

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle des frontalen Augenfeldes für die transsakkadische
Raumintegration beim Menschen: Eine TMS-Studie.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Juliane Kilius aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C.J. Ploner
 2. Prof. Dr. med. N. Müller
 3. Prof. Dr. med. T. Lempert

Datum der Promotion: 25. Oktober 2013

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
1.1 Mechanismen visueller Stabilität	3
1.1.1 Visuelle Signale	3
1.1.2 Propriozeptive Signale	5
1.1.3 Okulomotorische Signale	6
1.2 Herleitung der Fragestellung	11
2 Methoden	12
2.1 Probanden	12
2.2 Versuchsaufbau	13
2.2.1 Augenbewegungsaufzeichnung	13
2.2.2 Stimuluspräsentation und experimenteller Aufbau	13
2.2.3 Behaviorales Paradigma	14
2.3 Transkranielle Magnetstimulation	18
2.4 Versuchsablauf	22
2.4.1 Messung unstimulierter Durchläufe des SSD-Paradigmas	23
2.4.2 Bestimmung des motorischen Schwellenwertes	23
2.4.3 Funktionelle Lokalisation des FEF	24
2.4.4 Neuronavigierte Koregistrierung	25
2.4.5 Testbedingung: SSD mit cTBS über dem FEF	26
2.4.6 Testbedingung: SSD mit Einzelpuls-TMS über dem FEF	27
2.4.7 Kontrollbedingung: TMS über dem Vertex	27
2.5 Datenanalyse	28
2.5.1 Analyse der Rohdaten	28
2.5.2 Deskriptive Statistik	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Funktionelle FEF-Lokalisation	30
3.2 Sakkadenmetrik	31
3.2.1 Sakkadische Reaktionszeiten	32
3.2.2 Sakkadenamplituden	33
3.2.3 Korrektursakkaden	35
3.3 Testbedingung: SSD mit cTBS über dem FEF	36
3.3.1 Beurteilung des Stimulusversatzes im SSD-Paradigma	36

3.3.2	Kontrollbedingung: cTBS über dem Vertex.....	39
3.3.3	Kontrollbedingung: Versatzdetektion unter Fixationsbedingung	42
3.4	Testbedingung: SSD mit Einzelpuls-TMS über dem FEF.....	45
4	Diskussion	47
4.1	Behaviorales Paradigma und experimentelles Design	47
4.2	Auswahl des Stimulationsortes.....	50
4.3	Vergleich zwischen cTBS und online Einzelpuls-TMS	51
4.4	Lateralisierung.....	54
4.5	Möglicher Mechanismus der TMS-induzierten Effekte:	
	CD vs. Restrukturierung des visuellen Raumes	55
4.6	Vergleich mit früheren Studien zur TMS-Stimulation des frontalen und parietalen Kortex	57
4.7	Vergleich mit einer Läsionsstudie des Thalamus	59
4.8	Schlussfolgerung.....	61
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	64
7	Lebenslauf	75
8	Danksagung	76
	Eidestättliche Erklärung	77

Abkürzungsverzeichnis

CD-Signal	Effenzkopiesignal (<i>corollary discharge</i>)
cTBS	Kontinuierliche Theta-Burst-Magnetstimulation
EEG	Elektroenzephalographie
FEF	Frontales Augenfeld (<i>frontal eye field</i>)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
LTD	Langzeitdepressionseffekt (<i>long term depression</i>)
MD	Nucleus mediodorsalis des Thalamus
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Motorschwelle (<i>motor threshold</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PSS	als unbewegt empfundener Zielversatz (<i>point of subjective target stationarity</i>)
SC	Colliculus Superior des Tectum Mesencephali
SRT	Sakkadenlatenz (<i>saccadic reaction time</i>)
SSD-Paradigma	“Saccadic Suppression of Image Displacement”-Paradigma
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VOG	Videookulographie

1 Einleitung

Beim Lesen eines Textes, aber auch wenn wir die Augen davon lösen und die Umgebung betrachten, haben wir den Eindruck, die uns umgebende visuelle Szene augenblicklich und vollständig erfassen zu können, vergleichbar mit den Aufzeichnungen einer Filmkamera.

Ergebnisse neurophysiologischer Studien legen jedoch den Schluss nah, dass dieser intuitive Eindruck eine Illusion darstellt. Tatsächlich ist Sehen für unser Gehirn ein aktiver explorativer Prozess, denn es ist uns nur in einem sehr begrenzten Teil der Netzhaut, dem fovealen Bereich, möglich, eine visuelle Szene mit all ihren Details in hoher Auflösung zu erfassen. Deshalb richten wir beim Betrachten einer visuellen Szene diesen Bereich des schärfsten Sehens ständig auf neue Objekte aus. Dies geschieht mit Hilfe von schnellen konjugierten Augenbewegungen, „Sakkaden“, die das Bild der visuellen Szene auf der Retina drei- bis viermal pro Sekunde versetzen (Von Holst, Mittelstaedt 1950).

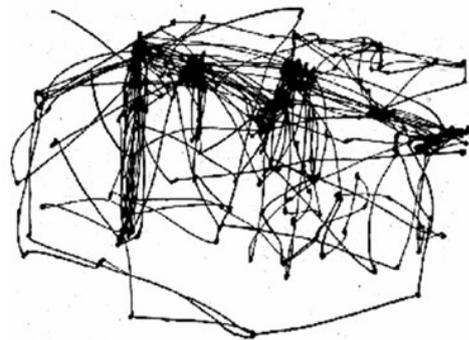


Abbildung 1: Scanpfad der Augen während der Betrachtung des Bildes „Der unerwartete Besucher“ von Ilya Repin (Yarbus 1967).

Der Gesamteindruck einer visuellen Alltagsszene entsteht also letztendlich, ähnlich einem Puzzle, aus vielen visuellen Einzelinformationen, die vom Gehirn integriert und nachträglich zu einem kohärenten Szenenbild zusammengefügt werden. Dabei enthalten die visuellen Signale selbst weder Informationen über die absolute Lokalisation eines fixierten Ausschnitts, noch über die nächsten Fixationsziele. Trotzdem funktioniert die interne Bildrekonstruktion im gesunden Gehirn so gut, dass dem Betrachter keiner der zugrunde liegenden Verarbeitungsschritte bewusst wird.

Zudem scheint dieser Mechanismus sehr robust zu sein, denn es sind, abgesehen von akuten vestibulären Störungen und Einzelfallberichten bei größeren und bihemispheriellen Hirnschädigungen (Haarmeier et al. 1997), keine neurologischen Erkrankungen bekannt, bei denen als längerfristiges Symptom eine Störung dieser „Raumkonstanz“ auftritt.

Es erscheint paradox, dass ständig wechselnde retinale Bilder die Grundlage für eine stabile und kohärente Wahrnehmung der Umgebung bilden können. Wie schafft es das Gehirn die schnappschussartigen Fixationsbilder zu einer konstant erscheinenden Repräsentation des Raumes zusammensetzen, ohne dass der Betrachter seine Augenbewegungen und den daraus resultierenden Bildversatz auf der Netzhaut wahrnimmt?

Die hirneigenen Mechanismen, die diesem Phänomen der Raumkonstanz zugrunde liegen, sind, beginnend mit Hermann von Helmholtz' Handbuch der physiologischen Optik (Von Helmholtz 1867), Gegenstand philosophischer, kognitionspsychologischer und neurowissenschaftlicher Untersuchungen, sowie auch der vorliegenden Dissertation.

1.1 Mechanismen visueller Stabilität

Zur Aufrechterhaltung der visuellen Stabilität braucht das Gehirn Informationen darüber, ob Veränderungen des retinalen Bildes aus realen Bewegungen der Umwelt resultieren oder den retinalen Konsequenzen eigener Augenbewegungen entsprechen. Grundsätzlich könnten hierfür drei unabhängige Informationsquellen genutzt werden (siehe Abbildung 2).

1. Visuelle Signale
2. Propriozeptive Augenpositionssignale
3. Okulomotorische Signale

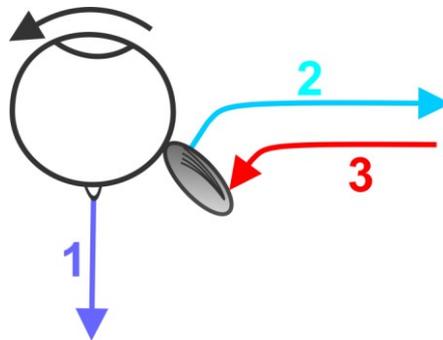


Abbildung 2: Drei Signalquellen könnten Informationen liefern, die eine stabile Raumintegration ermöglichen: 1. Visuelle Signale 2. Augenpositionssignale 3. Okulomotorische Signale.

1.1.1 Visuelle Signale

Die visuellen Informationen werden in einer Hierarchie visueller Kortexareale zunehmend detaillierter hinsichtlich verschiedener Objektmerkmale analysiert. Dabei nehmen mit jedem Verarbeitungsschritt in den kortikalen Arealen nach V1 (dem primären visuellen Kortex) die neuronalen Antworteigenschaften in ihrer Komplexität zu, von primär farb- oder bewegungsverarbeitenden visuellen Arealen bis hin zu hochspezialisierten Arealen für Objekterkennung und sensomotorische Integrationsleistungen (Nassi, Callaway 2009). Mishkin und Ungerleider postulierten 1983 hierbei zwei voneinander unterscheidbare Projektionssysteme des visuellen Kortex: den okzipito-parietalen (sogenannten *dorsalen*) sowie einen okzipito-temporalen (sogenannten *ventralen*) Pfad. Der ventrale Pfad diene dabei der Objekterkennung und bestehe aus visuellen Arealen, die letztlich zum inferotemporalen Kortex projizierten und Objekteigenschaften wie Farbe, Form und Oberflächentexturen verarbeiteten. Der dorsale Pfad erstreckte sich ausgehend von

frühen visuellen über posterior-parietale bis hin zu frontalen kortikalen Arealen. In diesem dorsalen Pfad könnten lokalisations- und bewegungsbezogene visuelle Information verarbeitet werden, was eine enge Kopplung von Raum- und Bewegungsverarbeitung mit motorischen, insbesondere okulomotorischen Reaktionen des Organismus auf diese Stimuli hin ermöglichte (Mishkin, Ungerleider, Macko 1983). Areale des dorsalen Pfades sind daher für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung.

Wird eine sakkadische Augenbewegung ausgeführt, verschiebt sich dabei die gesamte visuelle Szene mit hoher Geschwindigkeit auf der Retina, so dass ein starker Bewegungseindruck resultieren sollte. Dass der Betrachter diesen nicht wahrnimmt, scheint einerseits an passiven visuellen Maskierungsphänomenen zu liegen, durch welche die bewusste Wahrnehmung der intrasakkadischen visuellen Eindrücke durch die Stimuli der nachfolgenden Fixationsphase verhindert wird (Campbell, Wurtz 1978). Andererseits schwächt das visuelle System die ständig resultierende Bewegungsinformation durch aktive interne Unterdrückung der neuronalen Aktivität von vor allem im dorsalen Pfad gelegenen Arealen ab (Burr, Morrone, Ross 1994). Auf diese Weise kann die potenziell störende Bewegungsillusion, die durch Bildversatz entstehen würde, vermieden werden.

Das darüber hinausgehende Problem der Raumkonstanz bleibt jedoch unklar: Wie kann der ständige sakkadeninduzierte Bildversatz kompensiert werden, wenn die visuelle Szene vor und nach einem sakkadischen Bildversatz durch unterschiedliche Neuronenpopulationen repräsentiert wird?



Abbildung 3: Links: Einzel fixierte Ausschnitte des Gemäldes von Ilja Repin. Rechts in grau dargestellt: Unscharfe Bewegungswahrnehmung während der Ausrichtung der Fovea auf das nächste Fixationsziel, aus: Wurtz 2008.

Gibson vertrat die Ansicht, dass bereits die veränderte visuelle Reafferenz nach einer Augenbewegung ausreichend sei, um Eigen- von Fremdbewegungen unterscheiden zu können. Seiner Argumentation nach ließe der globale und abrupte Versatz der gesamten visuellen Szene durch sakkadische Augenbewegungen genügend Rückschlüsse auf eine eigeninduzierte Verursachung zu, da eine solche Bewegung in der Umwelt in der Regel nicht vorkomme (Gibson 1966). Dies erklärt jedoch nicht die Befunde eines einfachen Experiments von Purkinje und von Helmholtz, die veranschaulichten, dass visuelle Information allein nicht ausreichen kann, um Raumkonstanz in allen Fällen herzustellen. So wird durch das Bewegen eines Augapfels durch Fingerdruck auf den Außenkanthus und die damit verbundene passive Änderung retinaler Informationen eine Bewegungsillusion der Umwelt erzeugt (Bridgeman, van der Heijden, Velichkovski 1994). In einer alltäglichen Szene, in der sich zusätzlich einzelne Objekte mit unterschiedlicher Geschwindigkeit in verschiedene Richtungen bewegen, wie z.B. im Straßenverkehr, wäre eine Bezugnahme auf räumliche Beziehungen zwischen visuellen Objekten außerdem sicherlich nicht ausreichend, um Raumkonstanz herstellen zu können. Visuelle Information allein kann somit in vielen Fällen nicht genügen, um sakkadeninduzierte Bildversätze zu kompensieren.

1.1.2 Propriozeptive Signale

Seit dem 20. Jahrhundert ist die Existenz propriozeptiver Rezeptoren in den externen Augenmuskeln bekannt (Donaldson 2000). Indem sie Informationen über die Stellung der Bulbi in der Orbita vermitteln, könnten sie grundsätzlich zur Lösung des Raumkonstanzproblems beitragen. Latenzmessungen zeigten jedoch, dass die propriozeptive Information kortikal zu spät eintreffen dürfte, um während der raschen Abfolge von Sakkaden und Fixationen bei visuellem Explorationsverhalten wirksam werden zu können (Wang et al. 2007). Tatsächlich führte eine chirurgische Deafferentierung der extraokulären Augenmuskelpropriozeptoren in nichtmenschlichen Primaten zu keiner offensichtlichen Störung der Raumintegration über Sakkadensequenzen hinweg (Guthrie, Porter, Sparks 1983). Dieser Befund legt nahe, dass die propriozeptive Information eher zur mittel- bis langfristigen Kalibrierung von visueller Wahrnehmung und sakkadischen Augenbewegungen herangezogen werden dürfte.

1.1.3 Okulomotorische Signale

Als dritter Informationstyp steht dem visuellen System das zur Initiation der Augenbewegung verwendete okulomotorische Signal zur Verfügung. Eine Kopie dieses okulomotorischen Kommandos, eine so genannte Efferenzkopie, könnte für die interne Verrechnung der selbstinduzierten visuellen Veränderungen benötigt werden. Durch ein solches simultan mit dem okulomotorischen Kommando entstehendes Signal könnte die Verwendung der verzögert eintreffenden propriozeptiven Afferenzen vermieden werden.

Hermann von Helmholtz war einer der ersten Wissenschaftler, der dieses Signal als entscheidenden Faktor für die Aufrechterhaltung der Raumkonstanz vorschlug. Er bezeichnete es als „Willensanstrengung“ (Von Helmholtz 1867). Im Jahr 1950 präzisierten und formalisierten von Holst und Mittelstaedt sowie Sperry unabhängig von einander diese Hypothese und prägten den Begriff der „Efferenzkopie“ (Von Holst, Mittelstaedt 1950) beziehungsweise des „*corollary discharge*“ (im Folgenden CD genannt) (Sperry 1950).

Moderneren Konzeptualisierungen folgend, würde ein derartiges CD-Signal in ein so genanntes Vorwärtsmodell („*forward model*“) eingespeist werden und damit eine Voraussage über die zu erwartenden retinalen Konsequenzen einer anstehenden sakkadischen Augenbewegung erlauben. Diese Voraussage könnte dann mit der realen visuellen Reafferenz verglichen werden, um die Unterscheidung zwischen Bewegungen der visuellen Umwelt und selbstinduzierten Bewegungen des retinalen Bildes zu ermöglichen (Miall, Wolpert 1996).

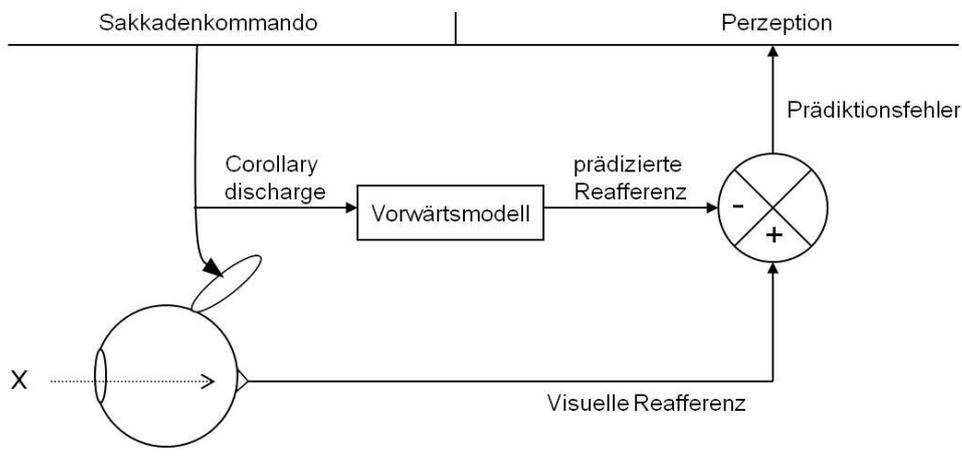


Abbildung 4: Vorwärtsmodell nach Miall und Wolpert. Das CD-Signal wird als zentraler Ausgleichmechanismus für Augenbewegungen betrachtet. In einem Vorwärtsmodell wird die erwartete visuelle Reafferenz mit der realen visuellen Reafferenz verglichen und ein Prädiktionssignal erstellt (nach Miall, Wolpert 1996).

Dieses Modell besitzt theoretische Attraktivität, da es plausibel und elegant die Aufrechterhaltung der Raumkonstanz erklären kann. Ob und in welcher Weise der menschliche Kortex jedoch solche CD-Signale nutzt, blieb auf neurophysiologischer Ebene lange unklar.

Ein Schlüsselexperiment zu dieser Frage führten Duhamel, Colby und Goldberg im Jahr 1992 durch. Sie leiteten die visuellen Antworten parietaler Kortexneurone von Makaken ab und konnten eine antizipatorische Verschiebung der rezeptiven Felder dieser Neurone nachweisen, die bereits vor dem Beginn einer sakkadischen Augenbewegung stattfand (Duhamel, Colby, Goldberg 1992). Nachfolgend wurde dieses prädiktive visuelle Antwortverhalten, das so genannte „*remapping*“, ebenfalls im frontalen Augenfeld (Umeno, Goldberg 1997; Sommer, Wurtz 2006) sowie weiteren früheren visuellen Arealen (Duhamel, Colby, Goldberg 1992; Nakamura, Colby 2002) und dem Colliculus Superior nachgewiesen (Walker, Fitzgibbon, Goldberg 1995). Diese Befunde sprechen dafür, dass im Primatenhirn offensichtlich ein präzises extraretinales Signal existieren muss, welches das antizipatorische *remapping* ermöglicht. Sein Ursprung sollte in Regionen liegen, die in die Sakkadengenerierung involviert sind. Nur so könnte es bereits vor der geplanten Sakkade Informationen über ihre zeitlichen und räumlichen Parameter an höhere visuelle kortikale Regionen liefern (Sommer, Wurtz 2008), die ihrerseits daraus ein Prädiktionssignal über die zu erwartenden postsakkadischen visuellen Konsequenzen erstellen können. Somit dürfte dieses antizipatorische Verhalten spezieller Neurone ein mögliches Korrelat der CD-Verarbeitung darstellen und wird wahrscheinlich durch Feedback-Projektionen in frühere visuelle Areale vermittelt (Crapse, Sommer 2008b).

Der Transmissionspfad des CD-Signals sollte also eine direkte Beziehung zu okulomotorisch aktiven Arealen aufweisen und entgegen der Projektionsrichtung okulomotorischer Efferenzen verlaufen. Eine funktionell-neuroanatomische Identifizierung dieses bi-synaptischen Pfades gelang erstmalig im Jahr 2002. Mittels Einzelzelleableitungen und simultaner Elektrostimulation vor und nach transients Inaktivierung von Thalamusneuronen mit dem GABA-Antagonist Muscimol gelang es

Sommer und Wurtz, einen entsprechenden Pfad im Makakenhirn zu charakterisieren. Dieser projiziert vom Colliculus Superior (SC) über den mediodorsalen Thalamus (MD) zum frontalen Augenfeld (FEF) (Sommer, Wurtz 2002).

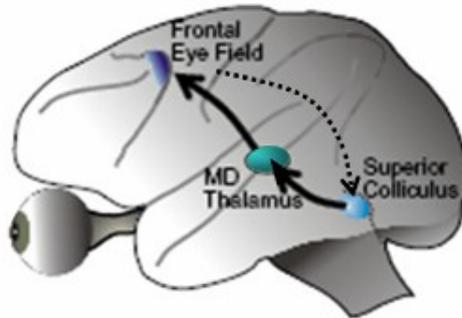


Abbildung 5: Gestrichelt dargestellt: Okulomotorisches Signal vom FEF zum SC. Durchgehende Pfeile: Sakkadenbasiertes Efferenzkopiesignal von Hirnstamm via mediodorsalem Thalamus zum frontalen Augenfeld, nach Wurtz 2008.

Das Ursprungsareal dieses CD-Pfades, der Colliculus Superior, stellt die wichtigste subkortikale Kontrollinstanz für die Ausführung kortikal geplanter Sakkaden dar. Dabei handelt es sich neben willentlichen vor allem um reflexive, durch plötzliche visuelle Veränderungen ausgelöste Sakkaden. Darüber hinaus transformiert er die als Vektor repräsentierten, okulomotorischen Signale in ratenkodierte okulomotorische Kommandos, welche dann die pontinen Kerngebiete mit ihren unterschiedlichen Klassen sakkadenbezogener Neurone erreicht (Krauzlis 2005). Sakkadenbezogene afferente Informationen erhält der SC vor allem vom FEF, dessen Transformationsleistung sensorischer Information in okulomotorische Kommandos in vielfachen Studien belegt werden konnte (Bruce, Goldberg 1985). Zudem erreichen ihn weitere direkte visuelle Afferenzen. Darüber hinaus scheint er, neben der Ausführung sakkadischer Augenbewegungen, eine wichtige Rolle bei der verdeckten Ausrichtung räumlicher Aufmerksamkeit zu spielen (Krauzlis 2005). Eine Kopie seiner motorischen Efferenzen zu den Augenmuskelkernen, das *corollary discharge*, wird via mediodorsalen Thalamus an das FEF rückprojiziert und ist damit Teil einer Reihe von Projektionskreisläufen, die im Gehirn sowohl Informationen an niedrigere als auch an höhere Niveaus kommunizieren (Wurtz, Sommer, Cavanaugh 2005).

Die kortikale Zielstruktur des funktionell-anatomisch charakterisierten CD-Pfades bilden die frontalen Augenfelder (FEF). Obwohl ihre anatomische Lokalisation eine

beachtliche interindividuelle Variabilität aufweist, konnte mittels kortikaler Stimulation, Positronemissionstomographie (PET), transkranieller Magnetstimulation (TMS) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) ein Kandidatenareal gefunden werden. Aktuelle Metaanalysen ermittelten ein dem FEF des Makaken homologes kortikales Areal des Menschen am kaudalen Ende des Gyrus frontalis medius, anterior des Sulcus präcentralis und in unmittelbarer Nähe zum Sulcus frontalis superior (Paus 1996; Tehovnik et al. 2000; Amiez, Petrides 2009). Es liegt somit rostral von Gesichtsareal und Daumenrepräsentation, kann allerdings ebenso vollständig in den primären motorischen Kortex integriert sein (Thickbroom, Stell, Mastaglia 1996).

