

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Humanphysiologische Korrelate für plastische Modulation verschiedener kortikaler Areale – eine experimentelle klinisch-neurophysiologische Studie mittels TMS, EEG und tDCS

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Filipova

aus Sofia

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Alkomiet Hasan
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Glasauer Prof. Dr. Axel Steiger
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Susanne Karch Dr. Daniel Keeser
Dekan:	Prof. Dr.med.dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	26.04.2018

Eidesstattliche Versicherung

Filipova, Nina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, der 08.05.2017

Ort, Datum

Unterschrift der Doktorandin

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	7
1.1. Die Plastizität des Gehirns und plastizitätsinduzierende Hirnstimulationsverfahren	7
1.2. Die Transkranielle Gleichstromstimulation und ihre Anwendung über dem Motorkortex	11
1.3. Die Bedeutung des dorsolateralen präfrontalen Kortex im Kontext der tDCS	14
1.4. Der Einfluss einer tDCS über M1 bzw. DLPFC auf EEG-Aktivität in Ruhe	16
1.5. Das Go/NoGo-Paradigma	22
1.6. Die Bedeutung akustisch evozierter Potentiale	23
1.6.1. N1	24
1.6.2. N2	24
1.6.3. P3	25
1.7. Der Einfluss einer tDCS auf Amplituden und Latenzen evozierter Potentiale	27
1.8. Der Einfluss einer tDCS auf Frequenzspektren evozierter Potentiale	30
2. Zielsetzung	32
3. Methoden	34
3.1. Probanden	34
3.1.1. Einschlusskriterien	34
3.1.2. Ausschlusskriterien	35
3.2. Versuchsprotokoll	35
3.3. Technischer Hintergrund	38
3.3.1. tDCS	38
3.3.2. TMS und Auswertung der MEPs	39
3.3.3. Elektroenzephalographische Aufzeichnung	41
3.3.4. Ruhe-EEG-Auswertung und sLORETA-Analyse	43
3.3.5. Auswertung evozierter Potentiale	44
3.3.6. Statistische Berechnungen mit SPSS	46
4. Ergebnisse	49
4.1. Demographie	49
4.2. MEP-Amplitudeneffekte nach tDCS des Motorkortex	49

4.3.sLORETA-Analyse der Ruhe-EEG-Daten.....	51
4.3.1.Post anodale tDCS über M1 vs. Baseline.....	51
4.3.2.Post kathodale tDCS über M1 vs. Baseline.....	52
4.3.3.Post anodale tDCS über DLPFC vs. Baseline.....	54
4.3.4.Post kathodale tDCS über DLPFC vs. Baseline.....	57
4.3.5.Post sham tDCS über DLPFC vs. Baseline.....	59
4.4.Ergebnisse des Go/NoGo/Volitions-Experiments.....	64
4.4.1.Amplitudeneffekte der evozierten Potentiale	64
4.4.1.1.N1-Amplitude.....	64
4.4.1.2.N2-Amplitude.....	65
4.4.1.3.P3a-Amplitude	65
4.4.1.4.P3b-Amplitude	70
4.4.2.Latenzeffekte der evozierten Potentiale	72
4.4.2.1.N1-Latenz.....	72
4.4.2.2.N2-Latenz.....	72
4.4.2.3.P3a-Latenz.....	75
4.4.2.5.P3b-Latenz	75
4.4.3.Ergebnisse der Wavelet-Analyse der evozierten Potentiale.....	77
4.4.3.1.Alpha-Frequenzband	77
4.4.3.2.Beta-Frequenzband.....	78
4.4.3.3.Gamma-Frequenzband	79
4.4.3.4.Theta-Frequenzband.....	79
5.Diskussion	81
5.1.MEP-Amplitudeneffekte nach tDCS des Motorkortex	81
5.2.sLORETA-Analyse der Ruhe-EEG-Daten.....	83
5.2.1.Effekte nach tDCS über M1	83
5.2.2.Effekte nach tDCS über DLPFC	87
5.3.Ergebnisse des Go/NoGo/Volitions-Experiments.....	95
5.3.1.Amplitudeneffekte der evozierten Potentiale	95
5.3.2.Latenzeffekte der evozierten Potentiale	99
5.3.3.Frequenzeffekte der evozierten Potentiale	99
5.4.Limitierende Faktoren	100

<u>6.Zusammenfassung</u>	<u>103</u>
<u>7.Literaturverzeichnis</u>	<u>107</u>
<u>8.Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>121</u>
<u>9.Danksagung</u>	<u>122</u>

1.EINLEITUNG

1.1. Die Plastizität des Gehirns und plastizitätsinduzierende Hirnstimulationsverfahren

Der Begriff *Plastizität* beschreibt die Fähigkeit zur Anpassung und Reorganisation von neuronalen Strukturen in Abhängigkeit von ihrer bisherigen Beanspruchung bzw. Aktivität. Es ist bekannt, dass sich bei besonderer Beübung der Handmuskulatur das zugehörige Hirnareal durch die Fähigkeit zur Plastizität in seiner Größe ausdehnen kann (Pantev, Engelien, Candia, & Elbert, 2001). Auch nach Amputation von Gliedmaßen können die entsprechenden Hirnbe-
reiche der abgetrennten Extremität aufgrund von Plastizität nach einer gewissen Zeit neue Funktionen übernehmen (Makin, Scholz, Henderson Slater, Johansen-Berg, & Tracey, 2015). Eine zentrale Rolle spielt Plastizität im Rahmen von Lernprozessen. So beruht die Gedächtnisbildung, die die Grundlage für das Erlernen neuer Inhalte darstellt, auf den plastischen Fähigkeiten des Gehirns (Butz & van Ooyen, 2013).

Schon in einer frühen Arbeit von 1949 schlug Donald O. Hebb einen Mechanismus für die Entstehung von Plastizität im Gehirn vor: " Wenn ein Axon der Zelle A [...] eine Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentialen in Zelle B größer wird" (Zitat entnommen und übersetzt aus der Übersicht bei (Stagg & Nitsche, 2011)). Mögliche plastizitätsinduzierende Prozesse umfassen dabei u.A. strukturell-anatomische Veränderungen wie Aussprossung neuer Dendriten und Axone, vermehrtes Zellwachstum und Bildung neuer Synapsen, sowie verschiedene molekulare Adaptationsprozesse (Edelmann, Cepeda-Prado, & Lessmann, 2017). Diese gehen auch mit funktionellen Veränderungen auf molekularer Ebene der Synapsen einher, welche durch den Begriff *synaptische Plastizität* beschrieben werden können. Der Begriff erklärt die plastische Anpassungs- und Lernfähigkeit des Gehirns im Sinne einer Stärkung bzw. Schwächung synaptischer Verbindungen über die Zeit (Shapiro, 2001). Eine der synaptischen Plastizität zugrundeliegende Theorie ist die der Langzeitpotentierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD), deren physiologische Mechanismen durch Experimente an präparierten und in künstlichem Liquor konservierten hippocampalen Gewebsschnitten von Nagetieren erforscht wurden (Lein, Barnhart, & Pessah, 2011). Im Erklärungsmodell der LTP spielt der glutamaterge NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor eine zentrale Rolle (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983;

Morris, 2013). Während der Ruhephase oder bei einem niederschweligen Reiz wird der Calciumkanal des NMDA-Rezeptors durch ein Magnesiumion geblockt (Cooke & Bliss, 2006). Erst höhere Glutamatkonzentrationen im synaptischen Spalt führen zu einer ausreichend starken Depolarisation der postsynaptischen Zellmembran, so dass der Magnesiumblock des NMDA-Rezeptors aufgelöst wird (Morris, 2013). Der sodann über den NMDA-Kanal einsetzende Calciumstrom führt zur Aktivierung spezieller Kinasen, welche die plastischen Veränderungen der LTP veranlassen. Diese umfassen z.B. ein vermehrten Einbau bereits synthetisierter postsynaptischer Glutamatrezeptoren (Malinow, 2003) oder beeinflussen langfristig die Transkription im Zellkern und führen so zur Synthese neuer Glutamatrezeptoren, (Alberini, Ghirardi, Huang, Nguyen, & Kandel, 1995; Goelet, Castellucci, Schacher, & Kandel, 1986), zu einem Wachstum der Nervenzelle oder zu einer Erhöhung der Neurotransmittersensitivität (Lynch, 2004). Die LTP kann mit veränderter Genexpression verschiedener Proteine, darunter Rezeptorproteine, Bestandteilen des Zytoskeletts oder Wachstumsfaktoren (Meyer, Bonhoeffer, & Scheuss, 2014) assoziiert sein und für einige Stunden, Tage oder sogar Wochen anhalten (Sutton & Schuman, 2006).

Insgesamt wird LTP als einer der wesentlichen Mechanismen für Gedächtnisbildung, Lernen und Anpassung an endo- und exogene Reize gesehen (Cooke & Bliss, 2006). LTD (Langzeitdepression) führt dagegen zu einer langfristigen Abnahme der synaptischen Verbindungsstärke. Eine zunehmende postsynaptische Erhöhung der intrazellulären Kalziumionenkonzentration kann zu LTP führen, während eine häufige niedrige intrazelluläre Kalziumkonzentration zu LTD führen kann. LTD könnte zur Homöostase dienen, um sicherzustellen, dass synaptische Verbindungen an ungeeigneten Stellen nicht zu stark ausgebildet werden (Turrigiano, 2012). Alternativ könnte LTD für das Vergessen von Gedächtnisinhalten, das Eliminieren von Störfaktoren („signal-to-noise-ratio“=Signal-Rausch-Verhältnis) oder das Löschen von ineffektiven Informationen zuständig sein (Cooke & Bliss, 2006; Kemp & Manahan-Vaughan, 2007). Das Gleichgewicht zwischen LTP und LTD wird dabei nicht nur über Neurotransmitter hergestellt, sondern auch über die Regulierung der Synapse selbst. In Korrelation zum Begriff Plastizität wird diese Art der Aktivitätsbeeinflussung auf prä- und postsynaptischer Ebene Metaplastizität genannt. Dabei kann in einer Postsynapse sowohl LTP als auch LTD in Abhängigkeit von der präsynaptischen Feuerrate induziert werden: wird die Postsynapse stärker afferent stimuliert, resultiert eine LTP, wird sie dagegen schwächer stimuliert, kommt es zur LTD (Abraham, 2008).

Auf der systemischen Ebene der humanphysiologischen Untersuchungen kann bei wachen Probanden durch unterschiedliche nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren kortikale Plastizität in verschiedenen Modellsystemen untersucht werden. Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist z.B. ein nicht-invasives, etabliertes Verfahren der Neurophysiologie, das auf verschiedene Weise zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit und zur Induktion von kortikaler Plastizität verwendet werden kann. Die physikalische Grundlage der TMS ist die elektromagnetische Induktion, bei der sich nach dem Faradayschen Prinzip ein Kondensator kurzzeitig stark auf- und entlädt und dabei in einer Spule ein magnetisches Feld hervorruft, welches einen Stromfluss induzieren kann (Induktionsstrom) (Ziemann, 2004; Ziemann et al., 2008). Wird solch eine Spule über den erregbaren Nervenzellen des Gehirns gehalten, entsteht nach der Impulsabgabe durch die Spule eine Depolarisation der kortikalen Neurone (je nach Intensität und Pulsconfiguration: der Interneurone und/oder Pyramidenzellen). TMS-Einzelpulse über dem primär motorischen Kortex (M1) generieren auf diese Weise im zugehörigen kontralateralen, peripheren Muskel motorisch evozierte Potentiale (MEPs), die mittels Oberflächen Elektroden abgeleitet werden können (*MEPs als Maß der motorkortikalen Exzitabilität*). Die Veränderung der MEP-Amplituden nach plastizitätsmodulierenden Interventionen gibt Aufschluss über den Einfluss dieser Interventionen auf die motorkortikale Erregbarkeit. Mit diesem Verfahren lässt sich also Plastizität im Modellsystem des Motorkortex als Veränderung der Erregbarkeit *messen*. Um Plastizität mittels TMS zu *induzieren*, kann die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) verwendet werden. Bei dieser werden TMS-Impulse repetitiv mit einer bestimmten Frequenz abgegeben. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter Regelbedingungen niedrigfrequente rTMS (~ 1 Hz) die kortikale Exzitabilität reduziert (LTD-artige Plastizität), während hochfrequente rTMS (5–20 Hz) diese verstärkt (LTP-artige Plastizität) (Gorsler, Baumer, Weiller, Munchau, & Liepert, 2003; Ziemann et al., 2008). Sobald mit der TMS-Spule unterschwellige Impulssalven mit einer Frequenz von 50 Hz periodisch in einem 5-7 Hz-Rhythmus, dem Theta-Rhythmus, dargeboten werden, entsteht die sogenannte *Theta-Burst-Stimulation (TBS)*, eine modifizierte Form der rTMS (patterned rTMS), wodurch die zuvor genannten Frequenzregel aufgehoben wird. Dadurch können je nach Stimulationsprotokoll langanhaltende plastische Veränderungen neuronaler Erregbarkeit erzeugt werden (Chung, Hill, Rogasch, Hoy, & Fitzgerald, 2016; Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). Schließt sich an die Stimulation eines peripheren Nerven durch Oberflächen Elektroden eine niedrigfrequente TMS (z.B. 0.2 Hz) im dazugehörigen Kortexareal an, entsteht ein weiteres plastizitätsmodulierendes Verfahren, die PAS (*paired*

associative stimulation, zu dt.: gepaarte assoziative Stimulation). In Abhängigkeit von dem Interstimulationsintervall zwischen peripherer Nervenstimulation und TMS (*ISI, interstimulus interval*) kann entweder eine Erhöhung ($ISI = 20-25$ ms, LTP-artige Plastizität) oder Erniedrigung ($ISI = 10$ ms, LTD-artige Plastizität) der kortikalen Erregbarkeit erreicht werden (Carson & Kennedy, 2013; Stefan, Kunesch, Cohen, Benecke, & Classen, 2000; Wolters et al., 2003). Die Effekte der TBS und PAS konnten z.B. durch den NMDA-Rezeptorblocker Dextromethorphan gehemmt werden, weshalb man als zugrunde liegende Mechanismen LTP und LTD vermutet (Carson & Kennedy, 2013; Wolters et al., 2003; Ziemann et al., 2008).

Ein weiteres plastizitätsmodulierendes Stimulationsverfahren ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Diese unterscheidet sich von der TMS, da sie nicht durch eine intensitätsabhängige Impulsabgabe zu einer überschwelligeren Depolarisation mit nachfolgendem Aktionspotential in den stimulierten Neuronenpopulationen führt, sondern ein unterschwelliger, tonischer Gleichstrom abgegeben wird, der polaritätsspezifisch das Ruhemembranpotential moduliert (M. A. Nitsche et al., 2008). Eine Schwierigkeit bei dem Verfahren der tDCS ist somit die fehlende Möglichkeit der unverzüglichen Darstellung des unmittelbaren Stimulatioenseffektes (Ziemann et al., 2008). Bei der TMS kann dagegen individuell für jeden Probanden anhand der unmittelbaren Entstehung eines Aktionspotentials eine Stimulationsintensität bestimmt und an der Reizschwelle orientiert werden. Eine neuronale Reizschwelle kann für die tDCS nicht bestimmt werden, da bei dem Verfahren der tDCS die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials nicht erreicht wird (T. Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007). Die tDCS kann somit als neuromodulative Stimulationsintervention bezeichnet werden (M. A. Nitsche et al., 2008). Sowohl durch tDCS als auch durch rTMS können über die Dauer der Stimulation hinausreichende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit in stimulierten und interkonnektierten Hirnarealen entstehen, wenn sie längerandauernd (z.B. mehrere hundert repetitive TMS-Pulse oder mehrere Minuten tDCS) angewandt werden. Diese Veränderungen wurden mit Veränderungen der kortikalen Plastizität in Verbindung gebracht (Fritsch et al., 2010; M. A. Nitsche et al., 2008). Hierdurch entsteht ein zunehmendes Interesse an dem klinischen Nutzen der tDCS und rTMS, z.B. zur Behandlung von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen (Brunoni, Nitsche, et al., 2012; Chung, Hoy, & Fitzgerald, 2015). Das Verfahren der tDCS wurde in meiner Doktorarbeit als plastizitätsmodulierende Intervention verwendet und wird im nachfolgenden Abschnitt daher im Detail beschrieben.

1.2. Die Transkranielle Gleichstromstimulation und ihre Anwendung über dem Motorkortex

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein weitverbreitetes, nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren und wird genutzt, um durch unterschwelligem, tonischen Strom Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit zu induzieren (M. A. Nitsche et al., 2008; Nitsche, Liebetanz, et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2000).

Schon in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte durch tierexperimentelle Studien am freipräparierten Kortex der anästhesierten Maus oder Katze festgestellt werden, dass grundlegende Prinzipien während der Applikation von Gleichstrom in der Veränderung des neuronalen Ruhemembranpotentials und der Veränderung der spontanen Entladung von Neuronen liegen (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1964; Purpura & McMurtry, 1965). In Abhängigkeit von der Stromflussrichtung während der Stromabgabe konnte die neuronale Erregbarkeit bzw. die Spontanaktivität der Nervenzellen erhöht oder erniedrigt werden, sodass durch anodale Stimulation eine Depolarisation und durch kathodale Stimulation eine Hyperpolarisation der stimulierten Neurone erreicht werden konnte.

Wurde die Gleichstromstimulation für mehrere Minuten durchgeführt, ergaben sich langanhaltende Effekte, die eine Stunde über die Stimulationsanwendung hinaus nachweisbar blieben (Bindman et al., 1964). Diese langfristigen Nacheffekte waren nicht mehr nur durch die Beeinflussung des Ruhemembranpotentials erklärbar. Spätere tierexperimentelle Gleichstromstudien am freipräparierten Kortex von Ratten konnten eine intrazelluläre Steigerung der Kalziumkonzentration nach anodaler Stimulation zeigen, sodass eine indirekt Stärkung bzw. Schwächung neuronaler Verbindungen im Sinne einer LTP oder LTD für die langanhaltenden Effekte nach direkter Gleichstromstimulation angenommen wurden (Hattori, Moriwaki, & Hori, 1990; Islam, Aftabuddin, Moriwaki, Hattori, & Hori, 1995).

Humanphysiologische Experimente mit tDCS wurden anfangs vorwiegend über dem primär motorischen Kortex (M1) appliziert, da über die Messung der zugehörigen motorisch evozierten Potentiale (MEPs) der tDCS-Effekt über dem entsprechenden motorischen Kortexareal gut zugänglich und reliabel nachzuvollziehen war. Diese motorisch evozierten Potentiale (MEPs) wurden dabei durch transkranielle Magnetstimulation über dem vorher mit tDCS stimulierten Kortexareal generiert. So konnte die durch tDCS verursachte Erregbarkeitsveränderung relativ exakt bestimmt werden. Im Jahr 2000 konnten Nitsche und Paulus so durch erste Motorkortex-Studien zeigen, dass anodale tDCS im Bereich des humanen Motorkortex zu einer Erhöhung und kathodale tDCS zu einer Abnahme der MEP-Amplituden im Sinne einer

Erregbarkeitssteigerung bzw. -hemmung führte (Nitsche & Paulus, 2000). Es konnte demonstriert werden, dass eine 13-minütige anodale Stimulation und eine 9-minütige kathodale Stimulation zu langanhaltenden Effekten führen konnte, die bis zu 1 Stunde und länger anhielten (Nitsche & Paulus, 2001; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003b).

Die heute gebräuchlichen Stimulationsprotokolle wurden vor allem von der AG Nitsche seit dem Jahr 2000 systematisch untersucht (M. A. Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000). Üblicherweise werden großflächige, mit NaCl getränkte Schwammelektroden mit Elektrodengrößen zwischen 25-35 cm² auf die vorher entfettete Kopfhaut angebracht. Als sicher gilt eine Stromstärke zwischen 1-2 mA und eine Stimulationsdauer bis zu 20 min (Bikson et al., 2016; Iyer et al., 2005; Russo, Souza Carneiro, Bolognini, & Fregni, 2017; Ziemann et al., 2008). In den am häufigsten verwendeten Stimulationsprotokollen werden eine Elektrode über dem zu untersuchenden Hirnareal und eine kontralaterale orbitofrontale Referenzelektrode verwendet. Die Stromdichte wird in den heutigen Protokollen in der Regel so niedrig gewählt, dass Probanden nur am Anfang und am Ende der Stimulation Sensationen an der Kopfhaut verspüren (Nitsche & Paulus, 2000; M. Nitsche et al., 2008). Dies macht es einfacher tDCS als Placebo-Stimulation in experimentellen Studien zu etablieren (Ziemann et al., 2008).

Verschiedene Parameter können die tDCS-Nacheffekte beeinflussen: die Elektrodengröße- und -position, die Stromstärke, die elektrischen Widerstände, die Morphologie des darunterliegenden Gewebes, der vorherige Aktivierungszustand des stimulierten Areals, die Polarität des Stromflusses, die Anzahl der Anwendungen und die dazwischen-liegenden Intervalle (Nitsche et al., 2005; Ridding & Ziemann, 2010; Strube et al., 2016). Die bei der tDCS abgegebene Stromdichte, welche für die Wirksamkeit der Stimulation bedeutsam ist, errechnet sich aus dem Quotienten aus Stromstärke und Elektrodengröße. Die Stärke der tDCS-Nacheffekte ist dabei u.a. abhängig von der Höhe der abgegebenen Stromdichte und der Stimulationsdauer (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013; Jamil et al., 2016; Monte-Silva, Kuo, Liebetanz, Paulus, & Nitsche, 2010; M. A. Nitsche et al., 2008).

Die Auswirkungen der tDCS werden u.A. auch durch die Art und Struktur des darunterliegenden Gewebes beeinflusst. In Humanexperimenten ist es besonders schwierig, die genaue Art und Weise des Stromflusses durch den menschlichen Schädel zu messen. Es können jedoch indirekte Schlüsse basierend auf den Ergebnissen von Tierstudien und mathematischen Modellen gezogen werden. Eine neuere Studie, welche ein virtuelles Modells zur Verteilung des Stroms nach tDCS-Applikation entwickelte, legt nahe, dass weniger als 10% eines tDCS-applizierten Gleichstroms von 2 mA Stromstärke den Kortex erreiche (Miranda, Lomarev, &

Hallett, 2006; Stagg & Nitsche, 2011). Eine weitere Modellstudie untersuchte die Effekte der tDCS in Abhängigkeit von der Schädeldicke und konnte zeigen, dass dünnere Schädelregionen zu höheren elektrischen Feldstärken führen. Auch die Viskosität der Cerebrospinalflüssigkeit, die Tiefe der Gyri und der Abstand zwischen den applizierten Elektroden können die Effekte beeinflussen (Opitz, Paulus, Will, Antunes, & Thielscher, 2015).

In unterschiedlichen Geweben kann es zu unterschiedlichen chemischen Abläufen kommen, so dass nicht-neuronale Aspekte, wie z.B. Gefäßdilatation bedacht werden müssen (Merzagora et al., 2010). In einer Studie mit Positronenemissionstomographie (PET) konnte nachgewiesen werden, dass der regionale zentralnervöse Blutfluss nach anodaler Stimulation in großen Teilen des Kortex (M1, frontaler Kortex, primär sensomotorischer Kortex, subkortikale Bereiche) zunahm, während bei kathodaler Stimulation eine Verringerung des Metabolismus in diesen Bereichen zu verzeichnen war (Lang et al., 2005). Zudem scheint auch tDCS nicht nur die Neuronenaktivität direkt unterhalb der Stimulationselektrode zu beeinflussen, sondern durch die Modulation ganzer Neuronenverbände spontane neuronale Oszillationen zu modulieren (Brunoni, Nitsche, et al., 2012; Kunze, Hunold, Haueisen, Jirsa, & Spiegler, 2016). Einige Tierstudien konnten zeigen, dass der applizierte Gleichstrom auf weite Teile der unterhalb der Stimulationselektrode liegenden neuronalen Netzwerke einwirken kann (Deans, Powell, & Jefferys, 2007; Frohlich & McCormick, 2010).

Der primär motorische Kortex gilt aufgrund der zahlreichen verfügbaren Studien, die über diesem Areal durchgeführt wurden, als etabliertes Modellsystem für die Untersuchung kortikaler durch tDCS-induzierter Plastizität. Nachdem sich die Forschung zunächst auf die Effekte der tDCS auf motorischer Ebene (Lang, Nitsche, Paulus, Rothwell, & Lemon, 2004; Nitsche, Liebetanz, et al., 2003; Nitsche, Liebetanz, Tergau, & Paulus, 2002; Rosenkranz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2000) konzentriert hatte, gingen viele Arbeitsgruppen dazu über die Anwendung der tDCS auf andere Hirnareale auszuweiten. Es wurde gezeigt, dass tDCS nicht nur langanhaltende Veränderungen von motorisch-evozierten Potentialen hervorrufen kann, sondern auch in Abhängigkeit des Stimulationsortes somatosensorische und visuell-evozierte Potentiale modulieren kann (Brunoni, Nitsche, et al., 2012). Im Hinblick auf die Elektrodenplatzierung gilt prinzipiell, dass die größte physiologische Wirkung unter der Zielelektrode erreicht wird, so dass diese über den zu untersuchenden kortikalen Arealen zu positionieren ist. Tatsächlich ist die Elektrodenposition entscheidend für die physiologische Auswirkung (Nitsche, Liebetanz, et al., 2003; Shin, Foerster, & Nitsche, 2015). Immer häufiger wird jedoch darüber hinaus untersucht, inwieweit tDCS kognitive oder andere behaviorale

Fähigkeiten modifizieren kann. Diesem Gebiet gebührt wachsendes Interesse, da es neue Möglichkeiten sowohl in der neurowissenschaftlichen Forschung als auch in der Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen bietet. So konnte z.B. gezeigt werden, dass tDCS über dem präfrontalen Hirnareal das visuelle Gedächtnis von gesunden Probanden beeinflussen konnte (Brunoni, Nitsche, et al., 2012). Höhere kognitive Funktionen, wie Sprache (Fiori et al., 2011), Aufmerksamkeit oder Emotionen (Boggio et al., 2008) rückten immer mehr in den Fokus der tDCS-Forschung (Dedoncker, Brunoni, Baeken, & Vanderhasselt, 2016).

Trotz einer Vielzahl von verfügbaren Arbeiten, die die behavioralen und physiologischen Effekte der Stimulation des Motorkortex mittels tDCS untersucht haben, gibt es verhältnismäßig wenige physiologische Untersuchungen der tDCS Effekte über dem frontalen Kortex. Auch fehlen vergleichende Untersuchungen zwischen motorischem und frontalen Kortex, die prüfen, ob viele theoretische Annahmen, die basierend auf den Befunden aus dem motorischen System abgeleitet worden sind, auf den frontalen Kortex übertragbar sind. Im Folgenden werden die physiologischen und behavioralen Effekte der über dem frontalen Kortex applizierten tDCS beschrieben.

1.3. Die Bedeutung des dorsolateralen präfrontalen Kortex im Kontext der tDCS

Eine wichtige Frage der Neurowissenschaften ist, wie Aktivitätsmuster von vielen Milliarden von Neuronen im Gehirn ein koordiniertes, gezieltes Verhalten ergeben. Unterschiedliche, zeitgleich auftretende Umweltreize und eine Vielzahl an möglichen darauffolgenden Verhaltensweisen erfordern Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Entscheidungsfindung, koordinativen Funktionen und Inhibition. Der präfrontalen Cortex (PFC) stellt die Koordinationsstelle neuronale Schaltkreise dar, welche für die kognitive Kontrolle wichtig sind (Koechlin, Ody, & Kouneiher, 2003). Die Größe des gesamten PFC beträgt ca. 30% des Kortex. Der PFC empfängt und sendet dabei Projektionen aus praktisch allen kortikalen Sinnessystemen, dem motorischen System und vielen subkortikalen Strukturen (Miller & Cohen, 2001).

