. a. 2007).

5. Ausblick

Die rTMS zur Induktion von virtuellen Läsionen und Erforschung von Verhaltenseffekten hat bereits zahlreiche Erkenntnisse zu spezifischen Funktionen einzelner Regionen der Aufmerksamkeitsnetzwerke gebracht, die ausschließlich mit Läsionsstudien bei Schlaganfallpatienten nicht möglich gewesen wären (Ellison u. a. 2004; Meister u. a. 2006; Krall u. a. 2016). Die Kombination aus TMS und fMRT eröffnet neue Möglichkeiten der Erforschung von remote-Effekten der Stimulation und damit dem Zusammenspiel der einzelnen Hirnregionen bei visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsaufgaben (Bohning u. a. 1998; Ruff, Driver und Bestmann 2009). Über fMRT/TMS-Studien konnten bereits Erkenntnisse für die visuell-räumliche Aufmerksamkeit gewonnen werden, wie zum Beispiel funktionelle Verbindungen zwischen dem SPL und MFG (Sack u. a. 2007; de Graaf u. a. 2009) oder Effekte der SPL-Stimulation auf den TPJ (Leitão u. a. 2015).

Auf der anderen Seite ist die vorliegende Arbeit nicht die einzige Studie, bei der es lediglich zu diskreten oder gar gänzlich fehlenden Effekten durch die rTMS-Stimulation kam (Leitao u. a. 2017; Mengotti u. a. 2022).

Dies macht deutlich, dass in Zukunft Studien Stimulationsprotokolle und -methoden verwenden sollten, die sicher langanhaltendere und stärkere Effekte erzielen. Möglichkeiten hierfür liefern online-Ansätze oder die Potenzierung der TMS-Effekte durch repetitive rTMS-Sitzungen (Nyffeler u. a. 2006a).

Auf der anderen Seite machten Studien deutlich, dass interindividuelle Unterschiede der Beeinflussung der Hirnfunktion durch TMS-Stimulation die Ergebnisse bei Gruppenanalysen verfälschen können (Mengotti u. a. 2022). Nicht alle Individuen reagieren gleich stark auf die rTMS. Um diesem Punkt zu begegnen, könnten größere Stichprobengrößen helfen oder die bessere Berücksichtigung der inter-individuellen Unterschiede in der statistischen Auswertung („within-subject“ oder Stratifizierungen nach der Response auf die rTMS).

Unter Berücksichtigung dieser Punkte kann die Kombination aus TMS und fMRT durchaus dazu beitragen, das Rätsel, um das Zusammenspiel einzelner Hirnregionen und Netzwerke bei der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit wie anderen kognitiven Prozessen zu lösen.

6. Zusammenfassung

Die visuell-räumliche Aufmerksamkeit ist ein hochkomplexer kognitiver Prozess, der durch die Interaktion zweier zentraler neuronaler Netzwerke gesteuert wird. Das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN), bilateral organisiert mit Kernregionen im superioren parietalen Lobulus (SPL) und im frontalen Augenfeld (FEF), ist für die zielgerichtete Aufmerksamkeitssteuerung verantwortlich, etwa beim Suchen einer Person in einer Menschenmenge. Im Gegensatz dazu lenkt das ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk (VAN), das überwiegend rechtslateralisiert ist und dessen Hauptregionen die temporoparietale Junktion (TPJ) und der ventrale frontale Kortex (VFC) bilden, die Aufmerksamkeit auf unerwartete oder saliente Reize, wie beispielsweise eine blinkende Reklametafel.

Eine strukturelle Schädigung des VANs und die damit verbundene funktionelle Beeinträchtigung des DANs wird als neurobiologische Grundlage des Neglektsyndroms angesehen. Erste Erkenntnisse über die funktionelle Organisation dieser Netzwerke stammten aus Läsionsstudien mit Neglekt-Patienten. In den letzten Jahrzehnten kamen „virtuelle“ Läsionen durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) hinzu, um die funktionelle Konnektivität und Interaktion dieser Netzwerke gezielt zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Studie war es, durch inhibitorische kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (cTBS) virtuelle Läsionen im SPL und der TPJ zu erzeugen, um deren Auswirkungen auf die Aufmerksamkeitsnetzwerke zu analysieren.

Insgesamt nahmen 29 Probanden an der Studie teil. Zunächst wurden funktionelle MRT-Messungen (fMRT) während dreier spezifischer Aufmerksamkeitsaufgaben durchgeführt: der Schreibtischaufgabe und der Landmark-Aufgabe (zur Aktivierung des DANs) sowie der Posner-Aufgabe (zur Aktivierung des VANs). Bei 23 Probanden erfolgte anschließend eine inhibitorische cTBS über dem rechten SPL, der rechten TPJ und dem Vertex als Kontrollbedingung, gefolgt von erneuten fMRT-Messungen während der gleichen Aufmerksamkeitsaufgaben. Die gemessenen Aktivierungen wurden anhand von Netzwerkmasken des DANs und VANs, die aus Ruhenetzwerkmessungen der Probanden abgeleitet wurden, ausgewertet. Zusätzlich wurden Verhaltensdaten während der Aufgaben aufgezeichnet.

Entgegen der Hypothese sowie Ergebnissen früherer Studien konnten durch die aktive TMS keine Neglekt-typischen Verhaltensveränderungen bei den Probanden nachgewiesen

werden. Auch auf neurophysiologischer Ebene blieben lokale Aktivierungsveränderungen am Stimulationsort in fMRT-Messungen aus. Erwartete Veränderungen in den Kernregionen des DANs und VANs nach Stimulation des SPL und der TPJ wurden nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Deaktivierungen in anderen Bereichen der Aufmerksamkeitsnetzwerke: Im VAN wurde nach Stimulation des SPL und der TPJ eine reduzierte Aktivität im Thalamus festgestellt. Nach TPJ-Stimulation wurden Deaktivierungen im DAN in den Bereichen des linken medialen okzipitalen Gyrus (lMOG), des linken inferioren okzipitalen Gyrus (lIOG) und des linken SPL (lSPL) gemessen.

Das Negativergebnis der Studie bietet wichtige Anhaltspunkte für zukünftige Forschungsansätze. Mögliche Weiterentwicklungen könnten die zeitgleiche „Online“-TMS-fMRT-Messung oder mehrfache TMS-Sitzungen zur Potenzierung der Stimulationseffekte umfassen.

7. Literaturverzeichnis

Asplund, C. L., Todd, J. J., Snyder, A. P. und Marois, R. (2010). „A Central Role for the Lateral Prefrontal Cortex in Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention“. *Nature Neuroscience,* 13 (4): 507–12.

Baldassarre, A., Ramsey, L., Hacker, C. L., Callejas, A., Astafiev, S. V., Metcalf, N. V., Zinn, K., Rengachary, J., Snyder, A. Z., Carter, A.R., Shulman, G.L. und Corbetta, M. (2014). „Large-Scale Changes in Network Interactions as a Physiological Signature of Spatial Neglect“. *Brain* 137 (12): 3267–83.

Baldassarre, A., Ramsey, L., Rengachary, J., Zinn, K., Siegel, J. S., Metcalf, N. V., Strube, M. J., Snyder, A. Z., Corbetta, M. und Shulman, G. L. (2016). „Dissociated Functional Connectivity Profiles for Motor and Attention Deficits in Acute Right-Hemisphere Stroke“. *Brain* 139 (7): 2024–38.

Barker, A. T., Jalinous, R. und Freeston, I.L. (1985). „Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex“. *Lancet (London, England)* 1 (8437): 1106–7.

Bartés-Serrallonga, M., Serra-Grabulosa, J. M., Adan, A., Falcón, C., Bargalló, N. und Solé-Casals, J. (2015). Smoothing FMRI data using an adaptive Wiener filter. In *Computational Intelligence: International Joint Conference, IJCCI 2012 Barcelona, Spain, October 5-7, 2012 Revised Selected Papers* (pp. 321-332). Springer International Publishing.

Bartolomeo, P., Sieroff, E., Decaix, C. und Chokron, S. (2001). „Modulating the attentional bias in unilateral neglect: the effects of the strategic set.“ *Experimental Brain Research* 137 (3–4): 432–44.