Durch ausgedehnte kortiko-kortikale Verbindungen zu Arealen des dorsalen und ventralen Stroms, sowie thalamischen Kernen (Gaymard et al. 1998) konvergieren im FEF multiple Informationen über Farbe, Form, Entfernung und Bewegungsrichtung visueller Objekte (Schall 2002). Dies spiegelt sich auch im Antwortverhalten der drei neuronalen Populationen des FEF wieder, die durch elektrophysiologische Arbeiten an nichtmenschlichen Primaten identifiziert werden konnten. Neben visuell responsiven Neuronen finden sich rein motorische Neurone, die über direkte Projektionen zu intermediären Schichten des Colliculus superior (SC), sowie okulomotorischen Hirnstammzentren, sakkadische Augenbewegungen auslösen (Bruce et al. 1985).

Eine dritte Population von FEF-Neuronen stellen die visuo-motorischen prä-sakkadisch aktiven Neurone dar, die das neuroanatomische Korrelat der Transformation visueller und interner Informationen in okulomotorische Sakkadenkommandos darstellen könnten (Bruce, Goldberg 1985). Läsionen des FEF resultieren daher in einer Beeinträchtigung der Exekution kontraversiver Sakkaden, welche sich jedoch bei isolierter oder unilateraler FEF-Schädigung zurückbilden können (Schiller, True, Conway 1979; Rivaud et al. 1994).

1997 gelang es Umeno und Goldberg nachzuweisen, dass etwa ein Drittel der visuellen sowie visuo-motorischen Neurone ein prädiktives Antwortverhalten, im Sinne des oben angeführten *remappings*, aufweisen (Umeno, Goldberg 1997). Ein im FEF ankommendes CD-Signal aus dem SC scheint dazu beizutragen, dass eben diese Neurone ihr aktuelles rezeptives Feld durch das *remapping* auf ihr zukünftiges rezeptives Feld verschieben können. Dies geschieht vor der Generierung der

bevorstehenden Sakkade durch die motorischen FEF-Neurone. Somit antizipieren die prädiktiven Neurone die Konsequenzen der retinalen Bildbewegung, indem sie eine Voraussage über die visuelle Struktur der postsakkadischen Szene erstellen. Dieses so genannte Prädiktionssignal würde zum Zeitpunkt der Sakkade an weitere visuelle Kortexareale, vermutlich des dorsalen Stroms, vermittelt werden, um die tatsächliche mit der erwarteten postsakkadischen Szene zu vergleichen (Crapse, Sommer 2008b). Eventuelle Abweichungen könnten daraufhin in Form eines Fehlersignals zum FEF rückprojiziert und die Ursache der Inkongruenz als eine Bewegung in der Umwelt attribuiert werden. Damit bliebe der visuelle Eindruck über die Sakkade hinweg stabil, da es dem visuellen System gelänge, eigeninduzierte von externen Bewegungen zu unterscheiden (Sommer, Wurtz 2006; Sommer, Wurtz 2008).

Erste Studien zur Rolle dieses SC-MD-FEF-Pfades wurden von Sommer und Wurtz an Makaken durchgeführt. Sie beschrieben während einer reversiblen Inaktivierung des MD deutliche, mit einem CD-Defizit zu vereinbarende, okulomotorische Störungen auf der Verhaltensebene (Sommer, Wurtz 2002), sowie eine massive Reduktion des elektrophysiologischen *remapping*-Phänomens im FEF (Sommer, Wurtz 2006). Auch in Läsionsstudien an Patienten mit fokalen Thalamusinfarkten konnten mit einem CD-Defizit vereinbare behaviorale Störungen nachgewiesen werden (Bellebaum et al. 2005; Ostendorf, Liebermann, Ploner 2010).

Bisher liegen also Befunde zur elektrophysiologischen Charakterisierung von CD-Signalen und der behavioralen Konsequenzen von CD-Defiziten auf der Ebene des Thalamus vor. Ein transthalamisches CD-Signal scheint darüber hinaus für das antizipatorische *remapping* im FEF verantwortlich zu sein (Sommer, Wurtz 2006). Welche Relevanz die Integration des CD-Signals im FEF und das daraus resultierende *remapping* jedoch für die Wahrnehmung visueller Stabilität während sakkadischer Augenbewegungen hat, bleibt bislang unklar.

1.2 Herleitung der Fragestellung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Frage, ob die transsakkadische Raumintegration beim Menschen tatsächlich von der Integrität des SC-MD-FEF-Pfades abhängt, ungeklärt. Ziel der vorliegenden Arbeit soll es daher sein, die Rolle eines CD-Signals und seiner kortikalen Verarbeitung im FEF bei der Aufrechterhaltung von Raumkonstanz über sakkadische Augenbewegungen hinweg zu untersuchen.

Als geeignetes okulomotorisches Paradigma bietet sich hierfür das so genannte *Saccadic-Suppression-of-Image-Displacement* (SSD) - Paradigma H. Deubels an. Es macht die alltägliche visuelle Entscheidung, ob ein retinaler Bildversatz durch Eigenbewegung oder Bewegungen der Umwelt hervorgerufen wurde, in einer reduzierten und gut kontrollierbaren Form experimentell untersuchbar (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996). Der Proband entscheidet in diesem Paradigma, ob sich ein peripherer Zielstimulus während einer sakkadischen Augenbewegung versetzt hat oder nicht.

Da Ablations- und Inaktivierungsstudien ergaben, dass permanente Läsionen des FEF zu okulomotorischen Defiziten führen (Schiller, True, Conway 1979; Rivaud et al. 1994; Tehovnik et al. 2000), wurde in der vorliegenden Arbeit die Technik der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) angewandt. Bei dieser nicht invasiven Methode wird kurzzeitig mit der kortikalen Aktivität des Zielareals interferiert (Barker 1991). Dabei wurde eine Beeinträchtigung der Okulomotorik aufgrund der TMS nur unter bestimmten Konditionen beobachtet (Müri, Hess, Meienberg 1991; Ro et al. 1997; Nyffeler et al. 2006). Durch die Applikation der TMS sollte das mutmaßliche CD-Signal in seiner kortikalen Zielstruktur, dem FEF, also gezielt und reversibel moduliert werden können. Dies ermöglicht die Messung der perzeptuellen Konsequenzen eines alterierten frontalen CD-Signals an gesunden Probanden, wobei die Okulomotorik nicht beeinträchtigt werden sollte.

Mit Hilfe dieser Methodik sollen die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Kann die transsakkadische Raumintegration des Menschen durch transiente Modulation des FEF mittels TMS gestört werden?
- Welche perzeptuellen Konsequenzen ergeben sich aus dieser Modulation?

2 Methoden

2.1 Probanden

Die vorliegende experimentelle Studie wurde in der Arbeitsgruppe Brain and Behaviour der Neurologie, Charité Berlin Mitte, im Zeitraum von Oktober 2008 bis Oktober 2009 durchgeführt. Ein positives Votum der Ethikkommission (Charité, Universitätsmedizin Berlin) lag vor. Das Protokoll erfüllte die Bedingungen der kürzlich publizierten TMS-Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al. 2009).

Insgesamt wurden 9 gesunde Probanden für die TMS-Experimente eingeschlossen. Fünf von ihnen waren männlich, vier weiblich. Die Altersverteilung lag durchschnittlich bei 29,2 Jahren mit einer Altersspanne von 24 bis 36 Jahren. Alle Teilnehmer waren rechtshändig, was mit dem Edinburgh Händigkeitfragebogen belegt wurde (Oldfield 1971). Zum Zeitpunkt der Untersuchung verfügten alle Studienteilnehmer über normale, beziehungsweise auf normal korrigierte Sehstärken. Mit Hilfe des „Transcranial Magnetic Stimulation Adult Safety Screen“-Fragebogens (TASS) wurden sie nach eventuellen Erfahrungen mit TMS, vorbestehenden neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, metallhaltigen Implantaten, Medikamenteneinnahmen, Alkohol- oder Drogenabusus und möglicherweise bestehenden Schwangerschaften befragt (Keel, Smith, Wassermann 2000). Es konnten für alle Teilnehmer neurologische, psychiatrische oder ophtalmologische Erkrankungen, regelmäßige Medikamenten- und Drogeneinnahmen sowie Schwangerschaften ausgeschlossen werden. Nach ausführlicher Aufklärung über die experimentelle Durchführung gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis. Sie erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 10 € pro Stunde. Abzüglich eines Probanden waren alle Teilnehmer naiv bezüglich der okulomotorischen Paradigmen, der Hintergründe, sowie der Zielsetzung der vorliegenden Studie. Die Probanden wurden gebeten, ausgeruht zu den Messungen zu erscheinen. Diese fanden an unterschiedlichen Tagen statt, wobei nach einem Stimulationsexperiment mindestens eine Woche ohne Stimulation folgte. Zwischen den experimentellen Blöcken wurden Pausen eingehalten. Die Probanden hatten jederzeit die Möglichkeit das Experiment vorzeitig zu beenden.

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 Augenbewegungsaufzeichnung

Für die Aufzeichnung der Augenbewegungen fand die Infrarot-Videookulographie (VOG) Anwendung. Diese nicht invasive Technik erlaubt eine exakte Detektion von Augenbewegungen, indem infrarotes Licht, welches das „Eye-tracking-System“ in das Auge projiziert, von der Pupille und dem sie umgebenden Gewebe in unterschiedlicher Weise reflektiert wird. Daraus kann mittels Bildanalysealgorithmen die Pupillenposition lokalisiert werden („dark-pupil-tracking“). Zusätzlich wird vom VOG-System die Reflexion des Lichts auf der Cornea aufgezeichnet, da Positionsänderungen des Kopfes gegenüber der Kamera sonst zu Messfehlern führen könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde das videobasierte Infrarotokulographiesystem iView X Hi-Speed-Primate der Firma SMI (Sensomotoric Instruments, Teltow, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Aufzeichnungsfrequenz betrug 500 Hertz, bei einer räumlichen Auflösung von $0,01^\circ$, wobei die Präzision der Blickpositionsbestimmung zwischen $0,25^\circ$ und $0,5^\circ$ lag. Die Aufzeichnung der Augenbewegungsdaten wurde jeweils monokulär am rechten Auge durchgeführt und mittels iView X® 2.2 Software online analysiert. Fensterbasiert („region of interest“, ROI) konnte so der jeweilige Sakkadenbeginn ermittelt werden, um per TTL-Puls das nachgeschaltete Magnetstimulationsgerät anzusteuern.

2.2.2 Stimuluspräsentation und experimenteller Aufbau

Die Präsentation der visuellen Stimuli erfolgte über einen 22-Zoll CRT-Monitor. Dieser verfügte über eine Bildschirmauflösung von 1024x768 Pixel und eine Bildwiederholfrequenz von 120 Hertz. Er befand sich im Abstand von 50cm mittig auf Augenhöhe der Versuchsperson. Die Leuchtdichte der weißen visuellen Stimuli betrug 55 Candela/m^2 , während die des homogenen grauen Bildschirmhintergrundes auf 14 Candela/m^2 festgesetzt war. Diese relativ hohe Hintergrundluminanz wurde gewählt, um störende retinale Nachbilder oder eine Phosphorpersistenz zu vermeiden. Vorhergehende Studien belegen, dass sichtbare Bildschirmgrenzen hierbei keinen Einfluss auf die perzeptuellen Urteile der Probanden unter der gewählten Stimuluskonfiguration haben sollten (Deubel 2004). Die Programmierung der visuellen Stimuli erfolgte mit Hilfe der Software Matlab (The Mathworks, Natick,

MA), deren Präsentation und die Aufzeichnung der manuellen Urteile mit Cogent Graphics (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, Großbritannien).

Alle Versuche fanden in einem abgedunkelten Raum statt. Beidseits des Probandenkopfes befand sich ein schwarzer Sichtschutz zur zusätzlichen Abschirmung eindringenden Lichtes. Um Kopfbewegungen zu vermeiden, wurde über der Kinnstütze ein Beißbrett mit individuellem Zahnabdruck aus Aquasil Soft Putty® Abdruckmaterial der Firma Dentsply (Dentsply De Trey, Konstanz, Deutschland) befestigt. Für die Aufzeichnung der Positionsurteile der Versuchsteilnehmer wurde eine Computermaus neben der rechten Hand der Probanden positioniert.



Abbildung 6: Versuchsaufbau. Stimulusmonitor (1), Videookulographierechner (2), Sichtschutz (3), Beißbrett (4), Kinnstütze (5), Augenbewegungskamera (6), Computermaus für manuelle Positionsurteile (7).

2.2.3 Behaviorales Paradigma

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde das in Abschnitt 1.2. bereits erwähnte „Saccadic Suppression of Image Displacement“-Paradigma (SSD-Paradigma) aus der Arbeitsgruppe H. Deubels verwendet (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996). Es gestattet eine Beurteilung der Detektion abrupter Positionsveränderungen visueller Stimuli. Während der Sakkadenausführung unterliegt diese Detektionsfähigkeit normalerweise dem sakkadischen Suppressioneffekt, der zu Beginn einer Sakkade einsetzt und bis zu ihrem Ende anhält (Bridgeman, Hendry, Stark 1975). Ein

intrasakkadischer Versatz des Stimulus kann demzufolge nicht bemerkt werden, obwohl im Gehirn präzise extraretinale Informationen über die veränderte Position des Stimulus existieren. Diese sind dem okulomotorischen System unter diesen Umständen allerdings nicht zugänglich (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996). Das Einfügen einer Pause („gap“) von 250 ms zwischen Erlöschen des Zielstimulus und Wiedererscheinen des versetzten Ziels kann jedoch der sakkadischen Suppression effektiv entgegenwirken. Diese Variante des SSD-Paradigmas, die Gap-Kondition, ermöglicht den Rückgriff auf interne Kontrollmechanismen in Form eines CD-Signals. Sie fand in der vorliegenden Arbeit Anwendung, da sie in einer höheren Sensitivität für intrasakkadische Zielversätze resultiert und somit die korrekte Einschätzung von Positionsveränderungen des Zielstimulus bereits ab $0,3^\circ$ ermöglicht (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996).

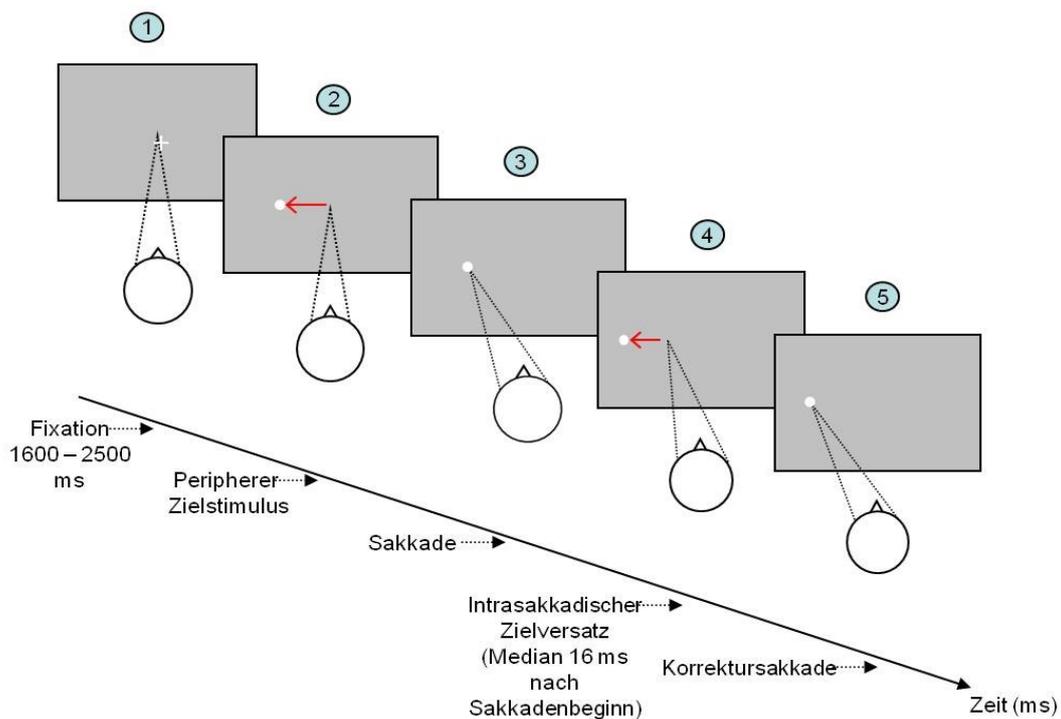


Abbildung 7: Ablaufschema der Gap-Kondition des SSD-Paradigmas. Nach variabler Fixationsdauer (1) erscheint ein peripherer Zielstimulus (2). Während der Proband seine auf den Stimulus gerichtete Sakkade durchführt (3), wird der Zielstimulus für 250ms ausgeblendet und erscheint anschließend horizontal versetzt an einer nicht vorhersagbaren Bildschirmposition (4). Es erfolgt eine Korrektursakkade zum neuen Zielstimulus (5).

Allen teilnehmenden Probanden wurde in drei unabhängigen Experimenten unter den bereits dargestellten Versuchsbedingungen ein in der Monitormitte befindliches Fixationskreuz mit einer Größe von $0,5^\circ$ präsentiert (siehe Abbildung 7). Dieses erlosch nach einer variablen Zeitspanne von 1600 bis zu 2500 Millisekunden (ms), woraufhin ein runder Zielstimulus (Durchmesser $0,5^\circ$) rechts beziehungsweise links horizontal versetzt in der Bildschirmperipherie erschien (Exzentrizität 6° oder 8°). Die Probanden wurden instruiert, das zentrale Fixationskreuz bis zum Erscheinen des peripheren Zielstimulus zu fixieren. Dann sollte eine sakkadische Augenbewegung auf das Ziel hin erfolgen. Jeweils innerhalb der ersten Hälfte der Sakkade (Median der Verzögerung 16 Millisekunden nach Sakkadenbeginn) wurde der periphere Zielstimulus erneut ausgeblendet und erschien nach 250 ms horizontal versetzt an einer nicht vorhersagbaren Bildschirmposition. Daraufhin führten die Probanden eine Korrektursakkade auf das neue Ziel hin aus. Die hieraus resultierende Augenpositionsspur, die per Videookulographie aufgezeichnet wurde, wird in Abbildung 8 als rote Linie gezeigt, während die zu fixierenden Stimuli in grau dargestellt sind.

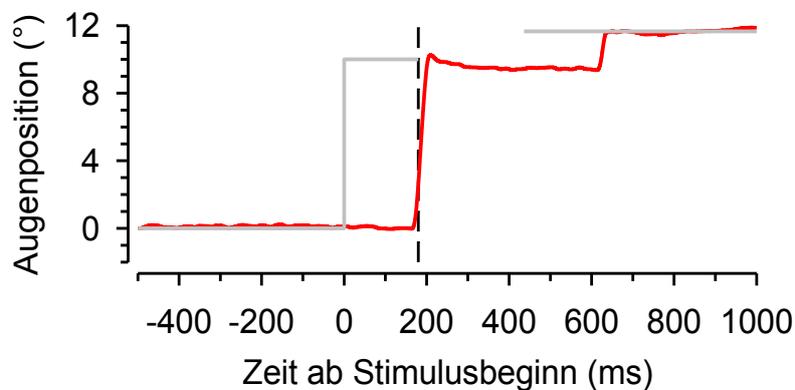


Abbildung 8: Augenposition während des SSD-Paradigmas. In grau dargestellt: Position des Fixationskreuzes bei 0° , Versatz des Zielstimulus in die Bildschirmperipherie (0ms), Ausblenden des Stimulus ab Sakkadenbeginn (200ms) und Erscheinen an unvorhersagbarer Position (450ms). In rot dargestellt: Aufgezeichnete Augenbewegung. Fixation bis 200ms, dann erste Sakkade, Korrektursakkade nach etwa 650ms.

Um die Detektion intrasakkadischer Zielversätze mit möglichst hoher Auflösung bewerten zu können, wurde der Versatz des peripheren Stimulus mit Hilfe eines adaptiven Präsentationsalgorithmus gesteuert. Diese „staircase procedure“ war durch den Probandenreport veränderlich. Es fanden drei unabhängige, sich zufällig überlappende staircases Anwendung, die eine konstante Stufengröße von 1°

aufwiesen. Gab der Proband einen subjektiven Zielversatz nach links an, wurde im nächsten durch die jeweilige staircase kontrollierten Einzelversuch ein um 1° nach rechts versetzter Stimulusversatz verwendet. Die staircases starteten jeweils ab einem Versatz von $2,33^\circ$ nach rechts oder links und 0° (kein Versatz) relativ zur initialen Zielposition. Durch die sich überlappenden Versatzgrößen der drei staircases konnte der Punkt der subjektiven Stimuluskonstanz („point of subjective target stationarity“, PSS), das heißt der mit maximaler subjektiver Unsicherheit bewertete Stimulusversatz, mit einer Auflösung von $0,33^\circ$ bestimmt werden. Zudem konnten ausreichend viele Einzelversuche für die als eindeutig bewerteten Stimulusversätze dargeboten werden. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen exemplarisch den Ablauf einer solchen Prüfung des Unsicherheitsbereichs eines Probanden mit der verwendeten staircase-Logik anhand einer Beispielprobandin (LS) für eine Experimentalkondition.

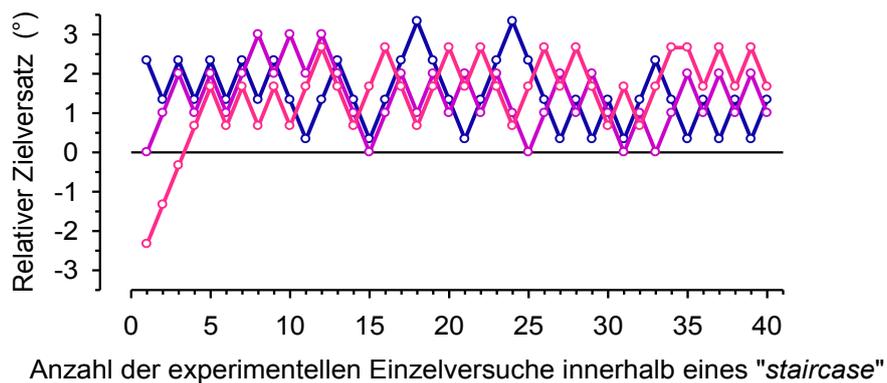


Abbildung 9: Exemplarischer Präsentationsalgorithmus der Probandin LS für den Zielversatz. Drei unabhängige staircases mit einer jeweiligen Stufengröße von 1° fanden in zufälliger Reihenfolge Anwendung. Somit ergab sich eine maximale Auflösung von $0,33^\circ$.

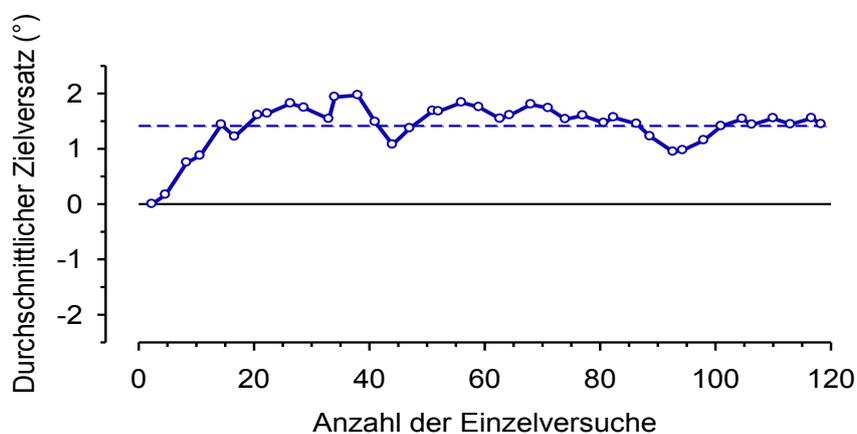


Abbildung 10: Durchschnittlicher Zielversatz, der sich aus den zufällig angeordneten „staircases“ ergibt.