Der dorsolaterale präfrontale Kortex ist eine funktionelle Region im hinteren Anteil des präfrontalen Kortex und entspricht weitestgehend den Brodmann Arealen 9 und 46 (Herwig, Padberg, Unger, Spitzer, & Schonfeldt-Lecuona, 2001b; Petrides, Alivisatos, Evans, & Meyer, 1993). Dieses Areal ist zuständig für exekutive Prozesse, wie z.B. Planung, Abstraktionsvermögen, Entscheidungsfindung (Greene, Sommerville, Nystrom, Darley, & Cohen, 2001), Wiedererkennung, Aufmerksamkeit und die Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Andrews, Hoy, Enticott, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011; Chan, Shum, Touloupoulou, &

Chen, 2008). Das Arbeitsgedächtnis hat die Fähigkeit eingehende Informationen vorübergehend abzuspeichern, um sie später wieder zu erinnern, zu modulieren und mit neuer eingehender Information zu vergleichen (van den Bos, van Dijk, Westenberg, Rombouts, & Crone, 2011). Der DLPFC ist dabei verantwortlich für die Informationsverarbeitung des aufgenommenen Reizes im Arbeitsgedächtnis, während der Parietallappen in die Speicherung der Reizeigenschaften involviert ist (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989). Zudem verfügt der DLPFC über zahlreiche kortikale und subkortikale Verbindungen mit anderen Hirnarealen, wie z.B. cingulärer Kortex, prämotorischer Kortex, Basalganglien und ventromedialer präfrontalen Cortex und kann deshalb nicht alleinig für oben erwähnte exekutiven Funktionen verantwortlich sein (Antzoulatos & Miller, 2014; Hoshi, 2006; Rudolf & Hare, 2014). Neue Reizbeantwortungsfunktionen, die als aktuelle Reaktion auf die Umwelt angepasst werden müssen, werden durch plastische Prozesse innerhalb des präfrontalen Kortex aufgebaut. Ausserdem ist der DLPFC in der Lage, Prozesse in anderen Hirnarealen, die ihrerseits ebenfalls über Plastizität verfügen, zu modulieren. Die Verschaltung für ältere, gut etablierte Verhaltensweisen ist dagegen weniger im präfrontalen Bereich anzusiedeln (Miller & Cohen, 2001). Es gibt zahlreiche behaviorale Studien die tDCS über dem DLPFC anwenden. Eine mögliche tDCS des DLPFC erfolgt dabei auf der Position der F3-Elektrode, die nach dem Internationalen EEG-10-20-System ermittelt wird (Dedoncker et al., 2016; Fregni et al., 2006; C. Loo et al., 2009). Einige dieser Publikationen konnten eine Leistungsverbesserung des Arbeitsgedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen nach anodaler tDCS über dem DLPFC der dominanten Hemisphäre zeigen (Boggio et al., 2006; Dockery, Hueckel-Weng, Birbaumer, & Plewnia, 2009; Fregni et al., 2005; Marshall, Molle, Hallschmid, & Born, 2004a). Auch Schmerz Wahrnehmung oder verschiedene soziale Verhaltensweisen konnten durch präfrontale tDCS beeinflusst werden (Boggio, Zaghi, & Fregni, 2009; Fregni et al., 2008; Knoch et al., 2008).

Aufgrund der integrativen Funktion, v.a. in Bezug auf Kognition, Verhalten und sozialer Interaktion, spielt der DLPFC eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie einiger psychiatrischer Erkrankungen. So wurden eine gestörte Aktivität, Plastizität und Konnektivität des DLPFC als mögliche Ursachen für psychiatrische Störungen vermutet (Übersicht bei Lefaucheur, 2016; Spedding, Neau, & Harsing, 2003). tDCS wurde dabei als add-on therapeutisches Verfahren in der Behandlung einiger Erkrankungen untersucht. Viele Studien, die tDCS in der Therapie psychiatrischer Störungen einsetzen, beziehen sich dabei auf die Behandlung depressiver Störungsbilder, welche mitunter auf eine reduzierte Aktivität im DLPFC

zurückzuführen sein können (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014). So konnte bei mehreren Studien mit depressiven Patienten eine Verbesserung der affektiven Symptomatik nach mehrfacher aktiver tDCS über dem DLPFC im Vergleich zu einer Placebo-Stimulation gezeigt werden (Boggio et al., 2007; Brunoni, Ferrucci, Fregni, Boggio, & Priori, 2012; Ferrucci et al., 2009; Kalu, Sexton, Loo, & Ebmeier, 2012). Auch für das chronische Schmerzsyndrom sind positive klinische Effekte im Sinne einer Schmerzreduktion nach tDCS über dem DLPFC beschrieben worden (Kekic, Boysen, Campbell, & Schmidt, 2016; Kuo et al., 2014; Zaghi, Heine, & Fregni, 2009). Ein wichtiger Aspekt bezüglich des Einsatzes von präfrontaler tDCS in der klinischen Praxis ist allerdings die Untersuchung und Festlegung optimaler Stimulationsprotokolle. Die meisten hierfür verwendeten Stimulationsprotokolle leiten sich von den wissenschaftlichen Ergebnissen der tDCS-Anwendung über M1 ab, die zudem häufig bei einem gesunden Probandenkollektiv durchgeführt wurde (Kuo et al., 2014). Die genauen physiologischen Wirkmechanismen der präfrontalen tDCS auf der Ebene des humanen Kortex sind weiterhin nicht genau genug verstanden und es sind weitere Studien notwendig, um die Effekt der präfrontalen tDCS bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen zu untersuchen.

1.4. Der Einfluss einer tDCS über M1 bzw. DLPFC auf EEG-Aktivität in Ruhe

Eine EEG (Elektroenzephalographie)-Ableitung bildet die elektrische Aktivität der oberflächlichen Kortexneuronen ab. Die spontan in Ruhe abgeleiteten EEG-Oszillationen (=sich zeitlich wiederholende Schwingungen) können durch ihre Frequenz (Schwingungen pro Sekunde) und Amplitude (Höhe der Schwingung) beschrieben werden. So können die EEG-Oszillationen in die klassischen Frequenzbänder Delta (0-4 Hz.), Theta (4-8 Hz), Alpha (8-13 Hz), Beta (13-30 Hz) und Gamma (>30 Hz) unterteilt werden (Zschocke, Hansen: Klinische Enzephalographie, 2011). Der Alpha-Rhythmus findet sich am häufigsten okzipital und entsteht bei entspannter Wachheit mit geschlossenen Augen (Basar, Schurmann, Basar-Eroglu, & Karakas, 1997). Der Beta-Rhythmus ist bei einem wachen, konzentrierten Probanden mit geöffneten Augen zu sehen (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Eine sogenannte visuelle Blockadereaktion entsteht, sobald ein wacher Proband mit geschlossenen Augen aufgefordert wird, die Augen zu öffnen. Es kommt zu einem Wechsel vom Alpha- in den Beta-Rhythmus. Der hochfrequente (40-60 Hz) Gamma-Rhythmus kann im Rahmen von starker Konzentration und kognitiven Prozessen auftreten, macht allerdings nur einen Bruchteil der Gesamthirnaktivität aus (Basar-Eroglu, Struber, Schurmann, Stadler, & Basar, 1996; Lomas, Ivtzan, & Fu, 2015). Die hochfrequenten Gamma-Oszillationen können entsprechend der verwendeten

Hirnfunktionen in vielen verschiedenen kortikalen und subkortikalen Arealen verteilt sein (Basar, 2013) und durch verschiedene sensorische Stimuli oder kognitive Aufgaben hervorgerufen werden (Galambos, 1981). Viele neuere Studien konnten zeigen, dass es bei kognitiven Beeinträchtigungen, wie z.B. bei dementiellen Syndromen (AD/MCI) zu einer Verringerung der Gammaband-Aktivität kommt (Basar, Emek-Savas, Guntekin, & Yener, 2016; Voytek & Knight, 2015; Yener, Kurt, Emek-Savas, Guntekin, & Basar, 2013).

Die Theta- und Delta-Frequenzbänder bestehen jeweils aus langsamen EEG-Wellen. Der Theta-Rhythmus dominiert gegenüber den anderen Frequenzspektren physiologischerweise bei tiefer Entspannung und beim Einschlafen (Park, Ha, Ryu, Yu, & Shin, 2015), der Delta-Rhythmus dominiert z.B. im Tiefschlaf (Mascetti et al., 2011). Die Amplituden der EEG-Rhythmen sind abhängig von der Elektrodenmontage und liegen bei etwa 10-200 μ V (Zschocke, Hansen: Klinische Enzephalographie, 2011). Allgemein gibt es verschiedene Methoden, um die im EEG enthaltenen Informationen zu analysieren und so z.B. die Effekte einer tDCS im EEG festzustellen.

Die klassische Spektralanalyse mittels Fourier-Transformation kann die Komponenten der im EEG enthaltenen Frequenzbänder in definierten Zeitabständen analysieren. Durch die Fourier-Transformation wird also das aufgezeichnete EEG-Signal von der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne überführt. Für jedes Frequenzband liefert die Analyse als Maß der EEG-Aktivität die Power, die in $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ angegeben wird (Zschocke, Hansen: Klinische Enzephalographie, 2011)

Um zusätzlich die Quellen der zugrundeliegenden Hirnaktivität frequenzspezifisch lokalisieren zu können, kann beispielsweise die sLORETA-Software des KEY Institute for Brain-Mind Research der Universitätsklinik Zürich verwendet werden. Mittels sLORETA werden so für jedes Frequenzband (delta: 1.5-6 Hz, theta: 6.5-8.0 Hz, alpha1: 8.5-10 Hz, alpha2: 10.5-12.0 Hz, beta1: 12.5-18.0 Hz, beta2: 18.5-21.0 Hz, beta3: 21.5-30.0 Hz) Stromdichtewerte in A/m^2 berechnet und in einem Kopfmodell räumlich visualisiert (Pascual-Marqui, Esslen, Kochi, & Lehmann, 2002). Diese Methoden wurden in vorherigen Studien verwendet, um nach tDCS Unterschiede in der Hirnaktivität bestimmter Frequenzbänder zu ermitteln. Die Ergebnisse, die eine Fourier-Transformation liefert, decken sich dabei mit denen einer sLORETA-Analyse (Keeser et al., 2011; Palm et al., 2009): für die Auswertung eines bestimmten EEGs steht die Power, die mittels Fourier-Transformation für jedes Frequenzband ermittelt wird, in engen Zusammenhang mit den frequenzbezogenen Stromdichtewerten, die quellenlokalisiert durch sLORETA berechnet werden können. Beispielsweise konnte in einer Studie bezüglich anoda-

ler tDCS des linken DLPFC bei therapieresistenter Depression gezeigt werden, dass es in der sLORETA-Auswertung zu einer signifikanten linksseitigen reduzierten Aktivität in den Frequenzbändern Delta, Theta und Alpha kam, selbige Effekte konnten durch die Spektralanalyse der zugehörigen EEGs in den frontalen EEG-Elektroden demonstriert werden. Hier kam es auch zu einer signifikanten absoluten sowie relativen Reduktion der Power in den Frequenzbändern Delta, Theta und Alpha (Palm et al., 2009). Somit ist es möglich, Studien, die jeweils eine dieser Methoden verwendet habe, miteinander zu vergleichen.

Einer der ersten Wissenschaftler, der zeigen konnte, dass Gleichstromstimulation des menschlichen Motorkortex mit $250\mu\text{A}$ die „spontane bioelektrische Hirnaktivität“ im EEG moduliert, war im Jahr 1970 Pfurtscheller. Anodale Stimulation führte zu einer signifikanten Abnahme der Theta (3-7 Hz) und Alpha (8-12 Hz)-Aktivität, während eine kathodale Stimulation die Aktivitäten dieser Frequenzen steigerte (Pfurtscheller, 1970). Basierend auf diesen ersten Ergebnissen konnte später nachgewiesen werden, dass kathodale tDCS über dem rechten Motorkortex die Delta- und Theta-Aktivität erhöhte (Ardolino, Bossi, Barbieri, & Priori, 2005). Eine andere Arbeitsgruppe zeigte, dass anodale tDCS über dem Frontallappen die Theta- und Alpha1-Aktivität während des Slow-wave-Schlafes im Vergleich zu sham (=vorgetäuscht bzw. Placebo)-tDCS reduzierte (Marshall, Moll, Haller, & Born, 2004b). Neuere Studien untersuchten weiterhin die Effekte einer tDCS verschiedener Hirnregionen auf in Ruhe abgeleiteter Hirnaktivität. Bezüglich der tDCS des frontalen Kortex konnte zwar eine Reduktion im Delta- und Theta-Band nach anodaler Stimulation repliziert werden (Jacobson, Ezra, Berger, & Lavidor, 2012; Ulam et al., 2015; Wirth et al., 2011), insgesamt bleiben die Ergebnisse der bisherigen Literatur jedoch variabel, so dass einheitliche Aussagen über die Wirkung der tDCS auf die frequenzspezifische EEG-Aktivität erschwert werden.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse verschiedener Studien über EEG-Effekte nach einer tDCS des Motorkortex bzw. des DLPFC tabellarisch zusammengefasst und geben Aufschluss über das noch variable Bild dieses Forschungsgebietes. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse und in Bezug auf die Methodik meiner Arbeit berücksichtigen die Tabellen dabei keine Studien, die eine EEG-Ableitung simultan zur tDCS verwendet haben.

MOTORKORTEX-STUDIEN			
Publikation	Stimulationsart und -ort	Erkenntnisse	Zusammenfassung
Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. (Kunze et al., 2016)	Anodale tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechts supraorbital, 1mA Modellstudie EEG-tDCS-EEG	Es konnte eine erhöhte Synchronisation nach anodaler tDCS gezeigt werden. Es ist eine Aktivitätssteigerung in allen Frequenzbändern festzustellen.	Anodal: $\delta \uparrow$ $\theta \uparrow$ $\alpha \uparrow$ $\beta \uparrow$ $\gamma \uparrow$
Effects of transcranial direct current stimulation on the functional coupling of the sensorimotor cortical network. (Vecchio et al., 2016)	Anodale und kathodale tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 13min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG	Die elektroenzephalographische Synchronisation im Alpha2-Band war nach anodaler tDCS signifikant erhöht.	Anodal: δ θ $\alpha \uparrow$ β γ
The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. (Ngernyam et al., 2015)	Anodale vs. sham tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechte Schulter, 2mA, 20min Patientenstudie EEG-tDCS-EEG	Die Theta und Alpha-Aktivität erhöhten sich über der stimulierten Region nach anodaler tDCS im Vergleich zu sham tDCS.	Anodal: Sham: \emptyset $\delta \uparrow$ θ $\alpha \uparrow$ β γ
Ten minutes of 1mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. (Moliadze et al., 2015)	Anodale, kathodale und sham tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 10min Studie mit gesunden Kindern/Jugendlichen EEG-tDCS-EEG	Die Analyse des Powerspektrums (0, 30 und 60min nach Stimulation) führte zu einer signifikanten Verminderung der Theta-, Delta- und Beta-Aktivität nach beiden aktiven Stimulationspolaritäten. Die Alphaaktivität nahm nur nach kathodaler tDCS signifikant ab. In der sham-Kondition konnte einer Verringerung der Alpha- und Beta-Aktivität unmittelbar nach tDCS festgestellt werden.	Anodal: Kathodal: $\delta \downarrow$ $\delta \downarrow$ $\theta \downarrow$ $\theta \downarrow$ α $\alpha \downarrow$ β β γ γ Sham: δ θ $\alpha \downarrow$ $\beta \downarrow$ γ
Local and remote effects of transcranial direct current stimulation on the electrical activity of the motor cortical network. (Notturmo, Marzetti, Pizzella, Uncini, & Zappasodi, 2014a)	Anodale, kathodale und sham tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 20min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG	Im Rahmen des Ruhe-EEGs konnte eine signifikante Erhöhung der Alpha-Aktivität nach anodaler tDCS sowie sham festgestellt werden. Diese konnte in den sensomotorischen und parietooccipitalen Hirnregionen lokalisiert werden. Im Gegenteil zeigte sich nach kathodaler tDCS keine Veränderung.	Anodal: Sham: δ δ θ θ $\alpha \uparrow$ $\alpha \uparrow$ β β γ γ Kathodal: \emptyset

Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. (Pellicciari, Brignani, & Miniussi, 2013)	Anodale und kathodale tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 13min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG	Es konnten bezüglich des EEG-Frequenzspektrums keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden. In den Theta und Alpha-Frequenzbändern ergab sich ein signifikanter Effekt bezüglich der Zeit (pre tDCS vs. post tDCS) im Sinne einer Erhöhung der Aktivität unabhängig von der Stimulationspolarität.	Anodal: \emptyset Kathodal: \emptyset
Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. (Polania, Nitsche, & Paulus, 2011)	Anodale tDCS über dem linken Motorkortex, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 10min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG	In allen untersuchten Frequenzbändern konnte nach anodaler tDCS eine signifikant erhöhte neuronale Synchronisation im Sinne einer verstärkten inter- und intrahemisphärische Konnektivität festgestellt werden.	Anodal: $\delta \uparrow$ $\theta \uparrow$ $\alpha \uparrow$ $\beta \uparrow$ $\gamma \uparrow$

Tabelle 1: Überblick über die Publikationen zum Einfluss der tDCS des Motorkortex auf frequenzbezogene Ruhe-EEG-Aktivität

DLPFC-STUDIEN

Publikation	Stimulationsart und -ort	Erkenntnisse	Zusammenfassung														
Change in Mean Frequency of Resting-State Electroencephalography after Transcranial Direct Current Stimulation (Boonstra, Nikolin, Meisener, Martin, & Loo, 2016)	Bifrontale vs. sham tDCS des linken DLPFC, 2mA, 15min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG	In den Frequenzbändern Theta und Alpha konnte eine Zunahme und in den Frequenzen oberhalb von 20 Hz eine Abnahme der Aktivität festgestellt werden. Ein ähnliches, signifikantes Ergebnis konnte auch nach sham tDCS gezeigt werden, allerdings in geringerer Ausprägung.	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Aktiv:</td> <td style="width: 50%;">Sham:</td> </tr> <tr> <td>δ</td> <td>δ</td> </tr> <tr> <td>$\theta \uparrow$</td> <td>$\theta \uparrow$</td> </tr> <tr> <td>$\alpha \uparrow$</td> <td>$\alpha \uparrow$</td> </tr> <tr> <td>$\beta \downarrow$</td> <td>$\beta \downarrow$</td> </tr> <tr> <td>$\gamma \downarrow$</td> <td>$\gamma \downarrow$</td> </tr> <tr> <td>Total: \downarrow</td> <td>Total: \downarrow</td> </tr> </table>	Aktiv:	Sham:	δ	δ	$\theta \uparrow$	$\theta \uparrow$	$\alpha \uparrow$	$\alpha \uparrow$	$\beta \downarrow$	$\beta \downarrow$	$\gamma \downarrow$	$\gamma \downarrow$	Total: \downarrow	Total: \downarrow
Aktiv:	Sham:																
δ	δ																
$\theta \uparrow$	$\theta \uparrow$																
$\alpha \uparrow$	$\alpha \uparrow$																
$\beta \downarrow$	$\beta \downarrow$																
$\gamma \downarrow$	$\gamma \downarrow$																
Total: \downarrow	Total: \downarrow																
Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. (Ulam et al., 2015)	Anodale vs. sham tDCS des linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 20min Patientenstudie EEG-tDCS-EEG	Nach der ersten anodalen tDCS-Anwendung wurde die Theta-Aktivität signifikant reduziert. Nach 10 anodalen tDCS-Anwendungen wurde die Theta-Aktivität ebenfalls signifikant reduziert und die Alpha-Aktivität signifikant erhöht. Die sham tDCS zeigt keine Effekte.	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Anodal:</td> <td style="width: 50%;">Sham: \emptyset</td> </tr> <tr> <td>δ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>$\theta \downarrow$</td> <td></td> </tr> <tr> <td>$\alpha \uparrow$</td> <td></td> </tr> <tr> <td>β</td> <td></td> </tr> <tr> <td>γ</td> <td></td> </tr> </table>	Anodal:	Sham: \emptyset	δ		$\theta \downarrow$		$\alpha \uparrow$		β		γ			
Anodal:	Sham: \emptyset																
δ																	
$\theta \downarrow$																	
$\alpha \uparrow$																	
β																	
γ																	

<p>Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. (Jacobson et al., 2012)</p>	<p>Anodale tDCS über dem rechten inferioren frontalen Gyrus, Referenzelektrode über dem linken orbitofrontalen Kortex, 15 min, 1.5 mA Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG</p>	<p>Im Bereich des inferioren frontalen Gyrus konnte eine Reduktion der Theta-Aktivität nach anodaler tDCS gefunden werden.</p>	<p>Anodal: δ $\theta \downarrow$ α β γ</p>
<p>Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behavior and electrophysiology of language production. (Wirth et al., 2011)</p>	<p>Anodale tDCS des linken DLPFC, Referenz rechte Schulter, 1,5mA, 7min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG</p>	<p>Es konnte eine signifikante Reduktion im Delta-Frequenzband nach anodaler tDCS des linken DLPFC festgestellt werden.</p>	<p>Anodal: $\delta \downarrow$ θ α β γ</p>
<p>Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. (Keeser et al., 2011).</p>	<p>Anodale vs. sham tDCS über dem linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital, 2mA, 20min Studie mit gesunden Probanden EEG-tDCS-EEG</p>	<p>Nach anodaler tDCS konnte eine reduzierte Delta-Aktivität nachgewiesen werden. Durch <u>sLORETA</u> konnten als Quellen der signifikanten Deltareduktion nach aktiver Stimulation der linke subgenuale PFC, der anteriore cinguläre und der linke medial frontale Gyrus lokalisiert werden. Der Effekt war 5min nach aktiver Stimulation am größten.</p>	<p>Anodal: $\delta \downarrow$ θ α β γ</p>
<p>Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. (Vanneste & De Ridder, 2011)</p>	<p>Bifrontale tDCS der DLPFC (Kathode links, Anode rechts) vs. sham tDCS, 1,5mA, 20 min Patientenstudie EEG-tDCS-EEG</p>	<p>Durch <u>sLORETA</u> konnte eine erhöhte Alpha1-Aktivität im pregenualen anterioren cingulären Kortex und eine erniedrigte Beta3- und Gamma-Aktivität im rechten primär auditorischen Kortex nach aktiver tDCS im Vergleich zu sham tDCS gefunden werden.</p>	<p>Bilateral: Sham: \emptyset δ θ $\alpha \uparrow$ $\beta \downarrow$ $\gamma \downarrow$</p>
<p>Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. (Palm et al., 2009)</p>	<p>Anodale tDCS des linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital, 1mA, 20min, Patientenstudie EEG-tDCS-EEG</p>	<p>Durch <u>sLORETA</u> und Spektralanalyse konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer unilateralen, linksseitigen Abnahme der Alpha-, Delta- und Theta-Aktivität nach anodaler tDCS kam.</p>	<p>Anodal: $\delta \downarrow$ $\theta \downarrow$ $\alpha \downarrow$ β γ</p>

Tabelle 2: Überblick über die Publikationen zum Einfluss der tDCS des DLPFC auf frequenzbezogene Ruhe-EEG-Aktivität

1.5. Das Go/NoGo-Paradigma

Wie oben bereits erläutert, spielt der DLPFC eine wichtige Rolle für höhere kognitive Funktionen. Um diese genauer zu untersuchen wurde beispielsweise das Go/Nogo-Experiment etabliert. Das Go/NoGo-Paradigma ist ein neuropsychologisches Verfahren zur Untersuchung der Verhaltenskontrolle (Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999; Hohnsbein, Falkenstein, & Hoormann, 1995; Shibata et al., 1997). Probanden werden bei einem Go/Nogo-Experiment aufgefordert so schnell wie möglich auf bestimmte häufig dargebotene Stimuli zu reagieren (=Go) und intermittierend auf bestimmte seltener präsentierte Reize hin die Reaktion zu unterdrücken (=Nogo) (Pfefferbaum, Ford, Weller, & Kopell, 1985). Um adäquat das Verhalten während der Go/NoGo-Aufgabe kontrollieren zu können, ist es entscheidend die Aufmerksamkeit auf die dargebotenen Reize zu lenken. Diese Fähigkeit ist ein wichtiger Faktor für zielgerichtetes Reagieren (Roberts, Rau, Lutzenberger, & Birbaumer, 1994). Während die Go-Aufgabe unter Zeitdruck angemessen ausgeführt werden soll, stellt die NoGo-Aufgabe die Fähigkeit der Inhibition, also des Unterbindens einer getriggerten Reaktion, dar und ist somit wichtiger Bestandteil höherer kognitiver Leistung (Logan, Cowan, & Davis, 1984). Die Möglichkeit bestimmte automatisierte Verhaltensimpulse zu unterdrücken ist bedeutsam für die Anpassungsfähigkeit unseres Verhaltens (Wright, Waterman, Prescott, & Murdoch-Eaton, 2003). Insgesamt prüft das Go/Nogo-Paradigma so die Fähigkeit der Aufmerksamkeitssteuerung, der Konfliktlösung und des Inhibitionsprozesses. Das Go/Nogo-Experiment kann mit der Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale (ERP=event related potentials) kombiniert werden. Besonders die N2- und P3-Potentiale werden als bedeutend für das Go/Nogo-Experiment betrachtet, da deren Amplituden bei der Nogo-Aufgabe größer sind als bei der Go-Aufgabe (Bruin, Wijers, & van Staveren, 2001b; Eimer, 1993; Falkenstein et al., 1999).

1.6. Die Bedeutung akustisch evozierter Potentiale

Peak	Latenz nach auditorischen Reizen	Experimenteller Einfluss/ Interpretation	Maximale Amplitude	Quelle
N1	ca. 80-120 ms	primäre Reizaufnahme, beginnende Unterscheidung zwischen Go and NoGo-Aufgabe	frontotemporal	primärer und sekundärer auditorischer Kortex
N2	ca. 150-400 ms	Kategorisierung in Go- oder NoGo-Aufgabe, „Konfliktüberwachung“	frontozentral	anterioren cingulären Kortex
P3	P3a ca. 220-280 ms	Go-P3: Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Stimuluserkennung Nogo-P3: Inhibition P3a: u. A. nach unvorhersehbaren Reizen, Evaluation der Reizaufnahme, tritt während NoGo-Aufgabe auf	P3a: frontozentral	Go-P3: medialer parietaler Kortex Nogo-P3: orbitofrontaler Kortex
	P3b ca. 310-500 ms	P3b: Kontextaktualisierung, Ereigniskategorisierung, Vorlagenanpassung, Speicherprozess, tritt während Go-Aufgabe auf	P3b: parietal (Pz)	

Tabelle 3: Überblick über die Bedeutung akustisch evozierter Potentiale (Quellen siehe Text)

Während der Darbietung sensorischer Stimuli und Bearbeitung zugehöriger kognitiver Aufgaben (z.B. Go/Nogo) können aus der gleichzeitigen Ableitung der Hirnströme nach Mitteilungsverfahren der elektroenzephalographischen Informationen typische Wellen als kortikale Reaktion auf diese Reize extrahiert werden (Luck, Kappenman: The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components, 2011). Diese sogenannten evozierten oder ereigniskor-

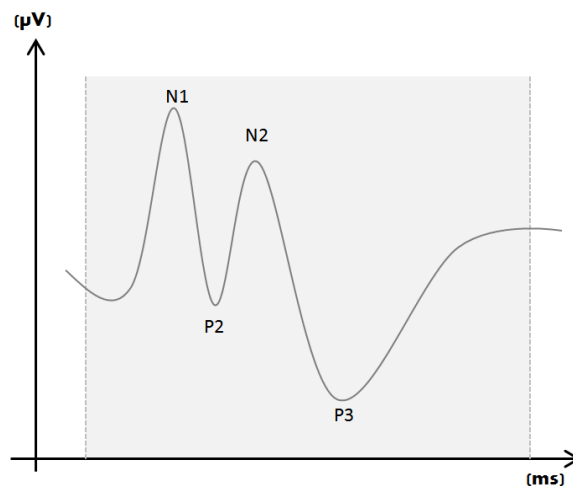


Abbildung 1: Darstellung typischer akustisch evozierter Potentiale

relierten Potentiale (ERP) treten in typischer Konfiguration nach Reizpräsentation auf (siehe Abbildung 1). Sie werden abhängig von ihrer Polarität und Latenz (Zeit des Auftretens nach Reizpräsentation) als N1 (negative Polarität, Latenz 100 ms), P2 (positive Polarität, Latenz 200 ms), N2 (negative Polarität, Latenz 200 ms) und P3 (positive Polarität, Latenz 300 ms) bezeichnet. Ihnen können bestimmte Aufgaben zugeordnet werden. Tabelle 3 bietet einen Überblick über die Bedeutung der im Kontext einer Go/Nogo-Aufgabe. wichtigen akustisch evozierten Potentiale N1, N2 und P3. Im nachfolgenden Text werden die typischen späten akustisch evozierten Potentiale, wie sie bei einer Go/Nogo -Aufgabe auftreten können, und ihre jeweilige Bedeutung genauer erklärt.

1.6.1.N1

Die N1 findet sich typischerweise 80-120 ms nach Präsentation eines akustischen Stimulus und wird im primären und sekundären auditorischen Kortex generiert (Vaughan, Ritter, & Simson, 1980; Zouridakis, Simos, & Papanicolaou, 1998). Die N1-Amplitude ist in fronto-temporalen Arealen am höchsten und wird als Korrelat für die primäre Reizaufnahme durch das auditorische Areal gesehen. Die N1 kann auch durch visuelle oder andere sensorische, nicht-aufgabengebundene Reize erzeugt werden (Hyde, 1997; Lange, 2013; Naatanen & Picton, 1987).