Behrmann, M., Watt, S., Black, S. E. und Barton, J.J. (1997). „Impaired Visual Search in Patients with Unilateral Neglect: An Oculographic Analysis“. *Neuropsychologia* 35 (11): 1445–58.

Benjamini, Y. und Hochberg, Y. (1995). „Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing.“ *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)* 57 (1): 289–300.

Bestmann, S., Swayne, O., Blankenburg, F., Ruff, C. C., Haggard, P., Weiskopf, N., Josephs, O., Driver, J., Rothwell, J.C. und Ward, N. S. (2008). „Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex.“ *Cerebral Cortex* 18 (6): 1281–91.

Beume, L.-A., Rijntjes, M., Dressing, A., Kaller, C. P., Hieber, M., Martin, M., Kirsch, S., Kümmerer, D., Urbach, H., Umarova, R. M. und Weiller, C. (2020). „Dissociation of Visual Extinction and Neglect in the Left Hemisphere“. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 129 (8):211–22.

Bisiach, E., und Luzzatti, C. (1978). „Unilateral Neglect of Representational Space“. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 14 (1): 129–33.

Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V.M. und Hyde, J. S. (1995). „Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI“. *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (4): 537–41.

Bjoertomt, O., Cowey, A. und Walsh, V. (2002). „Spatial Neglect in near and Far Space Investigated by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation“. *Brain: A Journal of Neurology* 125 (9): 2012–22.

Blankenburg, F., Ruff, C. C., Bestmann, S., Bjoertomt, O., Eshel, N., Josephs, O., Weiskopf, N. und Driver, J. (2008). „Interhemispheric Effect of Parietal TMS on Somatosensory Response Confirmed Directly with Concurrent TMS–fMRI“. *Journal of Neuroscience* 28 (49): 13202–8.

Bohning, D. E., Shastri, A. Nahas, Z., Lorberbaum, J. P., Andersen, S. W., Dannels, W. R., Haxthausen, E. U., Vincent, D. J. und George, M. S. (1998). „Echoplanar BOLD fMRI of Brain Activation Induced by Concurrent Transcranial Magnetic Stimulation“. *Investigative Radiology* 33 (6): 336–40.

Bonato, M. (2012). "Neglect and extinction depend greatly on task demands: a review." *Front. Hum. Neurosci.* 6:195.

Bowers, D. und Heilman, K. M. (1980). „Pseudoneglect: Effects of Hemispace on a Tactile Line Bisection Task“. *Neuropsychologia* 18 (4–5): 491–98.

Brandt, S. A., Ploner, C. J. und Meyer, B. U. (1997). „Repetitive transkranielle Magnetstimulation. “ *Der Nervenarzt* 68 (10): 778–84.

Brissenden, J. A., Levin, E. J., Osher, D. E., Halko, M. A. und Somers, D. C. (2016). „Functional Evidence for a Cerebellar Node of the Dorsal Attention Network“. *Journal of Neuroscience* 36 (22): 6083–96.

Brissenden, J. A. und Somers, D. C. (2019). „Cortico–cerebellar networks for visual attention and working memory“. *Current Opinion in Psychology*, *Attention & Perception*, 29 (10):239–47.

Broca, P. (1861). „Remarks on the seat of the faculty of articulated language, following an observation of aphemia (loss of speech)“. *Bulletin de la Société Anatomique* 6:330–57.

Carter, A. R., Astafiev, S. V., Lang, C. E., Connor, L. T., Rengachary, J., Strube, M. J., Pope, D. L. W., Shulman, G. L. und Corbetta, M. (2010). „Resting Inter-hemispheric fMRI Connectivity Predicts Performance after Stroke“. *Annals of neurology* 67 (3): 365–75.

Cavézian, C., Valadao, D., Hurwitz, M., Saoud, M. und Danckert, J. (2012). „Finding Centre: Ocular and fMRI Investigations of Bisection and Landmark Task Performance“. *Brain Research* 1437 (Februar):89–103.

Cazzoli, D., Müri, R. M., Schumacher, R., von Arx, S., Chaves, S., Gutbrod, K., Bohlhalter, S., Bauer, D., Vanbellingen, T., Bertschi, M., Kipfer, S., Rosenthal, C. R., Kennard, C., Bassetti, C. L. und Nyffeler T. (2012). "Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect." *Brain* 135(Pt 11):3426-39.

Cazzoli, D., Kaufmann, B. C., Paladini, R. E., Müri, R. M., Nef, T. und Nyffeler, T. (2021). „Anterior Insula and Inferior Frontal Gyrus: Where Ventral and Dorsal Visual Attention Systems Meet“. *Brain Communications* 3 (1): fcaa220.

Cazzoli, D., Wurtz, P., Hess, R. M. und Nyffeler, T. (2009). „Interhemispheric balance of overt attention: a theta burst stimulation study.“ *European Journal of Neuroscience* 29 (6): 1271–76.

Chang, C., Hsu, T. Y., Tseng, P., Liang, W. K., Tzeng, O. J., Hung, D. L. und Juan, C. H. (2013). „Right temporoparietal junction and attentional reorienting.“ *Human Brain Mapping* 34 (4): 869–77.

Chica, A. B., Bartolomeo, P. und Valero-Cabré, A. (2011). „Dorsal and Ventral Parietal Contributions to Spatial Orienting in the Human Brain“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (22): 8143–49.

Ciçek, M., Deouell, L. Y. und Knight, R. T. (2009). „Brain Activity during Landmark and Line Bisection Tasks“. *Frontiers in Human Neuroscience* 3:346.

Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M. und Evans, A. C. (1994). „Automatic 3D Intersubject Registration of MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space“. *Journal of Computer Assisted Tomography* 18 (2): 192–205.

Cona, G. und Semenza, C. (2017). „Supplementary Motor Area as Key Structure for Domain-General Sequence Processing: A Unified Account“. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 72:28–42.

Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Drury, H. A., Linenweber, M. R., Petersen, S. E., Raichle, M. E., van Essen, D. C. und Shulman, G. L. (1998). „A Common Network of Functional Areas for Attention and Eye Movements“. *Neuron* 21 (4): 761–73.

Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P. und Shulman, G. L. (2000). „Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex“. *Nature Neuroscience* 3 (3): 292–97.

Corbetta, M., Kincade, J. M. und Shulman, G. L. (2002). „Neural Systems for Visual Orienting and Their Relationships to Spatial Working Memory“. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14 (3): 508–23.

Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z. und Sapir, A. (2005). „Neural Basis and Recovery of Spatial Attention Deficits in Spatial Neglect“. *Nature Neuroscience* 8 (11): 1603–10.

Corbetta, M., Patel, G. und Shulman, G. L. (2008). „The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind“. *Neuron* 58 (3): 306–24.

Corbetta, M. und Shulman, G. L. (2002). „Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain“. *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (3): 201–15.

Corbetta, M. und Shulman, G. L. (2011). „Spatial Neglect and Attention Networks“. *Annual Review of Neuroscience* 34:569–99.

Damasio, A. R., Damasio, H. und Chui, H. C. (1980). „Neglect Following Damage to Frontal Lobe or Basal Ganglia“. *Neuropsychologia* 18 (2): 123–32.

Di Lazzaro, V., Pilato, F., Saturno, E., Oliviero, A., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P. A., Ranieri, F., Huang, Y. Z. und Rothwell, J. C. (2005). „Theta-Burst

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Suppresses Specific Excitatory Circuits in the Human Motor Cortex“. *The Journal of Physiology* 565 (3): 945–50.

Doricchi, F., Macci, E., Silvetti, M. und Macaluso, E. (2010). „Neural Correlates of the Spatial and Expectancy Components of Endogenous and Stimulus-Driven Orienting of Attention in the Posner Task“. *Cerebral Cortex* 20 (7): 1574–85.

Doricchi, F., de Schotten, M. T., Tomaiuolo, F. und Bartolomeo, P. (2008). „White Matter (Dis)Connections and Gray Matter (Dys)Functions in Visual Neglect: Gaining Insights into the Brain Networks of Spatial Awareness“. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 44 (8): 983–95.

Duecker, F. und Sack, A. T. (2015). „Rethinking the role of sham TMS“. *Frontiers in Psychology* 6:210.