Die Richtung des subjektiv erlebten Zielversatzes wurde von den Probanden mittels rechtem oder linkem Mausklick angegeben. Die Antwort sollte dabei innerhalb von 5 Sekunden nach Erscheinen des Zielstimulus erfolgen. Wurde ein Mausklick aufgezeichnet, beziehungsweise die Antwortzeit überschritten, erlosch der Zielstimulus und der Monitor blieb während der folgenden 1600 Millisekunden stimulusfrei, bevor der nächste Durchgang startete.

2.3 Transkranielle Magnetstimulation

Gemäß der Fragestellung, ob die transsakkadische Raumintegration des Menschen durch transiente Modulation des FEF gestört werden kann, wurde die transkranielle Magnetstimulation (TMS) als nicht-invasive Stimulationstechnik gewählt. Sie stellt seit ihrer Einführung durch A. Barker 1985 eine sichere und weitgehend schmerzfreie Untersuchungsmethode dar, um den menschlichen Kortex sowohl im experimentellen neurowissenschaftlichen Setting, als auch im klinischen Alltag zu stimulieren. Mittels TMS kann reversibel mit der kortikalen Aktivität des FEF interferiert werden. Als bedeutende Vorteile erweisen sich dabei die hohe zeitliche Auflösung der TMS, die Rückschlüsse über den exakten Zeitverlauf der kortiko-kortikalen Aktivierung ermöglicht (Cowey 2005), sowie eine gute räumliche Fokussierung (Walsh, Cowey 2000).

Beruhend auf dem 1831 von M. Faraday entdeckten elektromagnetischen Induktionsprinzip, wird durch die Änderung des magnetischen Flusses durch eine Leiterschleife eine elektrische Spannung induziert (Faraday 1839). Soll vom Magnetstimulator ein Magnetimpuls abgegeben werden, wird ein zuvor aufgeladener Pulskondensator über einen Hochleistungsthyristor mit einer Stimulationsspule gekoppelt, sodass ein elektrischer Schwingkreis entsteht. Die dabei zwischen Kondensator und Spule pendelnde Pulsenergie erzeugt in der Spule ein ultrakurzes, wenige hundert Mikrosekunden dauerndes Wechsellmagnetfeld, welches nahezu schmerzfrei und mit nur äußerst geringer Abschwächung die Schädelkalotte durchdringen kann (Barker 1991). Erreicht es die darunter liegenden elektrisch leitenden Gewebe, induziert es dort einen Stromfluss, der entgegen der Flussrichtung in der Stimulationsspule parallel zur Oberfläche fließt. Dies verursacht an den kortikalen Neuronen eine Potenzialdifferenz, wodurch bei Unterschreitung eines Zellmembranpotenzials von etwa -40 Millivolt Aktionspotenziale generiert werden können (Kammer, Thielscher 2003). Der exakte Entstehungsort der

Aktionspotenziale sowie die durch TMS induzierten Effekte auf neuronaler Ebene sind bisher nur unvollständig verstanden. Es wird jedoch vermutet, dass die Erregungsschwelle am Übergang von Zellsoma zum proximalen Axon der kortikalen Pyramidenzellen am niedrigsten ist (Maccabee et al. 1993), wohingegen der Dendritenbaum den größten elektrischen Widerstand aufweist und eine Aktionspotenzialgenerierung hier am unwahrscheinlichsten scheint (Siebner, Ziemann 2007).

Die Applikation räumlich fokaler Magnetstimuli gelingt dank der 1988 von Ueno et al entwickelten Doppelspule, „figure-of-eight-coil“, aus zwei miteinander gekoppelten Rundspulen, die eine entgegengesetzte Stromflussrichtung aufweisen. Da sich unter ihrem Schnittpunkt die Feldanteile addieren, entsteht dort ein klares Maximum. Es kann somit ein fokaler Stimulus abgegeben werden, der circa $0,5\text{cm}^2$ der Gehirnoberfläche erregt (Kammer, Thielscher 2003).

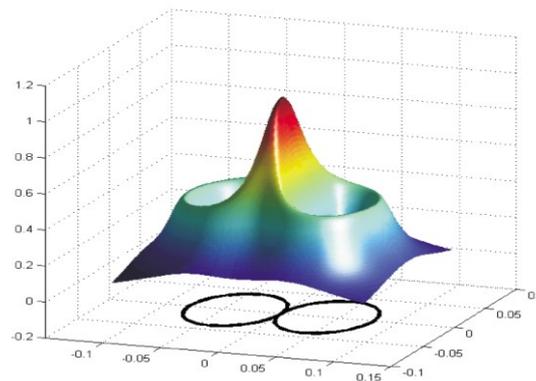


Abbildung 11: Verteilung der elektrischen Feldstärke einer fokalen Doppelspule. Dargestellt wird der Betrag des Vektorpotenzials in Luft bei einem Abstand von 1 cm über der Leiterschleife. Die Z-Achse bildet die Feldstärke ab. Es zeigt sich ein Feldstärkenmaximum bei 0,8 cm, dargestellt in rot. Aus: Kammer, Thielscher 2003.

Mit zunehmender Entfernung zur Spule nimmt die Stärke des induzierten elektrischen Feldes exponentiell ab. Hierdurch erklärt sich die geringe Tiefenwirksamkeit der TMS von nur wenigen Zentimetern (Wassermann 1998; Kammer, Thielscher 2003). Zusammen mit den höheren Gewebswiderständen der weißen Substanz sorgt dies dafür, dass die induzierte Erregung weitestgehend auf den Kortex beschränkt bleibt (Wassermann 1998). Daher stellt die TMS eine gut geeignete Technik zur Untersuchung intrakortikaler Exzitabilität dar.

In der Literatur zur transkraniellen Magnetstimulation existieren verschiedene Stimulationsprotokolle, die in Bezug auf die Stimulationsintensität, -frequenz, Dauer

der Applikation, Zeitintervall zwischen den einzelnen Impulsen und der Anzahl der applizierten Impulse deutlich variieren. Neben der Verwendung einzelner Magnetimpulse (Walsh, Cowey 2000) findet seit einigen Jahren auch repetitive Magnetstimulation Anwendung, die bis hin zur kontinuierlichen Applikation von insgesamt 600 Pulsen in einem sogenannten Theta-Rhythmus reichen kann (Huang et al. 2005). Im Hauptexperiment der vorliegenden Arbeit wurde diese von Huang et al. 2005 am University College London eingeführte kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation (cTBS) angewandt (siehe 2.4.5.). Hierbei kann die Exzitabilität des stimulierten Kortexareals je nach Applikationsdauer für 30 bis 60 Minuten supprimiert werden (Huang et al. 2005), da vermutlich direkte plastische Alterationen der kortikalen Neurone auftreten (Nyffeler et al. 2006). Die dahinter stehenden physiologischen Mechanismen werden als Mischeffekt aus faszilitierenden und langsamer auftretenden supprimierenden Effekten auf die synaptische Transmission gedeutet (Nyffeler et al. 2006). Dabei scheint bei der kontinuierlichen Applikation der TBS die faszilitierende Komponente schneller gesättigt zu sein, wodurch die inhibierende Wirkung dominiert und die Effektivität synaptischer Transmission reduziert wird (Huang et al. 2005, Huang et al. 2009). Dieser als LTD-like bezeichnete Effekt („long term depression“, Langzeitdepressionseffekt) könnte auf der Rezeptorebene auf einer Modulation der Aktivität von Glutamat am NMDA-Rezeptor beruhen, die zu einer Überexpression und Permeabilitätssteigerung der NMDA-Rezeptoren der postsynaptischen Membran führt. Dadurch wird im Gegenzug die Anzahl und Durchlässigkeit postsynaptischer AMPA-Rezeptoren verringert und somit der LTD-Effekt unterstützt. Auch die inhibierende Wirkung der γ -Aminobuttersäure am GABA_B-Rezeptor scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen (Cardénas-Morales et al. 2010).

In weiteren Experimenten fand die Einzelpuls-TMS Anwendung (siehe 2.4.6.). Die Effekte einzelner Magnetimpulse auf kortikale Neurone sind im Gegensatz zur cTBS nicht zeitlich überdauernd und wurden aufgrund der simultanen, ungerichteten Erregung vieler Neurone von Walsh und Cowey als „neurales Rauschen“ beschrieben (Walsh, Cowey 2000). TMS-Einzelpulse wurden online durch die Detektion des jeweiligen Sakkadenbeginns per TTL-Impuls getriggert und hatten eine Pulsdauer von unter 1ms. Die Zeitspanne ab Sakkadenbeginn betrug im Mittel 16ms.

Für die Applikation der TMS-Impulse wurden das biphasische TMS-Gerät Magstim Rapid² und eine 70 Millimeter Doppelspule verwendet (The Magstim Company, Whitland, UK).



Abbildung 12: Links: Magstim Rapid² Stimulationsgerät, rechts: Doppelspule der Magstim Company.

Zur Beibehaltung der optimalen Spulenposition wurde die Doppelspule durch einen mechanischen Arm (MagicArm, Manfrotto, Bassano Del Grappa, Italien) am mittels Beißbrett fixierten Kopf des Probanden befestigt. Sie lag der Schädelkalotte direkt tangential an und wurde im Winkel von 90° zur Sagittalebene ausgerichtet. Der Spulengriff zeigte hierbei zur rechten Seite des Probanden. Drei Probanden berichteten über unangenehme Gesichts- und Lidkontraktionen während der Applikation der Einzelpuls-TMS, die sich durch leichtes Verkippen der Spule bis zu einem Winkel von 80° beziehungsweise 60° zur Sagittalachse vermeiden ließen. Keiner der Probanden berichtete über andere unerwünschte Effekte der TMS.



Abbildung 13: Foto des Versuchsaufbaus der TMS-Stimulation des Vertex. Die Probandin fixiert den Monitor, während der Kopf mittels Beißbrett immobilisiert wird. Befestigung der Doppelspule (2) am MagicArm© (1). Für die Stimulation des FEF wurde die Spule um 90° zur Sagittalebene gedreht, der Griff befand sich rechts.

Um unspezifische Nebeneffekte der TMS kontrollieren zu können, wie beispielsweise Arousal-Reaktionen oder eine Fazilitierung durch Klickgeräusche, erfolgte zusätzlich zu jeglichen Testbedingungen die Stimulation eines Kontrollareals. Dieses sollte weder direkten Einfluss auf visuelle Kortexareale haben, noch in das okulomotorische System involviert sein. In zahlreichen TMS-Studien wurde dafür der Vertex gewählt (Nyffeler et al. 2006; Ruff et al. 2006; Morishima et al. 2009). Dieser befindet sich im EEG-10-20-System am Punkt Cz (Jasper 1958) und entspricht damit dem anatomischen Treffpunkt der Gyri Postzentrales beider Hirnhemisphären (Ruff et al. 2006). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde der Vertex als Kontrollareal gewählt. Hierbei lag die Stimulationsspule dem Vertex der Schädelkalotte tangential an, wobei der Spulengriff zum Rücken des Probanden zeigte (siehe Abbildung 13). Die Probanden trugen während der Messungen durchgängig Ohrstöpsel, da während der Abgabe der Magnetimpulse akustische Artefakte in Form von Klickgeräuschen entstehen. So konnten Schädigungen des Gehörs, sowie eine akustische Fazilitierung vermieden werden.

2.4 Versuchsablauf

Die unten stehende Abbildung 14 zeigt schematisch die methodische Vorgehensweise der vorliegenden Studie. Die Messungen erfolgten an unterschiedlichen Tagen. Nach einer Messung mit TMS-Applikation wurden mindestens 7 Pausentage eingehalten.

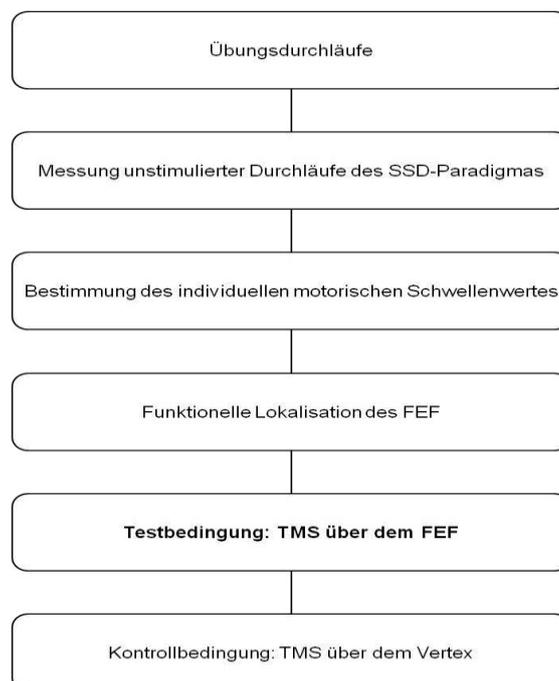


Abbildung 14: Schema des methodischen Vorgehens. Erläuterungen siehe folgende Textabschnitte.

2.4.1 Messung unstimulierter Durchläufe des SSD-Paradigmas

Um mit den experimentellen Gegebenheiten vertraut zu werden, absolvierten die Probanden zunächst mehrere Übungsdurchläufe. Der Versuchsaufbau und das behaviorale Paradigma entsprachen hierbei exakt den bereits in Abschnitt 2.2. dargestellten Bedingungen. Im Anschluss an die Übungsdurchläufe fanden die Messungen der unstimulierten Variante des SSD-Paradigmas statt, die als Kontrolldaten für die TMS-Testbedingungen mit cTBS und Einzelpuls-TMS dienten. Den neun teilnehmenden Probanden wurden hierbei keine Magnetimpulse verabreicht, da im Späteren der Effekt der TMS durch den Vergleich der unstimulierten mit der stimulierten Variante des Paradigmas untersucht werden sollte. Pro Proband erfolgte die Messung von 9-12 Blöcken des jeweils 24 Durchläufe umfassenden Paradigmas. Nach jedem Block bekamen die Probanden die Möglichkeit die Messung fortzusetzen oder eine Pause einzulegen.

2.4.2 Bestimmung des motorischen Schwellenwertes

Zu Beginn jedes Experimentaldurchlaufs mit Magnetstimulation des Kortex erfolgte die Ermittlung der individuellen motorischen Schwelle („motor threshold“, MT) des Probanden. Hierfür wurden mittels Doppelspule einzelne Magnetimpulse über dem motorischen Handareal der rechten Hemisphäre appliziert und die Stelle der maximalen motorischen Antwort der linken Hand, insbesondere des linken Musculus interosseus dorsalis I, identifiziert und mit einem wasserunlöslichen Stift markiert. Die Markierung diente später als anatomische Orientierung. Anschließend wurde der Schwellenwert der Impulsintensität ermittelt, der in 5 von 10 Impulsen zu einer motorischen Antwort führte, wobei die Probanden gebeten wurden, Daumen und Zeigefinger mit leichtem Druck zu opponieren. Für die funktionelle Lokalisation des FEF sowie die Testbedingung mit Einzelpuls-TMS war die Intensität auf 60% der maximalen Stimulatorleistung festgesetzt (durchschnittlich 110% der individuellen MT). Dies entspricht den in vorhergehenden Untersuchungen mit Einzelpuls-TMS gewählten Stimulationsstärken (Nyffeler et al. 2004). In der Testbedingung mit cTBS über dem FEF wurde eine Stimulusintensität von 80% der individuellen motorischen Schwelle gewählt, da Studien zur repetitiven und kontinuierlichen Magnetstimulation

des Kortex unter Berücksichtigung der Sicherheitsrichtlinien geringere Stimulationsintensitäten wählten (Huang et al. 2005).

2.4.3 Funktionelle Lokalisation des FEF

Im Anschluss an die Ermittlung der motorischen Schwelle erfolgte die funktionelle Bestimmung der individuellen anatomischen Lokalisation des rechten FEF. Vorhergehende Studien zur transkraniellen Magnetstimulation des FEF konnten belegen, dass eine Interferenz mit der Vorbereitung willentlicher, nicht-reflexiver Sakkaden 50ms vor Sakkadenbeginn zu einer Latenzverlängerung führt, ohne dabei selbst Augenbewegungen auslösen zu können (Priori et al. 1993; Thickbroom, Stell, Mastaglia 1996; Grosbras, Paus 2002). Dieses Phänomen wurde für die funktionelle Charakterisierung des FEF herangezogen. Während der Durchführung eines okulomotorischen Sakkadenparadigmas wurden einzelne TMS-Impulse appliziert. Durch deutlich messbare Latenzverlängerungen konnte die korrekte Lokalisation des FEF identifiziert werden (Ro et al. 1999). In Abbildung 15 wird der Ablauf der funktionellen Lokalisation schematisch dargestellt.

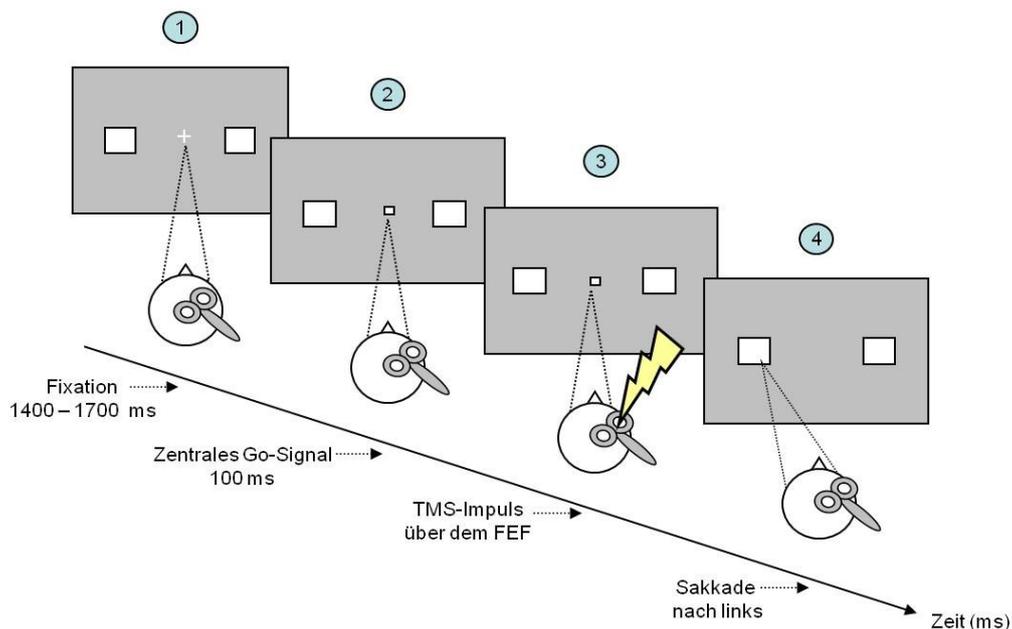


Abbildung 15: Funktionelle Charakterisierung des FEF. Der Proband führt willentliche Sakkaden zu einem peripheren Zielstimulus aus. Dabei interferiert ein Magnetimpuls zum Zeitpunkt der Sakkadenvorbereitung mit dem FEF. Es resultiert eine Latenzverlängerung der sakkadischen Reaktionszeit, wodurch die korrekte Lokalisation des FEF identifiziert werden kann.

Zur Ermittlung des Medians der durchschnittlichen unstimulierten Sakkadenlatenzen („saccadic reaction time“, SRT) führten die 9 Probanden zunächst zwölf unstimulierte Probedurchläufe aus. Sie wurden angewiesen ein in der Monitormitte befindliches Kreuz zu fixieren (Größe $0,5^\circ$), welches nach einer variablen Zeitspanne von 1400ms bis zu 1700ms für 100ms als gefülltes Quadrat aufblinkte (Größe $0,5^\circ$) um den Beginn des Durchlaufes anzuzeigen (zentrales Go-Signal). Daraufhin führten die Probanden schnellstmöglich eine präzise Augenbewegung auf einen bereits zu Beginn des Durchlaufes rechts und links bei 10° Exzentrizität in der Bildschirmperipherie befindlichen quadratischen Zielstimulus aus (Größe $0,94^\circ$). Hierbei sollte lediglich eine Augenbewegung zum linken Quadrat hin erfolgen, ohne die Augenlider zu schließen. Im Anschluss daran erschien eine Bildschirmnotiz, die den Start der TMS ankündigte. Der restliche Experimentalblock beinhaltete 32 Durchläufe. Dabei erfolgte randomisiert in 50% der Durchläufe die Abgabe eines Magnetimpulses über dem mutmaßlichen rechten frontalen Augenfeld. Der Zeitpunkt des TMS-Impulses lag jeweils 50ms vor dem erwarteten Beginn der bevorstehenden Sakkade, das heißt vor dem zuvor ermittelten Median der Sakkadenlatenzen.

Entsprechend der aktuellen Studienlage zur transkraniellen Magnetstimulation wurde das FEF initial 2cm rostral des motorischen Handareals vermutet (Ro et al. 1999; Ro, Farne, Chang 2002; Nyffeler et al. 2004; Nyffeler et al. 2006). Diese Stelle wurde in 60% der Versuche für das folgende Experiment beibehalten, wenn in der Online-Analyse eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeiten kontraversiver Sakkaden vorlag (Mann-Whitney-U-Tests; $p < 0,05$). Trat diese nicht auf, wurde die Spulenposition in 0,5cm Schritten neu adjustiert und führte nach durchschnittlich einem erneuten Experimentalblock zur funktionellen Lokalisation des FEF (Spanne 1 bis 4 Versuche). Die mittlere SRT-Verlängerung lag bei 13% der Ausgangslatenz von durchschnittlich 27ms. Diese funktionelle Bestimmung der FEF-Lokalisation wurde im weiteren Verlauf vor jedem Experimentalblock, sowie nach Pausen durchgeführt.

2.4.4 Neuronavigierte Koregistrierung

Zur anatomischen Validierung des Stimulationsortes wurden für zwei Probanden nachträglich neuronavigierte Koregistrierungen mit individuellen hochauflösenden Magnetresonanztomographiesequenzen (3T, MPRAGE, 1mm isotrope Auflösung) vorgenommen, wofür das Exima System Anwendung fand (Nexstim, Helsinki,

Finnland). Bei beiden Probanden konnte belegt werden, dass sich das stimulierte Kortexareal am posterioren Ende des mittleren Gyrus Frontalis, rostral der Kreuzung des Sulcus Präzentralis und des Sulcus Frontalis Superior befand. Diese Lokalisation stimmt mit dem anatomischen Konsens über die Lokalisation des humanen FEF überein, die ebenfalls in zahlreichen Studien mit funktioneller MRT-Bildgebung belegt werden konnte (Tehovnik 2000; Grosbras, Paus 2002; Ruff et al. 2006; Taylor, Nobre, Rushworth 2007; Amiez, Petrides 2009).

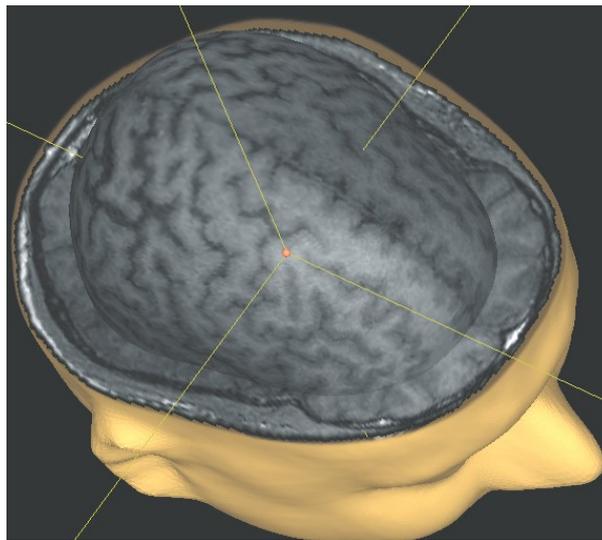


Abbildung 16: Post-hoc Rekonstruktion des kortikalen Stimulationsortes mittels Exima-System.