1.6.2.N2

Die N2 wird im Bereich des anterioren cingulären Kortex generiert (Bekker, Kenemans, & Verbaten, 2005) und kann zwischen 150-400 ms nach Stimuluspräsentation detektiert werden. Ihre Amplitude ist im frontalen Bereich am höchsten (Falkenstein et al., 1999). Im Rahmen eines Go/Nogo-Experimentes zeigt sich eine größere N2-Amplitude während der Nogo-Aufgabe im Vergleich zur Go-Aufgabe. Die N2-Amplitude wird umso größer, je komplexer die Aufgabe wird, je weniger Zeit zur Verfügung steht oder je seltener der Reiz präsentiert wird. Die N2-Latenzen zwischen der Go- und Nogo-Aufgabe unterscheiden sich nicht. Neuere Studien sehen die N2 als Korrelat der „Konfliktüberwachung“, ein System, das im anterioren cingulären Kortex das Auftreten neuer Konflikte innerhalb des Informationsverarbeitungsprozesses, erkennt und unterschiedliche Reize abschließend kategorisiert, auch soll die N2 nicht-übereinstimmende Reize detektieren und an Inhibitionsprozessen beteiligt sein (Borchard, Barry, & De Blasio, 2015; Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001;

Iannaccone et al., 2015; Naatanen & Picton, 1986; Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003; van Veen & Carter, 2002; Wauthia & Rossignol, 2016).

1.6.3.P3

Eines der in der Literatur am häufigsten untersuchten evozierten Potentiale ist die P3, die mit einer Latenz zwischen 300-500 ms nach Stimuluspräsentation entsteht (Hruby & Marsalek, 2003). Es zeigte sich, dass die P3 mit einer effizienten Aufmerksamkeitsverarbeitung und Prozessierung unerwarteter oder neuer Reize zusammenhängt, auch Selektionsprozesse und die Fähigkeit der Inhibition wurde auf die P3 zurückgeführt (Borchard et al., 2015; Karch et al., 2010). In einem Go/NoGo-Paradigma ist die P3-Amplitude und -Latenz während der NoGo-Aufgabe größer als während der Go-Aufgabe (Barry & De Blasio, 2013; Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2001; Fallgatter & Strik, 1999; Kopp, Mattler, Goertz, & Rist, 1996). Der Go-P3 wird eine Lokalisierung im medialen parietalen Kortex zugewiesen, während die Nogo-P3 im linken orbitofrontalen Kortex erzeugt wird (Bokura et al., 2001). Vermutet wird, dass die Go-P3-Amplitude proportional zu der Anzahl und Größe aktiver Hirnbe-reiche ist, die an der zielgerichteten Aufmerksamkeit während bestimmten Aufgaben beteiligt sind (Duncan-Johnson, 1981; McCarthy & Donchin, 1981). Während die Go-P3-Amplitude mit der Generierung der Aufmerksamkeit und Prozessen im Arbeitsgedächtnis zusammenhängt, wird die Go-P3 Latenz mit der Dauer der Stimuluserkennung in Zusammenhang gebracht. Das genaue kognitive Korrelat der Go-P3 bleibt jedoch kontrovers diskutiert (Barry & De Blasio, 2013; Hansenne, 2000).

Die Nogo-P3-Amplitude ist größer als die Go-P3-Amplitude. Einige Studien konnten zeigen, dass die Nogo-P3 die Fähigkeit der Inhibition widerspiegelt (Azizian, Freitas, Watson, & Squires, 2006; Falkenstein, Hoormann, Christ, & Hohnsbein, 2000; Salisbury, Griggs, Shenton, & McCarley, 2004; Smith, Johnstone, & Barry, 2008; Wauthia & Rossignol, 2016). Wenn Probanden während der Nogo-Bedingung fälschlicherweise eine Antwortreaktion nicht unterdrückten, kam es in einigen Studien zu einer Abnahme der P3, so dass man die P3 als Ursprung der Inhibitionsfähigkeit ansah. Im selbigen Fall hatte sich die N2-Amplitude erhöht, so dass die Inhibitionshypothese für die N2 weniger in Frage kommt (Bekker et al., 2005; Dimoska, Johnstone, & Barry, 2006; Kok, Ramautar, De Rooter, Band, & Ridderinkhof, 2004). Inwieweit die Inhibitionsleistung der Nogo-N2 oder der Nogo-P3 zugeschrieben werden kann, bleibt nicht ganz eindeutig (Albares, Lio, & Boulinguez, 2015; Huster, Enriquez-Geppert, Lavalley, Falkenstein, & Herrmann, 2013). Beispielsweise entstehen beide ERP-

Komponenten auch, wenn keine Nogo-Aufgabe gestellt wird, sondern zwischen zwei Antwortmöglichkeiten gewählt werden muss (Band, Ridderinkhof, & van der Molen, 2003; Gehring, Gratton, Coles, & Donchin, 1992; Ofek & Pratt, 2004; Smith, Johnstone, & Barry, 2006). Zur besseren Diskriminierung der Bedeutung von ERPs wird gefordert, in Go/Nogo-Experimenten auch eine Volitionsbedingung einzubauen, d.h. eine Aufgabe, bei der zwischen zwei Antwortmöglichkeiten entschieden werden muss (Band et al., 2003; Donkers & van Boxtel, 2004; Gomez, Ratcliff, & Perea, 2007).

Die P3 kann in zwei Komponenten aufgeteilt werden: eine frühe P3a, die im Zeitraum 220-280 ms nach überraschenden oder neuartigen Stimuli entsteht und eine aufgabengebundene P3b, welche 310-380 ms nach Stimuluspräsentation auftaucht. Diesen beiden Komponenten liegen unterschiedliche psychophysilogische Phänomene zugrunde (Squires, Squires, & Hillyard, 1975). Durch das sogenannte Oddball-Paradigma, das seltene, andersartige Reize innerhalb gewohnter, häufiger Stimuli präsentierte, ließ sich die P3a nach Präsentation der ungewohnten Reize erfolgreich generieren. Die P3a wird als Korrelat für Orientierungsreaktionen gesehen, wie sie bei unvorhersehbaren Reizen notwendig werden (Overtoom et al., 1998; Strandburg et al., 1999). Sobald der Reiz öfter präsentiert wird, habituiert die P3a-Amplitude, was vermutlich auf die Kodierung des Reizes im Gedächtnis zurückzuführen ist (Knight, 1984; Kok, 2001; Polich, 2007; Rushby, Barry, & Doherty, 2005). Die P3a-Amplitude ist im frontalen Kortexareal am größten (Comerchero & Polich, 1999). Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass in Experimenten mit bekannten, aber selten dargebotenen Stimuli, auf die die Probanden im Sinne einer Nogo-Aufgabe nicht reagieren sollten, ebenfalls P3a-ähnliche Potentiale entstehen (Kok, 1986; Pfefferbaum, Christensen, Ford, & Kopell, 1986). Wahrscheinlich sind die zuvor beschriebene P3a-Komponente und eine Nogo-P3 Varianten der gleichen Entität und entstehen allgemein durch frontale Aufmerksamkeitsmechanismen während der Evaluation eingehender Reize (Polich, 2007).

Die P3b entsteht bei aufgabengebundenen Reizen, habituiert nicht (Grillon, Courchesne, Ameli, Elmasian, & Braff, 1990) und hat unter der Pz-Elektrode ihr Maximum (Comerchero & Polich, 1999). Sie spiegelt den kognitiven Prozess des Kontextaktualisierung-Modells wieder, das dazu dient Umwelterscheinung permanent zu scannen und das Arbeitsgedächtnis zu aktualisieren (Donchin, 1981). Andere Theorien besagen, dass die P3b dann erscheint, sobald ein Stimulus einer bestimmten Kategorie im Sinne eines Ereigniskategorisierung-Modells (Kok, 2001) zugeordnet werden kann bzw. sobald ein Reiz erkannt wird und mit einer vorher abgespeicherten Vorlage („template matching“ = Vorlagenanpassung-Modell) in Zusam-

menhang gebracht wird (Polich & Criado, 2006). Insgesamt resultiert die P3b aus parietalen Kortexarealen, die mit Umweltaktualisierung und Reizkategorisierung sowie nachfolgenden Speichervorgängen assoziiert sind (Polich, 2007). Die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit von Polich und Kollegen sehen neurale Inhibition als ein zugrundeliegender Mechanismus der P3, der sich auf die beiden Komponenten P3a und P3b aufteilt. Als Korrelat der P3a blenden frühe frontale Aufmerksamkeitsprozesse im Arbeitsgedächtnis zielfremde Reize aus und richten die Aufmerksamkeit auf passende Zielreize, die nachfolgend als Korrelat der P3b zur Speicherung in parietale Regionen transferiert werden (Polich, 2007).

Neuere Go/Nogo-Arbeiten liefern neue Erkenntnisse bezüglich der ERP-Generierung während Go/Nogo-Aufgaben. Es konnte gezeigt werden, dass die NoGo-Aufgabe ein zentroparietales P2-, frontozentrales N2- und P3a-Potential erzeugt, während im Gegensatz dazu die Go-Aufgabe ein parietales N2- und P3b-Potential hervorbringt. Das N1-Potential markiert die beginnende Unterscheidung zwischen Go- und NoGo-Aufgabe, das N2-Potential führt die komplette Kategorisierung in Go- oder NoGo-Aufgabe durch. Nach der Kategorisierung kommt es zu unterschiedlichen Prozessierung, die dazu führen, dass während der Nogo-Aufgabe eher ein P3a-Potential und der Go-Aufgabe ein P3b-Potential entsteht (Barry & De Blasio, 2013; Borchard et al., 2015).

1.7. Der Einfluss einer tDCS auf Amplituden und Latenzen evozierter Potentiale

Publikation	Stimulationsart und -ort	Ergebnisse	Zusammenfassung
Working memory training with tDCS improves behavioral and neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory. (Saunders et al., 2015)	Anodale tDCS über dem linken DLPFC	Die P3a-Amplitude bezüglich neuartiger Stimuli erhöhte sich bei Patienten mit PTBS nach anodaler tDCS des DLPFC.	Anodal: P3a-Amplitude ↑
Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. (Lapenta, Sierve, de Macedo, Fregni, & Boggio, 2014)	Bilaterale (links kathodal/rechts anodal) vs. sham tDCS der DLPFC	Nach aktiver tDCS wurden im Vergleich zu sham tDCS während NoGo-Reizen unabhängig von der Stimulusbedingung (Nahrung oder Kontrolle) die visuell evozierte frontale N2-Amplitude reduziert und die P3a-Amplitude erhöht. tDCS wird mit besserer Inhibitionskontrolle bei Craving in Zusammenhang gebracht.	Bilateral: Nogo-N2-Amplitude ↓ Nogo-P3a-Amplitude ↑ Sham: ∅

<p>Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. (Conti, Moscon, Fregni, Nitsche, & Nakamura-Palacios, 2014)</p>	<p>Bilaterale (links kathodal/rechts anodal) vs. sham tDCS der DLPFC 2 mA, 20 min</p>	<p>Nach aktiver tDCS erhöhte sich die visuell evozierte P3-Amplitude während neutralen Stimuli und war während Drogen-assoziierten Stimuli erniedrigt. Bei der sham-tDCS verhielt es sich umgekehrt.</p>	<p>Bilateral: Neutral-P3-Amplitude ↑ und Drug-P3-Amplitude ↓ Sham: Neutral-P3-Amplitude ↓ und Drug-P3-Amplitude ↑</p>
<p>Modulation of cortical activity by transcranial direct current stimulation in patients with affective disorder. (Powell, Boonstra, Martin, Loo, & Breakspear, 2014)</p>	<p>Anodale vs. sham tDCS über dem linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital 2mA, 20 min</p>	<p>Anodale tDCS reduzierte im Vergleich zur sham-tDCS die visuell evozierte N2-Amplitude in frontalen Arealen während Gedächtnisaufgaben bei Patienten mit depressiver Störung.</p>	<p>Anodal: N2-Amplitude ↓ Sham: ∅</p>
<p>Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Repetition Suppression to Unfamiliar Faces: An ERP Study (Lafontaine, Theoret, Gosselin, & Lippe, 2013)</p>	<p>Bilaterale vs. sham tDCS der DLPFC 1,5mA, 15 min</p>	<p>Nach aktiver (anodal rechts, kathodal links) tDCS kam es zu einer Reduktion der P3a-Amplitude, nach umgekehrt aktiver (anodal links, kathodal rechts) tDCS war die P3a-Latenz verkürzt.</p>	<p>Bilateral: P3a-Amplitude ↓ Bzw. P3a-Latenz ↓ Sham: ∅</p>
<p>Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. (Nakamura-Palacios et al., 2012)</p>	<p>Anodale vs. sham tDCS über dem linken DLPFC, Referenz rechts supradeltoidal 1mA, 10 min</p>	<p>Die akustisch evozierte P3-Amplitude der Fz-Elektrode erhöhte sich nach anodaler tDCS in Zusammenhang mit Alkohol-assoziierten auditorischen Reizen, jedoch nicht bei neutralen Reizen. Für die P3a-Latenzen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	<p>Anodal: Alkohol - P3 -Amplitude ↑ Sham: ∅</p>
<p>Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. (Zaehle, Sandmann, Thorne, Jancke, & Herrmann, 2011)</p>	<p>Anodale, kathodale vs. sham tDCS des linken DLPFC, Referenz am linken Mastoid 1mA, 15 min</p>	<p>Es konnten keine signifikanten Unterschiede für die visuell evozierten P1-, N1- und P3-Amplituden für die verschiedenen tDCS-Arten gefunden werden. Die N1-Latenz war nach anodaler tDCS im Vergleich zu kathodaler und sham tDCS verlängert, die P3-Latenz war nach kathodaler tDCS im Vergleich zur sham tDCS verkürzt.</p>	<p>Anodal: ∅ der Amplituden Kathodal: ∅ der Amplituden Sham: ∅ der Amplituden und der Latenzen Anodal: N1-Latenz ↑ Kathodal: P3-Latenz ↑</p>
<p>Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. (Keiser et al., 2011)</p>	<p>Anodale vs. sham tDCS des linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital 2mA, 20min</p>	<p>Nach anodaler tDCS waren im Vergleich zur sham-tDCS die P2- und P3- Amplituden der Fz-Elektrode für die 2-back-Bedingung eines n-back-Tests erhöht. Die P2-Latenz über Cz war nach aktiver tDCS signifikant reduziert.</p>	<p>Anodal: P2-Amplitude ↑ P3-Amplitude ↑ P2-Latenz ↓ Sham: ∅</p>

Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. (Csifcsak et al., 2009)	Anodale, kathodale und sham tDCS des M1, Referenz rechts supraorbital 1mA, 10 min	Kathodale tDCS reduzierte signifikant die N2- und P2-Amplituden der Schmerz-evozierten Potentiale unter der Cz-Elektrode im Vergleich zu anodaler und sham tDCS.	Kathodal: N2-Amplitude ↓ P2-Amplitude ↓ Anodal: ∅ Sham: ∅
Transcranial direct current stimulation over somatosensory Kortex decreases experimentally induced acute pain perception. (Antal et al., 2008)	Anodale, kathodale und sham tDCS des linken somatosensorischen Kortex, Referenz rechts supraorbital 1mA, 15 min	Kathodale tDCS erniedrigte signifikant die N2-Amplitude der Schmerz-evozierten Potentiale unter den Cz und Pz-Elektroden.	Kathodal: N2-Amplitude ↓ Anodal: ∅ Sham: ∅

Tabelle 4: Überblick über einige bisherige Publikationen zum Einfluss der tDCS auf Amplituden und Latenzen von ERPs

Die in Tabelle 4 genannten Studien untersuchten die Effekte einer tDCS auf Amplituden und Latenzen evozierter Potentiale bei Gesunden oder Patienten. Bei der Durchsicht dieser Studien wird klar, dass einheitliche Auswirkungen der tDCS auf ERPs nicht eindeutig auszumachen sind, sondern vom Stimulationsprotokoll, dem Studiendesign, der Art der sensorischen Reize und der kognitiven Aufgabe abhängen. Eine P3-Amplituden-Erhöhung nach anodaler tDCS des DLPFC scheint jedoch in mehrere Studien gefunden worden zu sein. Dies weist darauf hin, dass die P3-Amplitude die am häufigsten durch transkranielle Gleichstromstimulation beeinflusste Amplitude ist. Die Erhöhung der P3-Amplitude durch tDCS wurde in Studien z.B. mit einer verbesserten Arbeitsgedächtnisleistung oder mit einer Zunahme der Inhibitionsfähigkeit in Zusammenhang gebracht (Conti et al., 2014; Keeser et al., 2011; Lapenta et al., 2014; Nakamura-Palacios et al., 2012; Saunders et al., 2015).

1.8. Der Einfluss einer tDCS auf Frequenzspektren evozierter Potentiale

Publikation	Stimulationsart und -ort	Erkenntnisse	Zusammenfassung
Working memory training with tDCS improves behavioral and neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory. (Saunders et al., 2015)	Anodale tDCS des linken DLPFC	Innerhalb einer Arbeitsgedächtnisaufgabe war die ereigniskorrelierte Alpha-Aktivität nach anodaler tDCS signifikant erhöht.	Anodal: δ θ $\alpha \uparrow$ β γ
Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. (Ulam et al., 2015)	Anodale vs. sham tDCS des linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital 1mA, 20 min	Innerhalb einer Arbeitsgedächtnisaufgabe war die ereigniskorrelierte Theta-Aktivität nach anodaler tDCS linken DLPFC im Vergleich zur sham-tDCS signifikant reduziert. Nach 10 anodalen tDCS-Anwendungen waren die Alpha- und Delta-Aktivität im Vergleich zur sham tDCS signifikant reduziert.	Anodal: Sham: \emptyset $\delta \downarrow$ $\theta \downarrow$ $\alpha \downarrow$ β γ
Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: a study using electroencephalographic power spectrum analysis (Maeoka, Matsuo, Hiyamizu, Morioka, & Ando, 2012)	Anodale vs. sham tDCS des linken DLPFC, Referenz rechts supraorbital 1mA, 20 min	Die Beta-Aktivität der visuell evozierten Potentiale war durch anodale tDCS nach den selten präsentierten Reizen eines Oddball-Paradigmas im Vergleich zur sham-tDCS erhöht. Die ereigniskorrelierte Alpha-Aktivität war dagegen signifikant erniedrigt.	Anodal: Sham: \emptyset δ θ $\alpha \downarrow$ $\beta \uparrow$ γ
Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production (Wirth et al., 2011)	Anodale tDCS des linken DLPFC, Referenz rechte Schulter 1,5mA, 37 min	Anodale tDCS erniedrigte signifikant die ereigniskorrelierte Hirnaktivität im Delta-Band während einer Sprachproduktionsaufgabe, die aus Benennung von Bildern bestand.	Anodal: $\delta \downarrow$ θ α β γ
Transcranial direct current stimulation of the prefrontal Kortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. (Zaehle et al., 2011)	Anodale, kathodale vs. sham tDCS des linken DLPFC, Referenz am linken Mastoid 1mA, 15 min	Anodale tDCS erhöhte, kathodale tDCS erniedrigte signifikant die ereigniskorrelierte Hirnaktivität im Theta- und Alpha-Band in einer Studie mit Arbeitsgedächtnisaufgaben.	Anodal: Kathodal: δ δ $\theta \uparrow$ $\theta \downarrow$ $\alpha \uparrow$ $\alpha \downarrow$ β β γ γ
Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans (Antal, Varga, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2004)	Anodale und kathodale tDCS über dem visuellen Kortex (Oz), Referenz über Cz 1mA, 10 min	Anodale tDCS erhöhte, kathodale tDCS erniedrigte signifikant die ereigniskorrelierte Hirnaktivität im Beta- und Gamma-Band visuell evozierter Potentiale.	Anodal: Kathodal: δ δ θ θ α α $\beta \uparrow$ $\beta \downarrow$ $\gamma \uparrow$ $\gamma \downarrow$

Tabelle 5: Überblick über bisherige Publikationen bezüglich des Einflusses einer tDCS auf Frequenzspektren evozierter Potentiale

Die Frequenzzusammensetzung evozierter Potentiale lässt sich durch verschiedene Analyseverfahren, wie z.B. Fourier- oder Wavelet-Transformation detektieren (Herrmann, Rach, Vosskuhl, & Struber, 2014; Roach & Mathalon, 2008). Die Darstellung der Studienergebnisse in Tabelle 5 liefert keine einheitlichen tDCS-Effekte im Hinblick auf die Frequenzspektren ereigniskorrelierte Hirnaktivität. Bei der Mehrzahl der Studien scheint die anodale tDCS zu einer Reduktion der Delta- und Theta- und teilweise auch der Alpha-Aktivität zu führen, während die Beta-Aktivität sich eher erhöht. Dies könnte bedeuten, dass anodale tDCS zu einer Verstärkung der neuronalen Aktivität, Erhöhung der Vigilanz und Verbesserung von Informationsverarbeitungsprozessen führt (Antal, Varga, et al., 2004; Maeoka et al., 2012). Allerdings gibt es auch Publikationen mit gegenteiligen Befunden, so dass von einer gewissen Heterogenität ausgegangen werden muss.

2.ZIELSETZUNG

In der bisherigen neurowissenschaftlichen Literatur gibt es nur wenige systematische Untersuchungen zu den humanphysiologischen Grundlagen der durch tDCS induzierten Plastizität im frontalen Kortex von gesunden Probanden. Insbesondere die Fragen wie die Polarität der Stimulation die Aktivität des frontalen Kortex moduliert, wurde bisher nur unzureichend beantwortet. Ziel meiner Arbeit war es, Korrelate für die durch tDCS-induzierte neuronale Plastizität im frontalen Kortex nach tDCS bei gesunden Probanden zu finden und diese mit den Effekten im sehr gut untersuchten motorischen System zu vergleichen. Dieser Vergleich ist von wesentlicher Bedeutung, da alle Befunde zur Wirkweise der tDCS aus Studien am motorischen Kortex abgeleitet worden sind, und nicht klar ist, ob diese Befunde ohne Weiteres für die Stimulation des Frontalkortex übernommen werden können. Vergleichende Arbeit dieser Art liegen noch nicht vor.

Im ersten Teil der Arbeit beziehen sich die Fragestellungen auf Korrelate tDCS-induzierter Plastizität in Ruhe-EEG-Daten.

Diesbezüglich sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Führt eine anodale oder kathodale tDCS im primär motorischen Kortex bei dem rekrutierten Kollektiv zu den in der Literatur beschriebenen Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität im Sinne einer Steigerung oder Reduktion der Erregbarkeit, gemessen mittels TMS? Die Hypothese war, dass anodale tDCS die motor-kortikale Erregbarkeit erhöht, während kathodale tDCS zu einer Reduktion führt.
2. Gibt es Unterschiede bezüglich der intrazerebralen Quellenlokalisierungen der Ruhe-EEG-Aktivität vor und nach anodaler bzw. kathodaler tDCS des Motorkortex? Die Hypothese war, dass anodale tDCS des Motorkortex a.e. die Aktivität in den Delta- und/oder Theta- Frequenzbändern erniedrigt bzw. die Aktivität in den Beta- und/oder Gamma-Frequenzbändern erhöht, während die kathodale tDCS die umgekehrten Effekte zeigen sollte.

Gibt es Unterschiede bezüglich der intrazerebralen Quellenlokalisierungen der Ruhe-EEG-Aktivität vor und nach präfrontaler anodaler, kathodaler bzw. sham-tDCS? Die Hypothese war, dass anodale tDCS des DLPFC die Gesamtaktivität erhöht, kathodale tDCS des DLPFC diese vermindert und die sham-tDCS keine signifikanten Veränderungen zeigt.

Im zweiten Teil der Arbeit beziehen sich die Fragestellungen auf Korrelate tDCS-induzierter Plastizität in EEG-Daten während der Bearbeitung eines Go/Nogo/Volitions-Experimentes (aktives EEG).

Diesbezüglich sollten folgende Fragen beantwortet werden:

3. Verändert die präfrontale anodale, kathodale bzw. sham-tDCS Amplituden und Latenzen der akustisch evozierten Potentiale N1, N2, P3a und P3b im Rahmen eines Go/NoGo/Volition-Experimentes und können Unterschiede zwischen den Stimulationsarten gefunden werden?
4. Welche Auswirkungen hat die präfrontale anodale, kathodale bzw. sham- tDCS auf die mittels Wavelet-Analysen berechneten Frequenzbänder Alpha, Beta, Gamma und Theta bei den akustisch evozierten Potentialen N1, N2, P3a und P3b im Rahmen eines Go/NoGo/Volition-Experimentes und können Unterschiede zwischen den Stimulationsarten gefunden werden? Die Hypothese war, dass anodale tDCS die ereigniskorrelierte Hirnaktivität erhöht, kathodale tDCS diese vermindert und die sham-tDCS keine erwähnenswerten Veränderungen zeigt.

3.METHODEN

3.1.Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 21 Personen (12 weiblich, 9 männlich) im Alter von 19 bis 27 Jahren teil, wobei ein männlicher Proband die Teilnahme nach der ersten Messung abbrach. Daraus ergab sich ein Gesamtkollektiv von 20 Probanden. Jeder Proband wurde bezüglich Geschlecht, Alter, Wohnort, Rauchen, Ausbildungsstand und Anzahl der Ausbildungsjahre vor dem Beginn der Untersuchung befragt. Unter den Probanden befanden sich 5 Abiturienten, 13 Studenten, 1 Proband mit Berufsausbildung und 1 Proband mit Hauptschulabschluss. 5 Probanden gaben an Raucher zu sein. Das Durchschnittsalter betrug $23,4 \pm 2,8$ Jahre, der jüngste Proband war 19, der Älteste 27 Jahre alt (siehe Demographie Tabelle 9, Seite 49). Die mittlere Bildungszeit (Schule + Hochschule/Ausbildung) der Probanden betrug $15,8 \pm 3,1$ Jahre.

Die Probanden wurden umfassend über die bevorstehende Studienteilnahme aufgeklärt und mussten hierzu nach einem ärztlichen Gespräch eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen. Zusätzlich wurden die Probanden darauf hingewiesen zur Messung ausgeschlafen und ohne vorherigen Konsum von Alkohol oder anderen Suchtmitteln zu erscheinen. Weiterhin sollten keine gravierenden psychisch belastenden Lebensereignisse oder andere über das normale Maß hinausreichende Stressfaktoren bestehen. Auch dies wurde vorab in einem Anamnesegespräch ausgeschlossen.

Die Durchführung der Studie wurde vorab durch die Ethikkommission bei der LMU geprüft und genehmigt (Ethikkommissionsnummer 562-12, Votum vom 29.01.2013).

3.1.1.Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 45 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung nach erfolgter individueller schriftlicher Aufklärung
- Der Proband/die Probandin musste einwilligungsfähig und in der Lage sein, die Probandeninformation zu verstehen und die erforderlichen Untersuchungen und Termine durchführen bzw. einhalten zu können.

3.1.2. Ausschlusskriterien

- Vorliegen einer neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankung/akute Suizidalität
- Epilepsie oder andere ZNS-Erkrankungen (Hirntumor, Enzephalitis, bekannte Hirnläsion)
- Zentralnervöse Medikation
- Herzschrittmacher
- Schwangerschaft bzw. Stillzeit

	Baseline-TMS t0	Baseline- EEG t1	Baseline- ERP t2	tDCS t3	Post- TMS t4	Post- EEG t5	Post- ERP t6
1	TMS: 30 MEPs-1mV 30 min	EEG 6 min		Anodale tDCS – M1 13 min	TMS: 30 MEPs 10 min	EEG 6 min	
2	TMS: 30 MEPs-1mV 30 min	EEG 6 min		Kathodale tDCS – M1 9 min	TMS: 30 MEPs 10 min	EEG 6 min	
3		EEG 6 min	ERP 20 min	Anodale tDCS – DLPFC 13 min	10 min Pause	EEG 6 min	ERP 20 min
4		EEG 6 min	ERP 20 min	Kathodale tDCS–DLPFC 9 min	10 min Pause	EEG 6 min	ERP 20 min
5		EEG 6 min	ERP 20 min	Sham tDCS – DLPFC 9 min	10 min Pause	EEG 6 min	ERP 20 min

Tabelle 6: Übersicht über die 5 unterschiedlichen Versuche und das Timing der jeweiligen Experimente. Die Versuche erfolgten randomisiert und die Probanden waren für die Stimulationspolarität verblindet. Details im Text. DLPFC=dorsolateraler präfrontaler Kortex; M1=Motorkortex; TMS= Transkranielle Magnetstimulation; tDCS= transcranial direct current stimulation; EEG= Elektroenzephalographie, ERP= evoked response potentials

3.2. Versuchsprotokoll

Die Studienteilnahme beinhaltete insgesamt 5 Termine. Zwei Termine dienten zur Induktion von Plastizität durch tDCS über dem primären Motorkortex (M1) mit anodaler und kathodaler Stimulation, die anderen drei Termine bezogen sich auf die tDCS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) mit anodaler, kathodaler und sham Stimulation (siehe Tabelle

6). Zwischen allen Terminen wurde ein Mindestabstand von 3 Tagen eingehalten und die einzelnen Messungen wurden *randomisiert* und für den Probanden *verblindet* durchgeführt. Konkret wussten die Probanden nicht welche Polarität der tDCS (anodal, kathodal, sham) sie zu welcher Sitzung erhielten.