Eglin, M., Robertson, L. C. und Knight, R. T. (1989). „Visual Search Performance in the Neglect Syndrome“. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1 (4): 372–85.

Ellison, A., Schindler, I., Pattison, L. L. und Milner, A. D. (2004). „An Exploration of the Role of the Superior Temporal Gyrus in Visual Search and Spatial Perception Using TMS“. *Brain: A Journal of Neurology* 127 (10): 2307–15.

Evans, A.C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L. und Peters, T. M. (1993). „3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes“. *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 1813–17 Bd.3.

Fecteau, J. H. und Munoz, D. P. (2006). „Salience, Relevance, and Firing: A Priority Map for Target Selection“. *Trends in Cognitive Sciences* 10 (8): 382–90.

Fierro, B., Brighina, F., Oliveri, M., Piazza, A., La Bua, V., Buffa, D. und Bisiach, E. (2000). „Contralateral Neglect Induced by Right Posterior Parietal rTMS in Healthy Subjects“. *Neuroreport* 11 (7): 1519–21.

Fierro, B., Brighina, F., Giglia, G., Palermo, A., Francolini, M. und Scalia, S. (2006). „Paired Pulse TMS over the Right Posterior Parietal Cortex Modulates Visuospatial Perception“. *Journal of the Neurological Sciences* 247 (2): 144–48.

Fink, G.R. und Heide, W. (2004). "Räumlicher Neglect". *Nervenarzt* 75: 389–410.

Fink, G. R., Marshall, J. C., Shah, N. J., Weiss, P. H., Halligan, P. W., Grosse-Ruyken, M., Ziemons, K., Zilles, K. und Freund, H.-J. (2000). „Line Bisection Judgments Implicate Right Parietal Cortex and Cerebellum as Assessed by fMRI“. *Neurology* 54 (6): 1324–31.

Fink, G. R., Marshall, J. C., Weiss, P.H. und Zilles, K. (2001). „The Neural Basis of Vertical and Horizontal Line Bisection Judgments: An fMRI Study of Normal Volunteers“. *NeuroImage* 14 (1): 59-67.

Fitzgerald, P. B. und Daskalakis, Z. J. (2022). „Theta-Burst Stimulation (TBS)“. In *rTMS Treatment for Depression: A Practical Guide*, 95–104.

Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L. und Raichle, M. E. (2006). „Spontaneous Neuronal Activity Distinguishes Human Dorsal and Ventral Attention Systems“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (26): 10046–51.

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C. und Raichle, M. E. (2005). „The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102 (27): 9673–78.

Friston, K. J., Worsley, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mazziotta, J. C. und Evans, A. C. (1994). „Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach.“ *Human Brain Mapping* 1:214–20.

Fu, W., Song, W., Zhang, Y., Huo, S., Zhang, R. und Wang, M. (2015). „Long-term effects of continuous theta-burst stimulation in visuospatial neglect“. *Journal of International Medical Research* 43 (2): 196–203.

Gartus, A., Geissler, A., Foki, T., Tahamtan, A. R., Pahs, G., Barth, M., Pinker, K., Trattnig, S. und Beisteiner, R. (2007). „Comparison of fMRI Coregistration Results between Human Experts and Software Solutions in Patients and Healthy Subjects“. *European Radiology* 17 (6): 1634–43.

Ganslandt, O., Behari, S., Gralla, J., Fahlbusch, R. und Nimsky, C. (2002). "Neuronavigation: concept, techniques and applications". *Neurol India* 50(3):244-55.

Gigliotta, O., Malkionson, T. S., Miglino, O. und Bartolomeo, P. (2017). „Pseudoneglect in visual search: Behavioral evidence and connectional constraints in simulated neural circuitry.“ *Eneuro* 4 (6).

Goldberg, G. (1985). „Supplementary Motor Area Structure and Function: Review and Hypotheses“. *Behavioral and Brain Sciences* 8 (4): 567–88.

de Graaf, T. A., Roebroeck, A., Goebel, R. und Sack, A. T. (2010). „Brain Network Dynamics Underlying Visuospatial Judgment: An FMRI Connectivity Study“. *Journal of Cognitive Neuroscience* 22 (9): 2012–26.

de Graaf, T. A., Jacobs, C., Roebroeck, A. und Sack, A. T. (2009). "FMRI effective connectivity and TMS chronometry: complementary accounts of causality in the visuospatial judgment network." *PLoS One* 4(12):e8307.

Grootoonk, S., Hutton, C., Ashburner, J., Howseman, A. M., Josephs, O., Rees, G., Friston, K. J. und Turner, R. (2000). „Characterization and Correction of Interpolation Effects in the Realignment of fMRI Time Series“. *NeuroImage* 11 (1): 49–57.

de Haan, B., Morgan, P. S. und Rorden, C. (2008). „Covert Orienting of Attention and Overt Eye Movements Activate Identical Brain Regions“. *Brain Research* 1204:102–11.

Hacker, C. D., Laumann, T. O., Szrama, N. P., Baldassarre, A., Snyder, A. Z., Leuthardt, E. C. und Corbetta, M. (2013). „Resting State Network Estimation in Individual Subjects“. *NeuroImage* 82:616–33.

Harvey, M., Milner, A. D. und Roberts, R. C. (1995). „An investigation of hemispatial neglect using the Landmark Task“. *Brain and cognition* 27 (1): 59–78.

He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L. und Corbetta, M. (2007). „Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral Deficits in Spatial Neglect“. *Neuron* 53 (6): 905–18.

Heilman, K. M. und Van Den Abell, T. (1980). „Right Hemisphere Dominance for Attention: The Mechanism Underlying Hemispheric Asymmetries of Inattention (Neglect)“. *Neurology* 30 (3): 327–30.

van den Heuvel, M. P. und Pol, H. E. H. (2010). „Exploring the Brain Network: A Review on Resting-State fMRI Functional Connectivity“. *European Neuropsychopharmacology* 20 (8): 519–34.

Hilgetag, C. C., Théoret, H. und Pascual-Leone, A. (2001). „Enhanced Visual Spatial Attention Ipsilateral to rTMS-Induced ‚virtual Lesions' of Human Parietal Cortex". *Nature Neuroscience* 4 (9): 953–57.

Hill, C. A., Suzuki, S., Polania, R., Moisa, M., O'Doherty, J. P. und Ruff, C. C. (2017). „A causal account of the brain network computations underlying strategic social behavior". *Nature Neuroscience* 20 (8): 1142.

Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. und Rothwell, J. C. (2005). „Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex". *Neuron* 45 (2): 201–6.

Huang, Y.-Z., Sommer, M., Thickbroom, G., Hamada, M., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Classen, J., Peterchev, A. V., Zangen, A. und Ugawa, Y. (2009). „Consensus: New Methodologies for Brain Stimulation". *Brain Stimulation* 2 (1): 2–13.

Huang, Z., Tarnal, V., Vlisides, P. E., Janke, E. L., McKinney, A. M., Picton, P., Mashour, G. A. und Hudetz, A. G. (2021). "Anterior insula regulates brain network transitions that gate conscious access." *Cell Rep*. 35(5):109081.

Hubl, D., Nyffeler, T., Wurtz, P., Chaves, S., Pflugshaupt, T., Lüthi, M., von Wartburg, R., Wiest, R., Dierks, T., Strik, W. K., Hess, C. W. und Müri, R. M. (2008). „Time Course of Blood Oxygenation Level-Dependent Signal Response after Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation of the Frontal Eye Field". *Neuroscience* 151 (3): 921–28.

Hunt, A. R. und Kingstone, A. (2003). „Covert and Overt Voluntary Attention: Linked or Independent?" *Brain Research. Cognitive Brain Research* 18 (1): 102–5.

Husain, M. (2008). "Hemispatial neglect" *Handbook of clinical neurology* 88:359-72.

Husain, M. und Kennard, C. (1996). „Visual Neglect Associated with Frontal Lobe Infarction". *Journal of Neurology* 243 (9): 652–57.

Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Näätänen, R. und Katila, T. (1997). „Neuronal Responses to Magnetic Stimulation Reveal Cortical Reactivity and Connectivity". *Neuroreport* 8 (16): 3537–40.