2.4.5 Testbedingung: SSD mit cTBS über dem FEF

Im Anschluss an die Bestimmung der MT und die funktionelle Lokalisation des rechten FEF folgte die Durchführung des Hauptexperiments nach vorheriger cTBS-Stimulation des rechten FEF. Behaviorales Paradigma, Stimuluspräsentation, Spulenposition und Versuchsaufbau mit Videookulographie entsprachen dabei exakt dem in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Protokoll (siehe Abschnitte 2.2.1. bis 2.3.). Beim Auftreten signifikanter SRT-Verlängerungen während der funktionellen Charakterisierung wurden die Probanden (n=9) gebeten, bewegungslos im Messaufbau zu verbleiben und die Augen zu schließen. Sie erhielten, in Anlehnung an das Stimulationsprotokoll der Arbeitsgruppe Nyffeler, offline 200 cTBS-Impulse à 3 Einzelimpulse. Dies entspricht 3 Pulsen bei jeweils 30 Hertz mit einem Interburstintervall von 100ms (Nyffeler et al. 2006). Daraufhin wurde die Stimulationsspule vom Kopf des Probanden entfernt. Nach einer kurzen Erholungsphase startete der erste Durchgang des SSD-Paradigmas. Im Folgenden

komplettierte jeder Proband zwischen 9 und 12 Blöcken des Paradigmas, die jeweils aus 24 Durchgängen bestanden. Es wurde darauf geachtet, eine Höchstzeit von 40 Minuten nicht zu überschreiten, da die beobachtbaren cTBS-Effekte innerhalb von 60 Minuten auf das Baseline-Niveau zurücksinken (Huang et al. 2005). Zwischen den einzelnen Blöcken konnten die Probanden individuell entscheiden, ob sie eine Erholungsphase benötigten oder fortfahren wollten.

2.4.6 Testbedingung: SSD mit Einzelpuls-TMS über dem FEF

Die Einzelpuls-Testbedingung fand nach mindestens einer Woche ohne Stimulation statt. Versuchsaufbau und Paradigma waren der Testbedingung mit cTBS über dem FEF identisch. Analog dazu erfolgte im Anschluss an die funktionelle FEF-Charakterisierung die Messung von 9 bis 12 Blöcken mit jeweils 24 Durchläufen. Hierbei wurden pseudorandomisiert TMS-Einzelpulse von 1ms Dauer auf das funktionell charakterisierte rechte FEF abgegeben. Es konnten acht Probanden, die an der cTBS-Studie teilgenommen hatten, in das aktuelle Experiment eingeschlossen werden, da ein Proband für die Messungen nicht mehr zur Verfügung stand. Die Applikation der Impulse erfolgte zum Zeitpunkt der Online-Detektion des jeweiligen Sakkadenbeginns, wobei die mediane Zeitverzögerung zwischen Sakkadenbeginn und TMS-Trigger 16ms betrug. Es stand den Probanden frei, zwischen den Blöcken individuelle Pausen einzuhalten.

2.4.7 Kontrollbedingung: TMS über dem Vertex

In einer separaten Versuchsreihe, die frühestens nach sieben Tagen ohne Magnetstimulation startete, erhielten die Probanden analog zur kritischen Testbedingung cTBS-Impulse über dem Vertex. Nähere Erläuterungen des Kontrollstimulationsortes, sowie eine Abbildung des Versuchsaufbaus finden sich im Abschnitt 2.3. Das Stimulationsprotokoll entsprach exakt dem Hauptexperiment mit cTBS-Stimulation des FEF. Die Probanden führten jeweils die gleiche Anzahl stimulierter Durchgänge aus. Dabei wurde wiederum darauf geachtet, die Grenze von 40 Minuten nicht zu überschreiten. Über Pausen konnte individuell entschieden werden.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Analyse der Rohdaten

Als Fixation wurde eine kontinuierliche Messung der Augenposition mit weniger als $0,5^\circ$ Streuung vom Ausgangspunkt sowohl in der x-, als auch in der y-Dimension für wenigstens 80ms gewertet. Die Abweichung von dieser Augenposition mit einer Amplitude von mindestens $0,5^\circ$ mit einer Geschwindigkeit von $35^\circ/s$ über mindestens 15ms Dauer definierte eine Sakkade. Der Schwellenwert für Sakkadenbeginn und -ende entsprach einem festgesetzten Geschwindigkeitskriterium von $30^\circ/s$ (Leigh, Zee 2006). Dementsprechend wurden die Start- und Endpositionen als Fixationsphasen vor dem Beginn der Augenbewegung und nach Sakkadenende festgelegt. Versuche, in denen die Sakkadenamplitude nicht mindestens 40% des 8° beziehungsweise 10° Versatzes erreichte, waren ungültig. Zudem wurden antizipatorische Sakkaden ausgeschlossen, die innerhalb der ersten 80ms nach Stimuluserscheinen starteten. Die Erfassung der Sakkaden erfolgte mittels ILAB 3.6.4. (Gitelman 2002), einer Toolbox der MatLab Software (The Mathworks, Natick, MA). Gemessen wurden neben der Sakkadenamplitude auch Dauer, Spitzengeschwindigkeit, sowie die sakkadischen Reaktionszeiten. Die Augenbewegungsaufzeichnung erfolgte mit einer Frequenz von 500 Hertz. Nach Beendigung der Datenaufnahme erfolgte die Analyse mit Hilfe von ILAB 3.6.4. und selbstverfassten Auswertungsalgorithmen. Dies beinhaltete zunächst die low-pass Filterung der Rohdaten, eine anschließende Visualisierung und Datenanalyse.

2.5.2 Deskriptive Statistik

Mit Hilfe der MatLab Toolbox psignifit, welche die maximum-likelihood Methode von Wichmann und Hill implementiert (Wichmann, Hill 2001), konnten die perzeptuellen Antwortergebnisse als kumulative Gaussverteilungen in psychometrischen Kurven graphisch dargestellt werden (Abbildung 17, obere zwei Graphen). Anhand der Anstiegssteilheit der Kurven konnten Unsicherheiten der Probanden beim Report des Zielversatzes erkannt werden. Ebenso ließ sich der subjektiv als unbewegt empfundene Zielversatz („point of subjective target stationarity“, PSS) ermitteln, sowie, durch Transformation der psychometrischen Kurven, ein Schwellenwert für die Detektionsleistung festlegen.

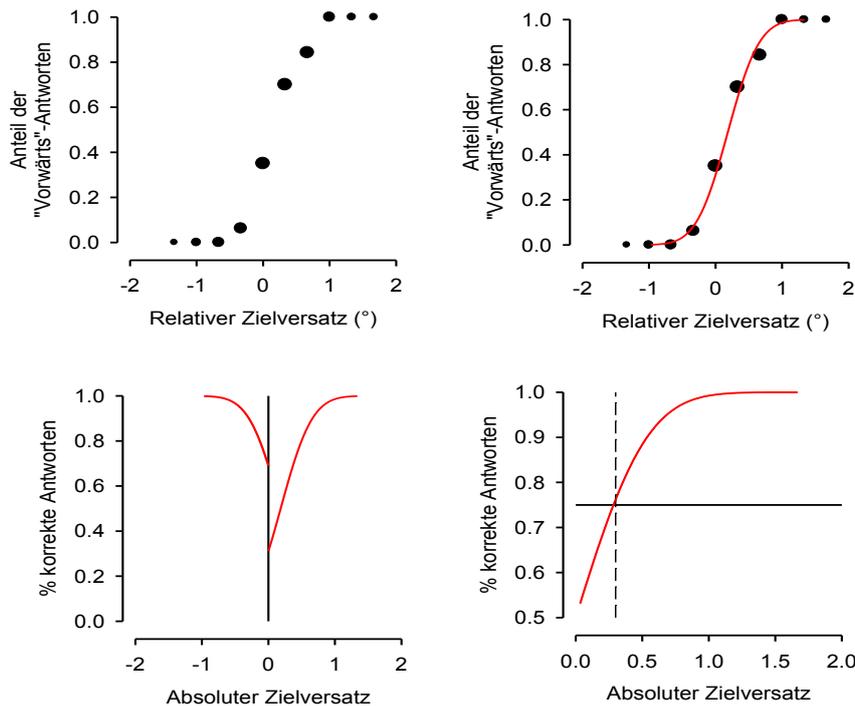


Abbildung 17: Psychometrische Kurven. Oben: Psychometrische Kurven anhand des relativen erkannten Zielversatzes. Unten: In absolute Zielversätze konvertierte Graphen mit %-korrekt-Antworten. Die Schwelle 75% korrekter Antworten wurde für einen besseren Vergleich zwischen den Probanden gewählt.

Für einen besseren Vergleich zwischen den psychometrischen Kurven der verschiedenen Konditionen und Probanden wurden die relativen erkannten Zielversätze in absolute Werte konvertiert und gemittelt. Die unteren Graphen der Abbildung 17 zeigen nun den Anteil der korrekten Antworten für den jeweiligen absoluten Zielversatz. Eine Detektionsleistung von 50% korrekten Antworten entspräche hierbei der Ratewahrscheinlichkeit, während bei 100% korrekten Antworten eine perfekte Detektionsleistung vorliegt. Als willkürlich festgelegter Vergleichswert wurde diejenige Versatzschwelle herangezogen, die in 75% der Durchläufe einer bestimmten Kondition eines Probanden zu korrekten Antworten führte (siehe Abbildung 17 letzte Grafik unten rechts, schwarzer horizontaler Balken =75%-korrekt-Schwelle) (Ostendorf, Liebermann, Ploner 2010). Anstiegssteilheit, Schwellenwerte und PSS der psychometrischen Funktionen lagen nicht für alle getesteten Konditionen normalverteilt vor (Shapiro-Wilk Normalverteilungstest). Daher wurden die statistischen Analysen grundsätzlich mit nonparametrischen Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $p=0,05$. Als Streuungsmaß wurden dementsprechend die Mediane der absoluten Abweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Funktionelle FEF-Lokalisation

Aus vorhergehenden Studien ist bekannt, dass die transkranielle Magnetstimulation des FEF vor dem Sakkadenbeginn mit der Sakkadenpräparation interferieren kann. Dieses Phänomen ließ sich für die funktionelle Lokalisation des FEF bewusst nutzen. Die Messung verlängerter Reaktionszeiten infolge Einzelpuls-Stimulation wurde zur Bestimmung der individuellen anatomischen Lokalisation des rechten FEF herangezogen und gewährleistete somit die jeweils korrekte Stimulation des FEF. Die Abgabe einzelner TMS-Impulse führte hierbei zu signifikanten Verlängerungen der gemessenen sakkadischen Reaktionszeiten. Dies wurde per Online-Analyse der Sakkadenlatenzen im nonparametrischen Vergleich der nicht normalverteilten Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) ermittelt, wobei das statistische Kriterium von $p < 0,05$ festgelegt war.

Die anschließende Offline-Analyse der Augenbewegungslatenzen ergab eine durchschnittliche Latenzverlängerung um 13% der Ausgangswerte. Die mittlere Latenzverlängerung vor der Durchführung der jeweiligen Testbedingung mit cTBS beziehungsweise Einzelpuls-TMS betrug dabei +27ms. Eine graphische Darstellung der signifikant verlängerten Augenbewegungslatenzen aller Probanden findet sich in Abbildung 18. Anhand der Abbildung wird neben der interindividuellen Variabilität der Sakkadenlatenzen auch der ausgeprägte Effekt der TMS auf die Reaktionszeiten deutlich.

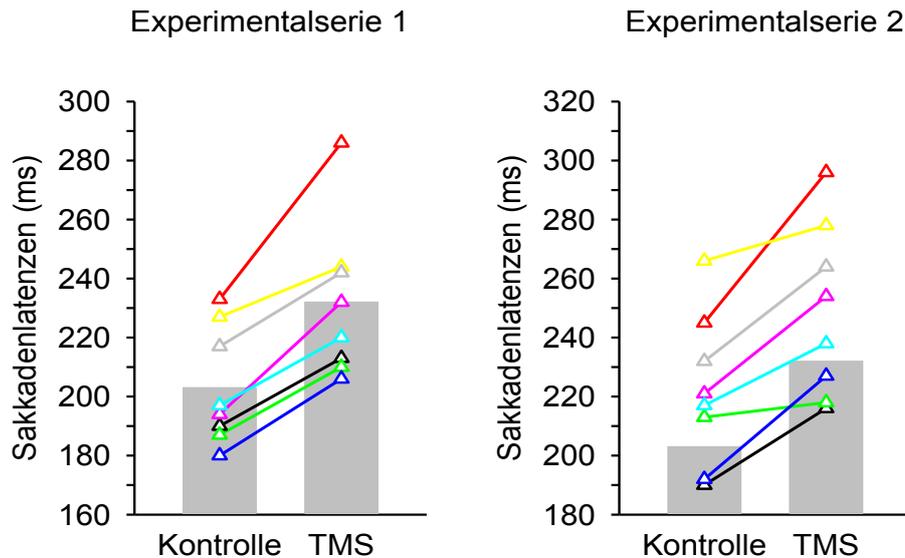


Abbildung 18: FEF-Lokalisationsexperiment. Individuelle Sakkadenlatenzen aller Probanden vor der Stimulation (bunte Graphen, „Kontrolle“) und erzielte Latenzverlängerungen nach TMS-Applikation („TMS“), sowie unstimulierte Gruppenmediane der Reaktionszeiten aller Probanden (graue Balken, „Kontrolle“) und Gruppenmediane nach TMS-Applikation (graue Balken, „TMS“). „Experimentalserie 1“ = vor cTBS-Stimulation des FEF gemessene Werte, „Experimentalserie 2“ = vor Einzelpuls-TMS gemessene Werte.

Zusammenfassung: Die Lokalisation des FEF mit Hilfe von Einzelpuls-TMS ergab signifikante sakkadische Latenzverlängerungen um durchschnittlich 13% der Ausgangslatenzen. Durch diese funktionelle Charakterisierung wurde der anatomisch korrekte Stimulationsort bei allen Probanden bestimmt.

3.2 Sakkadenmetrik

Um Rückschlüsse auf die intrasakkadische Versatzdetektion ziehen zu können, wurde in der jeweiligen Testbedingung cTBS beziehungsweise Einzelpuls-TMS über dem FEF appliziert. Im Gegensatz zur funktionellen Lokalisation sollte hierbei jedoch nicht die Sakkadenvorbereitung gestört, sondern mit dem während der Sakkadenexekution im FEF eintreffenden CD-Signal interferiert werden. Der Stimulationszeitpunkt der Einzelpuls-Bedingung lag dementsprechend erst nach Sakkadenbeginn und sollte keine Beeinträchtigung der Okulomotorik mit sich bringen. Ebenso wenig sollte die cTBS, von der eine allgemeine Alteration der kortikalen Exzitabilität angenommen wird, die okulomotorische Leistung beeinträchtigen. Um dies zu evaluieren, wurden die sakkadischen Reaktionszeiten, Sakkadenamplituden, Korrektursakkaden und Spitzengeschwindigkeiten statistisch analysiert.

3.2.1 Sakkadische Reaktionszeiten

Da sich in der Literatur keine Beschreibung verlängerter Reaktionszeiten für reflexive Sakkaden infolge TMS-Stimulation findet, wurde das experimentelle Design der Testbedingungen bewusst gewählt. Durch das plötzliche Auftauchen eines peripheren Zielstimulus und das gleichzeitige Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes (siehe Abschnitt 2.2.3.) sollten reflexive Sakkaden in Richtung des neuen Stimulus ausgelöst werden. Die dabei gemessenen SRT ergaben bei keinem der Probanden Verlängerungen in den individuellen Bedingungen. Die statistische Analyse ergab weder signifikante Veränderungen der SRT-Werte nach unstimulierter Kondition, beziehungsweise stimulierter Kondition mit cTBS über dem FEF, noch zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Bedingungen und der cTBS-Stimulation über dem Vertex (Friedmann ANOVA, $\chi^2=0,74$; $p=0,74$).

Tabelle 1: Mediane Gruppenwerte der sakkadischen Reaktionszeiten \pm mediane absolute Abweichung der drei resultierenden Konditionen getrennt für nach links und nach rechts gerichteten Sakkaden.

	Sakkaden nach links			Sakkaden nach rechts		
	Kontrolle	FEF	Vertex	Kontrolle	FEF	Vertex
SRT (ms)	185 \pm 9	176 \pm 18	174 \pm 16	182 \pm 12	192 \pm 20	178 \pm 12

3.2.2 Sakkadenamplituden

In der Abbildung 19 findet sich die graphische Darstellung der Sakkadenamplituden und Spitzengeschwindigkeit zweier exemplarischer Probanden (MW, FO) als sogenannte *main sequence*.

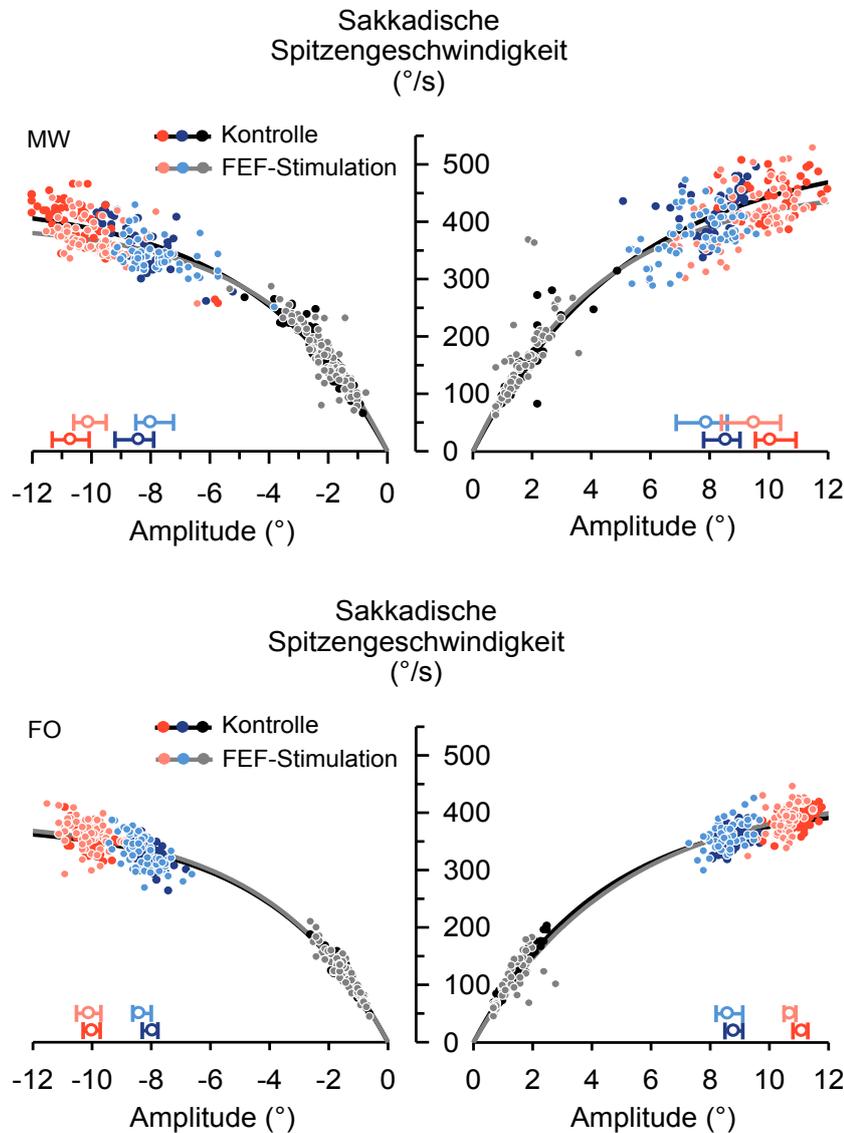


Abbildung 19: Sakkadenmetrik der exemplarischen Probanden MW und FO als *main-sequence*-Darstellung. Ausführliche Erläuterungen siehe Text.

Die sakkadischen Spitzengeschwindigkeiten sind hierbei gegen die Sakkadenamplituden der nach links gerichteten (linke Hälfte Abbildung 19) beziehungsweise der nach rechts gerichteten Sakkaden (rechte Hälfte Abbildung 19) aufgetragen. Die blauen und roten Kreise veranschaulichen die jeweilige erste Sakkade des Probanden, wobei blaue Kreise einem visuellen Stimulusversatz von 8° entsprechen und rote Kreise einem Versatz von 10° . Die schwarzen Kreise am

Ergebnisse

unteren Pol der *main sequence* zeigen die Werte der zweiten, das heißt der Korrektursakkaden. Neben den Daten der unstimulierten Kontrollbedingung (dunkelblaue, dunkelrote und schwarze Kreise) finden sich in der Abbildung die Ergebnisse der Kondition mit vorheriger cTBS-Stimulation des FEF (hellblaue, hellrote und graue Kreise). Für beide Sakkadenrichtungen wurden die individuellen Daten der unstimulierten beziehungsweise stimulierten Bedingung zudem mit einer saturierenden Exponentialfunktion gefittet (durchgehende schwarze beziehungsweise graue Linie). Die medianen Amplituden (\pm Interquartilsabstände) für die ersten Sakkaden werden durch die horizontalen Fehlerbalken neben der Abszisse verdeutlicht. Es zeigt sich, dass weder für die Sakkadenamplituden, noch die Spitzengeschwindigkeiten, sowie die Beziehung zwischen Sakkadenamplitude und Sakkadengeschwindigkeit eine systematische Veränderung durch cTBS-Stimulation erzielt wurde.

Die statistische Analyse der Sakkadenamplituden aller teilnehmenden Probanden ergab keine signifikanten Unterschiede der medianen systematischen Amplitudenfehler. Auch die Amplitudenstreuung, das heißt der variable Amplitudenfehler, der sich aus dem individuellen Interquartilsabstand des Amplitudenfehlers berechnet, sowie die sakkadischen Spitzengeschwindigkeiten waren nicht signifikant beeinflusst. Dieses Ergebnis zeigte sich für alle drei in der ANOVA berechneten Konditionen (Friedmann ANOVA, $\chi^2 \leq 2,67$; $p \geq 0,33$). Die medianen Gruppenwerte der Amplitudenfehler und -streuung finden sich in der untenstehenden Tabelle 2.

Tabelle 2: Mediane Gruppenwerte der Sakkadenamplituden und Spitzengeschwindigkeiten \pm mediane absolute Abweichung der drei resultierenden Konditionen getrennt nach der jeweiligen Sakkadenrichtung.

	Sakkaden nach links			Sakkaden nach rechts		
	Kontrolle	FEF	Vertex	Kontrolle	FEF	Vertex
Amplitudenfehler (°)	-0.54 \pm 0.12	-0.51 \pm 0.49	-0.46 \pm 0.27	-0.57 \pm 0.36	-0.42 \pm 0.18	-0.74 \pm 0.35
Amplitudenstreuung (°)	0.96 \pm 0.14	0.75 \pm 0.12	0.83 \pm 0.12	0.70 \pm 0.10	0.84 \pm 0.16	0.63 \pm 0.09
Spitzengeschwindigkeit (°/s)	337 \pm 36	335 \pm 32	330 \pm 21	361 \pm 48	365 \pm 46	343 \pm 32

3.2.3 Korrektursakkaden

Zusätzlich zur Überprüfung der Sakkadenamplituden der ersten Sakkade sollte sichergestellt werden, dass die Metrik der zweiten Sakkade, die den künstlich erzeugten Zielfehler der ersten Sakkade korrigiert, nicht durch die frontale Stimulation beeinflusst wurde. Dafür wurden die Amplituden der Korrektursakkaden gegen den Zielfehler der korrespondierenden ersten Sakkade aufgetragen. Die folgende Abbildung 20 beinhaltet diese okulomotorischen Parameter (Zielfehler der ersten Sakkade, sowie Korrektursakkade) der zwei Beispielprobanden MW und FO, getrennt dargestellt nach der jeweiligen Richtung der ersten Sakkaden.