Während der zwei Motorkortex-Termine (M1-Messungen: siehe Spalte 1 und 2 der Tabelle 6) wurden jeweils 30 motorisch evozierte Potentiale (MEPs) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) und anschließend jeweils ein Ruhe-EEG vor und nach anodaler bzw. kathodaler tDCS des linken primär-motorische Kortex abgeleitet. Der Motorkortex wurde dabei funktionell mittels TMS und EMG lokalisiert. Der optimale Stimulationspunkt („Hot Spot“) befand sich dort, wo mittels TMS-Einzelpuls individuell der Ort der größten und vor allem stabilsten MEP-Amplitude des rechten M. interosseus I gefunden wurde. Dabei wurde während der Baseline-TMS die Intensität der Impulsabgabe so eingestellt, dass im Durchschnitt ca. 1 mV große MEPs (1mV-Intensität: S1mV) generiert wurden. Nach der Aufzeichnung von insgesamt 30 aufeinanderfolgenden MEPs wurde das 6-minütiges Baseline-Ruhe-EEG durchgeführt. Daraufhin folgte die tDCS des Motorkortex (Anodal oder Kathodal) über den durch TMS zuvor bestimmten und markierten Stimulationspunkt. Die zweite Elektrode wurde über dem kontralateralen orbitofrontalen Kortex (Stirn rechts) angebracht. Nach der tDCS wurden wiederum 30 TMS-Impulse über dem gleichen Stimulationspunkt und mit der gleichen Intensität wie während der Baseline-Messung abgeben, um die Veränderung der MEP-Amplitude vor und nach tDCS zu ermitteln. Anschließend folgte wieder ein 6-minütiges Ruhe-EEG, um auch die elektroenzephalographische Modulation nach tDCS über M1 festzuhalten (siehe Tabelle 6). Die EEG-Kappen des Modells „acticap“ der Firma Brain Products GmbH, Gilching ermöglichten dabei ein schnelles Wiederaufsetzen der Kappen und Starten der Ableitung, nachdem sie für die tDCS und TMS abgenommen worden waren (Details siehe unten, Seite 41)

Im Rahmen des Studienteils zur präfrontalen tDCS (DLPFC-Messungen: siehe Spalte 3-5 der Tabelle 6) wurde zunächst ein 6-minütiges Ruhe-EEG abgeleitet. Daraufhin wurde ein 20-minütiges Go/NoGo/Volitions-Experiment unter Ableitung der Hirnströme durchgeführt. Dieses bestand aus bestimmten Tonkombinationen, auf die der Proband entweder mit einem Knopfdruck reagieren sollte (Go), nicht reagieren durfte (Nogo) oder freiwillig reagieren konnte (Volition). Jede Tonkombination bestand aus 2 Tönen, wobei erst der zweite hörbare Ton über die Aufgabenstellung informierte (Go, NoGo oder Volition). Der erste hörbare Ton mit einer Frequenz von 1000 Hz unterschied sich zwischen den Aufgabenstellungen nicht und

leitete somit die Aufgabe nur ein. 1000 ms später ertönte dann der zweite aufgabenspezifische Ton. War dieser höherfrequent (1300 Hz), sollte der Proband reagieren (Go), war der zweite Ton niederfrequent (800 Hz), durfte der Proband nicht reagieren (NoGo), hatten beide Töne die gleiche mittlere Frequenz (1000 Hz) sollte der Proband sich unmittelbar und zufällig für oder gegen das Knopfdrücken entscheiden.

Zusätzlich wurde eine Kontrollbedingung miteingeschlossen, innerhalb welcher sich schon der erste Ton deutlich von den restlichen Aufgabenstellungen unterschied. Bei dieser Kontrollaufgabe war der erste präsentierte Ton schon niederfrequent (800 Hz), woraufhin ein hochfrequenter Ton (1300 Hz) kam. Die Probanden sollten hier nicht reagieren (siehe hierzu Tabelle 7 der Tonkombinationen).

Bedingung	Tonkombination	Frequenz in Hz	Aufgabe	Häufigkeit der Präsentation
Go	Mittel-hoch	1000-1300	Drücken	160
NoGo	Mittel-tief	1000-800	Nicht Drücken	80
Volition	Mittel-mittel	1000-1000	Entscheiden	80
Kontrolle	Tief-hoch	800-1300	keine	80

Tabelle 7: Tonkombinationen des Go/Nogo/Volition-Experimentes

Das Intervall zwischen den dargebotenen Tönen betrug 3000 ms. Die Aufgabe sollte möglichst schnell und fehlerfrei ausgeführt werden.

Jedem Probanden wurde eine 5-minütige standardisierte Probephase gewährt, in der er die Tonkombinationen und die jeweils geforderte Aufgabe einüben sollte.

Nach der Ableitung der Hirnströme in Ruhe und während des Go/Nogo/Volitions-Paradigmas im ersten Teil der DLPFC-Messtermine folgte die präfrontale tDCS. Die aktive Stimulations-elektrode wurde über der F3-Position nach dem 10-20-System gelegt, da diese Platzierung am ehesten den Brodmann-Arealen 8, 9 und 46 und damit dem Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex entspricht (Herwig, Padberg, Unger, Spitzer, & Schonfeldt-Lecuona, 2001a; Herwig, Satrapi, & Schonfeldt-Lecuona, 2003; Homan, Herman, & Purdy, 1987). Bei der anodalen Stimulation wurde die Anode auf diesen vorher mittels 10-20-System markierten Punkt platziert und 13 min mit 1mA Stromstärke stimuliert. Entsprechend wurde die kathodale Stimulation 9 min lang durchgeführt, ebenso die sham Stimulation. Die Referenzelektrode wurde dabei erneut rechts, supraorbital platziert.

Nach der präfrontalen tDCS wurde eine 10-minütige Ruhepause eingehalten, um die Vergleichbarkeit mit den Ruhe-EEG- Ergebnissen nach tDCS des Motorkortex zeitlich (Zeitpunkt

t5, siehe Tabelle 6) zu gewähren. Denn nach der tDCS über M1 wurden zunächst 30 MEPs abgeleitet, was bis zur Ableitung des anschließenden Post-Ruhe -EEGs ca. 10 min in Anspruch nahm. Dies wurde durch das Einhalten der standardisierten Pause während der präfrontalen Messtermine berücksichtigt. Nach der tDCS des DLPFC wurden auf die gleiche Art und Weise wieder ein 6-minütiges Ruhe-EEG und das 20-minütige Go/NoGo/Volition-Paradigma unter Ableitung der Hirnströme abgespielt (siehe Tabelle 6).

Im gesamten Versuchsprotokoll wurden alle Ruhe-EEG-Ableitungen mit geschlossenen Augen (Alpha-Rhythmus) durchgeführt und darin zwei visuelle Blockadereaktionen zur Darstellung eines adäquaten Wechsels in den Beta-Rhythmus integriert. Die einzelnen Termine des Versuchsprotokolls dauerten ca. 2 Stunden, die Probanden wurden angehalten ruhig und konzentriert mitzuarbeiten, die Konversation mit dem Untersuchungsleiter wurde auf das Notwendigste reduziert, das Experiment wurde in einem ruhigen Raum in einem Zeitraum zwischen 8.00 bis maximal 20.00 Uhr standardisiert durchgeführt. Die Probanden erhielten dabei alle ihre Termine jeweils zur immer gleichen Uhrzeit, um Einflüsse der circadianen Rhythmik auf die Ergebnisse zu minimieren.

3.3. Technischer Hintergrund

3.3.1. tDCS

Für die tDCS wurde ein CE-zertifizierter und geprüfter Eldith DC-Stimulator Plus der Firma Neuroconn, Ilmenau (siehe Abbildung 2) verwendet. Zwei Schwammelektroden mit den Massen 7×5 cm, 35 cm^2 wurden mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet. Bei den zwei M1-Messungen zur Analyse der tDCS-Wirkung auf das motorische System wurde die aktive Schwammelektrode (Anode oder Kathode) auf den Punkt gelegt, wo zuvor mit TMS der Ort der stabilsten MEPs des M. interosseus I ermittelt wurde und durch TMS-Impulse über selbigen Punkt 30 Baseline-MEPs abgeleitet wurden. Während der drei DLPFC-Messungen zur Untersuchung der Auswirkungen der präfrontalen tDCS wurde die gewünschte Schwammelektrode (Anode oder Kathode je nach Stimulationsart) über dem linken DLPFC platziert, wobei der Mittelpunkt der aktiven Schwammelektrode an die Stelle der F3-Elektrode nach dem internationalen 10-20-System gelegt wurde (Koessler et al., 2009; C. K. Loo et al., 2010). Bei allen Messterminen wurde die zweite als Referenz dienende Elektrode rechts supraorbital platziert (Fregni et al., 2006; Nitsche & Paulus, 2000). Gemäß den wissenschaftlichen Standards und Erprobung aus motorkortikalen Studien (M. A. Nitsche et al., 2008) wurde die anodale Stimulation für 13 Minuten durchgeführt, die kathodale Stimulation für 9 Mi-

nuten. Die Stromstärke während der aktiven tDCS betrug 1mA und die Widerstände wurden durch ausreichende Befeuchtung der Schwämme und Entfettung der Haut auf unter 10 k Ω gehalten. Diese Konfiguration aus Stimulationsdauer und Intensität zeigt über dem Motorkortex die stabilsten Effekte (Nitsche et al. 2008). Die sham (=Placebo) Stimulation wurde durch

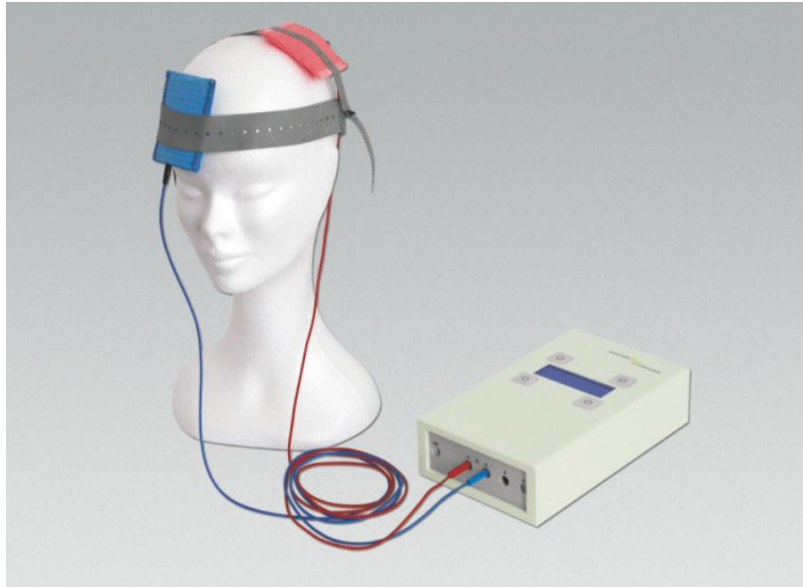


Abbildung 2: DC-Stimulator der Firma Neuroconn (Quelle: <http://www.neuroconn.de/dc-stimulatorplus>)

ein Protokoll (Sham-Modus des Geräts) ausgeführt, das im Gerät vorinstalliert war und durch spezielle Codes aktiviert wurde (Palm et al., 2013). Die Platzierung der Elektroden während der sham-tDCS war identisch mit der während aktiver tDCS. Der sham-Modus begann wie auch der aktive Modus mit einer für 15 s ansteigenden Gleichstromapplikation, diese flachte jedoch anders wie bei aktiver Stimulation nach weiteren 15 s wieder ab. Die sham Stimulation wurde 9 min lang durchgeführt. Währenddessen wurden ca. alle 500 ms sehr geringe Stromstärken zw. 100-200 μ A abgegeben, die keine Erregbarkeitsmodulation induzieren (Palm et al., 2013). Dadurch fühlten die Probanden auch während der sham-tDCS das leichte Brennen unter den Elektroden. Die sham-Stimulation konnte so durch die Probanden in Vorstudien nicht von einer echten Stimulation unterschieden werden (Palm et al., 2013; Ziemann et al., 2008).

3.3.2.TMS und Auswertung der MEPs

Während der zwei M1-Messtermine wurden TMS-Einzelreize über dem linken primär motorischen Handareal (M1) appliziert, so dass sie zu mittels EMG ableitbaren motorisch-evozierten Potentialen (MEP) in kontralateralen und somit rechten M. interosseus I führten.

Die Probanden saßen dabei entspannt in einem gepolsterten Stuhl. Die MEPs des rechten M. interosseus I wurden durch wiederverwendbare, silberchlorierte Cup-Elektroden der Firma Digitimer (Hertfordshire, Vereinigtes Britisches Königreich) registriert. Dabei wurden die abgeleiteten Rohdaten mithilfe eines D-360-Verstärkers der Firma Digitimer verstärkt und in der Bandbreite zwischen 3 Hz-2 kHz gefiltert. Die MEP-Aufzeichnungen wurden durch einen Analog-Digital-Wandler der Firma CED (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) mit 5 kHz digitalisiert. Dieser wurde durch die Software „Signal“ von CED (Cambridge Electronic Design, Version 5.08) gesteuert. Die TMS wurde mit einer Magstim 70 mm Doppelringspule (Magstim Company, UK), die mit einem Magstim Bistim²-Magnetstimulator verbunden war, durchgeführt (siehe Abbildung 3). Die Spule wurde dabei tangential zur Kalotte in einem 45°- Winkel zur Sagittalachse des Schädels über dem linken primär motorischen Handareal (M1) gehalten. Diese Spulenposition induziert ein optimales elektrisches Feld, um das kortikale System zu aktivieren (Di Lazzaro et al., 1998). Zu Beginn der Studienmessung wurde die optimalste Position der Spule über dem linken primär motorischen Handareal (M1) so eingestellt, dass ein stabiles und ca. 1 mV großes MEP im rechten M. interosseus I erzeugt wurde.



Abbildung 3: Magstim Stimulator (Quelle: <http://www.magstim.com/product/6/double-70mm-alpha-coil>)

Diese Spulenposition wurde auf der Kalotte mit einem wasserfesten Stift markiert, um während des gesamten Experimentes die Spule in der korrekten Position zu halten. Die Spulenintensität zur Erzeugung eines 1 mV großen MEPs betrug während der anodalen Baselinemessung durchschnittlich $54,7\% \pm 7,9\%$, während der kathodalen Baselinemessung $54,8\% \pm 8,1\%$. Die jeweils 30 MEPs des M. interosseus I vor und nach tDCS über M1 wurden in dem Programm „Signal“ von CED (Cambridge Electronic Design, Version 5.08) gespeichert. Mit der Software „NuCursor“ (Institute of Neurology, London, UK) wurden die „peak-to-peak“-

Amplituden der MEPs ausgewertet und für jeden Probanden der Mittelwert der 30 Einzel-MEPs berechnet. Die Veränderung der MEP-Amplituden nach tDCS des M1 in Relation zur Baseline diente als Maß für die kortikale Plastizität in den Motorkortices der Probanden.

3.3.3. Elektroenzephalographische Aufzeichnung

Für die EEG-Ableitung wurden EEG-Kappen mit 32 Elektroden (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) des Modells „acticap“ der Firma Brain Products GmbH, Gilching verwendet. Die Kappen wurden unter Beachtung des internationalen 10-20-System (Jaspers, 1958; Munday, 2005) aufgesetzt.



Abbildung 4: EEG-Kappe der Firma Brain Products bei Befüllung der Leuchtelektroden mit Gel (Quelle: acticap Bedienungsanleitung Version 05)

Durch spezielle LED beleuchtete Elektroden (siehe Abbildung 4) und ein dafür geeignetes Elektroden-Gel der Firma Brain Products Gilching wurden die Impedanzen auf unter 5 k Ω eingestellt, so dass eine möglichst artefaktfreie und hochqualitative Ableitung ermöglicht wurde. Als Referenzelektrode wurde die Cz-Elektrode gewählt, die Abtastrate während der Ableitung betrug 500 Hz. Die Probanden wurden während der Ruhe-EEG Messung dazu angehalten, ruhig, mit entspannter Gesichtsmuskulatur sowie mit geschlossenen Augen im Wachzustand zu verbleiben. Das Ruhe-EEG wurde 6 Minuten lang registriert, wobei zweimal eine visuelle Blockadereaktion geprüft wurde, in dem der Proband gebeten wurde kurz die Augen zu öffnen. Bei der Ableitung der evozierten Potentiale sollten die Probanden kon-

zentriert bleiben und möglichst schnell der geforderten Aufgabenstellung entsprechend reagieren.

Alle Messungen wurden in einem eigens dafür hergerichteten schallisolierten, ruhigen Raum abgeleitet. Die Post-Ableitungen nach erfolgter tDCS wurden zur Vergleichbarkeit mit den Motorkortex-Daten genau 10 min nach Ende der tDCS standardisiert gestartet und in der gleichen Art und Weise wie vor tDCS abgeleitet.

Während des Go/NoGo/Volition-Paradigmas wurden die Tonkombinationen der jeweiligen

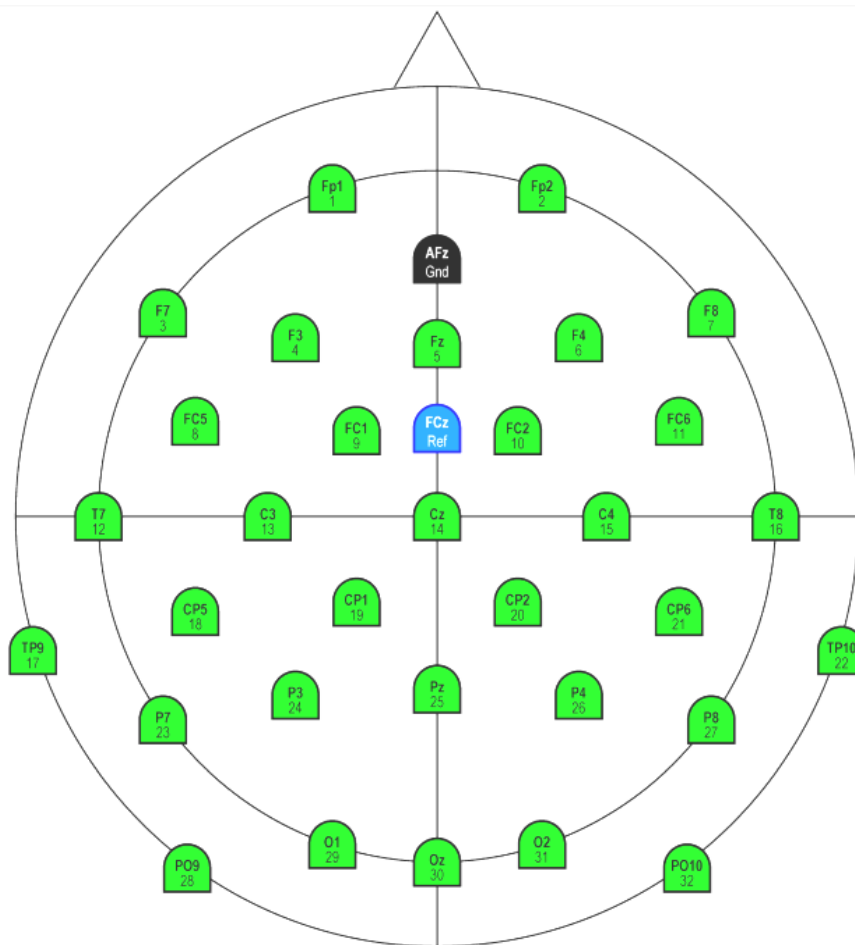


Abbildung 5: Schematische Darstellung der verwendeten Elektroden; Grd=Ground, Ref=Referenz (Quelle: <http://www.brainproducts.com/downloads>)

Aufgabenstellungen mit dem Programm „Presentation 16.5“ in randomisierter Abfolge präsentiert. Die Töne wurden über Kopfhörer der Marke “Telephonics”, Modell TDH-39P (Firma Telephonics, Farmingdale, New York, U.S.A.) dargeboten und immer der erste Ton wurde als Stimulus mit für die Aufgabenstellung kennzeichnender Ziffer direkt von der Software „BrainVisionRecorder“ (Brain Products GmbH, Gilching) während der Ableitung gespei-

chert. Die Reaktionen der Probanden wurden mit der linken Taste einer handelsüblichen Computermaus erfasst und ebenfalls von der Software „BrainVisionRecorder“ (Brain Products GmbH, Gilching) als Reaktionsmarker in der EEG-Datei registriert.

3.3.4. Ruhe-EEG-Auswertung und sLORETA-Analyse

Die Ruhe-EEG-Daten wurden zunächst mit der Software BrainVision Analyzer Version 2.0 (Firma Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) bearbeitet. Damit wurde computergestützt ein 70 Hz-Tiefpass-Filter, ein 1 Hz-Hochpass-Filter und ein 50 Hz Notch-Filter eingesetzt und die Abtastrate auf 250 Hz eingestellt. Danach wurde als neue Referenz der Mittelwert aller Elektroden gewählt („average reference“). Im Anschluss erfolgte eine manuelle Artefaktdetektion, so dass alle Abschnitte mit Augen-, Muskel-, Elektrodenartefakten, Phasen der Vigilanzminderung, sowie die Abschnitte mit der Prüfung der visuellen Blockadereaktion ausgeschnitten wurden.

Mindestens 70 artefaktfreie Segmente mit einer Länge von 2000 ms wurden für jede Messung ausgesucht (insgesamt >2,3 min EEG-Ableitung), um nachfolgend jedes Segment im ASCII-Format zu exportieren und dann mit der sLORETA Software zu analysieren.

sLORETA ermittelt den intrazerebralen Ursprung der kortikalen Hirnaktivität, die mittels EEG vom Kortex abgeleitet wurde und stellt die gefundenen Quellen in einem 3D-Gehirnmodell dar (*Quellenlokalisierung*) (Pascual-Marqui et al., 2002). Die räumliche Auflösung basiert dabei auf 6239 Voxel mit einer Größe von 5 mm² x 5 mm² x 5 mm² (Mazziotta et al., 2001; M. Wagner, Fuchs, & Kastner, 2004a). Für jedes Voxel berechnet die Software einen Stromdichtewert (µA/mm²), der der abgeleiteten elektrischen Aktivität zugrundeliegt und der entsprechend seiner Höhe in den dreidimensionalen Koordinatensystemen nach Talairach und MNI farblich visualisiert wird. Die Quellenlokalisierung mittels sLORETA ist allerdings auf den Kortex und einige Anteile der grauen Substanz in Hippocampus, Amygdala, anteriorer cingulärer Kortex und mesialer temporaler Kortex beschränkt. In den folgenden acht EEG-Frequenzbändern wird nach Quellen für die gemessene Hirnaktivität gesucht: Delta: 1.5-6 Hz Theta: 6.5-8.0 Hz Alpha1: 8.5-10 Hz Alpha2: 10.5-12.0 Hz Beta1: 12.5-18.0 Hz Beta2: 18.5-21.0 Hz Beta3: 21.5-30.0 Hz. Mit Hilfe der sLORETA-Software kann die Stromdichteverteilung, die basierend auf der EEG-Aufzeichnung berechnet werden kann und proportional zu den oszillierenden Kortexneuronen während der Messung war, intrazerebral lokalisiert werden (Pascual-Marqui et al., 2002). Die Quellenangaben der LORETA-Analysen (Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994) stimmen dabei größtenteils mit den Ergebnisse

gleichzeitig durchgeführter PET- (Pae et al., 2003; Pizzagalli et al., 2004; Zumsteg, Wennberg, Treyer, Buck, & Wieser, 2005), fMRT-Untersuchungen (Mulert et al., 2004; Vitacco, Brandeis, Pascual-Marqui, & Martin, 2002) sowie intrazerebrale Hirnaktivitätsmessungen überein (Zumsteg, Friedman, Wennberg, & Wieser, 2005; Zumsteg, Lozano, & Wennberg, 2006). Das „KEY Institute for Brain-Mind Research“ der Universitätsklinik für Psychiatrie, Zürich, Schweiz stellt die sLORETA-Software als kostenloser Download zur Verfügung (<http://www.uzh.ch/keyinst/NewLORETA/LORETA01.htm>). Dabei ist sLORETA (Pascual-Marqui, Esslen et al. 2002) eine erweiterte und verbesserte Version von LORETA (mit besserer räumlicher Auflösung der Voxelgröße) und wurde zur hiesigen Analyse der Ruhe-EEG-Daten angewandt, um Unterschiede in der Quellenlokalisierung der vor und nach tDCS abgeleiteten Hirnaktivität statistisch zu ermitteln. Hierfür wurde die in der sLORETA Software automatisch implementierte T-Test-Statistik für gepaarte Stichproben angewendet. Für jedes Voxel wurde ein T-Test berechnet, der zeigte, ob Unterschiede zwischen den Stromdichtewerten der Baseline- und Post tDCS-Messung gefunden werden konnten. Durch besondere Randomisierungsschritte wird das Problem des multiplen Testens bei den voxelweisen T-Test-Berechnungen gelöst. Den Voxel werden bestimmte Randomisierungswerte zugeordnet. Ist der Stromdichtewert eines Voxels dabei größer als die 95. Perzentile des zugehörigen Randomisierungswertes, gilt das Ergebnis mit $p = 0,05$ als signifikant (Holmes, Blair, Watson, & Ford, 1996). Die so auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ signifikant aktivierten Voxel werden durch die sLORETA-Software dann graphisch im zugehörigen standardisierten Kopfmodell unter Angabe der Hirnregion und des Brodmanareals dargestellt. Bei der Analyse der hiesigen Daten wurden bei den Berechnungen der T-Test-Statistik jeweils 5000 Randomisierungsschritte durchgeführt. Es wurden stets die Ergebnisse der vorher logarithmierten Daten (log-Werte) betrachtet.

3.3.5. Auswertung evozierter Potentiale

Die elektroenzephalographischen Daten des Go/Nogo/Volitions-Experimentes wurden mit der Software BrainVision Analyzer Version 2.0 (Firma Brain Products GmbH, Gilching) bearbeitet. Um die ERPs aus den Roh-Daten zu extrahieren, wurde zu Beginn eine neue Referenz basierend auf dem Mittelwert aus allen Elektroden gebildet. Daraufhin wurden ein 70 Hz-Tiefpass-Filter und ein 0.5 Hz-Hochpass-Filter eingesetzt. Eine automatische Augenkorrektur zur Entfernung von Augenartefakten, in der die Elektrode Fp1 als Referenz verwendet wurde, wurde ausgeführt. Die Daten wurden entsprechend der Aufgabenstellung für Go, NoGo, Voli-

tion und Kontrollbedingung segmentiert, wobei alle Segmente mit fehlerhafter Antwort oder zu langer Reaktionszeit (>1550 ms nach Stimulusmarkierung = 550 ms nach dem zweiten aufgabenspezifischen Ton) ausgeschlossen wurden. Alle Segmente begannen 200 ms vor der Stimulusmarkierung und endeten 2800 ms danach, sodass sich eine Segmentlänge von 3000 ms ergab. Im Anschluss erfolgte für jedes Segment eine Baseline-Korrektur (Korrektur des Bereiches vor dem Stimulus), eine automatische Deartefaktisierung (Segmente mit Amplitudenabweichungen von mehr als +/- 70 μ V wurden entfernt) und letztendlich ein Mittelungsverfahren (Average) zur Rauschunterdrückung und ERP-Darstellung.

Danach wurden die Peak-Werte der Amplituden und Latenzen der ERPs N1, N2, P3a/ P3b für die Elektroden Fz, Cz, Pz und F3 (=die Stimulationselektrode) ermittelt und exportiert. Dabei wurden für die ERPs folgende Bedingungen verwendet: siehe Tabelle 8

	Beginn	Ende	Polarität
N1	110.0 ms	190.0 ms	-
N2	210.0 ms	290.0 ms	-
P3a	250.0 ms	500.0 ms	+
P3b	300.0 ms	650.0 ms	+

Tabelle 8: Zeitfenster und Polarität der ERPs

Um das Frequenzspektrum evozierter Potentiale zu untersuchen, wurden dann in einem letzten Schritt zusätzlich innerhalb der BrainVision Analyzer Software 2.0 Wavelet-Analysen durchgeführt.