James, William. (1890). „Classics in the History of Psychology -- James (1890) Chapter 24". https://psychclassics.yorku.ca/James/Principles/prin24.htm.

Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I. und Ungerleider, L. G. (2015). „A Role of Right Middle Frontal Gyrus in Reorienting of Attention: A Case Study“. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9:23.

Jewell, G. und McCourt, M. E. (2000). „Pseudoneglect: A Review and Meta-Analysis of Performance Factors in Line Bisection Tasks“. *Neuropsychologia* 38 (1): 93–110.

Jung, J., Bungert, A. und Jackson, S. R. (2016). „Vertex Stimulation as a Control Site for Transcranial Magnetic Stimulation: A Concurrent TMS/fMRI Study“. *Brain Stimulation* 9 (1): 58–64.

Jung, J., Bungert, A., Bowtell, R. und Jackson, S. R. (2020). „Modulating Brain Networks With Transcranial Magnetic Stimulation Over the Primary Motor Cortex: A Concurrent TMS/fMRI Study“. *Frontiers in Human Neuroscience* 14:31.

Kammer, T. und Thielscher, U. A. (2003). „Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation“. *Nervenheilkunde* 22 (4): 168–76.

Karnath, H. O., Ferber, S. und Himmelbach, M. (2001). „Spatial Awareness Is a Function of the Temporal Not the Posterior Parietal Lobe“. *Nature* 411 (6840): 950–53.

Keehn, B., Shih, P., Brenner, L. A., Townsend, J. und Müller, R.-A. (2013). „Functional Connectivity for an ‚Island of Sparing‘ in Autism Spectrum Disorder: An fMRI Study of Visual Search“. *Human Brain Mapping* 34 (10): 2524–37.

Kim, H. (2013). „Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: A meta-analysis“. *Human Brain Mapping* 35 (5): 2265–84.

Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L. und Corbetta, M. (2005). „An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Voluntary and Stimulus-Driven Orienting of Attention“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (18): 4593–4604.

Kinsbourne, M. (1970). „A Model for the Mechanism of Unilateral Neglect of Space“. *Transactions of the American Neurological Association* 95:143–46.

Kinsbourne, M. (1987). „Mechanisms of unilateral Neglect“. *Advances in Psychology*, 45:69–86.

Klink, P. C., Jentgens, P. und Lorteije, J. A. M. (2014). „Priority Maps Explain the Roles of Value, Attention, and Salience in Goal-Oriented Behavior“. *The Journal of Neuroscience* 34 (42): 13867–69.

Kobayashi, M. und Pascual-Leone, A. (2003). „Transcranial Magnetic Stimulation in Neurology“. *The Lancet. Neurology* 2 (3): 145–56.

Koch, G., Bonnì, S., Giacobbe, V., Bucchi, G., Basile, B., Lupo, F., Versace, V., Bozzali, M. und Caltagirone, C. (2012). "θ-burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect". *Neurology* 78(1):24-30.

Krall, S. C., Volz, L. J., Oberwelland, E., Grefkes, C., Fink, G. R. und Konrad, K. (2016). „The Right Temporoparietal Junction in Attention and Social Interaction: A Transcranial Magnetic Stimulation Study“. *Human Brain Mapping* 37 (2): 796–807.

Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S. und Turner, R. (1992). „Dynamic Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Activity during Primary Sensory Stimulation“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (12): 5675–79.

Kwong, K. K., Hopkins, A. L., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Porkka, L. M., McKinstry, R. C., Finelli, D. A., Hunter, G. J., Moore, J. B. und Barr, R. G. (1991). „Proton NMR Imaging of Cerebral Blood Flow Using H2(17)O“. *Magnetic Resonance in Medicine* 22 (1): 154–58.

Laird, A. R., Robinson, J. L., McMillan, K. M., Tordesillas-Gutiérrez, D., Moran, S. T., Gonzales, S. M., Ray, K. L., Franklin, C., Glahn, D. C., Fox, P. T. und Lancaster, J. L. (2010). „Comparison of the Disparity between Talairach and MNI Coordinates in Functional Neuroimaging Data: Validation of the Lancaster Transform“. *NeuroImage* 51 (2): 677–83.

Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J. C. und Fox, P. T. (2007). „Bias between MNI and Talairach Coordinates Analyzed Using the ICBM-152 Brain Template“. *Human Brain Mapping* 28 (11): 1194–1205.

Learmonth, G., Gallagher, A., Gibson, J., Thut, G. und Harvey, M. (2015). „Intra-and inter-task reliability of spatial attention measures in pseudoneglect.“ *PLoS one* 10 (9): e0138379.

Learmonth, G. und Papdatou-Pastou, M. (2021). „A meta-analysis of line bisection and landmark task performance in older adults“. *Neuropsychology Review*, *32*(2): 438-457.

Leibovitch, F. S., Black, S. E., Caldwell, C. B., McIntosh, A. R., Ehrlich, L. E. und Szalai, J. P. (1999). „Brain SPECT Imaging and Left Hemispatial Neglect Covaried Using Partial Least Squares: The Sunnybrook Stroke Study“. *Human Brain Mapping* 7(4): 244–53.

Leigh, R. J. und Kennard, C. (2004). „Using Saccades as a Research Tool in the Clinical Neurosciences“. *Brain* 127 (3): 460–77.

Leitao, J., Thielscher, A. Tuennerhoff, J. und Noppeney, U. (2017). „Comparing TMS perturbations to occipital and parietal cortices in concurrent TMS-fMRI studies - Methodological considerations“. *PLoS one* 12 (8): e0181438.

Leitao, J., Thielscher, A., Tuennerhoff, J. und Noppeney, U. (2015). „Concurrent TMS-fMRI Reveals Interactions between Dorsal and Ventral Attentional Systems“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 35 (32): 11445–57.

Leonards, U., Sunaert, S., Van Hecke, P. und Orban, G. A. (2000). Attention mechanisms in visual search -- an fMRI study. *J Cogn Neurosc*i 12 (2):61-75.

Finos, L. und Salmaso, L. (2007) "FDR-and FWE-controlling methods using data-driven weights." *Journal of Statistical Planning and Inference* 137(12): 3859-3870.

Lorenzo-López, L., Doallo, S., Vizoso, C., Amenedo, E., Holguín, S. R. und Cadaveira, F. (2002). „Covert orienting of visuospatial attention in the early stages of aging.“ *Neuroreport*, 13(11): 1459–62.

Machner, B., Imholz, J., Braun, L., Koch, P. J., Bäumer, T., Münte, T. F., Helmchen, C. und Sprenger, A. (2021). „Resting-State Functional Connectivity in the Attention Networks Is Not Altered by Offline Theta-Burst Stimulation of the Posterior Parietal Cortex or the Temporo-Parietal Junction as Compared to a Vertex Control Site“. *Neuroimage: Reports* 1 (2): 100013.

Machner, B., Könemund, I., von der Gablentz, J., Bays, P. M. und Sprenger, A. (2018). „The ipsilesional attention bias in right hemisphere stroke patients as revealed by a realistic visual search task: neuroanatomical correlates and functional relevance“. *Neuropsychology* 32 (7): 850–65.

Machner, B., Lencer, M. C., Möller, L., von der Gablentz, J., Heide, W., Helmchen, C. und Sprenger, A. (2020). „Unbalancing the Attentional Priority Map via Gaze-Contingent Displays Induces Neglect-Like Visual Exploration“. *Frontiers in Human Neuroscience* 14:41.

Madden, D. J., Parks, E. L., Tallman, C. W., Boylan, M. A., Hoagey, D. A., Cocjin, S. B., Johnson, M. A., Chou, Y. H., Potter, G. G., Chen, N. K., Packard, L. E., Siciliano, R. E., Monge, Z. A. und Diaz, M. T. (2017). „Frontoparietal activation during visual conjunction search: Effects of bottom-up guidance and adult age“. *Human Brain Mapping* 38 (4): 2128–49.

Mangun, G. R., Buonocore, M. H., Girelli, M. und Jha, A. P. (1998). „ERP and fMRI Measures of Visual Spatial Selective Attention“. *Human Brain Mapping* 6 (5–6): 383–89.