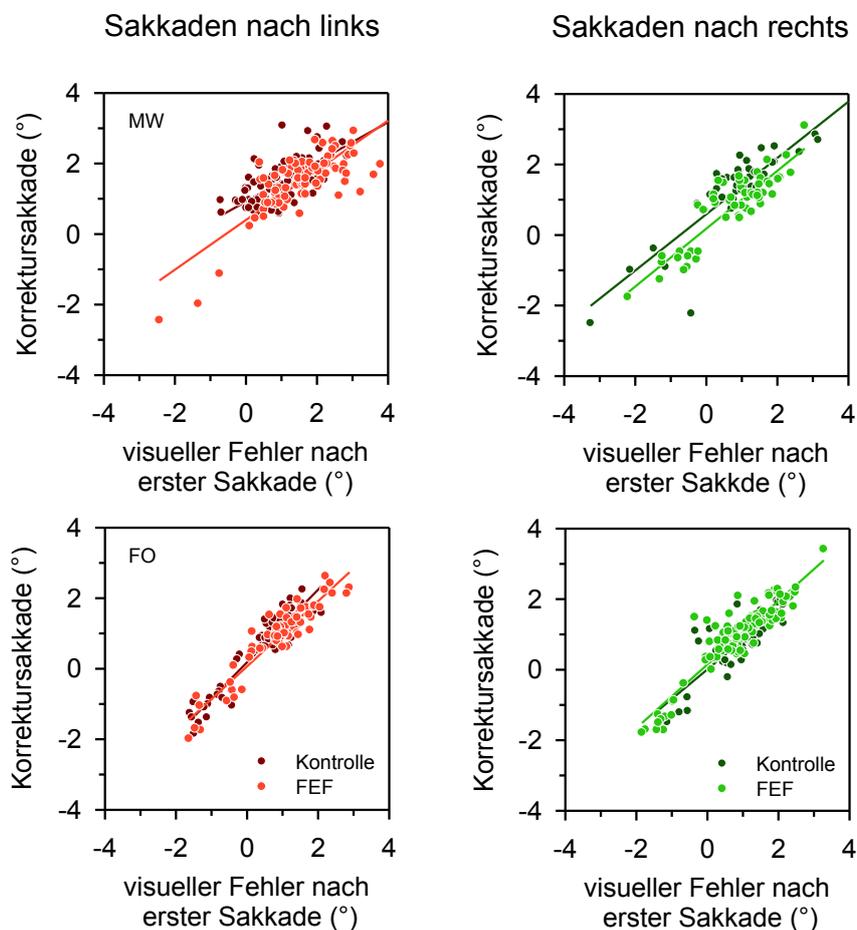


Abbildung 20: Lineare Regressionen der Korrektursakkadenamplituden und des visuellen Fehlers nach der jeweils ersten Sakkade anhand der exemplarischen Probanden MW und FO. Die Daten werden getrennt nach der jeweiligen Sakkadenrichtung dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Amplitudengröße der Korrektursakkaden in Abhängigkeit vom visuellen Fehler, was dafür spricht, dass die Magnetstimulation nicht mit der okulomotorischen Leistungsfähigkeit der Probanden interferiert hat.

Nach links gerichtete Sakkaden werden durch rote Kreise, nach rechts gerichtete Sakkaden durch grüne Kreise veranschaulicht. Die Korrektursakkaden der jeweiligen unstimulierten Kontrollkondition sind in dunkelrot beziehungsweise dunkelgrün gehalten, die der cTBS-Stimulation des FEF in hellrot beziehungsweise hellgrün. Korrespondierende Regressionsgeraden sind entsprechend der jeweiligen getesteten Kondition dunkelrot und dunkelgrün (unstimulierte Bedingung) beziehungsweise hellrot und hellgrün (stimulierte Bedingung) dargestellt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Amplituden der Korrektursakkaden in Abhängigkeit von der jeweils ersten Sakkade vor und nach Stimulation des FEF. In paarweise statistischen Vergleichen der Ergebnisse der gesamten Versuchsgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern der Kontrollbedingung und der stimulierten Kondition festgestellt werden: Eine Analyse der Korrelationskoeffizienten zeigte keine signifikanten Veränderungen (Wilcoxon Rangsummentest $p=0,074$ für nach rechts gerichtete Sakkaden; $p=0,5$ für nach links gerichtete Sakkaden). Ebenso wenig waren der Anstieg der Regressionsgeraden und der y-Achsenabschnitt verändert (Wilcoxon Rangsummentest für alle Konditionen $p=0,5$).

Zusammenfassung: Die statistische Analyse der Sakkadenmetrik ergab für keinen der Probanden signifikante Veränderungen der sakkadischen Reaktionszeiten, der Sakkadenamplituden und –streuung, der Spitzengeschwindigkeiten oder der Korrektursakkadenparameter. Die okulomotorische Leistung der Probanden wurde demnach in keiner Hinsicht durch die frontale Stimulation beeinträchtigt.

3.3 Testbedingung: SSD mit cTBS über dem FEF

3.3.1 Beurteilung des Stimulusversatzes im SSD-Paradigma

In der Abbildung 21 werden die psychometrischen Kurven zweier exemplarischer Probanden gezeigt (MW, FO). Hierin wird die Abhängigkeit der wahrgenommenen Versatzrichtung von der Größe und Richtung des wirklichen Zielversatzes analysiert. Graphisch dargestellt ist dies als Antwortanteil für einen subjektiven Zielversatz in Sakkadenrichtung („Vorwärts“) auf der Abszisse relativ zum jeweiligen realen relativen Zielversatz.

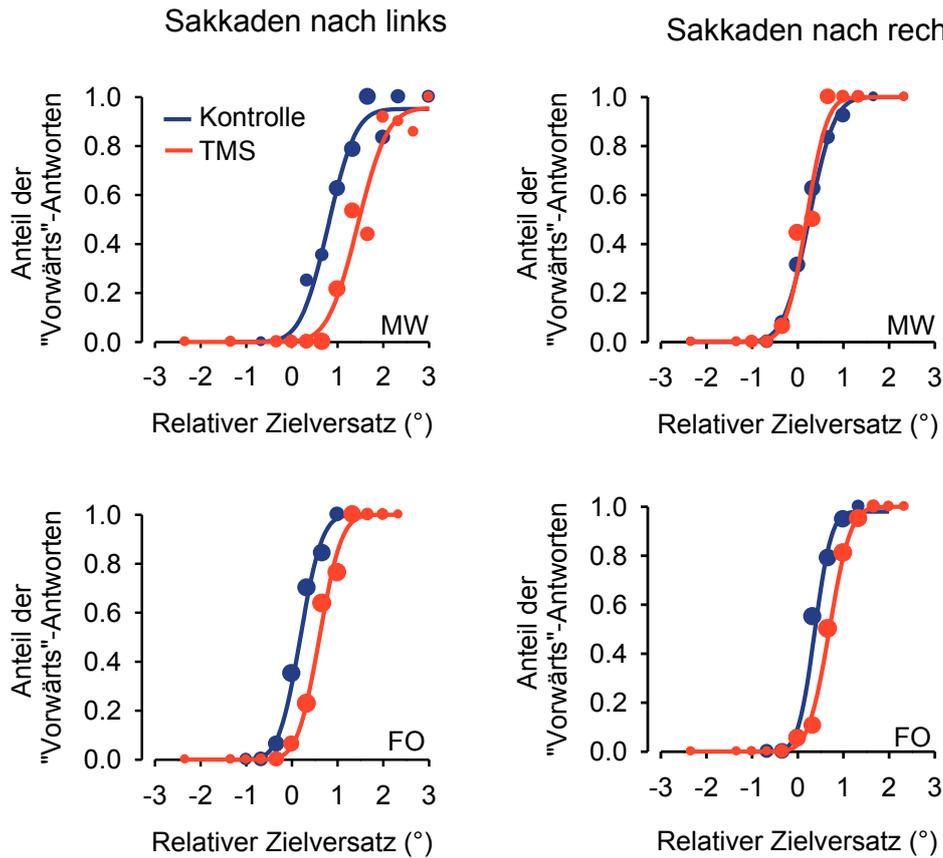


Abbildung 21: Exemplarische psychometrische Funktionen der Probanden MW und FO im SSD-Paradigma. Blaue Kurven stellen die unstimulierte Kontrollbedingung dar, rote Kurven zeigen die Veränderungen nach vorheriger cTBS-Applikation auf das FEF an. Es zeigt sich eine systematische Verschiebung der perzeptuellen Antworten für linksgerichtete Sakkaden entgegen der Versatzrichtung des Zielstimulus.

Bei einem korrekt erkannten Zielversatz in Richtung „Vorwärts“ befinden sich die perzeptuellen Antworten der Probanden am oberen Ende der psychometrischen Kurve (maximaler Anteil der korrekten Vorwärtsantworten = 1, also 100%). Eine Versatzrichtung nach „Rückwärts“ entspricht den Antwortanteilen am unteren Ende der psychometrischen Funktion. Der Anteil der korrekten „Vorwärts“-Antworten wäre in diesem Fall 0. Der maximale Unsicherheitsbereich der Probanden liegt bei dieser Darstellungsform bei 0,5. Das heißt die Antworten für einen erkannten Vorwärts- oder Rückwärtsversatz wären gleich verteilt. Die korrespondierenden psychometrischen Kurven der Kontrollbedingung (blaue Kurven, „Kontrolle“), sowie der kritischen Testbedingung (rote Kurven, „TMS“) werden in der Abbildung 21 getrennt nach der jeweiligen Sakkadenrichtung aufgeführt.

Ohne die vorherige Stimulation des FEF waren die exemplarischen Probanden offensichtlich in der Lage den intrasakkadischen Zielversatz des SSD-Paradigmas

mit hoher Präzision und Akkuratheit zu detektieren. Dies zeigt sich im Anstieg der psychometrischen Funktionen (blau dargestellte Kurven, „Kontrolle“). Beide Probanden wiesen steile Kurvenverläufe auf und der subjektiv als unbewegt empfundene Zielversatz (PSS) lag jeweils nah dem physikalischen Nichtversatz beziehungsweise Stillstand des Zielpunktes. Für den Probanden MW lag dieser PSS bei $0,79^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden und bei $0,24^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden, während er für den Probanden FO bei $0,18^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden und bei $0,37^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden lag. Die gute Detektionsleistung drückte sich in niedrigen Detektionsschwellen aus, also einem geringen absoluten Mindestzielversatz, um eine 75%ige Korrektheit zu erzielen. Diese lagen bei durchschnittlich $0,57^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden beziehungsweise bei $0,35^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden lagen.

Nach Applikation der cTBS auf das rechte FEF verschlechterte sich die Detektion des intrasakkadischen Stimulusversatzes bei beiden Probanden (rot dargestellte Kurven, „TMS“). Die Schwelle der Versatzdetektion bei nach links gerichteten Sakkaden war fast doppelt so hoch. Der durchschnittliche PSS lag bei $1,04^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden ($1,44^\circ$ Proband MW; $0,6^\circ$ Proband FO), während sie für nach rechts gerichtete Sakkaden bei $0,49^\circ$ lag ($0,19^\circ$ Proband MW, $0,69^\circ$ Proband FO). Diese Verschlechterung der PSS-Werte ergab sich aufgrund einer systematischen Vorwärtsverlagerung des PSS bei beiden Probanden für nach links gerichtete Sakkaden und bei einem Probanden zusätzlich für nach rechts gerichtete Sakkaden.

Konsistent zu den Ergebnissen der zwei exemplarischen Probanden resultierte aus der cTBS-Applikation auf das rechte FEF für die gesamte untersuchte Gruppe eine Verschlechterung der Versatzdetektion während nach links gerichteter Sakkaden. Die medianen psychometrischen Kurven der Gesamtgruppe finden sich in der Abbildung 22.

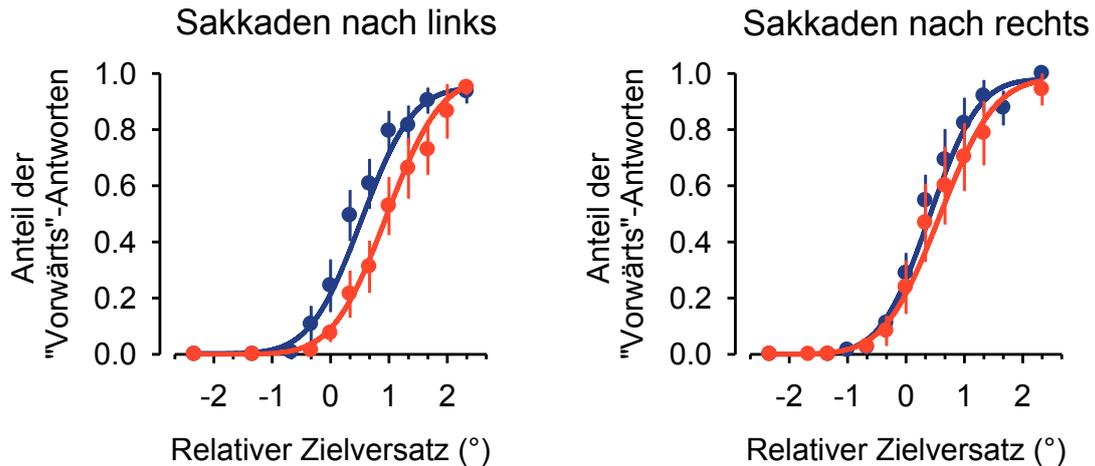


Abbildung 22: Psychometrische Funktionen aller teilnehmenden Probanden in der cTBs-stimulierten SSD-Aufgabe getrennt nach Sakkadenrichtung. Blaue Kurven stellen die unstimulierte Kontrollbedingung dar. Rote Kurven zeigen die Veränderungen nach vorheriger cTBS-Stimulation des rechten FEF an. Es zeigt sich eine deutliche Abflachung und Vorwärtsverschiebung der psychometrischen Kurven nach cTBS-Stimulation des rechten FEF für linksgerichtete Sakkaden.

Die graphische Darstellung erfolgt analog der Abbildung 21 getrennt in nach links- und nach rechts gerichtete Sakkaden. Die blauen Kurven verdeutlichen die unstimulierte Kontrollbedingung, während die roten Kurven die stimulierte Testbedingung nach cTBS-Applikation darstellen. Lag der PSS ohne Stimulation noch bei $0,32^\circ$, so stieg er nach der cTBS-Stimulation auf $1,12^\circ$ an. Es wurde demnach eine Vorwärtsverschiebung des PSS der nach links gerichteten Sakkaden beobachtet. Diese Vorwärtsverschiebung resultiert aus einer systematischen Tendenz der Probanden über eine Rückwärtsbewegung zu berichten, wenn das Ziel jedoch unbewegt blieb oder sogar vorwärts versetzt wurde.

3.3.2 Kontrollbedingung: cTBS über dem Vertex

Um unspezifische Effekte der cTBS auf die Raumintegration zu kontrollieren, wurden alle Probanden zusätzlich in einer separaten Kontrollbedingung getestet. Hierbei wurden vor der Ausführung des SSD-Paradigmas cTBS-Impulse auf den Vertex als Kontrollstimulationsort appliziert (siehe Abschnitt 2.4.7). Die medianen Gruppenresultate aller drei resultierenden Bedingungen (Messung ohne Stimulation, Testbedingung mit Stimulation des rechten FEF, Kontrollstimulation des Vertex) werden in der unten stehenden Abbildung 23 getrennt für die jeweilige Sakkadenrichtung gezeigt. Die Detektionsschwellenwerte wurden hierbei als absoluter Versatz berechnet, der benötigt wurde um in 75% der Fälle korrekte

Ergebnisse

Antworten zu geben. Signifikante paarweise Unterschiede zwischen den Versatzschwellen wurden mit einem Stern (Wilcoxon Rangsummentest, $p=0,014$ (*)) beziehungsweise zwei Sternen gekennzeichnet (Wilcoxon Rangsummentest, $p=0,002$ (**)).

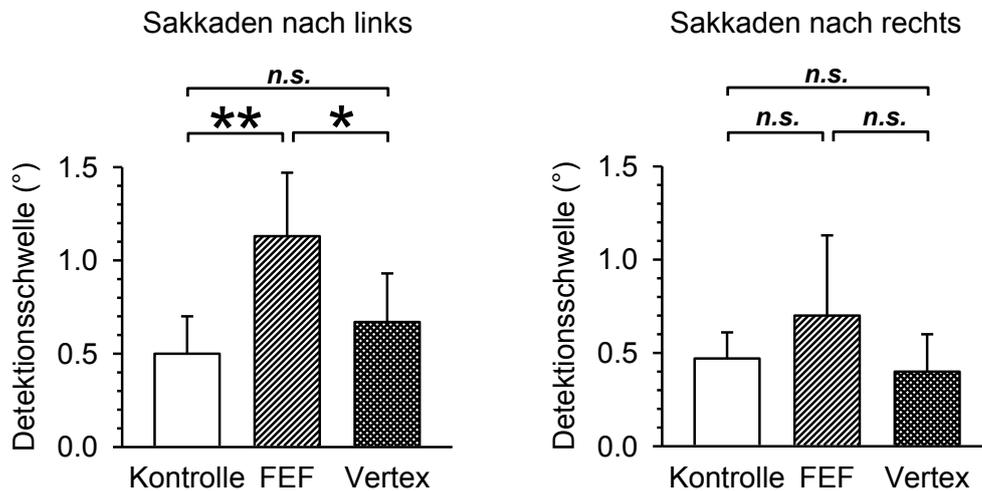


Abbildung 23: Absolute perzeptuelle Versatzschwellen aller Probanden als Gruppenmediane in der unstimulierten Kontrollbedingung („Kontrolle“), sowie nach cTBS-Stimulation des rechten FEF und des Vertex als Kontrollstimulationsort getrennt nach der jeweiligen Sakkadenrichtung. Fehlerbalken kennzeichnen die mediane absolute Abweichung. Sterne verdeutlichen signifikante paarweise Unterschiede. N.S. = nicht signifikant. Nach cTBS-Stimulation des FEF zeigten sich im Vergleich zu unstimulierter Kontrollbedingung und cTBS-Stimulation des Vertex signifikant beeinträchtigte Detektionsschwellen für nach links gerichtete Sakkaden, während nach rechts gerichtete Sakkaden unbeeinflusst blieben.

Ohne vorherige Stimulation lagen die medianen Versatzdetektionsschwellen bei $0,5^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden, beziehungsweise bei $0,47^\circ$ für rechtsgerichtete Sakkaden (weiße Balken, Abbildung 23). Diese Schwellenwerte stiegen auf $1,13^\circ$ bei den linksseitigen Sakkaden, beziehungsweise auf $0,7^\circ$ für rechtsseitige Sakkaden nach cTBS-Stimulation des FEF (graue Balken, Abbildung 23). Nach Stimulation des Vertex blieben sie jedoch gleich der unstimulierten Kontrollbedingung: $0,67^\circ$ für nach links gerichtete beziehungsweise $0,4^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden (schwarze Balken, Abbildung 23). Die statistische Analyse ergab für die nach links gerichteten Sakkaden signifikant unterschiedliche Schwellenwerte zwischen diesen drei Konditionen (Friedman ANOVA, $\chi^2=12,7$, $df=2$, $p=0,001$). In der post-hoc-Testung der Detektionsschwellen für linksseitige Sakkaden bestätigten sich die signifikant gestiegenen Schwellenwerte nach Stimulation des FEF im Vergleich zur unstimulierten Kontrollbedingung (Wilcoxon Rangsummentest, $p=0,004$) und im

Vergleich zur Vertexstimulation (Wilcoxon Rangsummentest, $p=0,027$). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der unstimulierten Kontrollbedingung und der Vertexstimulation (Wilcoxon Rangsummentest, $p>0,05$). Für die nach rechts gerichteten Sakkaden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Bedingungen (Friedman ANOVA, $\chi^2=0,4$, $df=2$, $p=0,89$).

Analog zu den signifikant veränderten Schwellenwerten der nach links gerichteten Sakkaden bestätigte die statistische Prüfung der PSS-Werte nach links gerichteter Sakkaden signifikante Unterschiede zwischen den drei getesteten Bedingungen (Friedmann ANOVA, $\chi^2=12,7$; $df=2$; $p=0,001$). Diese beruhte auf den signifikant unterschiedlichen Schwellenwerten der FEF-Stimulation im Vergleich zur unstimulierten Kontrollbedingung (Wilcoxon Rangsummentest, $p=0,004$) und verglichen mit der Vertexstimulation (Wilcoxon Rangsummentest, $p=0,04$). Die PSS-Werte der unstimulierten Kontrollkondition und der Vertexstimulation wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Ebenfalls konform mit den Ergebnissen der Schwellenwertanalysen zeigten sich für nach rechts gerichtete Sakkaden in den drei getesteten Konditionen keine signifikanten Unterschiede (Friedmann ANOVA, $\chi^2=0,89$; $df=2$; $p=0,69$). Die graphische Darstellung der PSS-Analyse findet sich in Abbildung 24. Analog zur graphischen Darstellung der Detektionsschwellen sind die jeweiligen Sakkadenrichtungen getrennt voneinander dargestellt.

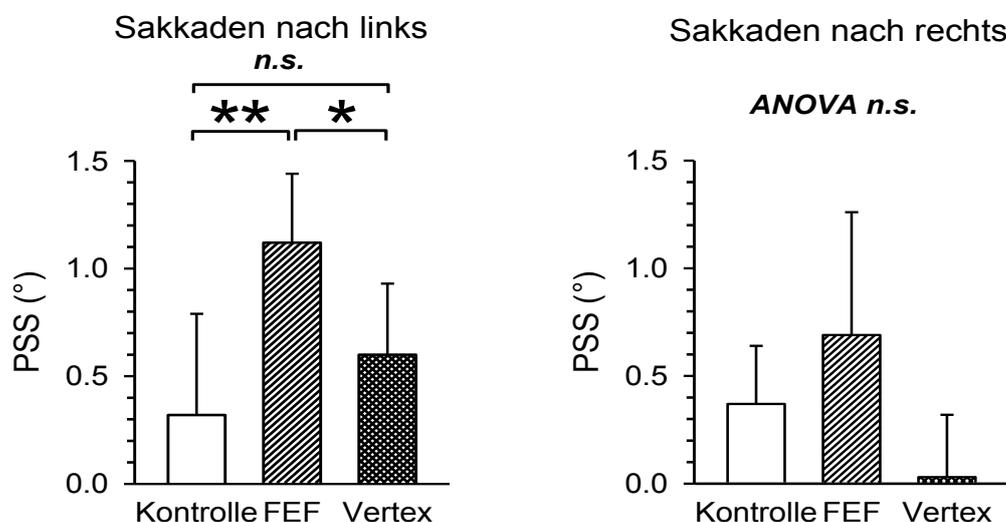


Abbildung 24: Systematische Verschiebung der Versatzschwellen aller Probanden in der unstimulierten Kontrollbedingung („Kontrolle“), der cTBS-Stimulation des FEF, sowie der Stimulation des Vertex. Die Kurven sind getrennt nach Sakkadenrichtung links beziehungsweise rechts dargestellt. Die systematische Verschiebung der Detektionsschwellen ist für die unstimulierte Kontrollbedingung als weißer Balken dargestellt, für die FEF-Stimulation und die Vertexstimulation wurden graue beziehungsweise schwarze Balken gewählt. Die Fehlerbalken kennzeichnen die mediane absolute Abweichung. N.s. = nicht signifikant. Für linksgerichtete Sakkaden ergab sich eine signifikante Verschiebung der Schwellenwerte nach cTBS-Stimulation des FEF im Vergleich zur Kontrollbedingung und der Vertexstimulation. Die rechtsgerichtete Sakkaden ergaben keine signifikanten Unterschiede in den Versatzschwellen der drei Konditionen.

Darüber hinaus konnten weder signifikante Unterschiede zwischen der Kurvensteigung der drei Bedingungen für nach links gerichtete Sakkaden (Friedmann ANOVA, $\chi^2=3,56$, $df=2$, $p=0,19$) noch für nach rechts gerichtete Sakkaden (Friedmann ANOVA, $\chi^2=0,22$, $df=2$, $p=0,97$) gefunden werden.