Im Unterschied zur Fourier-Transformation, die nur für ein längeres Zeitfenster Frequenzen exakt berechnen kann, kann die Wavelet-Analyse eine zeitlich eng umschriebene Frequenzanalyse für jeden beliebigen Zeitpunkt durchführen. Damit können auch kurzzeitige Veränderungen in der Frequenzzusammensetzung aufgezeichneter Hirnströme, die bei einer Fourier-Transformation nicht detektiert würden, präzise dargestellt werden. Dies ist vor allem bei der Analyse sensorisch evozierte Potentiale, die meist nur wenige Millisekunden lang dauern, bedeutend (Basar, Basar-Eroglu, Karakas, & Schurmann, 1999; Basar, Schurmann, Demiralp, Basar-Eroglu, & Ademoglu, 2001; Demiralp, Ademoglu, Schurmann, Basar-Eroglu, & Basar, 1999; Formaggio et al., 2016; Li et al., 2015; Samar, Bopardikar, Rao, & Swartz, 1999). Die Wavelet-Analyse stellt das Frequenzspektrum eines EEG-Signals im zeitlichen Verlauf dar. Als Ergebnis der Wavelet-Transformation erhält der Untersucher die „Time-Frequency-Domain“: die x-Achse gibt die Zeit an, die y-Achse repräsentiert die Frequenzlevel, die wie Schichten übereinander gelagert sind. In jeder Frequenzschicht wird z.B. die

Spannungsverteilung als Farbwerte dargestellt, wobei warme Farbtöne positive Voltwerte und kalte Farbtöne negative Voltwerte visualisieren. In der hiesigen Analyse wurden die Wavelet-Peaks (= die höchsten Voltwerte) im Zeitfenster zwischen 150 - 1550 ms nach Stimuluspräsentation (=50-550 ms nach dem zweiten aufgabenspezifischen Ton) für die Frequenzbänder Alpha, Beta, Gamma und Theta berechnet und exportiert, wobei folgende Frequenzgrenzen festgelegt wurden: Theta: 4,8-7,2 Hz, Alpha: 8,66- 12,98 Hz, Beta: 16,37- 24,55 Hz, Gamma: 31,79-47,69 Hz.

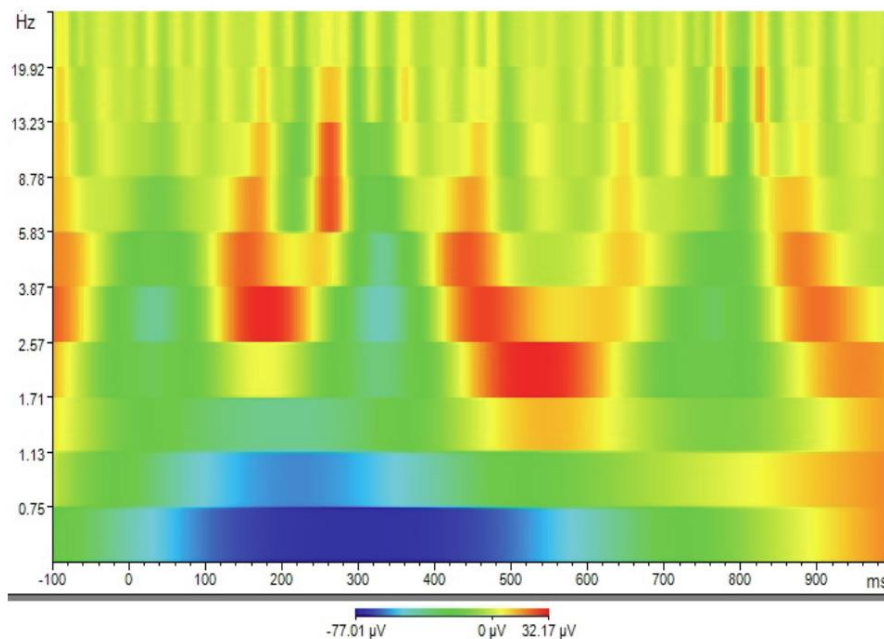


Abbildung 6: Allgemein besitzen tiefe Frequenzen einen schmalen Frequenzbereich, jedoch ein breites Zeitfenster, hohe Frequenzen einen breiten Frequenzbereich, aber ein schmales Zeitfenster. Dadurch entsteht die charakteristische, zungenförmige Zeit-Frequenz-Darstellung: der hohe Frequenzbereich besitzt eine gute zeitliche Auflösung, bei niedriger Frequenzauflösung (vertikales Band), der tiefe Frequenzbereich eine hohe Frequenzauflösung, bei niedriger Zeitauflösung (horizontales Band) (Quelle: Brain Vision Analyzer Benutzerhandbuch)

3.3.6. Statistische Berechnungen mit SPSS

Die Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Armonk, NY, USA, Version 22 für Microsoft Windows) wurde für die statistischen Berechnungen verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gelegt.

Zur Untersuchung der Unterschiede der MEP-Amplituden vor und nach tDCS des Motorkortex wurde eine zweifaktorielle Repeated-measures (RM-)ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) berechnet. Im Falle einer signifikanten Interaktion „Stimulation x Zeit“ wurden gepaarte T-Tests für abhängige

Stichproben (Baseline vs. Post tDCS) für die zwei Stimulationsarten (anodal, kathodal) separat durchgeführt (siehe Abbildung 7). Zusätzlich wurde dann ein gepaarter zweiseitiger T-Test der Baselines (anodal vs. kathodal) durchgeführt, um auf Baselineunterschiede zu testen.

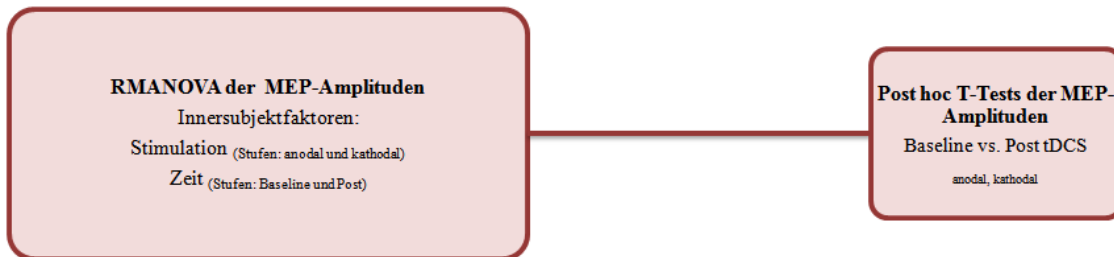


Abbildung 7: Statistische Berechnung der Effekte der MI-tDCS auf die MEP-Amplituden: Bei signifikanter Interaktion „Stimulation x Zeit“ der RM-ANOVA wurden zwei separate T-Tests für gepaarte Stichproben (Baseline vs. Post tDCS für anodale und kathodale Stimulation) sowie ein T-Test zur Feststellung von Baselineunterschiede (Baseline Anodal vs. Baseline Kathodal) berechnet.

Wie oben bereits genau erklärt, wurde bei der Analyse der Ruhe-EEG-Daten die in der sLORETA Software automatisch implementierte T-Test-Statistik für gepaarte Stichproben angewendet, um Unterschiede in der Quellenlokalisierung vor und nach tDCS statistisch zu ermitteln.

Bei der Analyse der Veränderungen der Amplituden, Latenzen und Wavelet-Frequenzen der evozierten Potentiale vor und nach präfrontaler tDCS wurde zunächst jeweils eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) und „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) berechnet. Die Elektroden Fz, Cz und Pz wurde dabei ausgewählt, da sie standardmäßig zur besseren Vergleichbarkeit publizierter Forschungsarbeiten verwendet wurden und als Mittellinienelektroden Marker für entsprechende frontale, zentrale bzw. parietale Veränderungen fungieren. Die Ergebnisse der Elektrode F3 wurden dabei mit in die statistischen Berechnungen aufgenommen, da es sich um die EEG-Elektrode über dem mit tDCS stimulierten Areal handelt. Falls signifikante Interaktionen in obengenannten Innersubjektfaktoren nachweisbar waren, wurden daraufhin jeweils eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post), und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die drei „Bedingungen“ Go, Nogo und Volition des Experimentenparadigmas separat durchgeführt. Wurden für eine der Bedingungen Go, Nogo oder Volition wiederum signifikante Interaktionen der jeweiligen RM-ANOVA festgestellt, wurden für die betroffenen „Bedingung“ Go, Nogo oder Volition weitere zweifaktorielle RM-ANOVAs mit den Innersubjekt-faktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) für die je-

weils vier Elektroden F3, Fz, Cz und Pz separat berechnet. Falls hier bezüglich einer der Elektroden wieder signifikante Interaktionen nachweisbar waren, wurde für diese jeweils gepaarte zweiseitige T-Tests für abhängige Stichproben (Baseline vs. Post tDCS für anodale, kathodale und sham tDCS) angewandt, um zu zeigen bei welcher Stimulationsart Unterschiede zwischen Baseline und Post zu finden waren (siehe Abbildung 8: Veranschaulichung eines möglichen statistischen Rechenwegs bei signifikanten Interaktionen im Rahmen der jeweils rot markierten RM-ANOVAs). Die Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test untersucht, und falls notwendig (Mauchly-Test $p < 0,05$) eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt.

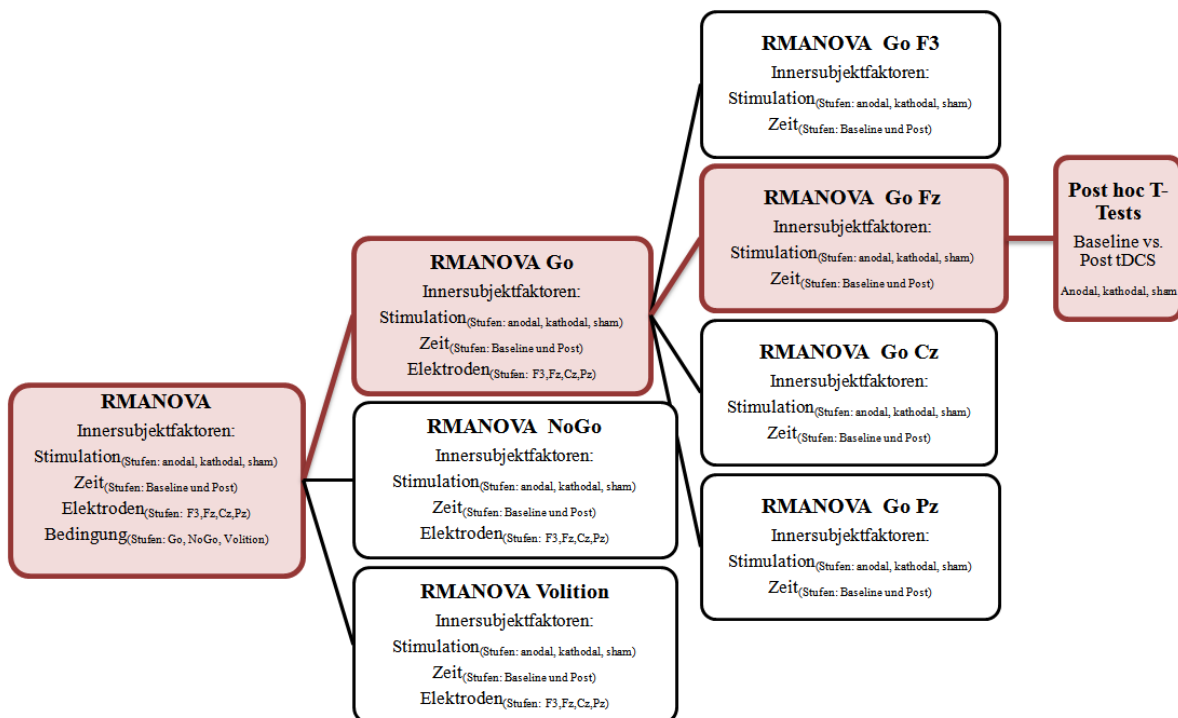


Abbildung 8: Veranschaulichung der Statistik, die für Amplituden, Latenzen und Wavelet-Frequenzen der ERPs verwendet wurde: die rote Markierung weist auf einen möglichen Rechenweg bei jeweils signifikanten Interaktionen der zuvor berechneten RM-ANOVAs hin. Nach einer signifikanten Interaktion in der ersten RM-ANOVA wurde zunächst nach den Aufgabenbedingungen (Go, Nogo, Volition) aufgelöst und für diese jeweils eine neu RM-ANOVA berechnet. Fall sich daraus wiederum eine signifikante Interaktion ergab, wurde für die betroffene Bedingung nach den Elektroden (F3, Fz, Cz, Pz) aufgelöst und wiederum für jede Elektrode eine neue RM-ANOVA berechnet. Bei wiederum signifikanten Interaktionen in einer dieser RM-ANOVAs wurde zur weiteren Analyse ein gepaarter T-Test (Baseline vs. Post tDCS für anodal, kathodal und sham) für die jeweilige Bedingung und Elektrode durchgeführt, um festzustellen, welche Stimulationsart (anodal, kathodal, sham) signifikante Effekte aufweist.

4. ERGEBNISSE

4.1. Demographie

Zur Darstellung der demographischen Eigenschaften des rekrutierten Kollektivs bezüglich Geschlecht, Alter, Schulabschluss/Ausbildungsjahre und Rauchverhalten siehe Tabelle 9.

Probanden- nummer	Geschlecht	Alter	Schul- abschluss	Bildungs- jahre	Raucher	Händigkeit
1	w	23	Hochschule	17	ja	Rechts
2	m	25	Hochschule	18	nein	Rechts
3	w	24	Hochschule	18	nein	Rechts
4	m	26	Hochschule	18	nein	Rechts
5	m	24	Hochschule	16	ja	Rechts
6	w	19	Abitur	12	nein	Rechts
7	w	22	Hochschule	17	nein	Rechts
8	m	26	Berufsausbildung	12	nein	Rechts
9	w	27	Hochschule	20	nein	Rechts
10	w	24	Hochschule	18	nein	Rechts
11	m	22	Hauptschule	10	ja	Rechts
12	m	27	Hochschule	19	ja	Links
13	w	19	Abitur	12	nein	Rechts
14	w	19	Abitur	12	nein	Rechts
16	m	26	Hochschule	19	nein	Rechts
17	m	26	Hochschule	18	nein	Rechts
18	w	23	Abitur	12	ja	Rechts
19	w	23	Hochschule	16	nein	Rechts
20	w	24	Hochschule	18	nein	Rechts
21	w	19	Abitur	13	nein	Rechts

Tabelle 9: Demographie des rekrutierten Probandenkollektivs, Anmerkung: Proband 15 hat die Studie vorzeitig verlassen

4.2. MEP-Amplitudeneffekte nach tDCS des Motorkortex

Für die statistische Analyse der MEP-Amplituden vor und nach tDCS des Motorkortex wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) durchgeführt.

Tabelle 10 stellt die signifikanten Faktoren der RM-ANOVA dar:

Faktor		
Stimulation	$F_{(1,19)}=15,0$	$p=0,001$
Stimulation x Zeit	$F_{(1,19)}=20,5$	$p<0,001$

Tabelle 10: RM-ANOVA der MEP-Amplituden

Tabelle 11 zeigt die deskriptive Statistik der MEP-Amplituden.

MEP-Amplituden	N	Mittelwert [mV]	SD [mV]
Baseline ANODAL	20	0,92	0,21
Post ANODAL	20	1,25	0,52
Baseline KATHODAL	20	0,93	0,16
Post KATHODAL	20	0,61	0,24

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der MEP-Amplituden vor und nach anodaler bzw. kathodaler tDCS

Da im Rahmen der RM-ANOVA die Interaktion „Stimulation x Zeit“ signifikant war, wurden post hoc gepaarte T-Tests (Baseline vs. Post tDCS) berechnet. Hierbei konnten signifikante Unterschiede zwischen den Baseline- und Post-Messungen sowohl für anodale als auch kathodale tDCS nachgewiesen werden. Nach anodaler tDCS ergab sich eine signifikante Erhöhung, nach kathodaler tDCS eine Erniedrigung der mittels TMS erzeugten MEP-Amplitude (siehe Tabelle 12 und Abbildung 9)

MEP-Amplituden	t-Wert	df	
Baseline ANODAL - Post ANODAL	-3,05	19	$p=0,007$
Baseline KATHODAL - Post KATHODAL	5,28	19	$p<0,001$
Baseline ANODAL - Baseline KATHODAL	-0,121	19	$p=0,905$

Tabelle 12: Post hoc T-Tests der MEP-Amplituden (Baseline vs. Post tDCS und Baseline vs. Baseline)

Ein gepaarter T-Test zwischen den zwei Baseline-Messungen (Baseline ANODAL vs. Baseline KATHODAL) zeigte keinen signifikanten Unterschied, so dass die jeweiligen Veränderungen zwischen Baseline und Post-Messung als valide zu bewerten waren (siehe Tabelle 12). Diese Ergebnisse zeigen, dass in meiner Stichprobe sowohl anodale als auch kathodale tDCS eine von der Polarität abhängige Veränderung der Motorkortexerregbarkeit induzieren können.

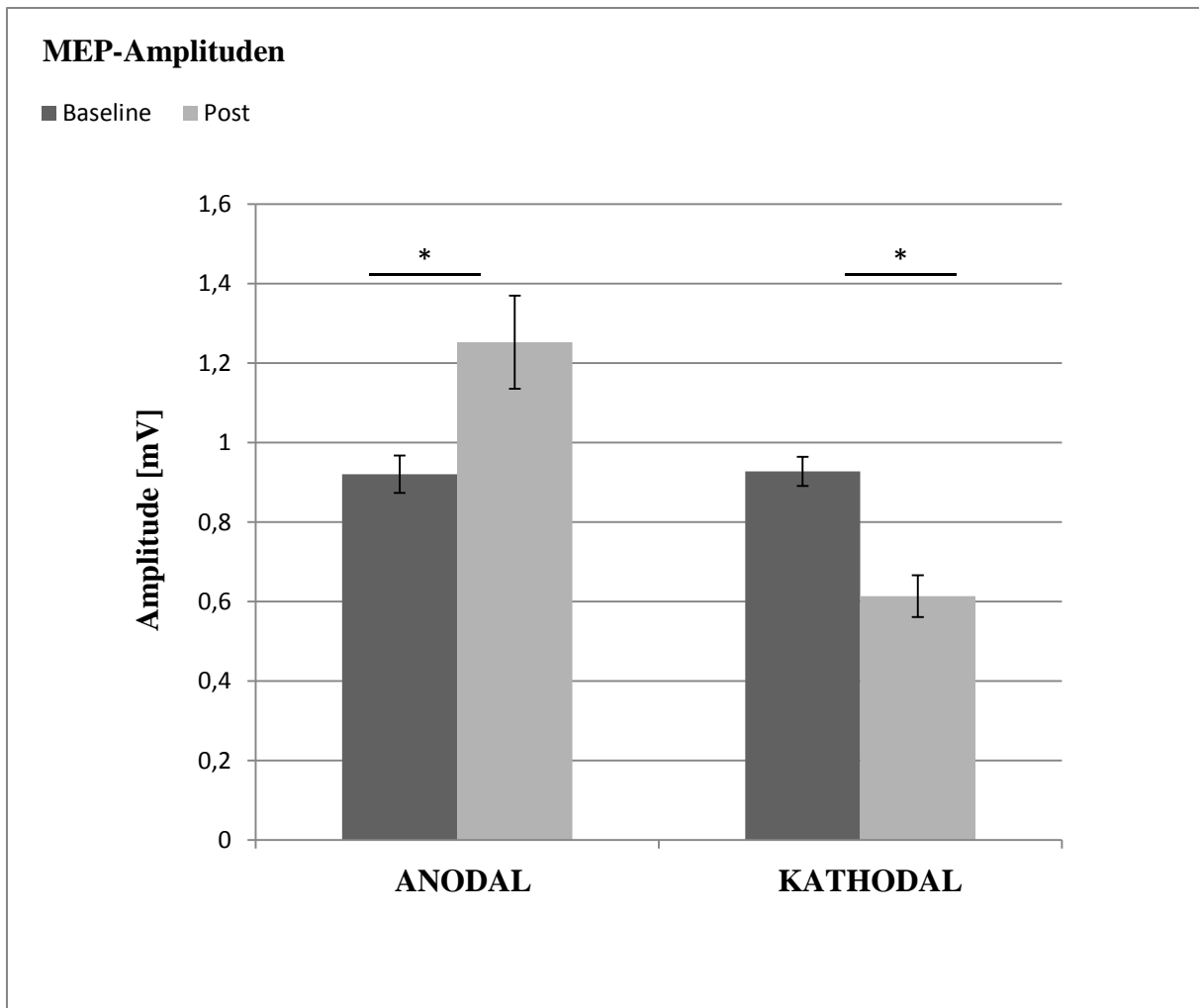


Abbildung 9: MEP-Amplituden für Baseline und Post nach anodaler bzw. kathodaler tDCS

4.3.sLORETA-Analyse der Ruhe-EEG-Daten

4.3.1.Post anodale tDCS über M1 vs. Baseline

Die Unterschiede der Hirnaktivität während der Ruhe-EEG-Ableitung vor und nach anodaler Stimulation des Motorkortex wurden mit sLORETA analysiert. Hierbei zeigte sich ein signifikantes Ergebnis auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ im EEG-Frequenzband alpha1 (8.5-10 Hz) bei Verwendung der in der Software integrierten T-Tests für gepaarte Stichproben mit vorheriger Logarithmierung der Daten. Es konnte dabei nach anodaler Stimulation des linken Motorkortex eine Zunahme der Aktivität im Vergleich zur Ausgangslage vor Stimulation festgestellt werden. Zur Lokalisation der Aktivitätsveränderungen: siehe Tabelle 13

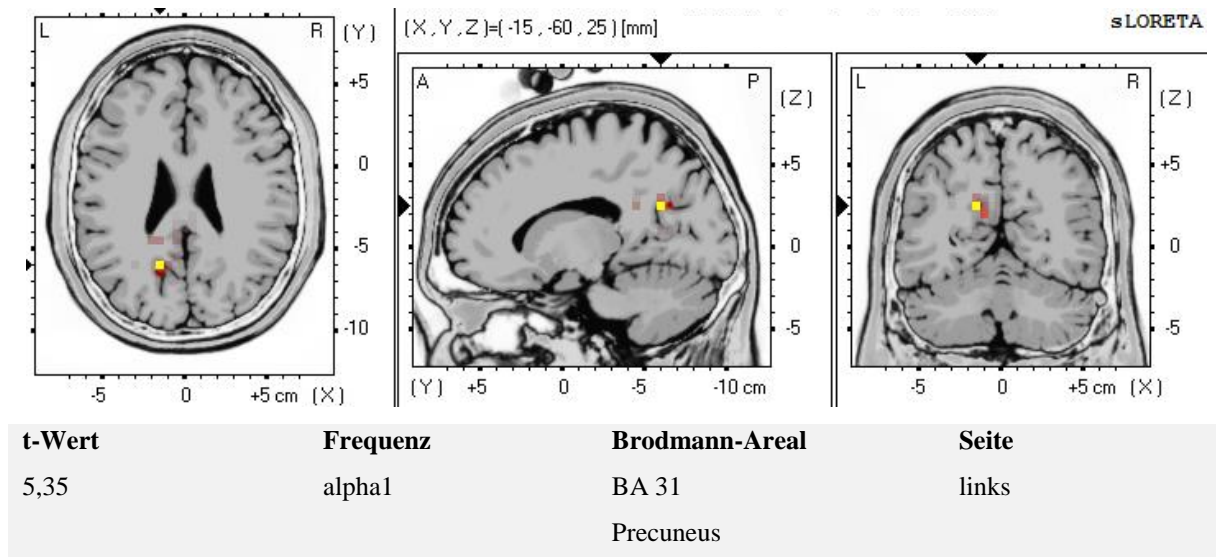
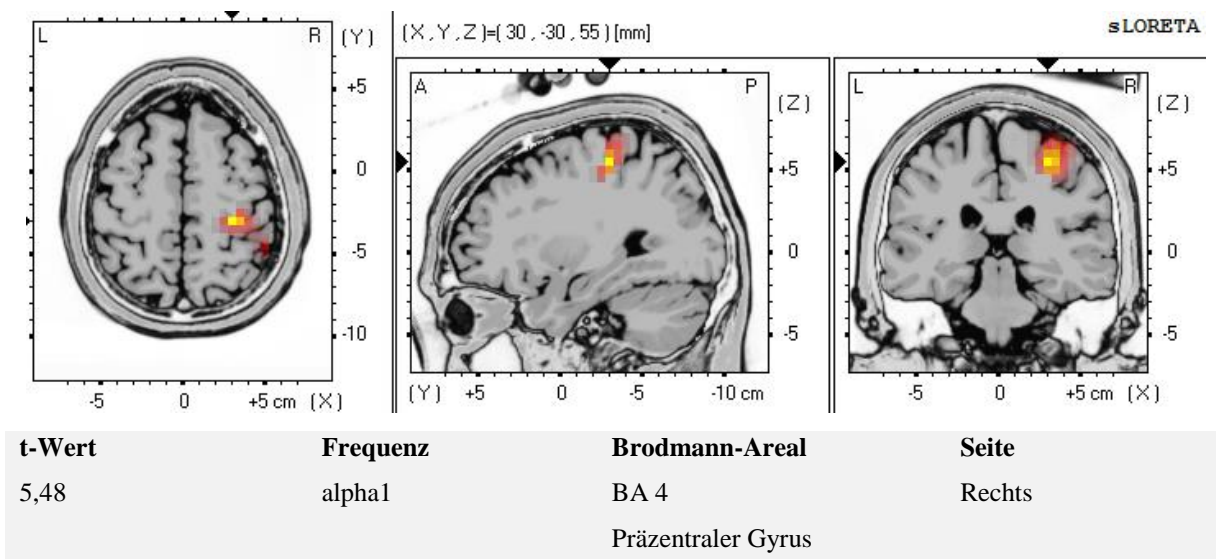


Tabelle 13: sLORETA-Analyse nach anodaler tDCS über M1

4.3.2. Post kathodale tDCS über M1 vs. Baseline

Die Unterschiede der Hirnaktivität während der Ruhe-EEG-Ableitung vor und nach kathodaler Stimulation des Motorkortex wurden mit sLORETA analysiert. Hierbei zeigten sich signifikante Ergebnisse auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ in den EEG-Frequenzbändern alpha1 (8.5-10 Hz), alpha2 (10.5-12.0 Hz), beta1 (12.5-18.0 Hz) und total power bei Verwendung der in der Software integrierten T-Tests für gepaarte Stichproben mit vorheriger Logarithmierung der Daten. Es konnte dabei nach kathodaler Stimulation des linken Motorkortex eine Abnahme der Aktivität in den EEG-Frequenzbändern alpha2, beta1 und total power im Vergleich zur Ausgangslage vor Stimulation festgestellt werden. Im Frequenzband alpha1 wurde im Bereich des präzentralen Gyri eine rechtsseitige Aktivitätssteigerung gefunden. Zur Lokalisation der Aktivitätsveränderungen: siehe Tabelle 14