Märker, G., Learmonth, G., Thut, G. und Harvey, M. (2019). „Intra-and inter-task reliability of spatial attention measures in healthy older adults.“ *PLoS one* 14 (12): e0226424.

Martinez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M. I., Frank, L. R., Buxton, R. B., Dubowitz, D. J., Wong, E. C., Hinrichs, H., Heinze, H. J. und Hillyard, S. A. (1999). „Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention“. *Nature Neuroscience* 2 (4): 364-9.

Max, J. E., Manes, F. F., Robertson, B. A., Mathews, K., Fox, P. T. und Lancaster, J. (2005). „Prefrontal and Executive Attention Network Lesions and the Development of Attention-Deficit/Hyperactivity Symptomatology“. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 44 (5): 443–50.

Meister, I. G., Wienemann, M., Buelte, D., Grünewald, C., Sparing, R., Dambeck, N. und Boroojerdi, B. (2006). „Hemiextinction induced by transcranial magnetic stimulation over the right temporo-parietal junction“. *Neuroscience* 142 (1): 119–23.

Mengotti, P., Käsbauer, A. S., Fink, G. R. und Vossel, S. (2022). „Combined TMS-fMRI reveals behavior-dependent network effects of right temporoparietal junction neurostimulation in an attentional belief updating task“. *Cerebral Cortex* 32 (21): 4698–4714.

Mesulam, M. M. (1981). „A Cortical Network for Directed Attention and Unilateral Neglect“. *Annals of Neurology* 10 (4): 309–25.

Milner, A. D., Brechmann, M. und Pagliarini, L. (1992). „To Halve and to Halve Not: An Analysis of Line Bisection Judgements in Normal Subjects“. *Neuropsychologia* 30 (6): 515–26.

Milner, A. D., Harvey, M., Roberts, R. C. und Forster, S. V. (1993). „Line Bisection Errors in Visual Neglect: Misguided Action or Size Distortion?“ *Neuropsychologia* 31 (1): 39–49.

Mitchell, A. G., Harris, J. M., Benstock, S. E. und Ales, J. M. (2020). „The reliability of pseudoneglect is task dependent“. *Neuropsychologia* 148:107618.

Mort, D. J., Malhotra, P., Mannan, S. K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C. und Husain, M. (2003). „The Anatomy of Visual Neglect“. *Brain: A Journal of Neurology* 126 (9): 1986–97.

Mozer, M. C., Halligan, P. W. und Marshall, J. C. (1997). „The End of the Line for a Brain-Damaged Model of Unilateral Neglect“. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9 (2): 171–90.

Nachev, P., Kennard, C. und Husain, M. (2008). „Functional role of the supplementary and PRE-supplementary motor areas“. *Nature reviews. Neuroscience* 9 (11):856–69.

Najib, U., Bashir, S., Edwards, D., Rotenberg, A. und Pascual-Leone, A. (2011). „Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions“. *Neurosurgery clinics of North America* 22 (2): 233–51.

Nicholls, M. E., Hobson, A., Petty, J., Churches, O. und Thomas, N. A. (2017). „The effect of cerebral asymmetries and eye scanning on pseudoneglect for a visual search task.“ *Brain and cognition* 111:134–43.

Nuthmann, A. und Clark, C. N. L. (2023). „Pseudoneglect during Object Search in Naturalistic Scenes“. *Experimental Brain Research* 241 (9): 2345–60.

Nyffeler, T., Cazzoli, D., Wurtz, P., Lüthi, M., Von Wartburg, R., Chaves, S., Déruaz, A., Hess, C. W. und Müri, R. M. (2008). „Neglect-like Visual Exploration Behaviour after Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Posterior Parietal Cortex“. *European Journal of Neuroscience* 27 (7): 1809–13.

Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., von Wartburg, R., Lüthi, M. und Müri, R. M. (2006a). „Extending Lifetime of Plastic Changes in the Human Brain“. *The European Journal of Neuroscience* 24 (10): 2961–66.

Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., von Wartburg, R., Lüthi, M. und Müri, R. M. (2006b). „Repetitive TMS over the Human Oculomotor Cortex: Comparison of 1-Hz and Theta Burst Stimulation“. *Neuroscience Letters* 409 (1): 57–60.

Oberman, L., Edwards, D., Eldaief, M. und Pascual-Leone, A. (2011). „Safety of Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review of the Literature“. *Journal of Clinical Neurophysiology* 28 (1): 67–74.

Paladini, R. E., Müri, R. M., Meichtry, J., Nef, T., Mast, F. W., Mosimann, U. P., Nyffeler, T. und Cazzoli, D. (2016). „The Influence of Alertness on the Spatial Deployment of Visual Attention Is Mediated by the Excitability of the Posterior Parietal Cortices“. *Cerebral Cortex*, 27(1): 233-243.

Parker, D. B. und Razlighi, O. R. (2019). „The Benefit of Slice Timing Correction in Common fMRI Preprocessing Pipelines“. *Frontiers in Neuroscience* 13:821.

Pascual-Leone, A., Gomez-Tortosa, E., Grafman, J., Alway, D., Nichelli, P. und Hallett, M. (1994). „Induction of Visual Extinction by Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of Parietal Lobe“. *Neurology* 44 (3 Pt 1): 494–98.

Pascual-Leone, A., Walsh, V. und Rothwell, J. (2000). „Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Neuroscience--Virtual Lesion, Chronometry, and Functional Connectivity“. *Current Opinion in Neurobiology* 10 (2): 232–37.

Paus, T. (1996). „Location and Function of the Human Frontal Eye-Field: A Selective Review“. *Neuropsychologia* 34 (6): 475–83.

Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T. und Evans, A. C. (1997). „Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A New Method for Studying Connectivity of the Human Cerebral Cortex“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (9): 3178–84.

Petersen, S. E. und Posner, M. I. (2012). „The Attention System of the Human Brain: 20 Years After“. *Annual Review of Neuroscience* 35(1):73–89.

Platz, T., Schüttauf, J., Aschenbach, J., Mengdehl, C. und Lotze, M. (2016). „Effects of Inhibitory Theta Burst TMS to Different Brain Sites Involved in Visuospatial Attention – a Combined Neuronavigated cTBS and Behavioural Study“. *Restorative Neurology and Neuroscience* 34 (2): 271–85.

Poser, B. A. und Norris, D. G. (2009). „Investigating the Benefits of Multi-Echo EPI for fMRI at 7 T“. *NeuroImage* 45 (4): 1162–72.

Posner, M. I. und Petersen, S. E. (1990). „The Attention System of the Human Brain“. *Annual Review of Neuroscience* 13(1):25–42.

Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. J. und Rafal, R. D. (1984). „Effects of Parietal Injury on Covert Orienting of Attention“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4 (7): 1863–74.

Posner, M. I., Rothbart, M. K. und Ghassemzadeh, H. 2019. „Restoring Attention Networks“. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 92 (1): 139–43.

Posner, M. I., Snyder, C. R. und Davidson, B. J. (1980). „Attention and the detection of signals“. *Journal of Experimental Psychology: General* 109 (2):160–74.

Rengachary, J., d'Avossa, G., Sapir, A., Shulman, G. L. und Corbetta, M. (2009). „Is the Posner Reaction Time Test More Accurate Than Clinical Tests in Detecting Left Neglect in Acute and Chronic Stroke?“ *Archives of physical medicine and rehabilitation* 90 (12): 2081–88.

Rengachary, J., He, B. J., Shulman, G. L. und Corbetta, M. (2011). „A Behavioral Analysis of Spatial Neglect and Its Recovery after Stroke“. *Frontiers in Human Neuroscience* 5:29.

Ricci, R., Salatino, A., Li, X., Funk, A. P., Logan, S. L., Mu, Q., Johnson, K. A., Bohning, D. E. und George, M. S. (2012). „Imaging the Neural Mechanisms of TMS Neglect-like Bias in Healthy Volunteers with the Interleaved TMS/fMRI Technique: Preliminary Evidence“. *Frontiers in Human Neuroscience* 6:326.

Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I. und Umiltá, C. (1987). „Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention“. *Neuropsychologia* 25 (1): 31–40.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. und Safety of TMS Consensus Group. (2009). „Safety, ethical considerations, and application guidelines for the

use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.“ *Clin Neurophysiol* 120 (12): 2008–39.