3.3.3 Kontrollbedingung: Versatzdetektion unter Fixationsbedingung

Um auszuschließen, dass die bei der cTBS beobachteten perzeptuellen Effekte auf einer möglichen Interferenz mit dem räumlichen Kurzzeitgedächtnis beruhen, wurde die Versatzdetektion zweier exemplarischer Probanden zusätzlich in einer Fixationsaufgabe getestet. Die Messungen fanden frühestens nach einer Woche ohne Stimulationen statt. Versuchsaufbau und Paradigma entsprachen exakt der Testbedingung mit cTBS-Applikation. Es wurden physikalisch identische Stimuli verwendet. Dieselben exemplarischen Probanden (MW und FO), deren Resultate der stimulierten SSD-Aufgabe bereits dargestellt wurden (siehe Abbildung 21), sollten für diese Bedingung die Fixation des zentralen Kreuzes beziehungsweise der Bildschirmmitte nach Erlöschen des Kreuzes während des gesamten Experimentaldurchlaufes beibehalten und trotz Versatz des visuellen Stimulus keine sakkadische Augenbewegung ausführen. Im Nachhinein erfolgte eine Bewertung der wahrgenommenen Versatzrichtung mittels Mausklick. Zunächst erfolgte die Messung 12 unstimulierter Kontrollblöcke der Fixationskondition. Im Anschluss daran fand die funktionelle Lokalisation des FEF statt (mittlere Latenzverlängerung hierbei 28ms). Nach kontinuierlicher Theta-burst-stimulation des rechten FEF (insgesamt 200 Impulse; 3 Pulse bei jeweils 30 Hertz mit einem Interburstintervall von 100ms) bei einer festgesetzten Stimulationsintensität von 80% wurden 12 Blöcke des SSD-Paradigmas gemessen. Hierbei wurde eine Messzeit von 40 Minuten nicht überschritten. Abbildung 25 zeigt die individuellen Resultate beider Probanden in der

Ergebnisse

unstimulierten Fixationsaufgabe (blaue Kurven), sowie für eine stimulierte Kondition mit vorheriger Applikation der cTBS über dem rechten FEF (rote Kurven).

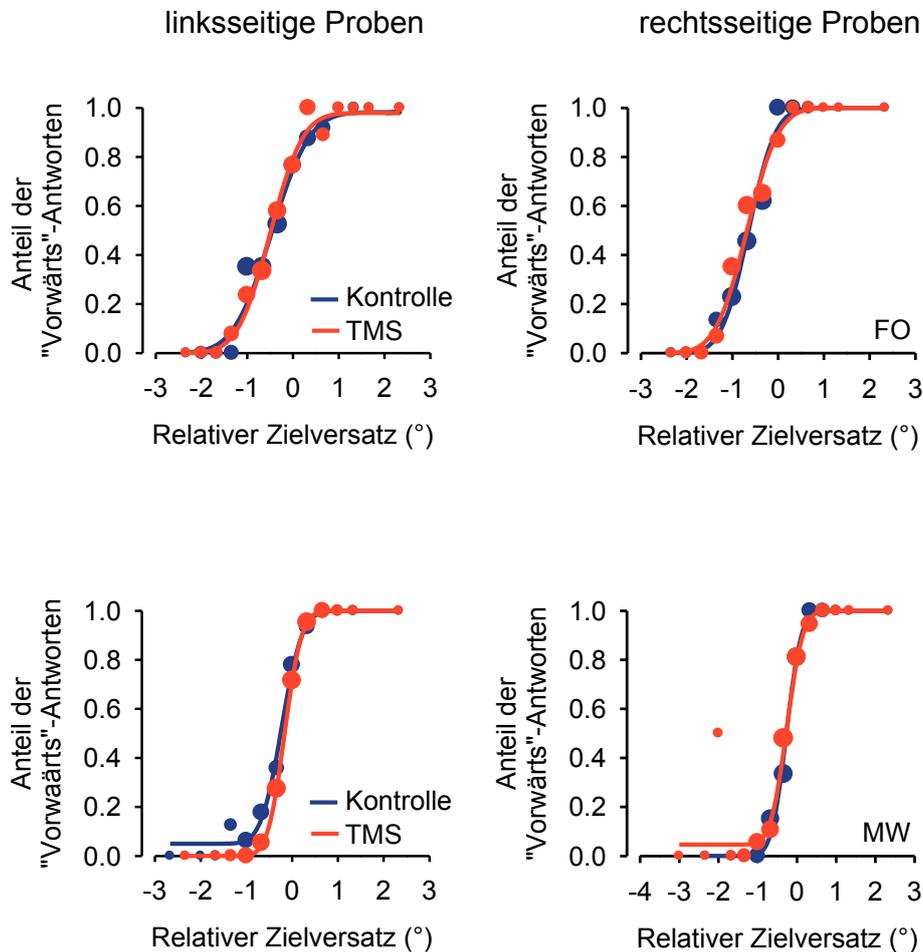


Abbildung 25: Psychometrische Funktionen der Probanden MW und FO in der Fixationsbedingung des SSD-Paradigmas. Blaue Kurven stellen die unstimulierte Kontrollbedingung dar. Rote Kurven zeigen die Veränderungen nach vorheriger cTBS-Stimulation des rechten FEF an. Es zeigt sich eine geringfügige Verschiebung der psychometrischen Kurven nach rückwärts als Folge der Interferenz mit cTBS.

Die resultierenden psychometrischen Funktionen der unstimulierten Fixationsbedingung sowie der cTBS-Bedingung überlappten sich komplett und die Detektionsschwellen waren nahezu identisch. Die durchschnittliche Versatzschwelle der unstimulierten Fixationsbedingung lag bei $0,43^\circ$ für linksgerichtete Sakkaden und $0,47^\circ$ für rechtsgerichtete Sakkaden, während sie in der cTBS-Bedingung bei $0,4^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden beziehungsweise bei $0,5^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden lag. Für beide Sakkadenrichtungen und beide Konditionen resultierten geringfügig nach rückwärts verschobene psychometrische Funktionen

(durchschnittlicher PSS $-0,4^\circ$). Dies zeigt die leichte Tendenz der Probanden eine Vorwärtsbewegung anzugeben, wenn das Ziel unbewegt blieb oder sogar rückwärts versetzt wurde.

Zusammenfassung: Die temporäre Modulation der neuronalen Aktivität des FEF durch cTBS-Stimulation führte in der Gesamtgruppe der Probanden zu einer Verschlechterung der Versatzdetektion peripherer Stimuli. Die statistische Analyse zeigte eine systematische „Vorwärts“-Verschiebung des PSS. Dies spricht dafür, dass die Probanden eine Antworttendenz zugunsten eines subjektiven Zielversatzes entgegen der Sakkadenrichtung, das heißt nach „Rückwärts“, aufwiesen. Für die nach links gerichteten Sakkaden ergaben sich signifikante Veränderungen der Detektionsschwellen intrasakkadischer Stimulusversätze. Eine Kontrollstimulation des Vertex sowie die Messung unter statischen Fixationsbedingungen führte dahingegen zu keiner signifikanten Veränderung der Detektionsschwellen.

3.4 Testbedingung: SSD mit Einzelpuls-TMS über dem FEF

In der vorliegenden Studie wurde unter Verwendung von Einzelpuls-TMS ein weiteres Experiment durchgeführt. Hiermit sollten die resultierenden perzeptuellen Veränderungen zwischen der kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation und der Einzelpuls-TMS verglichen werden. Getestet wurde die intrasakkadische Versatzdetektion unter Applikation von online Einzelpuls-TMS auf das FEF. Die Probanden ($n=8$) erhielten nach einer medianen Zeitspanne von 16ms nach dem Beginn ihrer ersten Sakkade einen einzigen TMS-Impuls auf das rechte FEF. Die resultierenden psychometrischen Veränderungen der transsakkadischen perzeptuellen Integration werden anhand der untenstehenden Abbildung 26 deutlich.

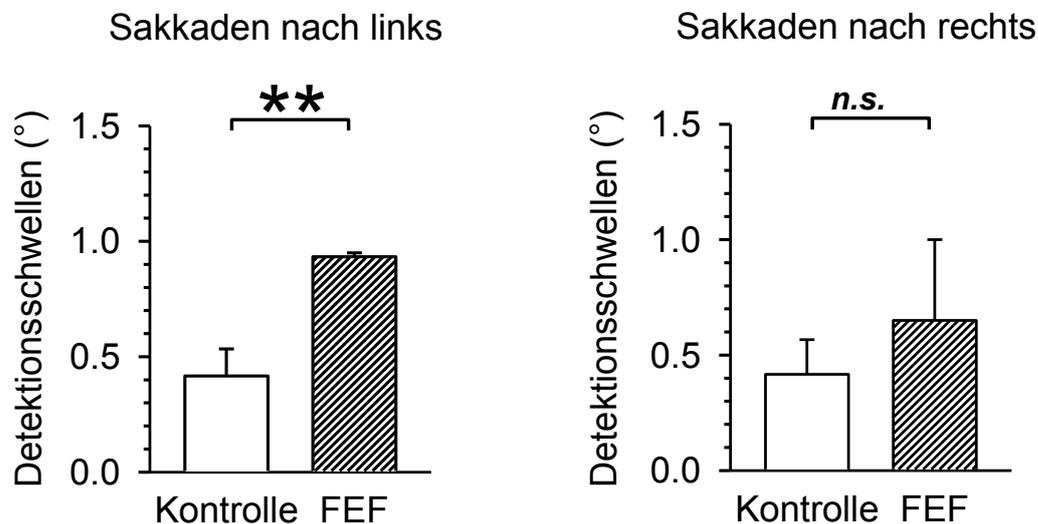


Abbildung 26: Absolute perzeptuelle Versatzschwellen aller teilnehmenden Probanden als Gruppenmediane in der unstimulierten Kontrollbedingung, sowie nach Einzelpuls-Stimulation des rechten FEF getrennt nach der jeweiligen Sakkadenrichtung. Die Fehlerbalken kennzeichnen die mediane absolute Abweichung. Sterne verdeutlichen signifikante paarweise Unterschiede. N.s. = nicht signifikant. Es zeigten sich signifikant beeinträchtigte Detektionsschwellen der nach links gerichteten Sakkaden, während nach rechts gerichtete Sakkaden unbeeinflusst blieben.

Insgesamt zeigten sich für die gesamte Versuchsgruppe im Einzelpulsexperiment sehr ähnliche Veränderungen, wie bei der vorherigen Applikation von cTBS auf das rechte FEF. Die medianen Detektionsschwellen der unstimulierten Kondition lagen bei $0,42^\circ$ für nach links gerichtete und $0,42^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden. Diese Schwellenwerte stiegen nach Einzelpulsstimulation auf $0,93^\circ$ für nach links gerichtete Sakkaden und auf $0,65^\circ$ für nach rechts gerichtete Sakkaden. Die statistische Analyse im Wilcoxon Rangsummentest belegte signifikante

Veränderungen für nach links gerichtete Sakkaden ($p=0,008$), jedoch nicht für nach rechts gerichtete Sakkaden (Wilcoxon Rangsummentest $p=0,25$).

Diese signifikanten Veränderungen der perzeptuellen Schwellen für kontraversive Sakkaden waren analog den Resultaten der cTBS-Kondition und scheinen vorrangig aus einer Vorwärtsverschiebung des PSS für linksgerichtete Sakkaden zu resultieren. Der mediane PSS der unstimulierten Bedingung für linksgerichtete Sakkaden lag bei $0,31^\circ$ und stieg infolge der Stimulation auf $1,12^\circ$ an. Der Wilcoxon Rangsummentest bestätigte eine signifikante Veränderung ($p=0,008$). Die nach rechts gerichteten Sakkaden wiesen keine signifikanten Unterschiede ihrer PSS-Werte auf (Wilcoxon Rangsummentest $p=0,64$). Die Kurvensteilheit blieb für beide Sakkadenrichtungen durch die TMS unverändert (Wilcoxon Rangsummentest $p \geq 0,11$).

Zusammenfassung: Vor der Applikation von Einzelpuls-TMS über dem rechten FEF waren die Versatzdetektionsschwellen für beide Richtungen identisch. Sie stiegen jedoch infolge der Stimulation auf signifikant veränderte Werte für nach links gerichtete Sakkaden an. Dies resultierte aus einer systematischen Vorwärtsverschiebung des PSS für nach links gerichtete Sakkaden. Die perzeptuellen Urteile für ipsiversive Sakkaden blieben unbeeinflusst.

4 Diskussion

Welche neuronalen Mechanismen der transsakkadischen Raumintegration beim Menschen zugrunde liegen und ob diese von der Integrität des SC-MD-FEF-Pfades abhängig sind, ist bislang nur unzureichend verstanden. Zielsetzung der vorliegenden Studie war es daher, einen experimentellen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu leisten. Dabei sollte insbesondere die Rolle des frontalen Augenfeldes für die Aufrechterhaltung der visuellen Stabilität untersucht werden.

Um auf die Güte der transsakkadischen Integration rückzuschließen, wurden alle Probanden in einem okulomotorischen Paradigma getestet. Hierbei wurde während der Ausführung sakkadischer Augenbewegungen das visuelle Ziel versetzt und die Detektionsleistung der Probanden für den intrasakkadischen Stimulusversatz bewertet. Anschließend wurde mittels TMS-Impulsen gezielt die kortikale Aktivität des frontalen Augenfeldes moduliert und wiederum die Detektionsleistung getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass alle Probanden die Tendenz aufwiesen über einen Rückwärtsversatz des Zielstimulus zu berichten, selbst wenn dieser stationär blieb oder vorwärts versetzt wurde. Es resultierte demnach eine systematische Verschiebung der perzeptuellen Bewertung des Stimulusversatzes. Dies führte zur signifikanten Erhöhung der Detektionsschwellen vor allem nach links gerichteter Sakkaden. Eine Analyse der motorischen Sakkadenparameter zeigte, dass diese Effekte nicht auf okulomotorischen Beeinträchtigungen basieren können. Auch die Durchführung des Experimentes unter Fixationsbedingungen hatte keine signifikanten Veränderungen der Perzeption zur Folge, was die Vermutung nahelegt, dass die TMS mit dem im FEF eintreffenden CD-Signal interferiert hat.

4.1 Behaviorales Paradigma und experimentelles Design

Um die Integrität des CD-Signals zu testen, verwendeten vorhergehende Studien zur Untersuchung der Raumkonstanz vielfach das Double-Step-Paradigma (Hallet, Lightstone 1976; Duhamel et al. 1992; Rivaud et al. 1994; Heide et al. 1995; Sommer, Wurtz 2002; Wurtz, Sommer 2004; Bellebaum et al. 2005). Hierbei führen die Probanden zwei aufeinanderfolgende Sakkaden zu vertikal versetzten kurz eingeblendeten Zielen aus.

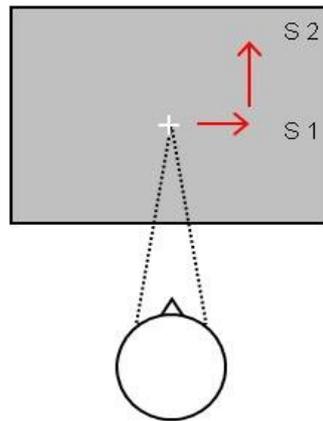


Abbildung 27: Double-Step-Paradigma nach Sommer und Wurtz (Sommer, Wurtz 2002). Initial fixiert der Proband die Bildschirmmitte. Es werden zwei vertikal versetzte Zielstimuli eingeblendet, woraufhin zwei sequentielle Sakkaden ausgeführt werden (S1 und S2). Erläuterungen siehe Text.

Für die korrekte Durchführung der zweiten Sakkade benötigt das okulomotorische System Informationen über den Vektor der ersten Sakkade, die es vermutlich durch einen Rückgriff auf interne Monitoringsignale erhält (Sommer, Wurtz 2002; Bellebaum et al. 2005) Das Double-Step-Paradigma gestattet somit Aussagen über die Bewegungsausführung und möglicherweise bestehende okulomotorische Planungsdefizite. Um auch die perzeptuellen Veränderungen infolge der Modulation extraretinaler Information charakterisieren zu können, wurde in der vorliegenden Studie das SSD-Paradigma angewendet.

Die Wahrnehmung eines intrasakkadischen Versatzes unterliegt der sakkadischen Suppression. Dies ist auch im SSD-Paradigma der Fall. Wird jedoch zwischen Beendigung der ersten Sakkade und wiedererscheinen des Zielstimulus eine kurze zeitliche Pause eingefügt, kann dies der Suppression effektiv entgegenwirken (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996). Eine Ursache hierfür könnte sein, dass sich das visuo-motorische System beim Fehlen des postsakkadischen Zielstimulus nicht mehr auf die Bewegungsdetektion allein verlassen kann. Vielmehr muss der reale Versatz, das heißt der Unterschied in den absoluten Zielpositionen, gemessen werden. Um dies zu bewerkstelligen, muss neben Informationen über die prä-sakkadische Zielposition präzise extraretinale Information über den Sakkadenvektor vorliegen. Diese trägt dazu bei, die Lokalisation des visuellen Stimulus prä- und postsakkadisch zu vergleichen.

Befinden sich allerdings deutliche Hintergrundstrukturen oder kontinuierlich sichtbare Referenzobjekte in der Nähe der Zielposition, werden diese als stabil angenommen

und die Position des Zielstimulus relativ zu diesen Distraktoren bewertet (Deubel, Schneider, Bridgeman 1998; Deubel 2004). Der Rückgriff auf interne Monitoringsignale würde somit verhindert. In den hier beschriebenen Experimenten wurden daher keinerlei Referenzobjekte im visuellen Display eingeblendet. Die Präsentation der visuellen Stimuli fand vor einem homogen dunklen Hintergrund in einem abgedunkelten Untersuchungsraum mit zusätzlichem Sichtschutz statt. So konnte jeglichen möglicherweise angewendeten allozentrischen Lokalisationsstrategien entgegengewirkt werden.

Grundsätzlich unterliegt das visuo-motorische System einer Nullhypothese, die von einer Stabilität visueller Objekte während der Sakkadenausführung ausgeht (Mac Kay 1972; Bridgeman, van der Heijden, Velichkovski 1994). Sie wird nur verworfen, wenn große Diskrepanzen zwischen dem Sakkadenvektor und der postsakkadischen Stimulusposition auftreten. In diesem Fall erfolgt der Rückgriff auf extraretinale Informationen, die bei der Wahrnehmung stationärer Stimuli normalerweise nicht relevant sind. So kann der intrasakkadische Zielversatz dennoch detektiert werden. Ist nach Beendigung einer Sakkade gar kein Zielstimulus vorhanden, wie es im Gap-Paradigma der Fall ist, erfolgt ebenfalls der Rückgriff auf extraretinale Informationen. Es wird demnach mehr Gewicht auf die Verwendung interner Monitoringsignale gelegt, was diese der experimentellen Messung zugänglich macht (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996; Deubel 2004).

Eine weitere Überlegung, die der Verwendung des Gap-Paradigmas in der vorliegenden Studie zugrunde lag, ist die in der Literatur häufig beschriebene räumliche und zeitliche Hypometrie des extraretinalen Signals. Der Betrag des CD-Signals sei demnach geringer als die Größe des Sakkadenvektors, zudem sei seine Geschwindigkeit niedriger (Grüsser, Krizic, Weiß 1987; Pola, Wyatt 1989; Bridgeman 1995). Bridgeman et al. beschrieben jedoch, dass extraretinale Signale zwar bei abrupten Augenbewegungen einen geringeren Betrag aufwiesen, nicht hingegen bei langsameren oder niederfrequenteren Bewegungen (Bridgeman 1995). Im Gap-Paradigma könnte die Pause zwischen Ausblenden des Ziels und dessen Wiedererscheinen sowohl der Amplitude als auch der Geschwindigkeit des Efferenzkopiesignals einen Anstieg auf den wahrheitsgetreuen Betrag der jeweiligen Sakkade ermöglichen (Deubel, Schneider, Bridgeman 1996). Welche Mechanismen dem Gap-Paradigma genau zugrunde liegen, lässt sich mit den hier vorgestellten

Ergebnissen nicht entscheiden. Es ermöglicht jedoch eine sensitive Erfassung der perzeptuellen Veränderungen nach TMS-Stimulation und erscheint somit attraktiv, um die Fragestellung dieser Studie zu untersuchen.

4.2 Auswahl des Stimulationsortes

Die anatomische Lokalisation des humanen FEF unterscheidet sich von der aus Primatenstudien bekannten FEF-Lokalisation (Tehovnik 2000). Es wird angenommen, dass sich das humane FEF im Gegensatz zum Primaten kaudaler im posterioren Bereich des mittleren Gyrus Frontalis, rostral der Kreuzung des Sulcus Präzentralis mit dem Sulcus Frontalis Superior befindet (Paus 1996; Ro et al. 1999; Tehovnik 2000; Amiez, Petrides 2009). Das Wissen über die Lokalisation des humanen FEF stammt dabei aus Läsions- und Inaktivierungsstudien, die verlängerte Reaktionszeiten und Defizite bei der Sakkadenausführung zu erinnerten Zielen feststellten (Pierrot-Deseilligny et al. 1991; Braun et al. 1992; Duhamel et al. 1992; Rivaud et al. 1994; Diaz, Segraves 1999). Einen wichtigen Beitrag lieferten zudem funktionelle Bildgebungsstudien, die anhand sakkadenbezogener Aktivierungen das dem Primaten-FEF homologe Areal darstellten (Tehovnik 2000; Ruff et al. 2006; Taylor, Nobre, Rushworth 2007; Amiez, Petrides 2009).

Stimuliert man das beschriebene Areal mittels TMS kurz vor dem Beginn willentlicher, nicht-reflexiver Sakkaden, lassen sich deren Reaktionszeiten verlängern. Die Ausführung der eigentlichen sakkadischen Augenbewegung wird durch die Stimulation jedoch nicht beeinflusst (Priori et al. 1993; Thickbroom, Stell, Mastaglia 1996; Grosbras, Paus 2002; Grosbras, Paus 2003). Dieser Effekt der TMS wurde in der vorliegenden Studie dazu genutzt, die individuelle Lokalisation des FEF der Probanden funktionell zu lokalisieren. Führt die prä-sakkadische Applikation von TMS-Impulsen zu einer Verlängerung der sakkadischen Reaktionszeit in einem von Ro und Rafal erstellten Paradigma (Ro et al. 1999), wurde dies als Beleg der korrekten Lokalisierung des FEF gewertet. Eine nachträglich durchgeführte neuroanatomische Koregistrierung bestätigte diese Annahme. Sie ergab exakt die in der Literatur beschriebene kortikale Position 2cm rostral des Handareals im mittleren Gyrus frontalis (Paus 1996).

Studien, die ebenfalls das FEF mittels TMS-Stimulation untersuchten, konnten zudem feststellen, dass keine Veränderungen der Parameter reflexiver Sakkaden

auftraten (Müri, Hess, Meienberg 1991; Thickbroom, Stell, Mastaglia 1996; Ro et al. 1997; Nyffeler et al. 2006; Prime, Vesia, Crawford 2010). Diese sind vermutlich vorrangig von der Aktivität anderer okulomotorischer Areale wie beispielsweise dem posterior parietalen Kortex abhängig (Pierrot-Deseilligny et al. 2002). Die Analyse der reflexiven Sakkaden, die auch während des SSD-Parameters ausgeführt werden, ergab ebenfalls keine Hinweise auf eine beeinflusste Okulomotorik.

4.3 Vergleich zwischen cTBS und online Einzelpuls-TMS

Die TMS ist eine vielfach angewendete Methode, um noninvasiv gezielt die Aktivität bestimmter Kortexareale zu beeinflussen. Ihr Effekt wird vielfach als der einer virtuellen Läsion beschrieben (Walsh, Cowey 2000; Cowey 2005). In den hier vorgestellten Ergebnissen erzielten sowohl die Applikation von cTBS als auch von Einzelpuls-TMS gleichartige qualitative und quantitative Veränderungen der Wahrnehmung intrasakkadischer Stimulusversätze. Beide Stimulationsarten haben demnach Einfluss auf die transsakkadische Raumintegration genommen, obwohl ihnen unterschiedliche modulatorische Effekte auf die kortikale neuronale Aktivität zugeschrieben werden.