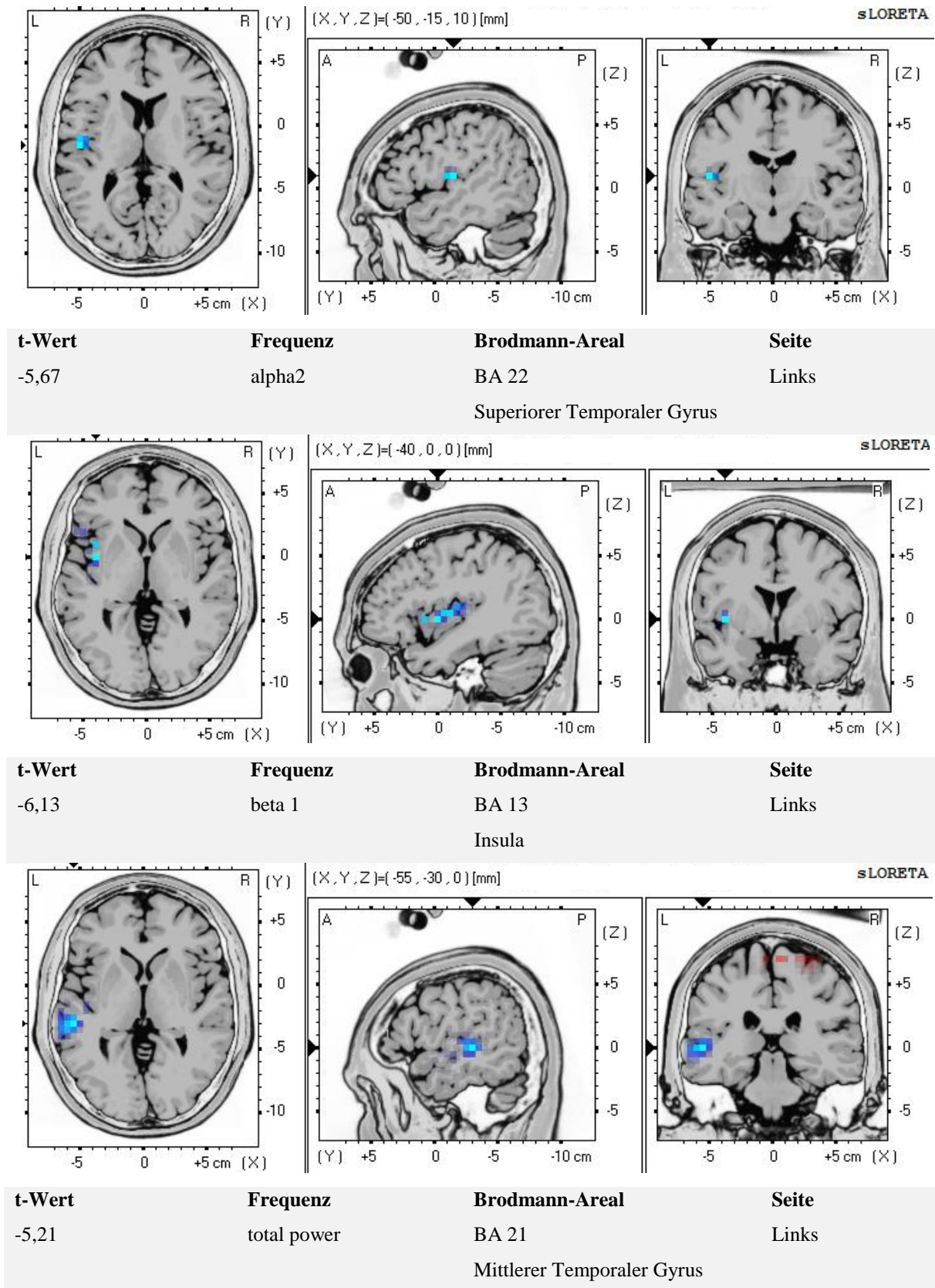
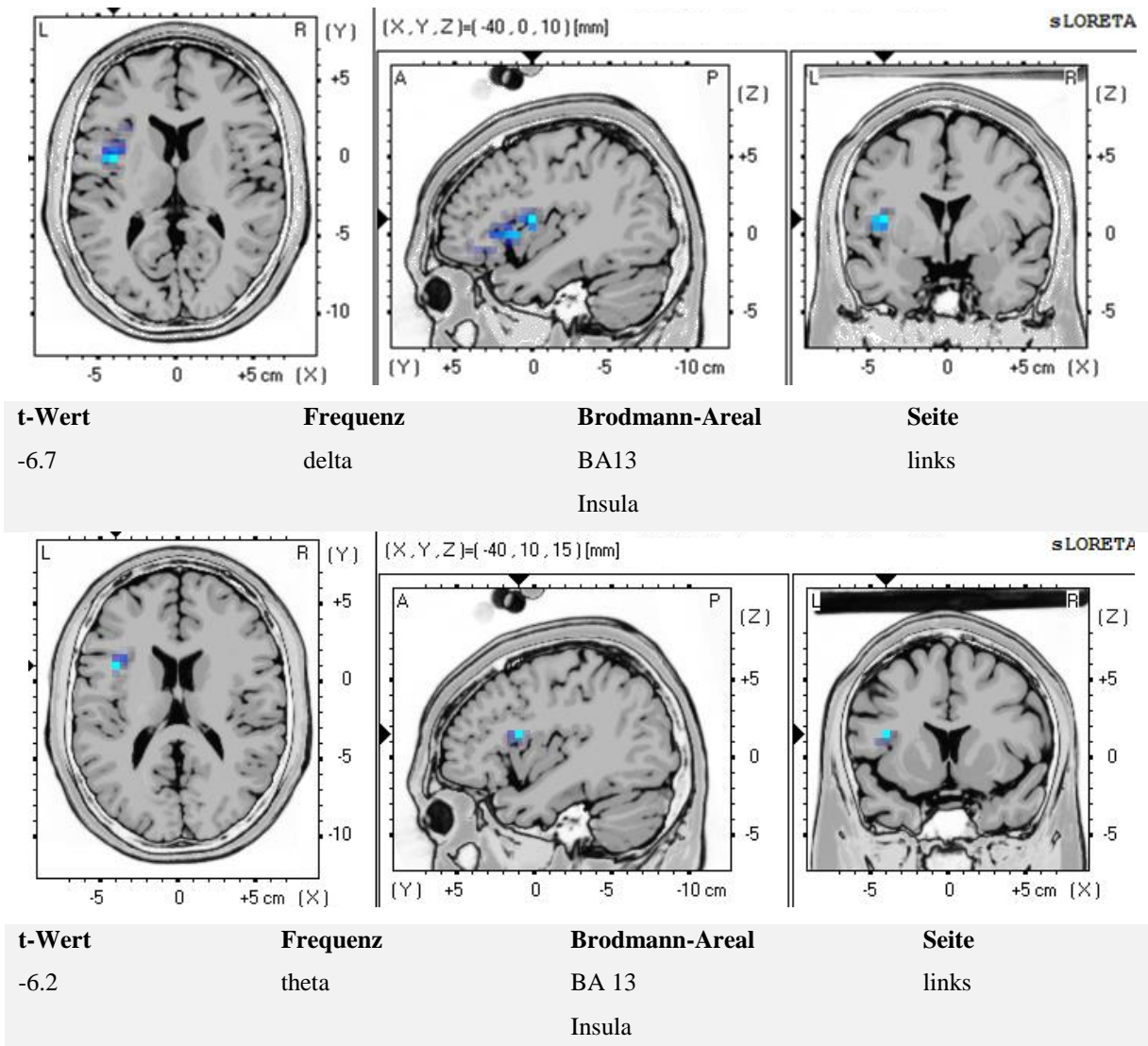
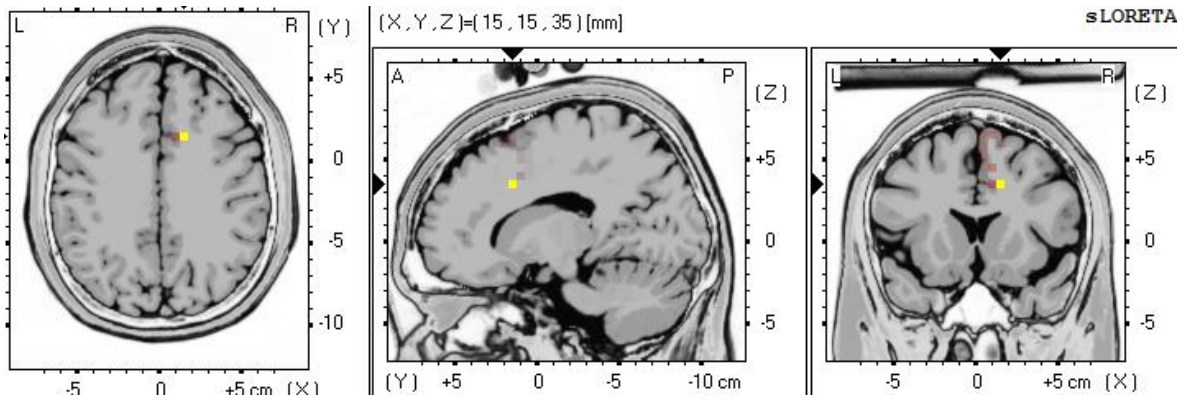


Tabelle 14: sLORETA-Analyse nach kathodaler tDCS über M1

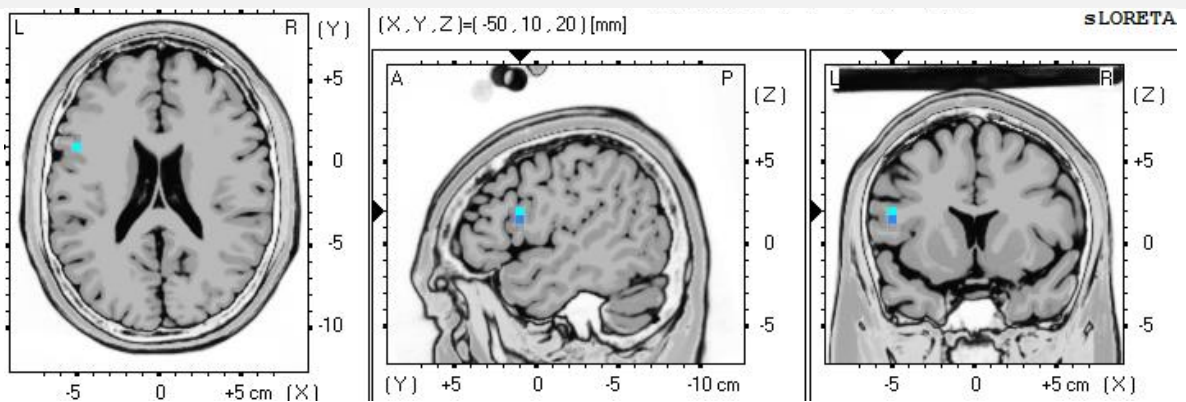
4.3.3. Post anodale tDCS über DLPFC vs. Baseline

Die Unterschiede der Hirnaktivität während der Ruhe-EEG-Ableitung vor und nach anodaler Stimulation des DLPFC wurden mit sLORETA analysiert. Hierbei zeigten sich signifikante Ergebnisse auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ in allen EEG-Frequenzbändern (delta: 1.5-6 Hz, theta: 6.5-8.0 Hz, alpha1: 8.5-10 Hz, alpha2: 10.5-12.0 Hz, beta1: 12.5-18.0 Hz, beta2: 18.5-21.0 Hz, beta3: 21.5-30.0 Hz und total power) bei Verwendung der implementierten T-Test-Statistik für gepaarte Stichproben mit vorheriger Logarithmierung der Daten. Auffällig war, dass in fast allen Frequenzbändern eine Abnahme der Aktivität durch die anodale Stimulation des DLPFCs im Vergleich zur Ausgangslage vor Stimulation zu finden war. Eine Ausnahme bildet das Frequenzband alpha1: hier zeigte sich nach anodaler Stimulation eine Aktivierung. Zur Lokalisation der Aktivitätsveränderungen: siehe Tabelle 15.

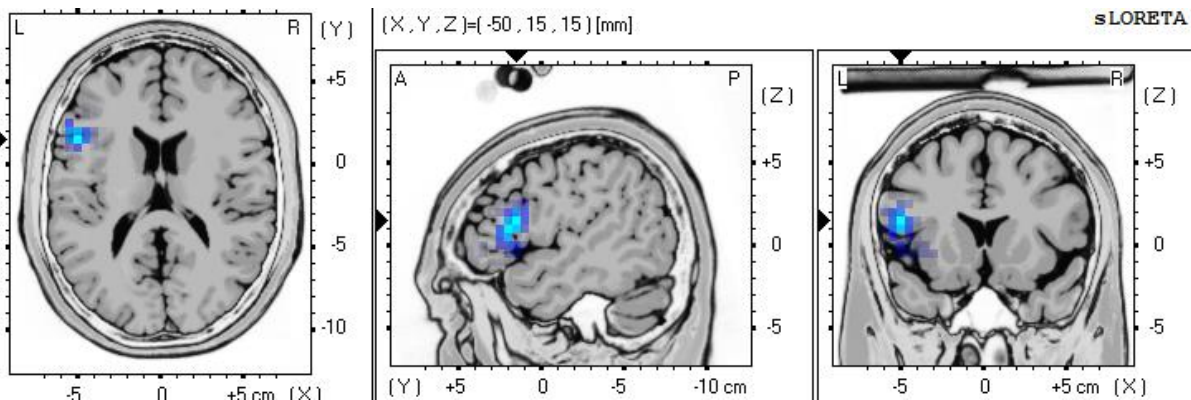




t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
6.9	alpha1	BA32	rechts
		Cingulärer Gyrus	



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-9.6	alpha2	BA44	links
		Inferiorer Frontaler Gyrus	



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-8.2	beta1	BA 44	links
		Inferiorer Frontaler Gyrus	

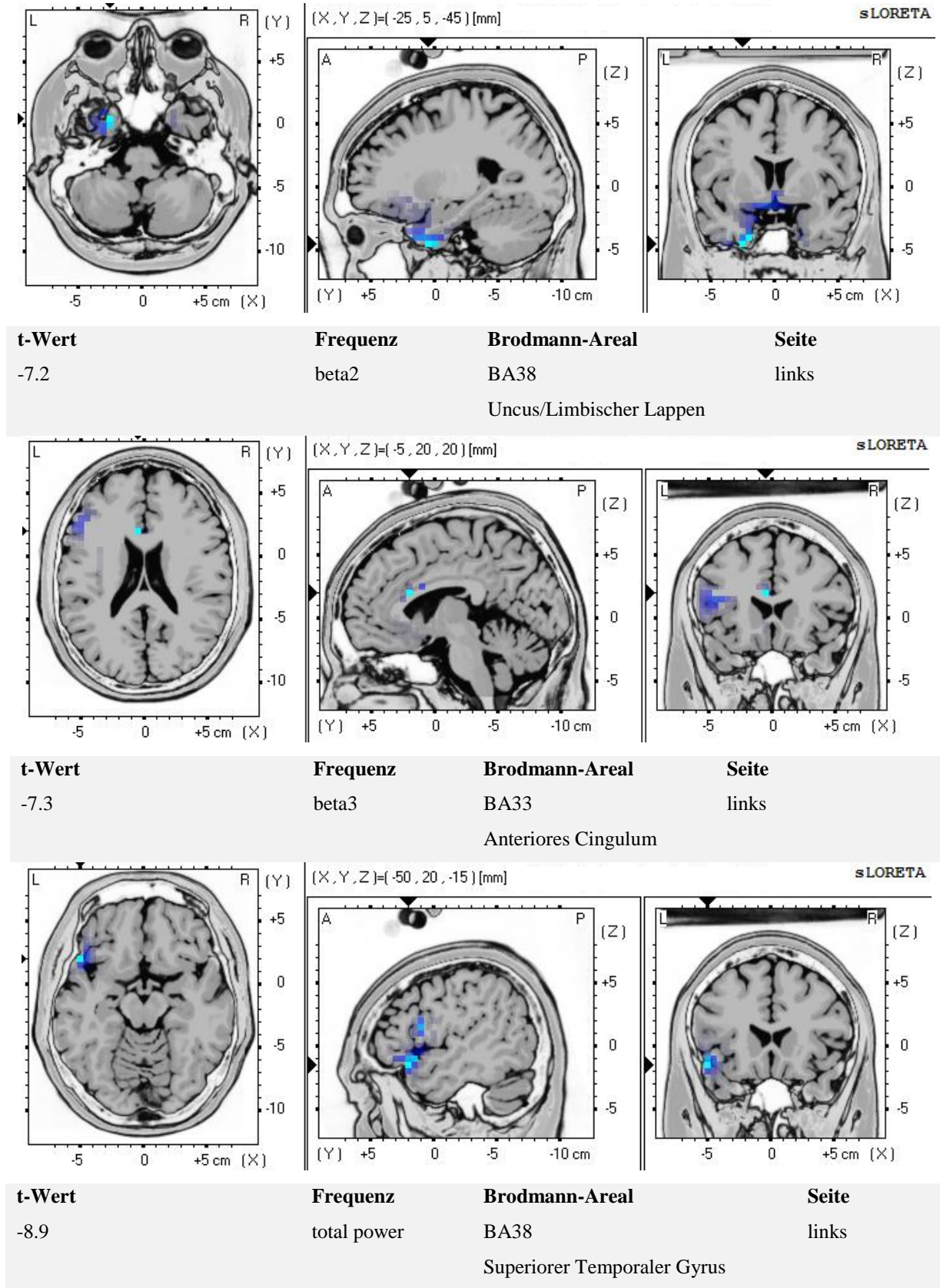
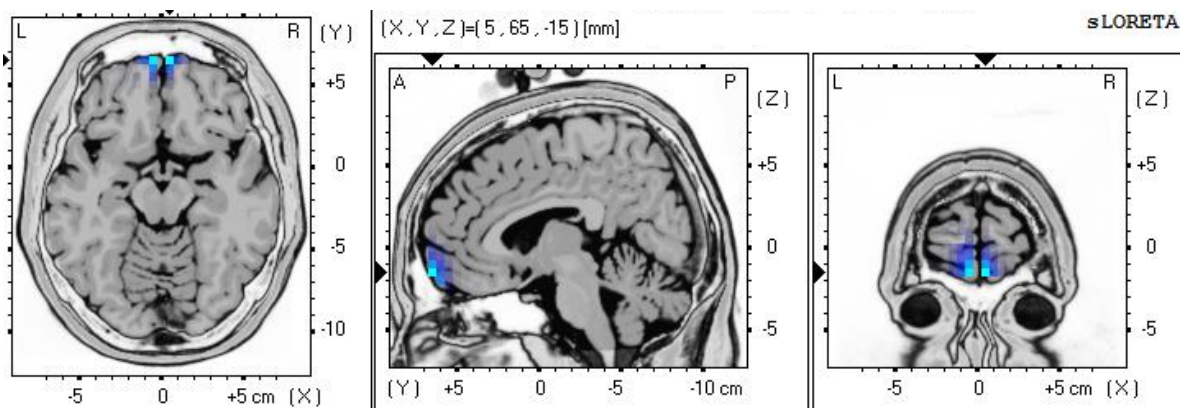


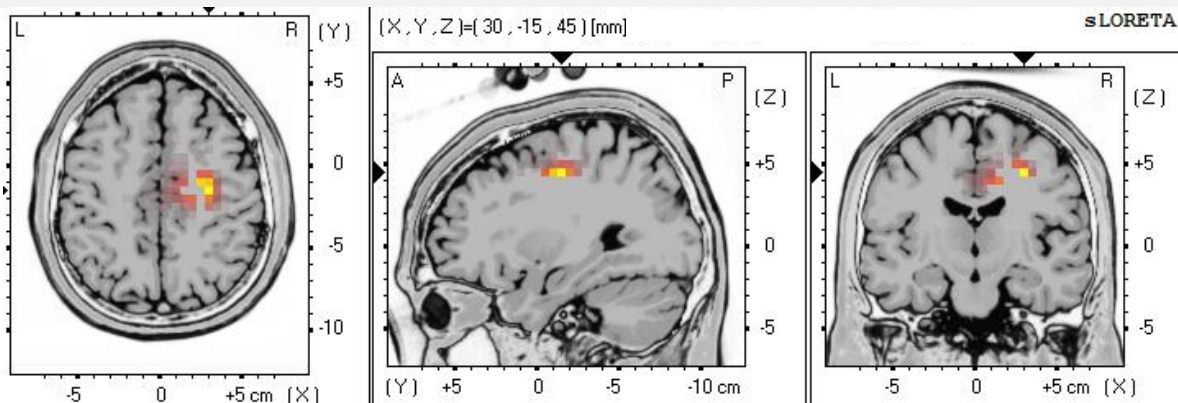
Tabelle 15: sLORETA Quellenlokalisierung nach präfrontaler anodaler tDCS

4.3.4. Post kathodale tDCS über DLPFC vs. Baseline

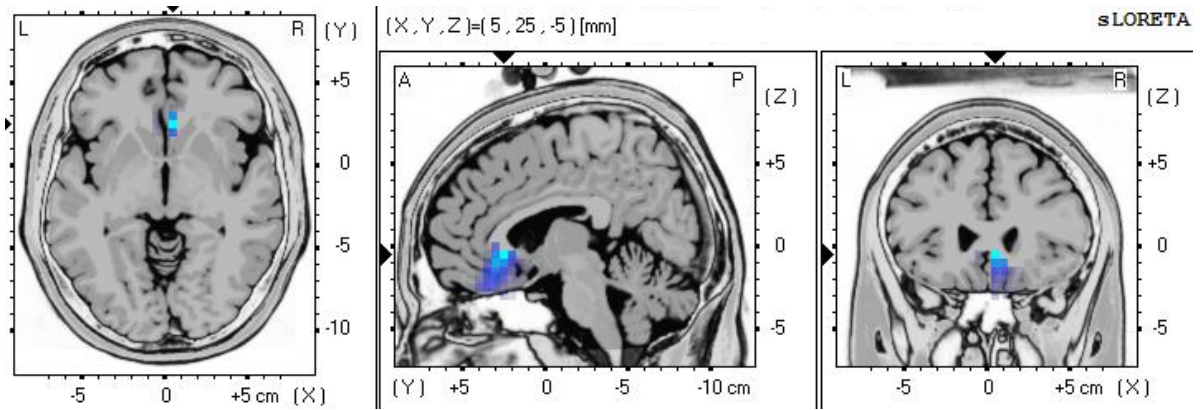
Die Unterschiede der Hirnaktivität während der Ruhe-EEG-Ableitung vor und nach kathodaler Stimulation des DLPFC wurden mit sLORETA analysiert. Hierbei zeigten sich signifikante Ergebnisse auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ in folgenden EEG-Frequenzbändern: delta (1.5-6 Hz), theta (6.5-8.0 Hz), alpha1 (8.5-10 Hz), alpha2 (10.5-12.0 Hz), beta1 (12.5-18.0 Hz), beta2 (18.5-21.0 Hz), beta3 (21.5-30.0 Hz) und total power bei Verwendung der implementierten T-Test-Statistik für gepaarte Stichproben mit vorheriger Logarithmierung der Daten. Dabei konnte in den Frequenzbändern delta, beta1, beta2, beta3 und total power eine Abnahme der Aktivität durch die kathodale Stimulation des DLPFCs im Vergleich zur Ausgangslage vor Stimulation gefunden werden. Auch hier zeigte das Frequenzband alpha1 nach kathodaler Stimulation eine signifikante Aktivierung. Zur Lokalisation der Aktivitätsveränderungen: siehe Tabelle 16



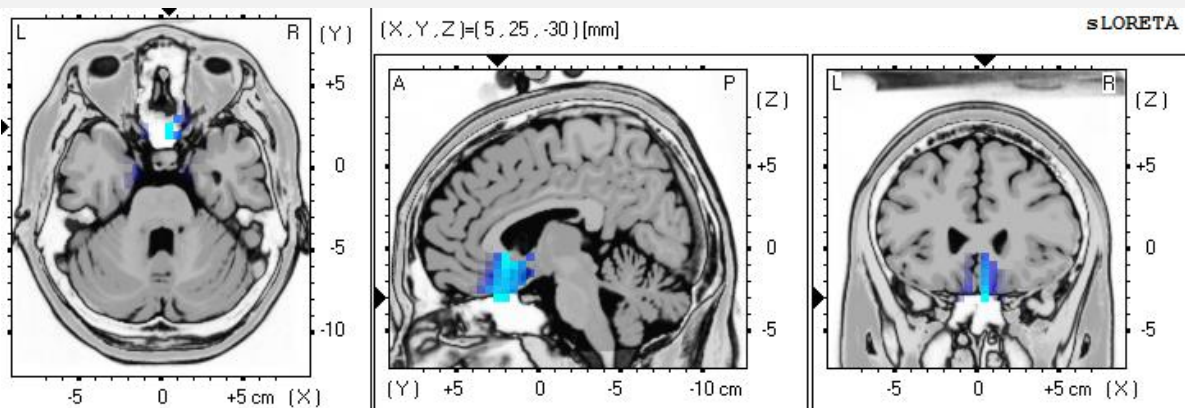
t-Wert	Frequenz	Brodman-Areal	Seite
-5.3	delta	BA11 Medialer Frontaler Gyrus	Beidseitig



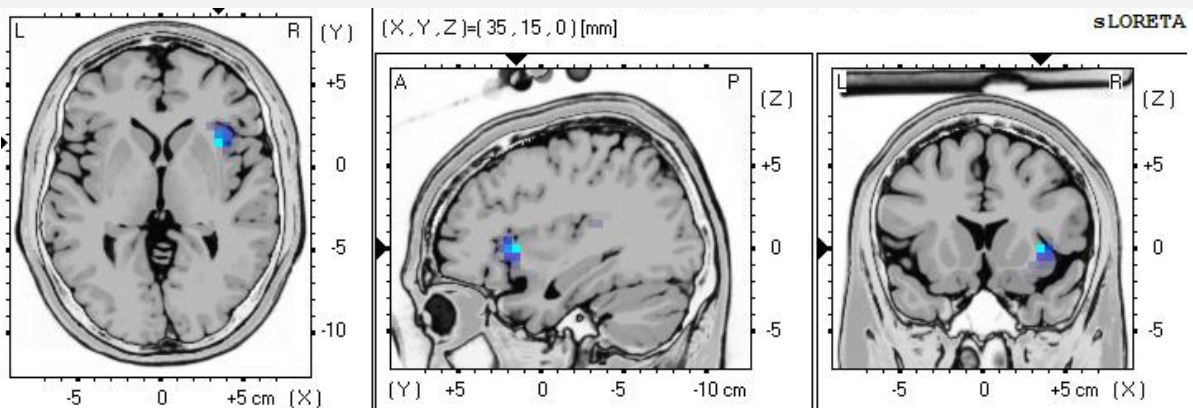
t-Wert	Frequenz	Brodman-Areal	Seite
5.3	alpha1	BA6 Präzentraler Gyrus	Rechts



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.3	beta1	BA24	Mittig/rechts
Anteriores Cingulum/ Limbischer Lappen			



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.0	beta2	BA11	Beidseitig
Medialer Frontaler Gyrus			



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.7	beta3	BA13	Rechts
Insula			

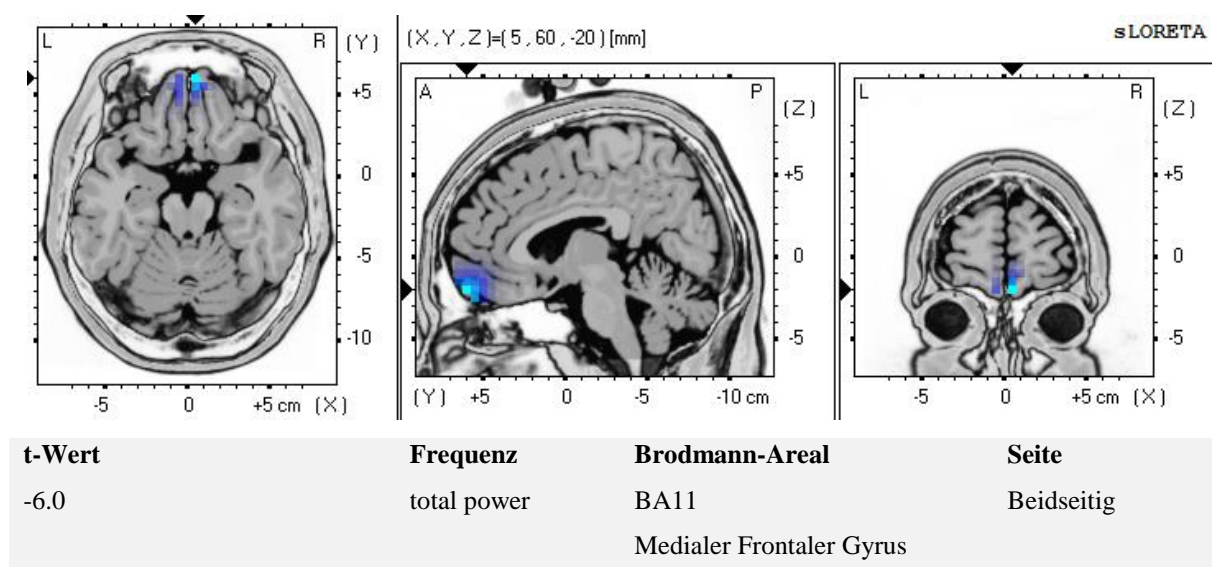
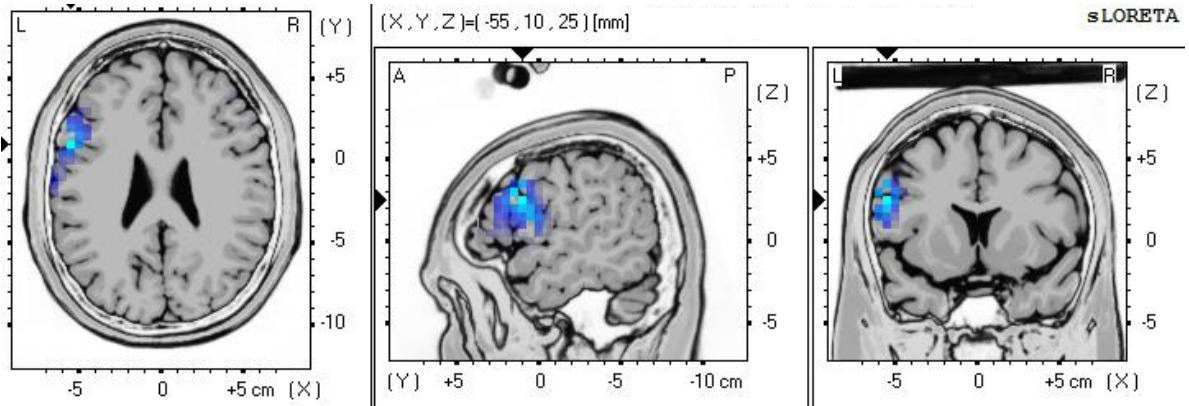