Rossini, P. M., Rossini, L. und Ferreri, F. (2010). „Brain-Behavior Relations: Transcranial Magnetic Stimulation: A Review“. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine: The Quarterly Magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 29 (1): 84–95.

Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., Fox, P. T. und Eickhoff, S. B. (2012). „Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis“. *NeuroImage* 60 (1): 830–46.

Rounis, E., Stephan, K. E., Lee, L., Siebner, H. R., Pesenti, A., Friston, K. J., Rothwell, J. C. und Frackowiak, R. S. (2006). „Acute Changes in Frontoparietal Activity after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in a Cued Reaction Time Task“. *The Journal of Neuroscience* 26 (38): 9629–38.

Ruff, C. C., Bestmann, S., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Josephs, O., Weiskopf, N., Deichmann, R. und Driver, J. (2007). „Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: Evidence from concurrent TMS-fMRI“. *Cerebral Cortex* 18 (4): 817–27.

Ruff, C. C., Driver, J. und Bestmann, S. (2009). „Combining TMS and fMRI: From ‚virtual Lesions‘ to Functional-Network Accounts of Cognition“. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 45 (9): 1043–49.

Sack, A. T. (2010). „Using Non-Invasive Brain Interference as a Tool for Mimicking Spatial Neglect in Healthy Volunteers“. *Restorative Neurology and Neuroscience* 28 (4): 485–97.

Sack, A. T., Hubl, D., Prvulovic, D., Formisano, E., Jandl, M., Zanella, F. E., Maurer, K., Goebel, R., Dierks, T. und Linden, D. E. (2002). „The experimental combination of rTMS and fMRI reveals the functional relevance of parietal cortex for visuospatial functions.“ *Cognitive Brain Research*, 13(1): 85–93.

Sack, A. T., Kohler, A., Bestmann, S., Linden, D. E., Dechent, P., Goebel, R. und Baudewig, J. (2007). „Imaging the Brain Activity Changes Underlying Impaired Visuospatial Judgments: Simultaneous FMRI, TMS, and Behavioral Studies“. *Cerebral Cortex* 17 (12): 2841–52.

Schenkenberg, T., Bradford, D. C. und Ajax, E. T. (1980). „Line Bisection and Unilateral Visual Neglect in Patients with Neurologic Impairment“. *Neurology* 30 (5): 509–17.

Schintu, S., Cunningham, C. A., Freedberg, M., Taylor, P., Gotts, S. J., Shomstein, S. und Wassermann, E. M. (2021). „Callosal anisotropy predicts attentional network changes after parietal inhibitory stimulation“. *NeuroImage* 226:117559.

Schmahmann, J. D. und Sherman, J. C. (1998). „The cerebellar cognitive affective syndrome.“ *Brain* 121 (4): 561–79.

Schmitz, R. und Peigneux, P. (2011). „Age-related changes in visual pseudoneglect“. *Brain and cognition* 76 (3):382–89.

Segaert, K., Menenti, L., Weber, K., Petersson, K. M. und Hagoort, P. (2012). „Shared Syntax in Language Production and Language Comprehension—An fMRI Study“. *Cerebral Cortex* 22 (7): 1662–70.

Seydell-Greenwald, A., Pu, S. F., Ferrara, K., Chambers, C. E., Newport, E. L. und Landau, B. (2019). „Revisiting the Landmark Task as a tool for studying hemispheric specialization: What’s really right?“ *Neuropsychologia*, 127: 57–65.

Shulman, G. L., Astafiev, S. V., McAvoy, M. P., d'Avossa, G. und Corbetta, M. (2007). „Right TPJ Deactivation during Visual Search: Functional Significance and Support for a Filter Hypothesis“. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 17 (11): 2625–33.

Shulman, G. L., McAvoy, M. P., Cowan, M. C., Astafiev, S. V., Tansy, A. P., d'Avossa, G. und Corbetta, M. (2003). „Quantitative Analysis of Attention and Detection Signals during Visual Search“. *Journal of Neurophysiology* 90 (5): 3384–97.

Shura, R. D., Hurley, R. A. und Taber, K. H. (2014). „Insular cortex: structural and functional neuroanatomy.“ *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 26 (4): 282.

Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E. und Windischberger, C. (2011). „Slice-Timing Effects and Their Correction in Functional MRI“. *NeuroImage* 58 (2): 588–94.

Stagg, C. J., Wylezinska, M., Matthews, P. M., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., Rothwell, J. C. und Bestmann, S. (2009). „Neurochemical Effects of Theta Burst Stimulation as Assessed by Magnetic Resonance Spectroscopy“. *Journal of Neurophysiology* 101 (6): 2872–77.

Stewart, L.M., Walsh, V. und Rothwell, J. C. (2001). „Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study“. *Neuropsychologia* 39 (4): 415–19.

Sturm, W., George, S., von Giesen, H. J., Hildebrandt, H., Nyffeler, T., Spatt, J., Schoff-Tams und Wallesch, C. W. (2012). „Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen bei neurologischen Erkrankungen.“ *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie*.

Sturm, W., Thimm, M., Fink, G., Küst, J., Karbe, H. und Willmes, K. (2009). „Raum- vs. aufmerksamkeitsbezogene Therapie bei Halbseiten-Neglekt: Ein Vergleich mithilfe von Verhaltens- und Bildgebungsdaten“. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 10(2): 56–60.

Thiel, C. M., Zilles, K. und Fink, G. R. (2004). „Cerebral correlates of alerting, orienting and reorienting of visuospatial attention: an event-related fMRI study“. *NeuroImage* 21 (1): 318–28.

Tomasino, B., Fink, G. R., Sparing, R., Dafotakis, M. und Weiss, P. H. (2008). „Action Verbs and the Primary Motor Cortex: A Comparative TMS Study of Silent Reading, Frequency Judgments, and Motor Imagery“. *Neuropsychologia* 46 (7): 1915–26.

Toraldo, A., McIntosh, R. D., Dijkerman, H. C. und Milner, A. D. (2004). „A Revised Method for Analysing Neglect Using the Landmark Task“. *Cortex* 40 (3): 415–31.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. und Joliot, M. (2002). „Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.“ *NeuroImage* 15 (1): 273–89.

Umarova, R. M., Saur, D., Kaller, C. P., Vry, M. S., Glauche, V., Mader, I., Hennig, J. und Weiller, C. (2011). „Acute Visual Neglect and Extinction: Distinct Functional State of the Visuospatial Attention System“. *Brain: A Journal of Neurology* 134 (11): 3310–25.

Vaidya, A. R., Pujara, M. S., Petrides, M., Murray, E. A. und Fellows, L. K. (2019). „Lesion Studies in Contemporary Neuroscience“. *Trends in Cognitive Sciences* 23 (8): 653–71.

Valero-Cabré, A., Toba, M. N., Hilgetag, C. C. und Rushmore, R. J. (2020). „Perturbation-Driven Paradoxical Facilitation of Visuo-Spatial Function: Revisiting the ‚Sprague Effect'". *Cortex* 122:10–39.

Vallar, G. (1998). „Spatial Hemineglect in Humans". *Trends in Cognitive Sciences* 2(3):87-97.

Vallar, G. und Perani, D. (1986). „The Anatomy of Unilateral Neglect after Right-Hemisphere Stroke Lesions. A Clinical/CT-Scan Correlation Study in Man". *Neuropsychologia* 24 (5): 609–22.

Vallence, A.-M. und Ridding, M. C. (2014). „Non-invasive induction of plasticity in the human cortex: uses and limitations." *Cortex* 58:261–71.

Vallesi, A. (2014). „Monitoring Mechanisms in Visual Search: An fMRI Study". *Brain Research* 1579:65–73.

Verdon, V., Schwartz, S., Lovblad, K. O., Hauert, C. A. und Vuilleumier P. (2010). „Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping". *Brain* 133 (3): 880–94.

Verghese, P. (2001). „Visual Search and Attention: A Signal Detection Theory Approach". *Neuron* 31 (4): 523–35.

Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, A. und Valero-Cabré, A. (2014). „Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations". *Frontiers in Integrative Neuroscience* 8:66.