Die neurobiologischen Mechanismen, die den Effekten der cTBS zugrunde liegen, sind aktuell noch nicht vollständig verstanden. Sie scheinen jedoch auf plastischen Veränderungen der synaptischen Konnektivität zu beruhen (Nyffeler et al. 2006; Cardénas-Morales et al. 2010), die zu einer Veränderung der kortikalen Exzitabilität führen. Der cTBS-Effekt hält daher bis zu 60 Minuten an (Huang et al. 2005; Huang et al. 2009; Stagg et al. 2009). Die dahinter stehenden physiologischen Mechanismen werden als Mischeffekt aus fazilitierenden und langsamer auftretenden supprimierenden Effekten auf die synaptische Transmission gedeutet (Nyffeler et al. 2006). Hierbei scheint neben einer Modulation der Aktivität von Glutamat am NMDA-Rezeptor (Cardénas-Morales et al. 2010) auch die inhibierende Wirkung der γ -Aminobuttersäure am GABAB-Rezeptor eine wichtige Rolle zu spielen (Stagg et al. 2009). Die beobachteten Effekte fallen, je nachdem ob zum Zeitpunkt der cTBS inhibitorische oder fazilitierende Mechanismen im stimulierten Kortexareal vorherrschen, unterschiedlich aus (Huang et al. 2008; Cardénas-Morales et al. 2010). Weiterhin wird auch die Modulation der Genexpression zweier IEG-Proteine

(„immediate early genes“) im stimulierten Kortexareal diskutiert (Aydin-Abidin et al. 2008; Cardénas-Morales et al. 2010).

Im Gegensatz zu den überdauernden Effekten der cTBS interferiert die Einzelpuls-TMS nur kurzzeitig mit der kortikalen Aktivität. Vermutet wird die Auslösung eines höchst synchronisierten aber zufälligen und mit der Aufgabenstellung nicht korrelierenden Aktivitätsanstiegs im stimulierten Areal. Dieser Effekt könnte das CD-Signal direkt supprimieren. Ebenso wird in der Literatur die zusätzliche Insertion eines „neuronalen Rauschens“ in die kortikale Aktivität diskutiert, das somit die Ausführung der normalerweise in diesem Areal prozessierten Aufgabe stören könnte (Walsh, Cowey 2000; Harris, Clifford, Minuissi 2007; Minuissi, Ruzzoli, Walsh 2010; Ruzzoli, Marzi, Minuissi 2010).

Die hier vorgestellten behavioralen Ergebnisse gestatten keine Rückschlüsse über den exakten Mechanismus der TMS-Interferenz mit der kortikalen Aktivität. Beispielsweise könnte die frontale TMS-Stimulation die Integration von CD-Signalen und prä-sakkadischer visueller Information im FEF gestört haben. Diese ist vermutlich Voraussetzung für die Berechnung eines internalen Prädiktionssignals über die selbstinduzierten postsakkadischen Veränderungen (Crapse, Sommer 2008). Als neurophysiologisches Korrelat dafür zeigt sich in Einzelzelleableitungen, dass prädiktive visuelle und visuomotorische FEF-Neurone im Primatengehirn sensibel auf Veränderungen der prä- und postsakkadischen visuellen Szene reagieren. Sie verschieben dafür prä-sakkadisch ihre rezeptiven Felder auf das zukünftige rezeptive Feld und sind somit in der Lage, die perzeptuellen Konsequenzen der bevorstehenden Sakkade zu antizipieren (Duhamel et al. 1992). Einige Neurone reagieren dabei vorrangig bei großen Abweichungen und weniger bei geringfügigen Veränderungen des visuellen Inputs, andere Neurone verändern ihre Aktivität dahingegen bevorzugt aufgrund geringer Veränderungen und weniger aufgrund großer Unterschiede (Crapse, Sommer 2008a). Alternativ wäre auch eine Interferenz der TMS mit dem anschließenden Vergleich der Prädiktion und der realen visuellen Reafferenz nach Sakkadenbeendigung denkbar (Crapse, Sommer 2008b). Diese verschiedenen Level der möglichen Interferenz müssen sich nicht gegenseitig ausschließen und könnten ebenfalls kombiniert auftreten. Sie lassen sich anhand der hier vorgestellten Ergebnisse jedoch nicht voneinander differenzieren. Interessanterweise erzielten beide Stimulationsarten in der vorliegenden

Untersuchung dieselben qualitativen Veränderungen der perzeptuellen Bewertung intrasakkadischer Stimulusversätze. Diese spiegeln sich in der systematischen Verschiebung des PSS wider, wohingegen die Kurvenanstiege der psychometrischen Funktionen nicht beeinflusst wurden. Das legt die Schlussfolgerung nahe, dass beide Interferenzmodi eher eine Suppression der CD-Verarbeitung bewirkt haben und auch in der Einzelpulsbedingung kein „neuronales Rauschen“ verursacht wurde.

Interessanterweise erzielten beide Stimulationsarten in der vorliegenden Untersuchung dieselben qualitativen Veränderungen der perzeptuellen Bewertung intrasakkadischer Stimulusversätze. Diese spiegeln sich in der systematischen Verschiebung des PSS wider, wohingegen die Kurvenanstiege der psychometrischen Funktionen nicht beeinflusst wurden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass beide Interferenzmodi mit dem für die Aufgabenstellung relevanten CD-Signal interferiert haben.

Dabei gestattete die Durchführung des Einzelpuls-Experimentes durch die hohe zeitliche Auflösung der Einzelpuls-TMS die exakte Festlegung des Zeitpunktes der Interferenz mit der kortikalen Aktivität (Walsh, Cowey 2000). In ihren neurophysiologischen Experimenten leiteten Sommer und Wurtz die zeitliche Dynamik der CD-abhängigen Remappingaktivität der FEF-Neurone im Primantengehirn ab und konnten zeigen, dass der Beginn des Remappings mit dem Sakkadenbeginn synchronisiert verläuft (Sommer, Wurtz 2006). Die Applikation der Einzelpuls-TMS der vorliegenden Studie erfolgte daher gezielt zum Zeitpunkt des Sakkadenbeginns, wodurch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Modulation des eintreffenden CD-Signals resultierte. Die Remappingaktivität scheint allerdings innerhalb einer gewissen perisakkadischen Zeitspanne zu variieren (Sommer, Wurtz 2006). In einer kürzlich publizierten Studie zum transsakkadischen Gedächtnis, in der Probanden die Lokalisation und Eigenschaften multipler Objekte prä- und postsakkadisch vergleichen sollten, wurden die maximalen Effekte sogar infolge einer Stimulation vor Sakkadenbeginn beobachtet (Prime, Vesia, Crawford 2010). Zukünftige Studien sollten daher die Applikation von Einzelpuls-TMS zu unterschiedlichen Zeitpunkten relativ zum Sakkadenonset untersuchen, um detaillierte Aussagen über die zeitliche Dynamik der Interferenz der Einzelpuls-TMS mit dem CD-Signal treffen zu können.

4.4 Lateralisierung

Eine überwältigende Anzahl der Studien zur Funktion des FEF zeigt, dass Störungen dieses Areals sich als okulomotorische Defizite bei der Sakkadengenerierung vor allem nach kontralateral auswirken. Einzelzelleableitungen des FEF von Primaten konnten belegen, dass im FEF vorrangig der kontralaterale visuelle Raum repräsentiert wird und die Generierung von Sakkaden nach kontralateral stattfindet (Bruce, Goldberg 1985; Umeno, Goldberg 1997; Sommer, Wurtz 2004; Crapse, Sommer 2007). Ebenso scheint die Verarbeitung im FEF eintreffender CD-Signale mit einer Dominanz der kontralateralen Seite zu erfolgen. Sommer und Wurtz erzielten durch reversible Inaktivierung von Neuronen des mediodorsalen Thalamus von Primaten klare Monitoringdefizite in der Doppelsprungaufgabe, die rein auf die kontralaterale Sakkadenausführung beschränkt waren (Sommer, Wurtz 2002; Sommer, Wurtz 2004). Als neurophysiologisches Korrelat für den hierbei inaktivierten CD-Pfad fanden sie lateralisiert vom SC über den ipsilateralen Thalamus zum ipsilateralen FEF aufsteigende Pfade (Sommer, Wurtz 2006).

Um die Bedeutung dieser Pfade auch beim Menschen zu untersuchen, wurden in verschiedenen Studien Patienten mit frontalen Kortexläsionen in okulomotorischen Paradigmen getestet. So konnten bei einer Patientin mit einer chronischen frontoparietalen Läsion der rechten Hemisphäre Defizite in der Ausführung der Doppelsprungaufgabe beobachtet werden. In dieser Studie traten allerdings verlängerte Sakkadenlatenzen und verringerte Sakkadenamplituden nach kontraläsional auf und implizieren neben einer möglichen Störung der CD-Transmission vor allem okulomotorische Defizite (Duhamel et al. 1992). Eine weitere Läsionsstudie untersuchte 19 Patienten mit unilateralen umschriebenen Läsionen des posterior parietalen Kortex, sowie 16 Patienten mit Frontallappenläsionen (Heide et al. 1995). Die Läsionen resultierten neben ischämischen Infarkten der Arteriae cerebri media und anterior aus tumorchirurgischen Eingriffen und waren zwischen 0,5 bis zu 89 Monaten zuvor entstanden. Im Doppelsprungparadigma zeigten die Probanden Beeinträchtigungen aufgrund eines defizienten internen Monitorings sakkadischer Augenbewegungen. Erfolgte die erste Sakkade ins kontraläsionale Hemifeld, wiesen die untersuchten Patienten dysmetrische zweite Sakkaden auf. Diese Störung trat jedoch vorrangig bei Patienten mit zugrundeliegenden Störungen des Parietallappens auf. Die vier eingeschlossenen Patienten mit

rechtshemisphärisch lokalisierten FEF-Läsionen zeigten einen Hemineglect für kontraläsionale Stimuli, so dass die korrekte Durchführung der Sakkadenabfolge nicht möglich war (Heide et al. 1995). Rivaud et al. untersuchten 1994 drei Patienten mit 8 bis 88 Tage alten fokalen ischämischen Läsionen des linken FEF (Rivaud et al. 1994). Auch sie wiesen okulomotorische Defizite auf, sodass es nicht gelang, Beweise für die CD-Abhängigkeit der Doppelsprungdefizite darzulegen. Die generell verschlechterte Akkuratheit der Sakkaden trat sowohl in verschiedenen Sakkadenaufgaben mit Einzelsakkaden als auch bei der jeweils ersten Sakkade der Doppelsprungaufgabe auf. Sie betraf vor allem die kontralaterale Sakkadenausführung (Rivaud et al. 1994). Auch in der vorliegenden Studie trat die beobachtete Störung der transsakkadischen Raumintegration vorrangig kontralateral auf. Dies ist konform zu der Annahme ipsilateral aufsteigender CD-Pfade und der Rolle des rechten FEF.

Eine größer werdende Studienanzahl deutet auf hemisphärische Differenzen der mutmaßlichen Rolle des humanen FEF hin (Grosbras, Paus 2002). Dabei wird dem rechten FEF eine dominante Rolle bei der visuo-räumlichen Prozessierung zugeschrieben. Dies scheint die allgemeine Zunahme der Komplexität der kortikalen Netzwerke beim Menschen im Vergleich zum Primatenkortex zu reflektieren (Kagan et al. 2010). Da in den hier vorgestellten Experimenten jedoch ausschließlich das rechte FEF stimuliert wurde, lassen sich keine Rückschlüsse auf den Grad der hemisphärischen Lateralisierung der CD-Prozessierung beim Menschen ziehen. Die Beantwortung dieser Frage ließe sich durch Stimulationsexperimente mit einem Vergleich rechtsseitiger und linksseitiger FEF-Stimulationen finden.

4.5 Möglicher Mechanismus der TMS-induzierten Effekte:

CD vs. Restrukturierung des visuellen Raumes

Als Resultat der TMS-Stimulation des rechten FEF wurde in den hier präsentierten Ergebnissen eine systematische Verzerrung der perzeptuellen Bewertung intrasakkadischer Zielversätze beobachtet. Alle Probanden wiesen die Tendenz auf, über eine Rückwärtsbewegung des Zielstimulus zu berichten, auch wenn dieser stationär blieb oder vorwärts versetzt wurde. Dies resultiert in der systematischen Vorverlagerung des subjektiv als unbewegt empfundenen Zielversatzes (PSS). Wodurch wird diese Verschiebung der Wahrnehmung des Stimulusversatzes

hervorgerufen? Als Ursache hierfür käme die interne Unterschätzung der ausgeführten Sakkadenamplitude in Betracht. Demnach ginge das visuomotorische System davon aus, die Amplitude der ausgeführten Sakkade sei zu gering und der Sakkadenendpunkt läge weiter vor dem visuellen Ziel als es tatsächlich der Fall ist. Bei einem stationären Zielstimulus würden die Probanden daher durchschnittlich größere perzeptuelle Vorwärtsfehler nach der Sakkadenausführung erwarten als real vorlägen. Das Ziel müsste demzufolge in Vorwärtsrichtung versetzt werden, um den Eindruck der Stabilität zu erwecken. Eine solche Unterschätzung der eigenen Sakkadenamplituden wäre durch eine TMS-induzierte Hypometrizität des CD-Signals erklärbar.

Auch in einer kürzlich durchgeführten psychophysischen Studie zur transsakkadischen Raumintegration waren die Probanden in der Lage, intrasakkadische Stimulusversätze im Gap-Paradigma korrekt zu detektieren (Collins et al. 2009). Anschließend versetzten die Autoren während der jeweiligen Sakkadenausführung das Ziel um einen festen Betrag, woraufhin die Probanden die Länge ihrer Sakkaden adaptierten, um den systematischen Zielfehler auszugleichen und näher am versetzten Ziel zu landen (Hopp, Fuchs 2004). Diese systematisch induzierten Amplitudenfehler resultierten in einer Verschiebung der Wahrnehmung intrasakkadischer Zielversätze entgegen der Adaptationsrichtung (Collins et al. 2009). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung. Die CD-Information lässt sich offenbar mittels experimenteller Manipulation von der korrespondierenden Augenbewegung dissoziieren. Während die Ergebnisse von Collins et al. daraufhin deuten, dass das CD-Signal keine Information über die systematischen Veränderungen der adaptierten Sakkaden enthielt, wurde in der vorliegenden Studie das CD-Signal alteriert, ohne dabei die korrespondierenden Sakkadenparameter zu beeinflussen. Letztendlich resultierte dies in vergleichbaren systematischen Veränderungen der Wahrnehmung des Stimulusversatzes.

Als alternative Erklärung für die beobachteten Effekte kommt eine durch die Adaptation induzierte Restrukturierung der visuellen Raumrepräsentation in Betracht. Demzufolge würde die CD-Information weiterhin wahrheitsgemäß die durch die Adaptation veränderten Sakkadenparameter kodieren, wohingegen die prä-sakkadisch wahrgenommene Zielposition modifiziert würde (Collins et al. 2009).

Für die hier beschriebenen perzeptuellen Effekte nach frontaler Stimulation käme diese grundlegende Veränderung der visuellen Raumwahrnehmung als Alternative infrage. Allerdings ließe sich dies nur schwer mit den Beobachtungen vereinbaren, dass die Sakkadenamplituden durch die Stimulation nicht beeinflusst wurden. Auch traten die perzeptuellen Veränderungen der Versatzwahrnehmung klar in Abhängigkeit von der Ausführung der Sakkaden auf, da unter Fixationsbedingungen keine perzeptuellen Effekte induzierbar waren. Zudem war die Größe des Effektes auf die Versatzwahrnehmung abhängig von der Sakkadenamplitude.

4.6 Vergleich mit früheren Studien zur TMS-Stimulation des frontalen und parietalen Kortex

Weitere Unterstützung erhält die Hypothese der CD-Transmissionsstörung als Ursache für die perzeptuellen Defizite auch aus früheren Studien zur TMS-Stimulation des frontalen und parietalen humanen Kortex. In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte mittels Applikation von TMS-Einzelimpulsen über dem FEF das transsakkadische Erinnern visueller Merkmale multipler Objekte beeinflusst werden (Prime, Vesia, Crawford 2010). Die beobachtete Störung trat insbesondere bei der Ausführung einer Sakkadenaufgabe auf, wenn die TMS-Impulse 100ms beziehungsweise 200ms nach Sakkadenbeginn appliziert wurden. Die im FEF existierenden prädiktiven Neurone wurden bereits 1992 von Duhamel im posterior parietalen Kortex (PPC) nachgewiesen (Duhamel, Colby, Goldberg 1992). Da sowohl das FEF als auch der PPC transsynaptische Effekte auf funktionell benachbarte Areale ausüben, verwundert es nicht, dass die Einzelpuls-Stimulation des PPC ebenso zu einer Störung der korrekten Durchführung einer transsakkadischen Gedächtnisaufgabe führt (Prime, Vesia, Crawford 2008). Die Applikation nicht-fokaler TMS-Impulse über dem PPC gesunder Probanden resultiert ebenfalls in einer verschlechterten Versatzdetektion peripherer Stimuli während kontralateraler Sakkaden im SSD-Paradigma (Chang, Ro 2007). Auch Morris et al. erhielten diese Resultate infolge der Stimulation des PPC unter Verwendung des double-step-Paradigmas (Morris, Chambers, Mattingley 2007). Die Stimulation unter Fixationsbedingungen ergab dahingegen keine beobachtbaren Effekte (Chang, Ro 2007; Prime, Vesia, Crawford 2008). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass keine allgemeine Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit oder der Fähigkeit Stimulusversätze wahrzunehmen vorlag. Vielmehr habe eine direkte Interferenz mit

der CD-abhängigen perzeptuellen Integration des visuellen Raumes im PPC stattgefunden. Diese Störung der räumlichen Updating-Mechanismen infolge einer Modulation des CD-Signals scheint auch bei der Stimulation des FEF ursächlich zu sein (Prime, Vesia, Crawford 2010).

Eine weitere Arbeitsgruppe stimulierte eine frontale Kontrollstelle, erzielte hierbei jedoch im Gegensatz zu den hier vorgestellten Resultaten sowie den Untersuchungen von Prime, Vesia und Crawford 2010 keine Effekte (Chang, Ro 2007). Die anatomische Lokalisation dieses frontalen Stimulationsortes blieb allerdings in Bezug auf das FEF unklar. Zudem ist unstrittig, dass der Einsatz einer nichtfokalen Rundspule zur Stimulation eines größerflächigen und daher nicht exakt definierten kortikalen Areals führt. Die Autoren selbst empfahlen daher den zukünftigen Einsatz von fokalen Doppelspulen und stereotaktischen Systemen für die korrekte Lokalisation des zu stimulierenden Areals, wie sie in den hier vorliegenden Experimenten Anwendung fand.

Da dem FEF aufgrund von Läsionsstudien (Ploner et al. 1999) und funktionellen Bildgebungsstudien (Srimal, Curtis 2008) eine bedeutende Rolle im räumlichen Kurzzeitgedächtnis zugeschrieben wird, käme alternativ die von Campana et al. vermutete Hypothese infrage, dass die TMS die Kodierung räumlicher Stimuluskoordinaten im Kurzzeitgedächtnis stören könnte. Dies wäre übereinstimmend mit vorhergehenden Studien, die eine Beeinflussung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses unabhängig von sakkadischer Aktivität nachwiesen (Kessels et al. 2000; Olivieri et al. 2001; Tanaka 2005; O'Shea 2007). Beweise für ihre Hypothese fanden Campana et al. entgegen ihren Erwartungen jedoch nur bei der Stimulation des linken FEF. Stimulationen des rechten FEF, sowie des rechten Gyrus angularis ergaben keine signifikanten Veränderungen (Campana et al. 2007).

Auch eine Störung der top-down-Einflüsse des FEF auf frühere visuelle Areale käme als Ursache infrage. Die TMS könnte dabei Prozesse der Stimulusauswahl des visuellen Kortex stören, die für die Speicherung des Sakkadenziels im Gedächtnis relevant sind (Prime, Vesia, Crawford 2010). Eine solche Modulation der top-down-Signale des FEF gelang bisher sowohl durch Mikrostimulation des FEF an Primaten (Moore, Armstrong 2003) als auch mittels TMS-Stimulation des humanen FEF (Ruff et al. 2006). Beide Hypothesen liefern jedoch keine Erklärung dafür, warum die disruptiven Effekte der TMS am effektivsten sind, wenn sie exakt mit dem Zeitpunkt

der Sakkadenausführung korrelieren. Wahrscheinlicher erscheint daher die Theorie, dass die TMS mit dem aus dem SC aufsteigenden extraretinalen Signal interferiert und somit das räumliche Remapping stört.

4.7 Vergleich mit einer Läsionsstudie des Thalamus

Interessanterweise birgt die beobachtete Verzerrung der transsakkadischen Raumintegration infolge der TMS eine große Ähnlichkeit mit der perzeptuellen Beeinträchtigung eines Patienten nach fokalem Schlaganfall des rechten mediodorsalen Thalamus (Ostendorf, Liebermann, Ploner 2010). Diese spezifische Läsion der CD-transmittierenden Anteile des Thalamus gestattete es, die Konsequenzen gestörter CD-Übermittlung des Menschen bei unbeeinträchtigter visuo-räumlicher Wahrnehmung, normalen Gedächtnisfunktionen und vollständig erhaltenen visuellen und okulomotorischen Pfaden zu untersuchen. In der Gap-Kondition des SSD-Paradigmas wies der untersuchte Patient bei linksgerichteten Sakkaden Schwellenwerte auf, die statistisch nicht von denen einer Vergleichsgruppe unterscheidbar waren. Die Versatzschwellen rechtsgerichteter Sakkaden wichen jedoch signifikant von der Kontrollgruppe ab und resultierten in einer Verschiebung der korrespondierenden psychometrischen Funktionen, die mit den perzeptuellen Verzerrungen der vorliegenden Studie identisch ist. Der Patient unterschätzte aufgrund der Beeinträchtigung des CD-Signals die Amplituden seiner Sakkaden um durchschnittlich 11% in der perzeptuellen Detektionsaufgabe; in der vorliegenden Untersuchung waren es 11,5%. Zudem zeigten sich okulomotorische Planungsdefizite in der Doppelsprung-Sakkadenaufgabe, die ebenfalls die präzise Verwendung extraretinaler Signale voraussetzt (Ostendorf, Liebermann, Ploner 2010). Wahrscheinlich war bei diesem Patienten infolge der ischämischen Thalamusläsion der von Sommer und Wurtz im Primatenhirn beschriebene transthalämische CD-Pfad betroffen. Die starke Übereinstimmung dieser Läsionsstudie mit den hier vorgestellten Ergebnissen in der Verschiebung der psychometrischen Kurven, sowie der Stärke der Beeinträchtigung, legt die Schlussfolgerung einer gemeinsamen zugrunde liegenden Störung nahe. So wäre es denkbar, dass die beobachteten Beeinträchtigungen auf einer zumindest partiellen Störung der CD-Nutzung beruhen.

Hier schient zunächst ein Widerspruch zu den Ergebnissen der im Kapitel 4.4 beschriebenen humanen Läsionsstudien vorzuliegen, die Defizite vor allem für die kontralaterale Sakkadenrichtung nachwiesen (Duhamel et al. 1992; Rivaud et al. 1994; Heide et al. 1995). Jedoch fanden sich auch in den hier vorgestellten Ergebnissen geringfügige perzeptuelle Veränderungen bei ipsilateralen Sakkaden (siehe Abbildung 21, Proband FO, Sakkadenrichtung nach rechts). Wodurch erklären sich diese Abweichungen der beeinträchtigten Sakkadenrichtung von der Annahme, dass ausschließlich kontralaterale Störungen infolge der Stimulation des rechten FEF auftreten müssten?