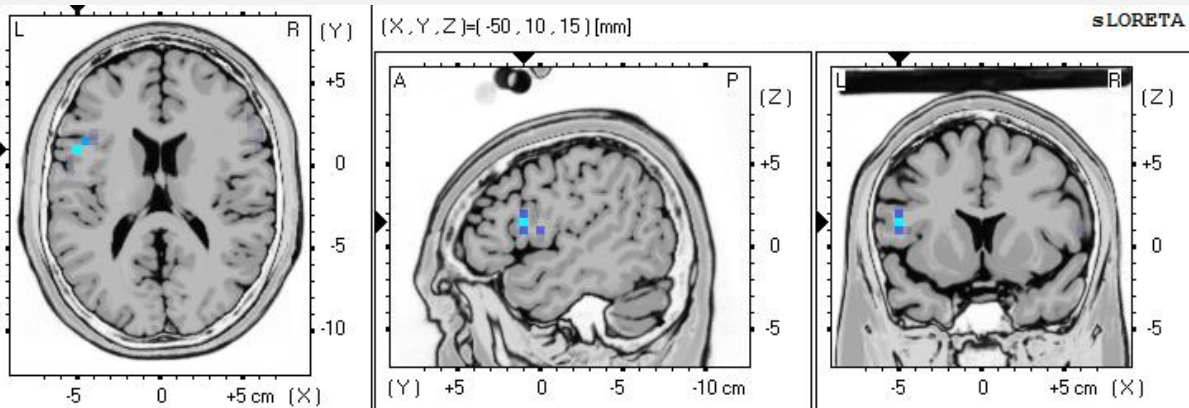
Tabelle 16: sLORETA Quellenlokalisierung nach präfrontaler kathodaler tDCS

4.3.5. Post sham tDCS über DLPFC vs. Baseline

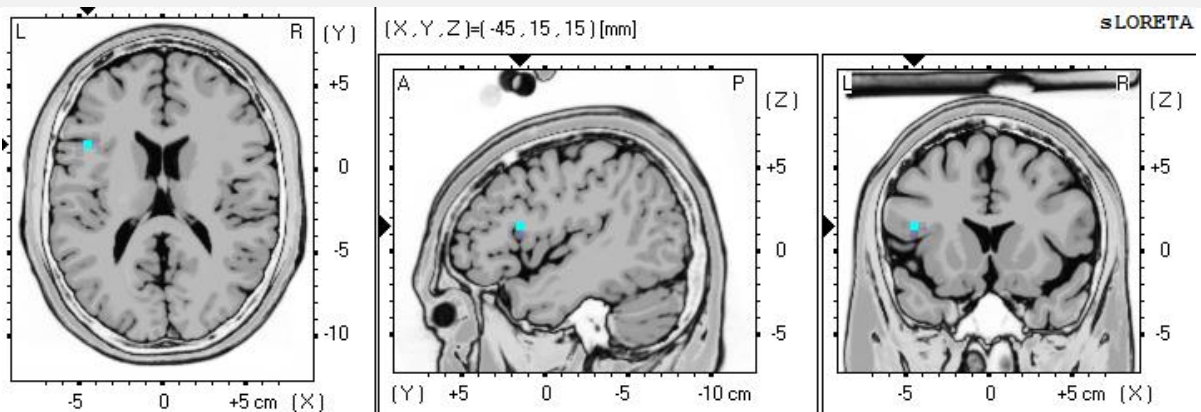
Die Unterschiede der Hirnaktivität während der Ruhe-EEG-Ableitung vor und nach sham tDCS des DLPFC wurden mit sLORETA analysiert. Hierbei zeigten sich signifikante Ergebnisse auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ in folgenden EEG-Frequenzbändern (delta: 1.5-6 Hz, theta: 6.5-8.0 Hz, alpha1: 8.5-10 Hz, alpha2: 10.5-12.0 Hz, beta1: 12.5-18.0 Hz, beta2: 18.5-21.0 Hz, beta3: 21.5-30.0 Hz und total power) bei Verwendung der implementierten T-Test-Statistik für gepaarte Stichproben mit vorheriger Logarithmierung der Daten. Dabei konnte in diesen Frequenzbändern eine Abnahme der Aktivität nach der sham Stimulation des DLPFCs im Vergleich zur Ausgangslage vor Stimulation gefunden werden. Allerdings zeigten sich bezüglich der Lokalisation der Aktivitätsminderung nach sham-Stimulation Unterschiede zu den Verum-Stimulationen. Nach der sham Stimulation ist in den Frequenzen alpha2, beta1, beta2, beta3 und total power eine geminderte Aktivität v.a. im rechtseitigen Temporallappen, BA (Brodmannareal) 20/22 zu finden. In den Frequenzen delta, theta und alpha1 kam es zu einer Aktivitätsminderung in den Bereichen des BA 44/45 (siehe Tabelle 17).



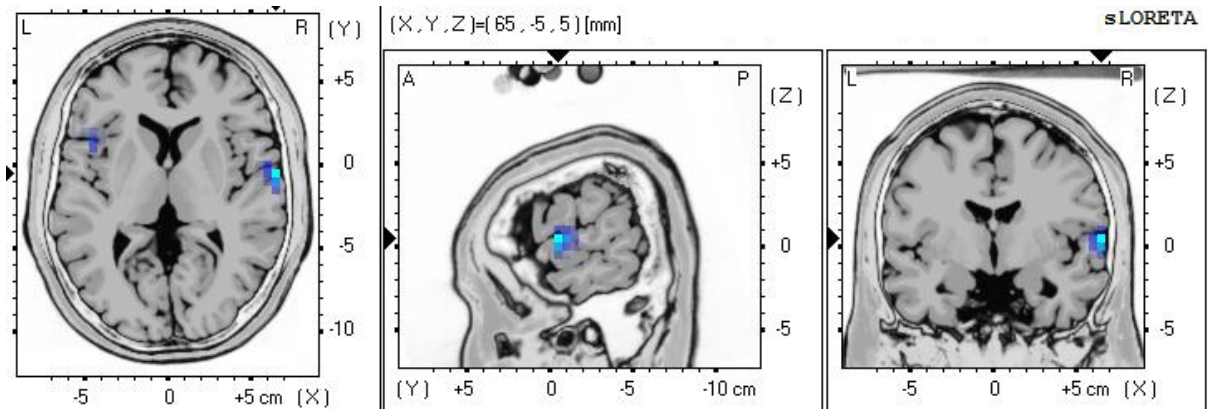
t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.0	delta	BA 45	links
Inferiorer Frontaler Gyrus			



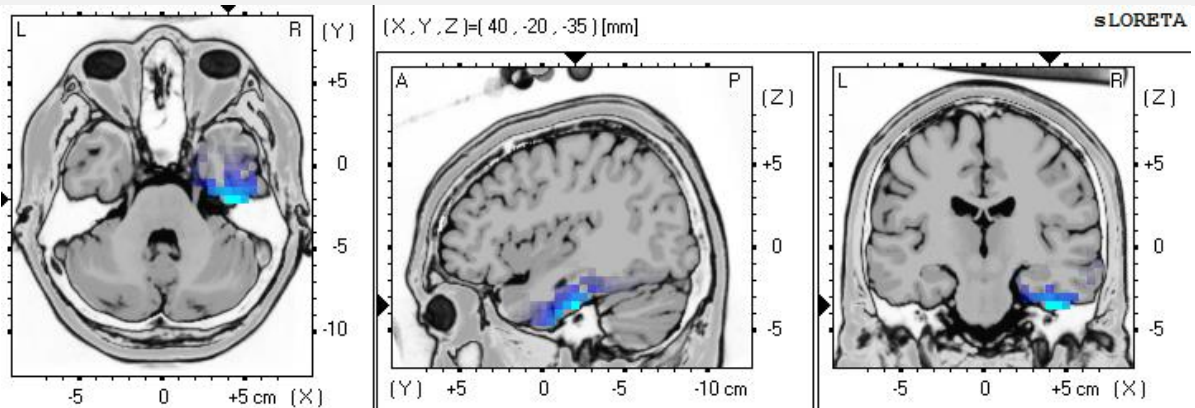
t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-5.0	theta	BA 44	links
Präzentraler Gyrus			



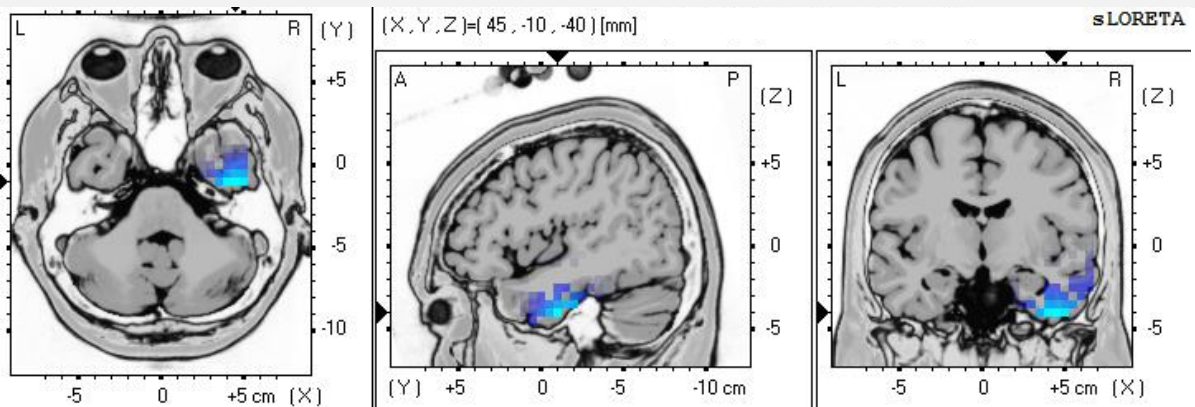
t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-5.0	alpha1	BA 44	links
Inferiorer Frontaler Gyrus			



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.5	alpha2	BA22	rechts
Superiorer Temporaler Gyrus			



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.8	beta1	BA20	rechts
Inferiorer Temporaler Gyrus			



t-Wert	Frequenz	Brodmann-Areal	Seite
-6.8	beta2	BA20	rechts
Inferiorer Temporaler Gyrus			

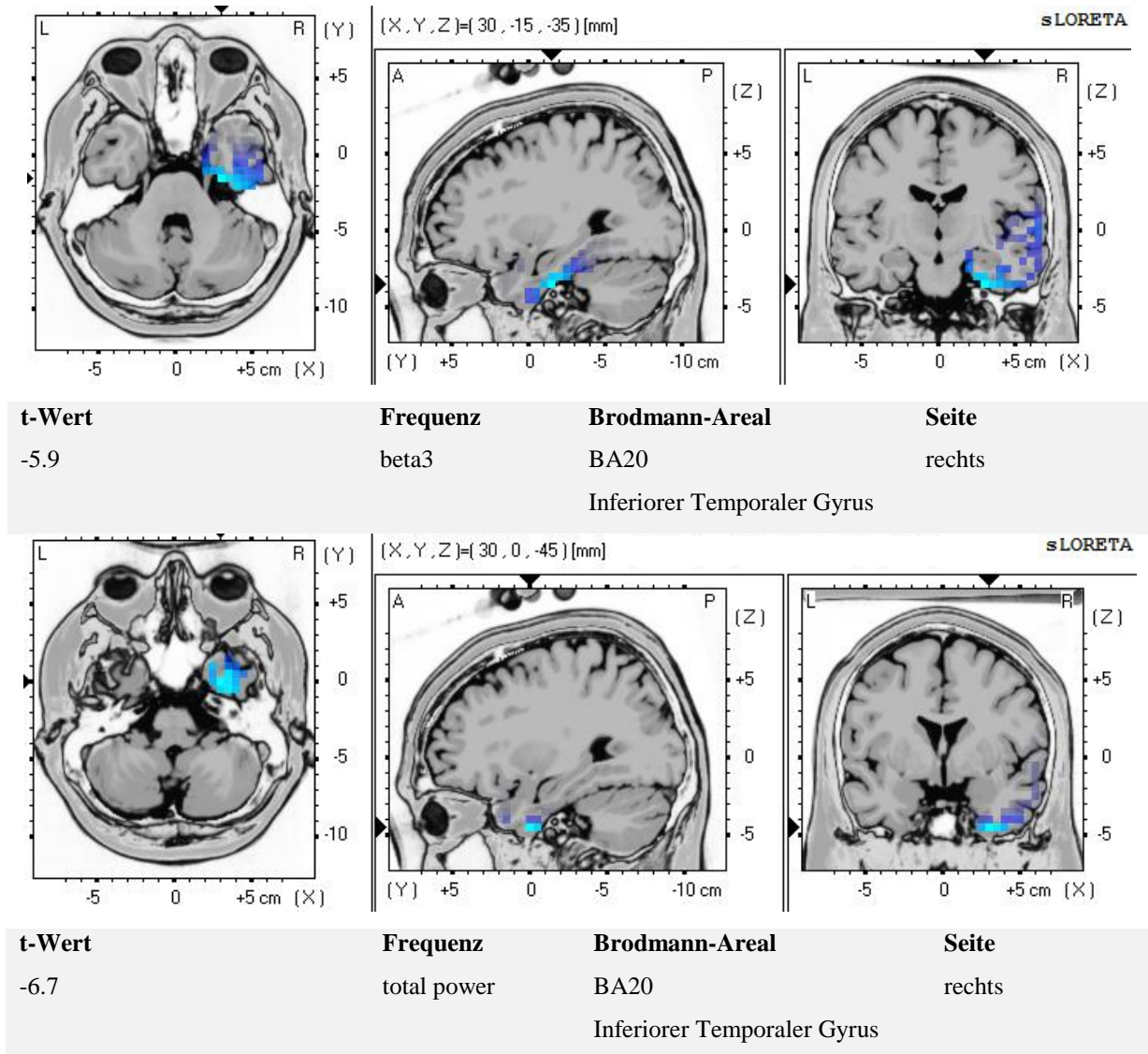


Tabelle 17: sLORETA Quellenlokalisierung nach präfrontaler sham tDCS

Die nachfolgende Tabelle gibt einen zusammenfassenden Überblick über die signifikanten Ergebnisse der durch tDCS induzierten frequenzbezogenen Aktivitätsänderungen und deren Quellenlokalisierung:

Frequenzen	Anodal M1	Kathodal M1	Anodal DLPFC	Kathodal DLPFC	Sham DLPFC
delta			delta↓ _{Insula}	delta↓ _{frontal}	delta↓ _{frontal}
theta			theta↓ _{Insula}		theta↓ _{präzentral}
alpha1	alpha1↑ _{Precuneus}	alpha1↑ _{präzentral}	alpha1↑ _{cingulär}	alpha1↑ _{präzentral}	alpha1↓ _{frontal}
alpha2		alpha2↓ _{temporal}	alpha2↓ _{frontal}		
beta 1		beta1↓ _{Insula}	beta1↓ _{frontal}	beta1↓ _{frontal}	beta1↓ _{temporal}
beta 2			beta2↓ _{limbisch}	beta2↓ _{frontal}	beta2↓ _{temporal}
beta 3			beta3↓ _{anterocingulär}	beta3↓ _{Insula}	beta3↓ _{temporal}
total power		total↓ _{temporal}	total↓ _{temporal}	total↓ _{frontal}	total↓ _{temporal}

Tabelle 18: Überblick über die sLORETA-Ergebnisse

4.4. Ergebnisse des Go/NoGo/Volitions-Experiments

4.4.1. Amplitudeneffekte der evozierten Potentiale

4.4.1.1. N1-Amplitude

Für die statistische Analyse der N1-Amplitude wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 19

Faktor		
Zeit	$F_{(1,19)}=9,6$	$p=0,006$
Bedingung	$F_{(2,38)}=7,0$	$p=0,003$
Elektroden	$F_{(2,1; 39,4)}=57,7$	$p<0,001$
Bedingung x Elektroden	$F_{(2,7; 50,5)}=4,3$	$p=0,012$

Tabelle 19: RM-ANOVA der N1-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Bedingung“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktion „Bedingung x Elektroden“ signifikant war, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) separat für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. In Tabelle 20 zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse:

Faktor			
N1 Go:	Zeit	$F_{(1,19)}=8,1$	$p=0,010$
	Elektroden	$F_{(1,9; 36,4)}=45,3$	$p<0,001$
N1 NoGo:	Zeit	$F_{(1,19)}=5,2$	$p=0,034$
	Elektroden	$F_{(2,0; 38,1)}=61,4$	$p<0,001$
N1 Volition:	Zeit	$F_{(1,19)}=5,0$	$p=0,038$
	Elektroden	$F_{(2,2; 41,1)}=52,7$	$p<0,001$

Tabelle 20: RM-ANOVAs der N1-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Da keine weiteren Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, kann daraus gefolgert werden, dass die N1- Amplitude in meinen Experimenten keine stimulationsabhängige Modulation zeigte.

4.4.1.2.N2-Amplitude

Für die statistische Analyse der N2-Amplitude wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 21

Faktor		
Zeit	F(1,19)= 20,4	p<0,001
Bedingung	F(2,38)=26,3	p<0,001
Elektroden	F(1,7; 31,9)=19,5	p<0,001
BedingungxElektroden	F(2,7; 50,7)=5,7	p=0,003

Tabelle 21: RM-ANOVA der N2-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Bedingung“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktion „Bedingung x Elektroden“ signifikant war, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 22

Faktor			
N2 Go:	Zeit	F(1,19)=12,9	p=0,002
	Elektroden	F(1,9; 36,8)=27,2	p<0,001
N2 NoGo:	Zeit	F(1,19)=20,1	p<0,001
	Elektroden	F(1,6; 30,7)=7,5	p=0,004
N2 Volition:	Zeit	F(1,19)=9,3	p=0,007
	Elektroden	F(1,8; 33,4)=25,9	p<0,001

Tabelle 22: RM-ANOVAs der N2-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Da keine weiteren Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren und auch kein entsprechender Haupteffekt „Stimulation“ auftrat, zeigte die N2-Amplitude in meinen Experimenten keine stimulationsabhängige Modulation.

4.4.1.3.P3a-Amplitude

Für die statistische Analyse der P3a-Amplitude wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 23

Faktor		
Bedingung	$F_{(1,7; 31,8)}=33,3$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(2,1; 40,5)}=4,0$	$p=0,024$
Zeit x Bedingung	$F_{(1,4; 27,0)}=4,8$	$p=0,027$
Bedingung x Elektroden	$F_{(2,4; 45,4)}=24,5$	$p<0,001$

Tabelle 23: RM-ANOVA der P3a-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Bedingung“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da die Interaktionen „Zeit x Bedingung“ und „Bedingung x Elektroden“ signifikant waren, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) separat für die jeweiligen Aufgabenbedingung Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 24

Faktor			
P3a Go:	Zeit	$F_{(1,19)}=21,2$	$p<0,001$
	Elektroden	$F_{(1,7; 32,5)}=31,7$	$p<0,001$
	Stimulation x Zeit x Elektroden	$F_{(3,8; 71,6)}=2,7$	$p=0,040$
P3a NoGo:	Elektroden	$F_{(5,57)}=5,2$	$p=0,003$

Tabelle 24: RM-ANOVAs der P3a-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Da für **P3a-Go** die Interaktion „Stimulation x Zeit x Elektroden“ signifikant war, wurden dafür jeweils für die Elektroden F3, Fz, Cz und Pz RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) ausgeführt.

Hierbei waren für **P3a Go unter Fz und Cz** folgende Ergebnisse signifikant: siehe Tabelle 25 zur Darstellung der signifikanten Faktoren.

Faktor			
P3a Go Fz	Zeit	$F_{(1,19)}=18,5$	$p<0,001$
	Stimulation x Zeit	$F_{(2,38)}=3,8$	$p=0,031$
P3a Go Cz	Zeit	$F_{(1,19)}=15,1$	$p=0,001$

Tabelle 25: RM-ANOVAs der P3a-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ und „Zeit“

Da bei P3a Go Fz die Interaktion „Stimulation x Zeit“ signifikant war, zeigt Tabelle 26 zusätzlich die deskriptive Statistik der P3a-Amplitude während Go und unter Fz.

P3a Go Fz	N	Mittelwert [μ V]	SD[μ V]
Anodal Baseline	20	-0,65	2,16
Anodal Post	20	0,68	1,97
Kathodal Baseline	20	-0,87	2,27
Kathodal Post	20	0,46	2,16
Sham Baseline	20	-0,13	1,85
Sham Post	20	-0,05	2,03

Tabelle 26: Deskriptive Statistik der P3a-Amplitude während Go unter Fz

Anschließend wurde für P3a Go Fz gepaarte T-Tests (Amplitude: Baseline vs. Post tDCS für anodale, kathodale und sham Stimulation) berechnet, woraufhin ein signifikanter Unterschied der Post-Messungen im Vergleich zu den Baseline-Messungen nach anodaler und kathodaler Stimulation festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 27). Bei beiden aktiven Stimulation waren die P3a-Amplituden während der Go-Bedingung unter Fz nach Stimulation signifikant **positiver** als vor Stimulation. Bei der sham-Stimulation war kein signifikanter Unterschied vorhanden. Dies bedeutete, dass nur die aktive Stimulation die P3a-Amplitude signifikant vergrößert hatte und damit Aufmerksamkeits- und Reizbewertungsprozesse im Arbeitsgedächtnis, die mit der P3a-Amplitude assoziiert sind, beeinflusst hatte. Siehe Tabelle 27 zur Darstellung der T-Tests.

P3a Go Fz	SD	t-Wert	df	
Anodal Baseline - Anodal Post	1,5	-4,0	19	p=0,001
Kathodal Baseline - Kathodal Post	1,2	-5,1	19	p<0,001
Sham Baseline - Sham Post	2,1	-0,2	19	p=0,870

Tabelle 27: Abhängige T-Tests der P3a-Amplitude für Baseline vs. Post während Go unter Fz

Um zu prüfen, ob ein Unterschied zwischen den Baseline-Messungen für die P3a-Amplitude besteht, wurde eine einfaktorielle RM-ANOVA mit dem Innersubjektfaktor „Baseline“ (Anodal Baseline, Kathodal Baseline, Sham Baseline) durchgeführt (siehe Tabelle 28).

Faktor		
Baseline	$F_{(2,38)}=0,9$	p=0,420

Tabelle 28: RM-ANOVA der Baseline-Messungen der P3a-Amplitude

Es konnte somit gezeigt werden, dass die P3a-Amplitude während der Go-Bedingung unter der Fz- Elektrode durch die anodale und kathodale tDCS vergrößert wurde. Die sham tDCS konnte keine Veränderungen der P3a-Amplitude induzieren.

Abbildung 10 zeigt die P3a-Amplitude in Abhängigkeit von der Stimulationsart für Baseline und Post.

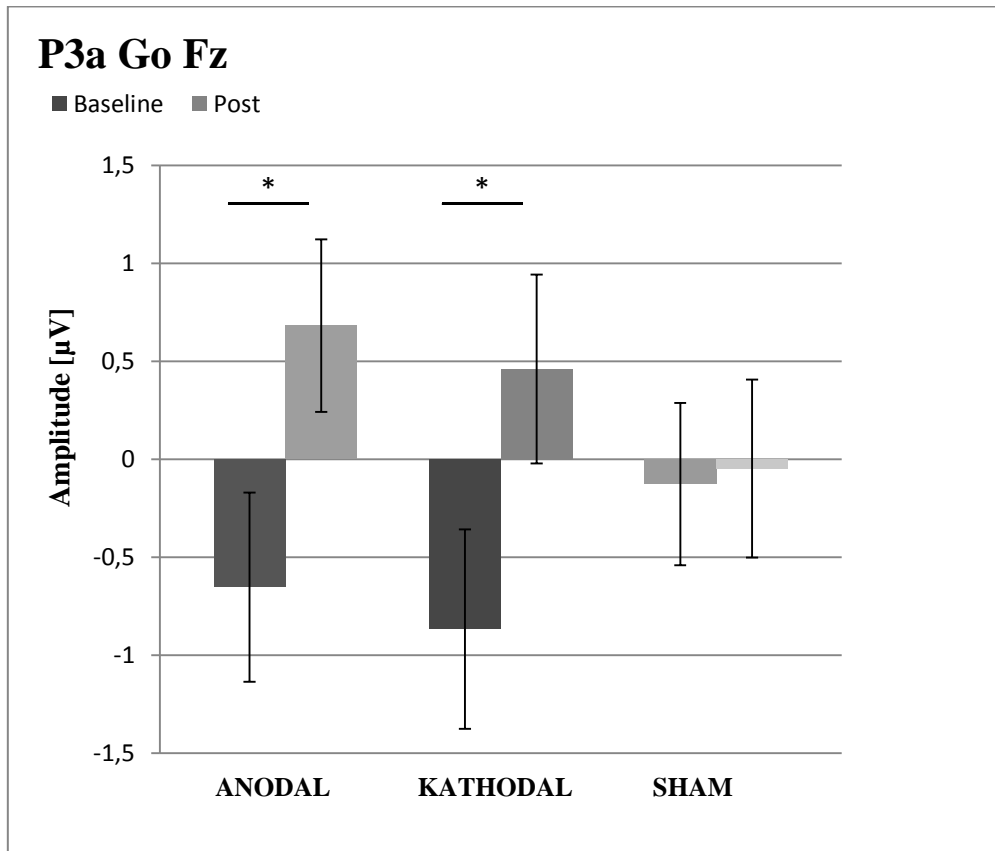


Abbildung 10: P3a-Amplituden während Go unter Fz in Abhängigkeit von der Stimulation (anodal, kathodal, sham) für Baseline und Post

Die Abbildungen 11, 12 und 13 stellen für die einzelnen Stimulationsarten (anodal, kathodal und sham) die Grand Average-Abbildungen der ERPs für Baseline (schwarz) und Post (rot) während der Go-Bedingung unter der Fz-Elektrode dar.

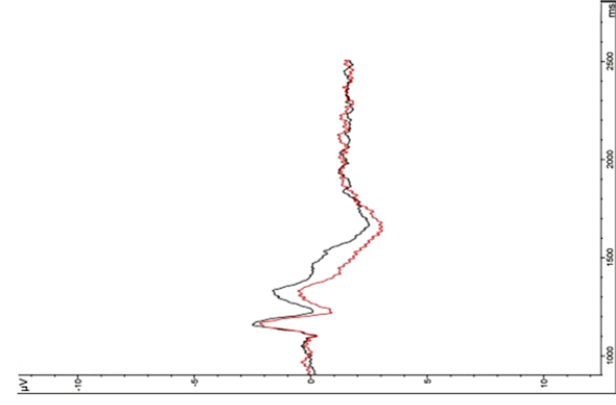


Abbildung 11: evoziertes Potential während Go unter Fz für Baseline ANODAL (schwarz) vs. Post ANODAL (rot)

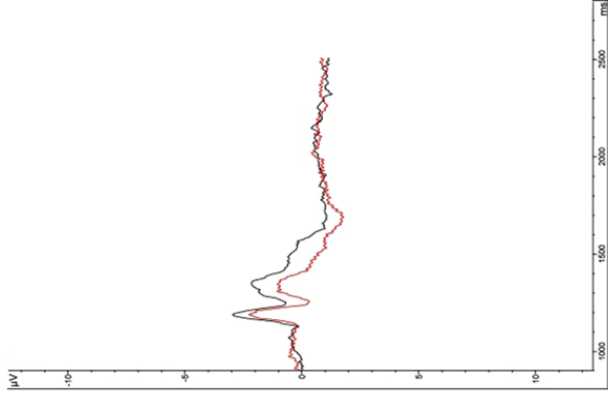


Abbildung 12: evoziertes Potential während Go unter Fz für Baseline KATHODAL (schwarz) vs. Post KATHODAL (rot)

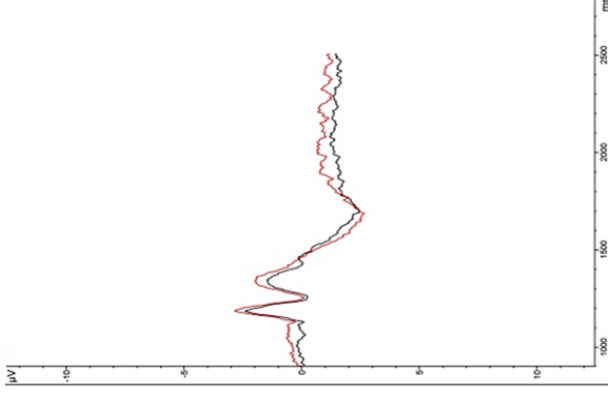


Abbildung 13: evoziertes Potential während Go unter Fz für Baseline SHAM (schwarz) vs. Post SHAM (rot)

4.4.1.4.P3b-Amplitude

Für die statistische Analyse der P3b-Amplitude wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 29

Faktor		
Bedingung	$F_{(1,5; 29,3)}=20,4$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(1,9; 35,8)}=5,7$	$p=0,008$
Bedingung x Elektroden	$F_{(2,8; 52,8)}=9,8$	$p<0,001$
Stimulation x Bedingung x Elektroden	$F_{(6,2; 117,4)}=2,5$	$p=0,025$

Tabelle 29: RM-ANOVA der P3b-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Bedingung“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktionen „Bedingung x Elektroden“ und „Stimulation x Bedingung x Elektroden“ signifikant waren, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 30

Faktor			
P3b Go:	Zeit	$F_{(1,19)}=20,1$	$p<0,001$
	Elektroden	$F_{(1,6; 30,9)}=13,6$	$p<0,001$
	Zeit x Elektroden	$F_{(8,1; 2,1)}=3,8$	$p=0,033$
	Stimulation x Zeit x Elektroden	$F_{(3,3; 62,4)}=3,1$	$p=0,028$
P3b NoGo:	Elektroden	$F_{(3,57)}=4,5$	$p=0,007$
P3b Volition	Elektroden	$F_{(1,6; 30,9)}=3,6$	$p=0,048$

Tabelle 30: RM-ANOVAs der P3b-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da für **P3b-Go** die Interaktionen „Zeit x Elektroden“ und „Stimulation x Zeit x Elektroden“ signifikant waren, wurden hierfür RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) jeweils für die Elektroden F3, Fz, Cz und Pz ausgeführt.