Vossel, S., Geng, J. J. und Fink, G. R. (2014). „Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles". *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 20 (2): 150–59.

Vossel, S., Thiel, C. M. und Fink, G. R. (2006). „Cue Validity Modulates the Neural Correlates of Covert Endogenous Orienting of Attention in Parietal and Frontal Cortex". *NeuroImage* 32 (3): 1257–64.

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. und Cohen, J. D. (2004). „Placebo-Induced Changes in FMRI in the Anticipation and Experience of Pain". *Science* 303(5661):1162-7.

Wang, H., Crewther, S. G., Liang, M., Laycock, R., Yu, T., Alexander, B., Crewther, D. P., Wang, J. und Yin, Z. (2017). „Impaired Activation of Visual Attention Network for Motion Salience Is Accompanied by Reduced Functional Connectivity between Frontal Eye Fields and Visual Cortex in Strabismic Amblyopia“. *Frontiers in Human Neuroscience* 11 (4):195.

Wang, Y., Zou, Q., Ao, Y., Liu, Y., Ouyang, Y., Wang, X., Biswal, B., Cui, Q. und Chen, H. (2020). „Frequency-dependent circuits anchored in the dorsal and ventral left anterior insula“. *Scientific reports* 10 (1):16394.

Webster, K. und Ro, T. (2017). „Retinal and Visual Cortex Distance from Transcranial Magnetic Stimulation of the Vertex Affects Phosphene Perception“. *Experimental Brain Research* 235 (9): 2857–66.

Wei, P., Müller, H. J., Pollmann, S. und Zhou, X. (2009). „Neural Basis of Interaction between Target Presence and Display Homogeneity in Visual Search: An fMRI Study“. *NeuroImage* 45 (3): 993–1001.

Weidner, R., Krummenacher, J., Reimann, B., Müller, H. J. und Fink, G. R. (2009). „Sources of top–down control in visual search.“ *Cognitive Neuroscience*, 21(11), 2100–2113.

Westin, G. G., Bassi, B. D., Lisanby, S. H. und Luber, B. (2014). „Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: Safety implications“. *Clinical Neurophysiology* 125 (1): 142–47.

Wilke, M., Dechent, P. und Schmidt-Samoa, C. (2012). „Experimentelle Modelle für räumlichen Neglect (Studien in humanen und nicht-humanen Primaten)“. *Neuroforum*, 18 (1): 178–89.

Wischnewski, M. und Schutter, D. J. (2015). „Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans.“ *Brain Stimulation* 8 (4): 685–92.

Yamaguchi, S., Tsuchiya, H. und Kobayashi, S. (1998). „Visuospatial Attention Shift and Motor Responses in Cerebellar Disorders“. *Journal of cognitive neuroscience* 10 (1):95–107.

Yan, C.-G., Wang, X.-D., Zuo, X.-N. und Zang, Y.-F. (2016). „DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging“. *Neuroinformatics* 14 (3): 339–51.

Zebhauser, P. T., Vernet, M., Unterburger, E. und Brem, A. K. (2019). „Visuospatial Neglect a Theory-Informed Overview of Current and Emerging Strategies and a Systematic

Review on the Therapeutic Use of Non-Invasive Brain Stimulation“. *Neuropsychology* 29(4):397-420.

Buchquellen:

Bellebaum, C., Thoma, P. und Daum, I.: Kapitel 3: visuell-räumliche Aufmerksamkeit – selektieren und fokussieren. In: Kriz, J. (Hrsg.): Neuropsychologie, S. 47-65, VS Verlag für Sozialwissenschaften, 2012.

Rupp, E.: Sprache und Gehirn. In: Braun, O. und Lüdtke, U. (Hrsg.): Sprache und Kommunikation. S. 230, Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 2012.

Brodmann, K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, 1909.

Kulkolja, J. und Fink, G. R.: Neglekt. In: Fink, G. R. und Schneider, F. (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. S. 465-478, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007.

Niemann, H. und Gauggel, S.: Störungen der Aufmerksamkeit. In: Hartje, W., Karnath, H.-O. und Ziegler, W. (Hrsg.): Kognitive Neurologie. S. 111-125, Georg Thieme Verlag, 2005.

Kerkhoff, G. und Schmidt, L.: Beschreibung der Störung, S. 1-22, In: Kerkhoff, G. und Schmidt, L.: Neglect und assoziierte Störungen (Hrsg.), S. 1-22, Hogrefe Verlag, Göttingen, 2018.

Kremers, C.: Magnetresonanztomographie (MRT). In: Kahl-Scholz, M. und Vockelmann, C. (Hrsg.): Basiswissen Radiologie. Springer-Lehrbuch. S. 66-70, Springer, Berlin, Heidelberg, 2017.

Sammer, G.: Funktionelle Magnetresonanztomographie, Phantome und Verhaltensmedizin. In: von Leupoldt, A. und Ritz, T.: Verhaltensmedizin: Psychobiologie, Psychopathologie und klinische Anwendung. W. Kohlhammer GmbH, 2007.

Schad, L. R., Baudendistel, K. und Wenz, F.: Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). In: Reiser, M. und Semmler, W. (Hrsg.): Magnetresonanztomographie. S. 967-1000, Springer, Berlin, Heidelberg, 2002.

Poldrack, R. A., Mumford, J. A. und Nichols, T. E.: Introduction und Prepocessing fMRI data. In: Poldrack, R. A., Mumford, J. A. und Nichols, T. E.: Handbook of Functional MRI Data Analysis. S. 1-12, S. 34-52, Cambridge University Press, 2011.

Schläpfer, T. und Kayser, S.: Hirnstimulationsverfahren. In Gründer, G. und Benkert, O.: Handbuch der Psychopharmakotherapie. S. 793-815, Springer, Berlin, Heildeberg, 2012.

Baudewig, J. und Bestmann, S.: Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Magnetresonanztomographie. In Siebner, H. R. und Ziemann, U.: Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. S. 367-376, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007.

Sturm, W.: Beschreibung des Störungsbildes und (Neuro-)psychologische und neurobiologische Störungstheorien und -modelle. In: Flor, H., Gauggel, S., Lautenbacher, S., Niemann, H. und Thöne-Otto, A: Aufmerksamkeitsstörungen. S. 1-9 und S. 18-43, Hogrefe Verlag GmbH & Company KG, Göttingen, 2005.

Völzke, V.: Lernen und Gedächtnis als zeitlicher Prozess. In: Völzke, V. (Hrsg.): Patienten mit Gedächtnisstörungen. S.11-12, Springer, Wiesbaden, 2020.

Vossel, S.: Theoretical Section. In Vossel, S.: Visuospatial Attention: Neural Correlates and Pharmacological Modulation in Healthy Subjects and Patients with Spatial Neglect, S. 1-34, 7. Auflg., Forschungszentrum Jülich, 2008.

Goebel, R. und Krigeskorte, N.: Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: Walter, H.: Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. S. 22-30, Schattauer, Stuttgart, 2004.

Dissertationsquelle:

Imholz, Jonathan. „Beeinflussung der Aufmerksamkeitsnetzwerke des Gehirns mittels kognitiver Aufgaben.“ Med. Diss. Lübeck, 2022.

8. Anhang

8.1 Präanalyse eines Haupteffekts der SOA

In Abbildung A1 wird die Reaktionszeit nach den beiden SOA-Zeiten aufgeteilt dargestellt. Der zugehörige einfache, gepaarte t-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Reaktionszeiten (t (28) =0,984; p=0,351).