Elektrophysiologische Studien an Makaken zeigten, dass die CD-Projektionsmuster von den strikt ipsilateralen transthalamischen Verbindungen abweichen können. Neben einer Vielzahl von FEF-Neuronen, die einfache Stimuluslokalisationen oder Sakkadenvektoren repräsentieren und vorrangig den kontralateralen Raum darstellen, existieren Neurone, die mit Signalen aus beiden Colliculi Superiores versorgt werden, um beispielsweise Vektorsubtraktionen oder prä-sakkadische Prädiktionen zu kodieren. Sie erhalten demzufolge Informationen über den gesamten visuellen Raum. Offenbar kreuzen dafür Neurone des kontralateralen SC auf tektalem und thalamischem Niveau (Preuss, Goldman-Rakic 1987; Crapse, Sommer 2009), so dass CD-bezogene Aktivität sowohl ipsi- als auch kontralaterale Sakkaden und Augenpositionen repräsentieren könnte; (Wyder, Massoglia, Stanford 2003; Tanaka 2007). Die beobachteten ipsilateralen Effekte infolge fokaler Thalamusläsionen könnten demnach auf einer Affektion derjenigen Thalamusanteile beruhen, die vorrangig ipsilaterale CD-Signale führen (Ostendorf, Liebermann, Ploner 2010) und zudem entweder bilaterale Projektionen anderer Hirnstammstrukturen (Tanaka 2007) oder postkommissurale Fasern des kontralateralen SC beeinträchtigen (Preuss, Goldman-Rakic 1987; Crapse, Sommer 2009).

4.8 Schlussfolgerung

Die Integration des visuellen Raumes über sakkadische Augenbewegungen hinweg ist von grundlegender Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer stabilen Wahrnehmung der uns umgebenden visuellen Umwelt. Interne Monitoringsignale gestatten hierbei die Unterscheidung selbstinduzierter Bewegungen von externen Veränderungen der visuellen Szene. Sie ermöglichen die Antizipation der perzeptuellen Konsequenzen von Sakkaden durch prädiktives Remapping. Aktuell existieren zahlreiche Hinweise für die Annahme, dass die frontalen Augenfelder an der Aufrechterhaltung der perzeptuellen Stabilität beteiligt sind. Sie erhalten CD-Informationen, die aus dem SC in transthalamischen Pfaden aufsteigen und besitzen Neurone mit prädiktiven Eigenschaften, die an der Erstellung eines Prädiktionssignals und dessen Vergleich mit der realen postsakkadischen Information beteiligt sein könnten. Mit Hilfe der hier vorgestellten Experimente sollte die bisher fehlende Verbindung zwischen der Integrität der frontalen Augenfelder und der perzeptuellen Stabilität beleuchtet werden. Durch die Modulation der frontalen Aktivität über der Region des rechten frontalen Augenfeldes gelang es, die Integration des visuellen Raumes über sakkadische Augenbewegungen hinweg zu beeinträchtigen. Das resultierende Muster einer gestörten Detektion intrasakkadischer Zielversätze scheint auf einem beeinträchtigten und inkompletten Remapping des visuellen Raumes zu beruhen. Damit erweitert die vorliegende Untersuchung die Datenlage zur transsakkadischen perzeptuellen Stabilität, die bisher vor allem auf Inaktivierungsstudien an Primaten und Patienten mit Läsionen CD-transmittierender Anteile des Thalamus beruht. Dem humanen FEF kann demnach eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung einer stabilen visuellen Perzeption während sakkadeninduzierter Bildversätze zugeschrieben werden.

5 Zusammenfassung

Die Frage, wie das visuo-motorische System den Eindruck der visuellen Stabilität aufrecht erhalten kann, obwohl sakkadische Augenbewegungen das Bild auf der Retina mehrfach pro Sekunde versetzen, ist seit Langem Gegenstand intensiver neurowissenschaftlicher Forschung. Aktuelle Erkenntnisse stützen die Theorie, dass hierbei ein internes neuronales Signal, das aus dem Mittelhirn über den Thalamus zum frontalen Augenfeld gesandt wird, eine entscheidende Rolle spielt. Zielsetzung der vorliegenden Studie war es, einen experimentellen Beitrag zur Klärung der Frage zu leisten, ob die Aufrechterhaltung visueller Stabilität über sakkadische Augenbewegungen hinweg von der Integrität dieses Pfades abhängig ist. Dabei sollte insbesondere die Rolle des frontalen Augenfeldes charakterisiert werden.

Um auf die Güte der transsakkadischen Integration rückzuschließen, wurden gesunde Probanden in einem okulomotorischen Paradigma getestet. Während der Ausführung einer sakkadischen Augenbewegung wurde das visuelle Ziel versetzt und die Detektionsleistung der Probanden für diesen Stimulusversatz bewertet. Anschließend wurde mittels transkranieller Magnetstimulation gezielt die neuronale Aktivität des rechten frontalen Augenfeldes moduliert und die Detektionsleistung erneut getestet.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Probanden nach der Stimulation des frontalen Augenfeldes die Tendenz aufwiesen, über einen Rückwärtsversatz des Zielstimulus zu berichten, selbst wenn dieser stationär blieb oder vorwärts versetzt wurde. Es resultierte demnach eine systematische Verschiebung der perzeptuellen Bewertung des Stimulusversatzes. Dies führte zur signifikanten Erhöhung der Detektionsschwellen vor allem nach links gerichteter Sakkaden. Eine Analyse der motorischen Sakkadenparameter zeigte, dass diese Effekte nicht durch rein okulomotorische Effekte erklärt werden können. Die Durchführung des Experimentes unter Fixationsbedingungen hatte keine signifikanten Veränderungen der Wahrnehmung des Zielversatzes zur Folge.

Diese Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass transkranielle Magnetstimulation des frontalen Augenfeldes ein dort eintreffendes internes Monitoringsignal modulieren und hierdurch die transsakkadische Integration des visuellen Raumes beeinträchtigen kann. Das Konzept eines vom Hirnstamm transthalamisch aufsteigenden Monitoringsignals als Grundlage dieser Integration ist

demnach auch für die Aufrechterhaltung visueller Stabilität beim Menschen plausibel. Dem humanen frontalen Augenfeld kann hierbei eine bedeutende Rolle zugeschrieben werden.

6 Literaturverzeichnis

Amiez C, Petrides M (2009). Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. *Progress in Neurobiology* 2009;89:220-230.

Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, Eysel UT, Benali A (2008). High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Experimental Brain Research* 2008;188(2):249-261.

Barker AT (1991). An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1991;8:26-37.

Bellebaum C, Daum I, Koch B, Schwarz M, Hoffmann KP (2005). The role of the human thalamus in processing corollary discharge. *Brain* 2005; 128:139-1154.

Braun D, Weber H, Mergner TH, Schulte-Monting J (1992). Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain* 1992;115:1359-1386.

Bridgeman B, Hendry D, Stark L (1975). Failure to detect displacement of the visual world during saccadic eye movements. *Vision Research* 1975;15:719-722.

Bridgeman B, Van der Heijden AHC, Velichkovski BM (1994). A theory of visual stability across saccadic eye movements. *Behavioural and Brain Sciences* 1994;17:247-258.

Bridgeman B (1995). A review of the role of efference copy in sensory and oculomotor control systems. *Annals of Biomedical Engineering* 1995;23:409-422.

Bruce CJ, Goldberg ME (1985). Primate frontal eye fields. I. single neurons discharging before saccades. *Journal of Neurophysiology* 1985;53(3):603-635.

Bruce CJ, Goldberg ME; Bushnell MC, Stanton GB (1985). Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. *Journal of Neurophysiology* 1985;54(3):714-734.

Burr DC, Morrone MC, Ross J (1994). Selective suppression of the magnocellular pathway during saccadic eye movements. *Nature* 1994;371:511-513.

Campana G, Cowey A, Casco C, Oudsen I, Walsh V (2007). Left frontal eye field remembers "where" but not "what". *Neuropsychologia* 2007;45:2340-2345.

Campbell FW, Wurtz RH (1978). Saccadic omission: why we do not see a grey-out during a saccadic eye movement. *Vision Research* 1978;18:1297-1303.

Cardénas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schönfeld-Lecuona C (2010). Mechanisms and applications of theta-burst sTMS on the human motor cortex. *Brain Topography* 2010;22:294-306.

Chang E, Ro T (2007). Maintenance of visual stability in the human posterior parietal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2007;19(2):266-274.

Collins T, Rolfs M, Deubel H, Cavanagh P. (2009) Post-saccadic location judgements reveal remapping of saccade targets to non-foveal locations. *Journal of Vision* 2009;9(5):291-9.

Cowey A (2005). The Ferrier lecture 2004. What can transcranial magnetic stimulation tell us about how the brain works? *The Royal Society* 2005;360:1185-1205.

Crapse TB, Sommer MA (2007). Frontal eye field neurons receiving input from both superior colliculi: are their receptive fields tuned or untuned? *Society for Neuroscience Abstract* 2007;19.10.

Crapse TB, Sommer MA (2008). The frontal eye field as a prediction map. *Progress in Brain Research* 2008;171:383-390.

Crapse TB, Sommer MA (2008a). Frontal eye field neurons report intrasaccadic translations of visual stimuli. *Society for Neuroscience Abstract* 2008;38:165.11.

Crapse TB, Sommer MA (2008b). Corollary discharge across the animal kingdom. *Natural Review of Neurosciences* 2008;9:587-600.

Crapse TB, Sommer MA (2009). Frontal eye field neurons with spatial representations predicted by their subcortical input. *Journal of Neuroscience* 2009;29(16):5308-5318.

Deubel H, Schneider WX, Bridgeman B (1996). Postsaccadic target blanking prevents saccadic suppression of image displacement. *Vision Research* 1996;36:985-996.

Deubel H, Bridgeman B, Schneider WX (1998). Immediate post-saccadic information mediates space constancy. *Vision Research* 1998;38:3147-3159.

Deubel H (2004). Localization of targets across saccades: Role of landmark objects. *Visual Cognition* 2004;11:173-202.

Diaz EC, Segraves MA (1999). Muscimol-induced inactivation of the monkey frontal eye field: effects on visually and memory-guided saccades. *Journal of Neurophysiology* 1999;81:2191-2240.

Donaldson IM (2000). The function of the proprioceptors of the eye muscles. *The Royal Society* 2000;355:1685-1754.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME (1992). The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 1992;255:90-92.

Duhamel JR, Goldberg ME, Fitzgibbon EJ, Sirigu A, Grafman J (1992). Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion. *Brain* 1992;115:1387-1402.

Faraday M (1839). *Richard and John Edward Taylor Experimental Researches in Electricity*. London 1839.

Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1998). Cortical control of saccades. *Experimental Brain Research* 1998;123:159-163.

Gibson JJ (1966). *The senses considered as perceptual systems*. Boston: Houghton Mifflin 1966.

Gitelman DR (2002). ILAB: a program for postexperimental eye movement analysis. *Behavioural research methods, instruments and computers* 2002;34:605-612.

Grosbras M, Paus T (2002). Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field: effects on visual perception and attention. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002;14:1109-1120.

Grosbras MH, Paus T (2003). Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field facilitates visual awareness. *European Journal of Neuroscience* 2003;18:3121-3126.

Grüsser O-J, Krizic A, Weiss L-R (1987). Afterimage movement during saccades in the dark. *Vision Research* 1987;27:215-226.

Guthrie BL, Porter JD, Sparks DL (1983). Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science* 1983;221:1193-1195.

Haarmeier T, Thier P, Reppow M, Petersen D (1997). False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature* 1994;389:849-852.

Hallett PE, Lightstone AD (1976). Saccadic eye movements towards stimuli triggered by prior saccades. *Vision Research* 1976;16:99-106.

Harris JA, Clifford CWG, Minuissi C (2007). The functional effect of transcranial magnetic stimulation: signal suppression or neural noise generation? *Journal of Cognitive Neuroscience* 2007;20:734-740.

Heide W, Blankenburg M, Zimmermann E, Kömpf D (1995). Cortical control of double-step saccades: implications for spatial orientation. *Annals of Neurology* 1995;38:739-748.

Hopp JJ, Fuchs AF (2004). The characteristics and neuronal substrates of saccadic eye movement plasticity. *Progress in Neurobiology* 2004;72:27-53.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005). Theta Burst Stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-206.

Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS (2008). Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cerebral Cortex* 2008;18:563-570.

Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Weng Yh, Lai SC, Chuang WL, Hung J, Chen RS (2009). The effect of continuous theta burst stimulation over premotor cortex on circuits in primary motor cortex and spinal cord. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:769-801.

Jasper HH (1958). The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958;10:371-375.

Kagan I, Iyer A, Lindner R, Anderson RA (2010). Space representation for eye movements is more contralateral in monkeys than in humans. *PNAS* 2010;107(17):7933-7938.

Kammer T, Thielscher A (2003). Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 2003;4:168-176.

Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM (2000). A safety questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2000;112:720.

Kessels RPC, Alfonso AAI, Postma A, de Haan EH (2000). Spatial working memory performance after transcranial magnetic stimulation of the left and right posterior parietal cortex in humans. *Neuroscience Letters* 2000;287:68-70.

Krauzlis RJ (2005). The control of voluntary eye movements: New perspectives. *The Neuroscientist* 2005;124-137:1073-8584.

Leigh RJ, Zee DS (2006). The purpose of saccades Hrsg: Sid Gilman MD. *The neurology of eye movements*. 4 Oxford, Oxford University Press, 2006; S.108-166. 978-0-19-530090-1.

Mac Kay DM (1972). Visual stability. *Investigative Ophthalmology* 1972;S.518-524.

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ (1993). Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *Journal of Physiology* 1993;460:201-219.

Miall AC, Wolpert DM (1996). Forward models for physiological motor control. *Neural Networks* 1996;9:1265-1279.

Minuissi C, Ruzzoli M, Walsh V (2010). The mechanism of transcranial magnetic stimulation in cognition. *Cortex* 2010;46:128-130.

Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *TINS* 1983;4:414-417.

Moore T, Armstrong KM (2003). Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature* 2003;421:370-373.

Morishima Y, Akaishi R, Yamada Y, Okuda J, Toma K, Sakai K (2009). Task-specific signal transmission from prefrontal cortex in visual selective attention. *Nature Neuroscience* 2009;12:85-91.

Morris AP, Chambers CD, Mattingley JB (2007). Parietal stimulation destabilizes spatial updating across saccadic eye movements. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(21):9069-9074.

Müri RM, Hess CW, Meienberg O (1991). Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Experimental Brain Research* 1991;86:219-223.

Nakamura K, Colby CL (2002). Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2002;99:4026-4031.

Nassi JJ, Callaway EM (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature* 2009;10:360-372.

Nyffeler T, Bucher O, Pflugshaupt T, von Wartburg R, Wurtz P, Hess CW, Müri RM (2004). Single-pulse transcranial magnetic stimulation over the frontal eye field can facilitate and inhibit saccade triggering. *European Journal of Neuroscience* 2004;20:2240-2244.

Nyffeler T, Wurtz P, Lüscher HR, Hess CW, Senn W, Pflugshaupt T, Wartburg R, Lüthi M, Müri RM (2006). Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neuroscience Letters* 2006;409:57-60.

O'Shea J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V (2007). Human frontal eye fields and spatial priming of pop-out. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2007;19(7):1140-1151.

Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.

Olivieri M, Turriziani P, Carlesimo GA, Tomaiuolo F, Panella M, Caltagirone C (2001). Parieto-frontal interactions in visual-object and visuo-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex* 2001;11:606-618.

Ostendorf F, Liebermann D, Ploner CJ (2010). Human thalamus contributes to perceptual stability across eye movements. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2010;107:1229-1234.

Paus T (1996). Location and function of the human frontal eye field: a selective review. *Neuropsychologia* 1996;34 (6):476-483.

Pierrot-Deseilligny C, Ploner CJ, Muri RM, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S (2002). Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*.2002;956:216-229.

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991). Cortical control of reflexive visually guided saccades. *Brain* 1991;114:1473-1485.

Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Müri RM (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 2004;17:17-25.

Ploner CJ, Rivaud-Péchéux S, Gaymard BM, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999). Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 1999;82:1086-1090.

Pola J, Wyatt HJ (1989). The perception of target motion during smooth pursuit eye movements in the open-loop condition: characteristics of retinal and extraretinal signals. *Vision Research* 1989;29:471-483.

Preuss TM, Goldman-Rakic PS (1987). Crossed corticothalamic and thalamocortical connections of macaque prefrontal cortex. *Journal of Comprehensive Neuroscience* 1987;257(2):269-281.

Prime SL, Vesia M, Crawford JD (2008). Transcranial magnetic stimulation over posterior parietal cortex disrupts transsaccadic memory of multiple objects. *Journal of Neuroscience* 2008;28(27):6938-6949.

Prime SL, Vesia M, Crawford JD (2010). TMS over human frontal eye fields disrupts trans-saccadic memory of multiple objects. *Cerebral Cortex* 2010;20:759-772.

Priori A, Bertolasi L, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1993). Some saccadic eye movements can be delayed by transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex in man. *Brain* 1993;116:355-367.

Rivaud S, Müri R, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1994). Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Experimental Brain Research* 1994;102:110-120.

Ro T, Henik A, Machado L, Rafal RD (1997). Transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex delays contralateral endogenous saccades. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1997;9:433-440.

Ro T, Cheifet S, Ingle H, Shoup R, Rafal R (1999). Localization of the human frontal eye fields and motor hand area with transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* 1999;37:225-231.

Ro T, Farne A, Chang E (2002). Locating the human frontal eye fields with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology* 2002;24 (7):930-940.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:2008-2039.

Ruff CC, Blankenburg F, Bjoertomt O, Bestmann S, Freeman E, Haynes JD, Rees G, Josephs O, Deichmann R, Driver J (2006). Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Current Biology* 2006;16:1479-1488.

Ruzzoli M, Marzi CA, Minuissi C (2010). The neural mechanisms of the effects of transcranial magnetic stimulation on perception. *Journal of Neurophysiology* 2010;103:2982-2989.

Schall JD (2002). The neural selection and control of saccades by the frontal eye field. *The Royal Society* 2002;357:1073-1082.

Schall JD, Thompson KG (1999). Neural selection and control of visually guided eye movements. *Annual Review of Neuroscience* 1999;22:241-259.

Schiller PH, True SD, Conway JL (1979). Effects of frontal eye field and superior colliculus ablations on eye movements. *Science* 1979;206:590-591.

Segraves MA, Goldberg ME (1987). Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. *Journal of Neurophysiology* 1987;58:1387-1419.

Siebner HR, Ziemann U, Weyh T (2007). Hirnstimulation - technische Grundlagen. Hrsg: Siebner HR, Ziemann U. *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Band 1.* 1 Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2007 S.18-25. 978-3-540-71904-5.

Sommer MA, Wurtz RH (2002). A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. *Science* 2002;296:1480-1482.

Sommer MA, Wurtz RH (2004). What the brainstem tells the frontal cortex I. Oculomotor signals sent from superior colliculus to frontal eye field via mediodorsal thalamus. *Journal of Neurophysiology* 2004;91:1381-1402.

Sommer MA, Wurtz RH (2006). Influence of the thalamus on spatial visual processing in frontal cortex. *Nature* 2006;444:374-377.

Sommer MA, Wurtz RH (2008). Brain circuits for the internal monitoring of movements. *Annual Reviews in Neuroscience* 2008;31:317-338.

Sperry RW (1950). Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *The Journal of comparative and physiological Psychology* 1950;43:482-489.

Srimal R, Curtis CE (2008). Persistent neural activity during the maintenance of spatial position in working memory. *Neuroimage* 2008;39:455-468.

Stagg CJ, Wylezinska M, Matthews PM, Johansen-Berg H, Jezzard P, Rothwell JC, Bestmann S (2009). Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neurophysiology* 2009;101:2872-2877.

Tanaka S (2005). Transcranial magnetic stimulation studies of human working memory. *Japanese Psychological Review* 2005;48(4):482-497.

Tanaka M (2007). Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *Journal of Neuroscience* 2007;27(44):12109-12118.

Taylor P, Nobre AN, Rushworth M (2007). FEF TMS affects visual cortical activity. *Cerebral Cortex* 2007;17:391-399.

Tehovnik EJ, Sommer MA, Chou IH, Slocum WM, Schiller PH (2000). Eye fields in the frontal lobes of primates. *Brain Research Reviews* 2000;32:413-448.

Thickbroom GW, Stell R, Mastaglia FL (1996). Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field. *Neurological Sciences* 1996;144:114-118.

Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988). Localised stimulation of neural tissue in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *Journal of applied Physics* 1988;64:5862-5864.

Umeno MM, Goldberg ME (1997). Spatial processing in the monkey frontal eye field. I. Predictive visual responses. *Journal of Neurophysiology* 1997;78:1373-1383.

Von Helmholtz H (1867). Hrsg: Gullstrand A, von Kries J, Nagel W. *Handbuch der physiologischen Optik*. Band 1-3.1 Leipzig, Leopold Voss, 1867.

Von Holst E, Mittelstaedt H (1950). Das Reafferenzprinzip - Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Die Naturwissenschaften* 1950;20:464-476.

Walker MF, Fitzgibbon EJ, Goldberg ME (1995). Neurons in the monkey superior colliculus predict the visual result of impending saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology* 1995;73:1988-2003.

Walsh V, Cowey A (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive Neuroscience. *Nature* 2000;1:73-79.

Wang X, Zhang M, Cohen IS, Goldberg ME (2007). The proprioceptive representation of eye position in monkey primary somatosensory cortex. *Nature Neuroscience* 2007;doi:10.1038/nn1878: S.1-7.

Wassermann EM (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1996;108:1-16.

Wichmann FA, Hill NJ (2001). The psychometric function: I. fitting, sampling and goodness of fit. *Perception and Psychophysic* 2001;63:1293-1313.

Wurtz RH, Sommer MA (2004). Identifying corollary discharges for movement in the primate brain. *Progress in Brain Research* 2004;114:47-60.

Wurtz RH, Sommer MA, Cavanaugh J (2005). Drivers from the deep: the contribution of collicular input to thalamocortical processing. *Progress in Brain Research* 2005;149:207-225.

Wurtz, RH (2008). Neuronal mechanisms of visual stability. *Vision Research* 2008;doi:10.1016/j.visres.2008.03.021.

Wyder MT, Massoglia DP, Stanford TR (2003). Quantitative assessment of the timing and tuning of visual-related, saccade-related and delay period activity in primate central thalamus. *Journal of Neurophysiology* 2003;90:2029-2052.

Yarbus AL (1967). *Eye movements and vision*. New York Plenum Press 1967.

7 Lebenslauf Juliane Kilius

8 Danksagung

Mit der Fertigstellung der Dissertation möchte ich allen Menschen, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren, einen herzlichen Dank aussprechen!

Allen voran gilt mein herzlicher Dank Dr. med. Florian Ostendorf. Da er stets ein offenes Ohr für all meine Fragen hatte und mich mit viel Geduld und tatkräftiger, kompetenter Unterstützung während des Jahres im Labor betreut hat, konnte diese Arbeit entstehen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Ploner. Nicht nur für die freundliche Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, sondern vor allem für seine exzellente Beratung und Motivation während des Schreibens der Arbeit bin ich ihm zu tiefstem Dank verpflichtet.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt all den teilnehmenden Probanden. Ebenso danke ich der Arbeitsgruppe von Dr. med. Felix Blankenburg für die freundliche Leihgabe des TMS-Gerätes.

Als Dank für ihre Geduld, interessierte Anteilnahme und fortwährende Unterstützung ist diese Arbeit meiner Familie gewidmet. Danke Frauke, Michael, Lotta, Markus, Lothar, Marianne und Pauline.

Eidstattliche Erklärung

„Ich, Juliane Kiliyas, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Die Rolle des frontalen Augenfeldes für die transsakkadische Raumintegration beim Menschen: Eine TMS-Studie.“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe “

Datum

Unterschrift