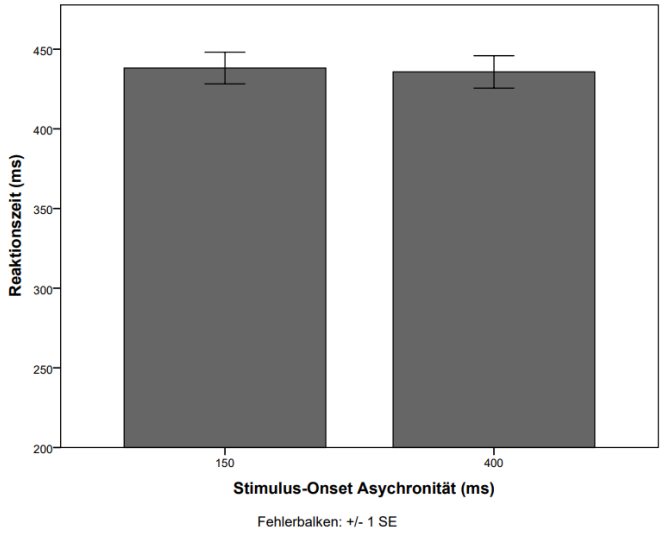

Abbildung A1: Darstellung der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der der SOA bei der Posner-Aufgabe

8.2 Präanalyse eines Haupteffektes des Linienversatzes

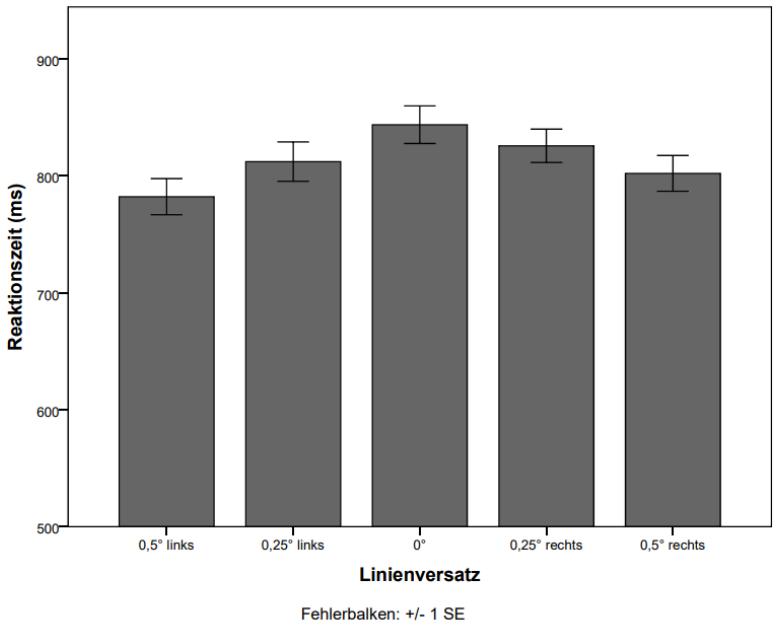

Abbildung A2: Reaktionszeiten bei der Landmark-Aufgabe in Abhängigkeit vom Linienversatz

Die einfaktorielle ANOVA mit der unabhängigen Variable Mittelwert der Reaktionszeit und dem Hauptfaktor Linienversatz zeigte einen signifikanten Unterschied in den Reaktionszeiten (signifikanter Haupteffekt) (F (4;112) = 7,523; p<0,001). Wie in Abb. A2 dargestellt war die Reaktionszeit bei den Linienversätzen um 0,5° am geringsten und nahm zum mittigen Linienversatz zu. Signifikante Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten gab es beim Vergleich der Reaktionszeit beim Linienversatz in der Mitte und 0,5° nach links (diff.: 61,559 ms, p<0,001) und dem Linienversatz 0,5° nach links und 0,25° nach rechts (diff.: 43,506 ms, p=0,014). Die übrigen paarweisen Vergleiche waren nicht signifikant.

8.3 Tabelle T1: Koordinaten der ROIs des DANs nach Hacker et al 2013

Region	**Hemisphäre**	**MNI-Standardkoordinaten**		
		X	Y	Z
fO	Links	-44	0	15
PrCe	Links	-49	-5	32
FEF	Links	-19	-8	57
dPrCe	Links	-27	-10	47
vPoCe-SMG	Links	-53	-29	37
dPoCe	Links	-45	-34	45
aIPS	Links	-32	-42	45
ITG	Links	-40	-42	-19
mIPS	Links	-22	-53	52
vIPS	Links	-31	-80	18
MT+	Links	-43	-65	-2
pIPS-SPL	Links	-16	-65	49
IFG	Rechts	39	30	12
PrCe	Rechts	45	-3	34
FEF	Rechts	23	-8	55
vPoCe-SMG	Rechts	53	-28	36
dPoCe	Rechts	46	-32	50
mIPS	Rechts	28	-49	52
ITG	Rechts	46	-51	-14

pIPS-SPLd	Rechts	18	-59	53
pIPS-SPL	Rechts	20	-67	43
vIPSd	Rechts	26	-69	30
vIPS	Rechts	35	-76	23

8.4 Tabelle T2: Koordinaten der ROIs des VANs nach Hacker et al 2013

Region	**Hemisphäre**	**MNI-Standardkoordinaten**		
		X	Y	Z
aI	Links	-33	17	-5
LvIFG	Links	-44	10	8
PreCun	Links	-10	-32	43
SMG	Links	-57	-48	32
aPFC	Rechts	27	50	23
aI-fO	Rechts	42	28	1
ACC	Rechts	4	18	24
vPrCe	Rechts	39	11	21
vIFG	Rechts	46	11	9
aI	Rechts	30	8	-5
MFG	Rechts	12	5	61
PCC	Rechts	5	-22	40
SMG	Rechts	52	-46	29
pSTG	Rechts	54	-53	11

8.5 Tabelle T3: Darstellung der Differenzen und Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der einfaktoriellen ANOVA der Schreibtischaufgabe mit der Reaktionszeit als abhängiger Variable

Targetseite (1)	**Verglichen mit Targetseite (2)**	**Differenz der Reaktionszeit in ms (1-2)**	**Signifikanz**
Links außen	Links Mitte	0,23	<0,001
	Rechts Mitte	0,27	<0,001
	Rechts außen	0,02	1

Links Mitte	Links außen	-0,23	<0,001
	Rechts Mitte	0,04	1
	Rechts außen	-0,25	<0,001
Rechts Mitte	Links außen	-0,27	<0,001
	Links Mitte	-0,04	1
	Rechts außen	-0,29	<0,001
Rechts außen	Links außen	0,02	1
	Links Mitte	0,25	<0,001
	Rechts Mitte	0,29	<0,001

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen herzlich danken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Björn Machner, meinem Doktorvater, der mir das spannende Thema dieser Arbeit überlassen hat. Seine hervorragende Betreuung, seine konstruktive Kritik und seine wertvollen Anregungen haben diese Arbeit entscheidend geprägt. Seine Unterstützung während des gesamten Forschungsprozesses und beim Verfassen der Dissertation war von unschätzbarem Wert.

Ein weiterer, tief empfundener Dank gilt Dr. Andreas Sprenger, dessen fachliche Expertise und kontinuierliche Unterstützung die Umsetzung dieser Arbeit maßgeblich erleichtert haben. Seine Hilfe bei der Datenauswertung und seine zahlreichen wichtigen Ratschläge haben entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Ein Dank gebührt auch Prof. Dr. Münte, der zum Zeitpunkt des Beginns und der Ausarbeitung dieser Dissertation Chefarzt der Klinik für Neurologie war und den Rahmen für die Durchführung des Projekts mitgestaltet hat. Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. Minnerup für die Bereitstellung der notwendigen Mittel und Räumlichkeiten, die zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt zudem meinen Eltern, die mich stets mit bedingungsloser Unterstützung und Geduld begleitet haben, sowie meinem Partner, der mir in jeder Phase dieser Arbeit mit unermüdlicher Motivation, Verständnis und Zuspruch zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich bei allen weiteren Personen bedanken, die mich auf meinem Weg begleitet und auf vielfältige Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

10. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Machner, B., Braun, L., Imholz, J., Koch, P. J., Münte, T. F., Helmchen, C., & Sprenger, A. (2022). Resting-state functional connectivity in the dorsal attention network relates to behavioral performance in spatial attention tasks and may show task-related adaptation. *Frontiers in human neuroscience*, *15*, 757128.

Machner, B., Imholz, J., Braun, L., Koch, P., Bäumer T., Münte T., Helmchen, C., Sprenger, A. (2021). Resting-state functional connectivity in the attention networks is not altered by offline theta-burst stimulation of the posterior parietal cortex or the temporo-parietal junction as compared to a vertex control site. Neuroimage: Reports Volume 1, Issue 2, June 2021, 100013