Hierbei konnten für **P3b Go unter Fz, Cz und Pz** folgende signifikanten Ergebnisse gefunden werden: siehe Tabelle 31 zur Darstellung der RM-ANOVAs.

Faktor			
P3b Go Fz	Stimulation	$F_{(2,38)}=3,4$	$p=0,044$
	Zeit	$F_{(1,19)}=12,3$	$p=0,002$
P3b Go Cz	Zeit	$F_{(1,19)}=40,1$	$p<0,001$
P3b Go Pz	Stimulation x Zeit	$F_{(2,38)}=3,7$	$p=0,033$

Tabelle 31: RM-ANOVA der P3b-Amplitude mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ und „Zeit“

Da für P3b Go Pz die Interaktion „Stimulation x Zeit“ signifikant war, zeigt Tabelle 32 zusätzlich die deskriptive Statistik dieser berechneten RM-ANOVA.

P3b Go Pz	N	Mittelwert [μ V]	SD [μ V]
Anodal Baseline	20	3,69	1,72
Anodal Post	20	3,21	1,84
Kathodal Baseline	20	3,70	1,81
Kathodal Post	20	3,84	2,53
Sham Baseline	20	3,23	1,59
Sham Post	20	3,96	2,44

Tabelle 32: Deskriptive Statistik der P3b-Amplitude während Go unter Pz

Anschließend wurde für P3b Go Pz abhängige T-Tests (Baseline vs. Post tDCS für anodale, kathodale und sham Stimulation) berechnet, woraufhin ein signifikanter Unterschied der Post-Messungen im Vergleich zur Baseline-Messungen nach anodaler Stimulation festgestellt werden konnte. Dabei war die P3b-Amplitude unter Pz nach anodaler Stimulation signifikant **niedriger** als vor Stimulation. Bei der kathodalen sowie sham Stimulation waren für P3b Go Pz keine signifikanten Unterschiede vor und nach Stimulation vorhanden (siehe Tabelle 33).

P3b Go Pz	SD	t-Wert	Df	
Anodal Baseline – Anodal Post	1,0	2,259	19	$p=0,036$
Kathodal Baseline – Kathodal Post	1,6	-0,405	19	$p=0,690$
Sham Baseline – Sham Post	1,8	-1,777	19	$p=0,092$

Tabelle 33: Abhängige T-Tests der P3b-Amplitude für Baseline vs. Post während Go unter Pz

Daraus folgte, dass die P3b-Amplitude durch die anodale tDCS signifikant reduziert wurde, während die kathodale und sham tDCS keine signifikanten Veränderungen zeigten.

Der Unterschied bei der sham-Bedingung erreichte das Trendniveau ($p = 0,092$). Dies ergibt sich am ehesten aus einer großen Standardabweichung bzw. einem niedrigeren Baseline-Wert.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der durch tDCS über DLPFC induzierten Amplituden-Veränderungen der ERPs:

Amplitude	Anodal	Kathodal	Sham
N1	∅	∅	∅
N2	∅	∅	∅
P3a	P3a-Amplitude ↑ über Fz	P3a-Amplitude ↑ über Fz	∅
P3b	P3b-Amplitude ↓ über Pz	∅	∅

Tabelle 34: Zusammenfassung der Ergebnisse

4.4.2.Latenzeffekte der evozierten Potentiale

4.4.2.1.N1-Latenz

Für die statistische Analyse der N1-Latenz wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 35

Faktor		
Bedingung	$F_{(2,38)}=15,8$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(1,6;31,3)}=40,6$	$p<0,001$

Tabelle 35: RM-ANOVA der N1-Latenz

Da keine Interaktionseffekte signifikant waren, zeigte die N1- Latenz in meinen Experimenten keine stimulationsabhängige Modulation.

4.4.2.2.N2-Latenz

Für die statistische Analyse der N2-Latenz wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 36

Faktor		
Zeit	$F_{(1,19)}=8,0$	$p=0,011$
Bedingung	$F_{(2,38)}=6,1$	$p=0,005$
Elektroden	$F_{(2,0; 38,3)}=11,7$	$p<0,001$
Bedingung x Elektroden	$F_{(3,2; 61,4)}=12,1$	$p<0,001$
Stimulation x Zeit x Elektroden	$F_{(6,114)}=2,8$	$p=0,014$

Tabelle 36: RM-ANOVA der N2-Latenz

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktionen „Bedingung x Elektroden“ und „Stimulation x Zeit x Elektroden“ signifikant waren, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 37

Faktor			
N2 Latenz Go	Elektroden	$F_{(3,57)}=18,6$	$p<0,001$
N2 Latenz NoGo	Elektroden	$F_{(1,8;33,5)}=3,9$	$p=0,034$
N2 Latenz Volition	Zeit	$F_{(1,19)}=12,8$	$p=0,002$
	Elektroden	$F_{(3,57)}=15,9$	$p<0,001$
	Stimulation x Elektroden	$F_{(3,5; 67,0)}=3,6$	$p=0,013$
	ZeitxElektroden	$F_{(3,57)}=3,7$	$p=0,016$
	Stimulation x Zeit x Elektroden	$F_{(3,1; 59,7)}=5,0$	$p=0,003$

Tabelle 37: RM-ANOVA der N2-Latenz mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da für die **N2 Latenz für Volition** die Interaktionen „Stimulation x Elektroden“, „Zeit x Elektroden“ und „Stimulation x Zeit x Elektroden“ signifikant waren, wurden hierfür RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) jeweils für die Elektroden F3, Fz, Cz und Pz ausgeführt.

Hierbei konnten für die **N2 Latenz für Volition unter Fz und Cz** folgende signifikanten Ergebnisse gefunden werden: siehe Tabelle 38 zur Darstellung der RM-ANOVAs.

Faktor			
N2 Latenz Volition Fz	Zeit	$F_{(1,19)}=8,5$	$p=0,009$
	Stimulation x Zeit	$F_{(2,38)}=12,2$	$p<0,001$
N2 Latenz Volition Cz	Stimulation	$F_{(1,5; 28,0)}=10,0$	$p=0,001$
	Zeit	$F_{(1,19)}=29,4$	$p<0,001$

Tabelle 38: RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ und „Zeit“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da für die N2-Latenz während Volition und unter Fz die Interaktion „Stimulation x Zeit“ signifikant war, zeigt Tabelle 39 die deskriptive Statistik zu der berechneten RM-ANOVA.

N2 Latenz für Volition unter Fz	N	Mittelwert [ms]	SD [ms]
Anodal Baseline	20	1259,4	18,0
Anodal Post	20	1261,3	18,1
Kathodal Baseline	20	1260,6	20,4
Kathodal Post	20	1258,9	19,2
Sham Baseline	20	1242,8	17,2
Sham Post	20	1265,7	14,4

Tabelle 39: deskriptive Statistik der N2-Latenz für Volition unter Fz

Anschließend wurde aufgrund der signifikanten Interaktion „Stimulation x Zeit“ für die N2 Latenz für Volition unter Fz abhängige T-Tests (Baseline vs. Post tDCS für anodale, kathodale und sham Stimulation) berechnet, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen der Post- und Baseline-Messung bezüglich der sham Stimulation festgestellt werden konnte. Dabei war die Latenz der N2 unter Fz nach sham Stimulation signifikant länger als vor Stimulation. Bei der kathodalen sowie anodalen Stimulation waren keine signifikanten Unterschiede vor und nach Stimulation nachweisbar (siehe Tabelle 40).

N2 Latenz für Volition unter Fz	SD	t-Wert	df	
Anodal Baseline – Anodal Post	20,2	-0,4	19	$p=0,679$
Kathodal Baseline – Kathodal Post	13,0	0,6	19	$p=0,564$
Sham Baseline – Sham Post	20,4	-5,0	19	$p<0,001$

Tabelle 40: Abhängige T-Tests der N2-Latenz für Baseline vs. Post während Volition unter Fz

Statistisch ergab sich eine signifikante Verlängerung der N2-Latenz nach sham-tDCS. Allerdings musste berücksichtigt werden, dass der Baseline-Wert der sham-Kondition deutlich von den anderen Baseline-Werten (1242,8 ms) abwich (siehe Tabelle 39). Der Effekt ist am ehes-

ten auf diesen abweichenden Baseline-Wert zurückzuführen und sollte kritisch hinterfragt werden.

4.4.2.3.P3a-Latenz

Für die statistische Analyse der P3a-Latenz wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjekt-faktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 41

Faktor		
Bedingung	$F_{(2,38)}=13,4$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(1,7; 32,8)}=3,7$	$p=0,043$
Bedingung x Elektroden	$F_{(2,8; 53,1)}=23,5$	$p<0,001$

Tabelle 41: RM-ANOVA der P3a-Latenz mit den Innersubjekt Faktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“ und „Bedingung“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktion „Bedingung x Elektroden“ signifikant war, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjekt-faktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 42

Faktor			
P3a Latenz Go	Elektroden	$F_{(1,5; 28,3)}=18,0$	$p<0,001$
P3a Latenz NoGo	Elektroden	$F_{(1,8; 33,9)}=15,6$	$p<0,001$

Tabelle 42: RM-ANOVAs der P3a-Latenz mit den Innersubjekt Faktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Da keine weiteren Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, zeigte die P3a- Latenz in meinen Experimenten keine stimulationsabhängige Modulation.

4.4.2.5.P3b-Latenz

Für die statistische Analyse der P3b-Latenz wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjekt-faktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt.

Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 43

Faktor		
Zeit	$F_{(1,19)}=5,9$	$p=0,025$
Bedingung	$F_{(2,38)}=26,1$	$p<0,001$
Zeit x Bedingung	$F_{(2,38)}=4,3$	$p=0,021$
Bedingung x Elektroden	$F_{(3,9;73,2)}=47,0$	$p<0,001$
Zeit x Bedingung x Elektroden	$F_{(6,114)}=2,6$	$p=0,043$

Tabelle 43: RM-ANOVA der P3b-Latenz mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“ und „Bedingung“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktionen „Zeit x Bedingung“, „Bedingung x Elektroden“ und „Zeit x Bedingung x Elektroden“ statistisch signifikant waren, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 44

Faktor			
P3b-Latenz Go	Elektroden	$F(2,0; 37,7)=42,8$	$p<0,001$
P3b-Latenz NoGo	Zeit	$F(1,19)=6,5$	$p=0,02$
	Elektroden	$F(3,57)=14,0$	$p<0,001$
P3b-Latenz Volition	Zeit	$F(1,19)=5,3$	$p=0,033$
	Elektroden	$F(2,2; 41,0)=22,3$	$p<0,001$
	Zeit x Elektroden	$F(3, 57)=5,3$	$p=0,003$

Tabelle 44: RM-ANOVAs der P3b-Latenz mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da für die P3b-Latenz für Volition die Interaktionen „Zeit x Elektroden“ signifikant war, wurden hierfür weitere RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) jeweils für die Elektroden F3, Fz, Cz und Pz ausgeführt.

Hierbei konnten für die P3b-Latenz für Volition unter F3 und Fz folgende signifikanten Ergebnisse gefunden werden: siehe Tabelle 45

Faktor			
P3b-Latenz Volition F3	Zeit	$F(1,19)=13,0$	$p=0,002$
P3a-Latenz Volition Fz	Zeit	$F(1,19)=4,6$	$p=0,045$

Tabelle 45: RM-ANOVAs der P3b-Latenz mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ und „Zeit“

Da keine weiteren Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, zeigte die P3b-Latenz in meinen Experimenten keine stimulationsabhängige Modulation.

4.4.3. Ergebnisse der Wavelet-Analyse der evozierten Potentiale

4.4.3.1. Alpha-Frequenzband

Für die statistische Analyse des Alpha-Frequenzbandes wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 46

Faktor		
Bedingung	$F_{(2,38)}=25,5$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(1,8; 33;8)}=25,3$	$p<0,001$
Zeit x Bedingung	$F_{(2,38)}=3,7$	$p=0,034$
Zeit x Elektroden	$F_{(3,57)}=3,4$	$p=0,024$
Bedingung x Elektroden	$F_{(3,3; 63,1)}=3,9$	$p=0,011$

Tabelle 46: RM-ANOVA des Alpha-Frequenzbandes mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“ und „Bedingung“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktionen „Zeit x Bedingung“, „Zeit x Elektroden“ und „Bedingung x Elektroden“ signifikant waren, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 50

Faktor			
Alpha Go	Elektroden	$F_{(1,6; 30, 5)}=18,1$	$p<0,001$
	Zeit x Elektroden	$F_{(3,57)}=6,4$	$p=0,001$
Alpha Nogo	Stimulation	$F_{(2,38)}=4,5$	$p=0,018$
	Zeit	$F_{(1,19)}=6,5$	$p=0,019$
Alpha Volition	Elektroden	$F_{(2,0; 38,1)}=16,4$	$p<0,001$
	Elektroden	$F_{(1,9; 35,7)}=22,3$	$p<0,001$

Tabelle 47: RAMNOVA des Alpha-Frequenzbandes mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da für **Alpha Go** die Interaktionen „Zeit x Elektroden“ signifikant war, wurden dafür RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham) und „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) jeweils

für die Elektroden F3, Fz, Cz und Pz ausgeführt. Hierbei waren für **Alpha Go F3** folgende Effekte signifikant: siehe Tabelle 48

Faktor			
Alpha Go F3	Zeit	$F_{(1,19)}=11,2$	$p=0,003$

Tabelle 48: RM-ANOVA des Alpha-Frequenzbandes während Go unter F3 mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ und „Zeit“

Da keine weiteren Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, zeigte das Alpha-Frequenzband in meinen Experimenten keine stimulationsabhängige Veränderung.

4.4.3.2. Beta-Frequenzband

Für die statistische Analyse des Beta-Frequenzbandes wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 49.

Faktor		
Bedingung	$F_{(2,38)}=44,3$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(3,57)}=3,8$	$p=0,014$
Bedingung x Elektroden	$F_{(3,0; 57,8)}=3,1$	$p=0,034$

Tabelle 49: RM-ANOVA des Beta-Frequenzbandes mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“ und „Bedingung“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktion „Bedingung x Elektroden“ signifikant war, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die jeweiligen Aufgabenbedingungen Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikanten Ergebnisse: siehe Tabelle 50

Faktor			
Beta Nogo	Stimulation	$F_{(2,38)}=3,5$	$p=0,042$
	Elektroden	$F_{(2,0; 37,5)}=7,1$	$p<0,001$

Tabelle 50: RM-ANOVA des Beta-Frequenzbandes während NoGo mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“

Da keine Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, zeigte das Beta-Frequenzband in meinem Experiment keine signifikante stimulationsabhängige Veränderung zwischen der Baseline- und Post-Messung. Der signifikante Faktor Stimula-

tion bedeutet an dieser Stelle lediglich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationsbedingungen anodal, kathodal und sham.

4.4.3.3. Gamma-Frequenzband

Für die statistische Analyse des Gamma-Frequenzbandes wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 51

Faktor		
Bedingung	$F_{(1,3; 24,2)}=34,4$	$p<0,001$
Elektroden	$F_{(1,1; 20,8)}=6,2$	$p=0,019$

Tabelle 51: RM-ANOVA des Gamma-Frequenzbandes mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“ und „Bedingung“

Da keine Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, zeigte das Gamma-Frequenzband in meinem Experiment keine stimulationsabhängige Veränderung.

4.4.3.4. Theta-Frequenzband

Für die statistische Analyse des Theta-Frequenzbandes wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Baseline, Post tDCS), „Bedingung“ (Go/NoGo/Volition) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Effekte bei folgenden Faktoren: siehe Tabelle 52

Faktor		
Zeit	$F_{(1,19)}=9,1$	$p=0,007$
Bedingung	$F_{(1,2; 22,3)}=9,0$	$p=0,005$
Elektroden	$F_{(2,0; 37,3)}=38,2$	$p<0,001$
Zeit x Bedingung	$F_{(2,38)}= 3,4$	$p=0,044$

Tabelle 52: RM-ANOVA des Theta-Frequenzbandes mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“, „Elektroden“ und „Bedingung“

Alle anderen Faktoren oder Interaktionen waren nicht signifikant. Da hier die Interaktion „Zeit x Bedingung“ signifikant war, wurden RM-ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“ (anodal, kathodal, sham), „Zeit“ (Messung vor und nach Stimulation) und „Elektroden“ (F3, Fz, Cz, Pz) für die jeweiligen Aufgabenbedingung Go, NoGo und Volition berechnet. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse: siehe Tabelle 53

Faktor			
Theta Go	Elektroden	$F_{(1,4; 24,4)}=28,7$	$p<0,001$
Theta Nogo	Elektroden	$F_{(1,4; 26,1)}= 14,3$	$p<0,001$
Theta Volition	Zeit	$F_{(1,19)}=5,4$	$p=0,031$
	Elektroden	$F_{(2,38)}= 34,7$	$p<0,001$

Tabelle 53: RM-ANOVA des Theta-Frequenzbandes mit den Innersubjektfaktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Elektroden“

Da keine Interaktionseffekte mit dem Innersubjektfaktor „Stimulation“ signifikant waren, zeigte das Theta-Frequenzband in meinem Experiment keine stimulationsabhängige Veränderung.

5.DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war, humanphysiologische Korrelate der durch tDCS induzierten Plastizität im motorischen und frontalen Kortex von gesunden Probanden zu untersuchen und die Ergebnisse der motorischen und frontalen Aktivitätsänderung zu vergleichen. Bisher wurde das physiologische Wissen über die Wirkung von tDCS vor allem auf Untersuchungen am motorischen Kortex zurückgeführt, sodass systematische Arbeiten über die frontale Wirksamkeit und diesbezügliche Vergleiche mit den Aktivitätsänderungen im Motorkortex fehlen. Insbesondere interessiert deshalb inwieweit, die polaritätsabhängige Wirkweise von tDCS im Motorkortex auf den frontalen Kortex übertragen werden kann.

Zwanzig gesunde Probanden (12 weiblich, 9 männlich) im Alter von 19 bis 27 Jahren nahmen an der Studie bestehend aus fünf verschiedenen Messterminen in randomisierter Reihenfolge und mit einfacher Verblindung teil. Im ersten Teil der Arbeit sollte dabei untersucht werden, ob eine anodale bzw. kathodale tDCS über dem primär motorischen Kortex bei den rekrutierten Probanden zu den in der Literatur beschriebenen Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität führt. Diese wurde jeweils durch die Amplitudenveränderung von TMS induzierten MEPs vor und nach tDCS über dem Motorkortex gemessen. Weiterhin wurde die Veränderung der intrazerebralen Quellenlokalisierung durch Ruhe-EEG-Ableitungen vor und nach anodaler bzw. kathodaler tDCS des Motorkortex analysiert. Der zweite Teil der Arbeit widmete sich der tDCS- Effekte im frontalen System. Hierbei wurden die Unterschiede bezüglich der intrazerebralen Quellenlokalisierungen durch Ruhe-EEG-Ableitungen vor und nach präfrontaler anodaler, kathodaler und sham-tDCS untersucht. Zusätzlich wurden nach tDCS im frontalen System elektroenzephalographische Korrelate tDCS-induzierter Plastizität während der Bearbeitung eines akustischen Go/Nogo/Volitions-Experimentes betrachtet. Vor allem eine Veränderung der Amplituden, Latenzen und Frequenzspektren der akustisch evozierten Potentiale N1, N2, P2, P3a und P3b nach präfrontaler anodaler, kathodaler bzw. sham-tDCS war von Interesse. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen im Kontext der Literatur diskutiert.

5.1.MEP-Amplitudeneffekte nach tDCS des Motorkortex

Im ersten Teil des Experimentes wurden bei dem rekrutierten Probandenkollektiv jeweils 30 mittels TMS generierte MEP-Amplituden vor und nach tDCS des linken Motorkortex (Referenz rechts supraorbital, 1 mA, anodal: 13 min, kathodal: 9 min) im entsprechenden rechtsei-

tigen Handmuskel abgeleitet und statistisch analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die durch vielfältig Publikationen beschriebene (M. A. Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000, 2001) polaritätsspezifische Plastizitätsmodulation der tDCS im motorischen System reproduziert werden konnte. Nach anodaler tDCS über dem linken motorischen Handareal M1 konnte eine signifikante Erhöhung ($p = 0,007$), nach kathodaler tDCS über selbiges Areal eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) der MEP-Amplituden, abgeleitet am rechten M. interosseus I, festgestellt werden. Diese Veränderungen implizieren, dass die Probandengruppe im Durchschnitt in der Lage war auf die M1-tDCS polaritätsabhängig zu respondieren. Aktuelle Arbeiten haben eine große interindividuelle Variabilität in dem Antwortverhalten des durch tDCS stimulierten Motorkortex mit Non-Response Raten von bis zu 50% gezeigt (Lopez-Alonso, Cheeran, Rio-Rodriguez, & Fernandez-Del-Olmo, 2014; Strube et al., 2016; Wiethoff, Hamada, & Rothwell, 2014). Die Effekte einer tDCS-Stimulation hängen von den plastischen Eigenschaften des rekrutierten Probandenkollektivs ab. Eine der wesentlichen Fragestellungen meiner Arbeit ist, inwieweit die Effekte einer tDCS über dem Motorkortex mit den Auswirkungen einer präfrontalen tDCS vergleichbar sind. Deshalb war es von wesentlicher Bedeutung die in der Literatur bekannten tDCS-Effekte über dem Motorkortex mittels MEP-Amplitudenveränderungen und somit die generelle Fähigkeit für plastische Veränderungen bei dem in dieser Studie rekrutierten Probanden zu zeigen. Somit kann festgehalten werden, dass es sich hier um ein Probandenkollektiv handelt, welches im Mittel plastische Veränderungen nach anodaler und kathodaler tDCS über M1 zeigt und daher hypothetisch plastische Aktivitätsänderungen auch nach präfrontaler tDCS angenommen werden konnten.

Die plastizitätsmodulierende Wirkung der tDCS leitet sich von den langfristigen Nacheffekten ab, die über die unmittelbare Stimulation hinaus anhalten können. Sie sind nicht allein durch eine direkte Beeinflussung des Ruhemembranpotentials erklärbar, sondern kommen durch eine Stärkung bzw. Schwächung synaptischer und neuronaler Verbindungen nach tDCS zustande (Hattori et al., 1990; Islam et al., 1995). Der Calcium- und NMDA-abhängige neurochemische Mechanismus, der der Plastizität zugrunde liegt, ist am ehesten mit den Prozessen der Langzeitpotentierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) zu vergleichen (M. A. Nitsche et al., 2008). LTP und LTD sind wesentliche Mechanismen für die Anpassung an endo- und exogene Reize (Cooke & Bliss, 2006). Metaplastische Prozesse beschreiben den Vorgang der LTP- und LTD- Induktion in Abhängigkeit von der präsynaptischen Feuerrate: wird eine Postsynapse stärker afferent stimuliert, resultiert eine LTP, wird sie dagegen schwächer stimuliert, kommt es zur LTD (Abraham, 2008). Diese Mechanismen könnten ein Erklärungs-

modell für die Effekte der tDCS am Motorkortex des Menschen (Veränderung der mittels TMS gemessenen Erregbarkeit) einer anodalen bzw. kathodalen tDCS sein.

5.2.sLORETA-Analyse der Ruhe-EEG-Daten

Die sLORETA-Software untersucht die intrazerebralen Ursprünge der elektroenzephalographisch abgeleiteten Hirnaktivität und lokalisiert diese in einem 3-dimensionalen Gehirnmodell (Pascual-Marqui et al., 2002). Die Stromdichteverteilung, die basierend auf der EEG-Aufzeichnung ermittelt wird, wird dabei im Koordinatensystem nach Talairach und MNI in Form von dreidimensionalen Voxeln farblich visualisiert (Pascual-Marqui et al., 2002). In meiner Arbeit wurde sLORETA zur Analyse der Ruhe-EEG-Daten angewandt, um Unterschiede in der Quellenlokalisierung vor und nach tDCS statistisch zu ermitteln.

5.2.1.Effekte nach tDCS über M1

Durch sLORETA-Analysen wurden die Baseline-Messungen der in Ruhe abgeleiteten EEGs vor tDCS des linken Motorkortex (Referenz rechts supraorbital, 1 mA, anodal: 13 min, kathodal: 9 min) mit den Post-Messungen 10 Minuten nach Ende der tDCS im Hinblick auf frequenzabhängige, quellenlokalisierte Hirnaktivitätsunterschiede untersucht.

In Bezug auf die Motorkortexdaten von Nitsche und Paulus und auf mein Experiment würde nach einer anodalen tDCS über M1 eine Erregbarkeitszunahme, nach kathodaler tDCS eine Erregbarkeitsabnahme im Motorkortex erwartet werden (Nitsche & Paulus, 2000). Basierend auf diesen Ergebnissen ließe sich die Vermutung aufstellen, dass auch elektroenzephalographisch diese polaritätsspezifischen Zusammenhänge dargestellt werden können. In der Tat zeigten frühere Studien, dass kathodale tDCS die Delta- und Theta-Aktivität im Sinne einer Vigilanzabnahme erhöhen (Ardolino et al., 2005) und anodale tDCS die Delta- und Theta-Aktivität im Sinne einer Vigilanzzunahme reduzieren kann (Moliadze et al., 2015; Wirth et al., 2011). Andere Untersuchungen bezüglich der elektroenzephalographischen Korrelate einer tDCS lieferten allerdings ein heterogeneres Bild an publizierten Ergebnissen (siehe Übersichtstabelle in der Einleitung, S.19). Aufgrund unterschiedlicher Stimulationsdauer,-polarität, Elektrodenposition, -montage oder applizierter Stromstärke ist die Vergleichbarkeit innerhalb der publizierten Studien eingeschränkt. Auch unterschiedliche Probandenkollektive mit gesunden Teilnehmern bzw. erkrankten Patienten erschweren die Gesamtbetrachtung der Ergebnisse. Darüber hinaus weisen eine ganze Reihe von Publikationen auf die Variabilität tDCS-induzierter Effekte bezüglich des Motokortex (Chew, Ho, & Loo, 2015; Dyke, Kim,

Jackson, & Jackson, 2016; Horvath, Vogrin, Carter, Cook, & Forte, 2016; Jamil et al., 2016; Lopez-Alonso, Fernandez-Del-Olmo, Costantini, Gonzalez-Henriquez, & Cheeran, 2015) hin. In den zitierten Publikationen wurden anatomische, genetische und funktionelle (z.B. Vigilanz, Tageszeit) Ursachen für die Variabilität diskutiert. Darüber hinaus könnten methodische Unterschiede (Elektrodengröße, Stimulationsdauer, verwendete Geräte) einen Teil der Varianz erklären.

In meiner Arbeit zeigte sich nach anodaler tDCS des linken Motokortex im Frequenzband alpha1 eine signifikante Zunahme der Aktivität im linksseitigen Brodmann-Areal 31, welches dem Bereich des posterioren Cingulums zugeordnet werden kann. Diese Aktivitätszunahme könnte im Einklang mit einer hypothetischen Exzitabilitätssteigerung nach anodaler M1-tDCS sein. Das könnte bedeuten, dass die signifikante Erhöhung der MEP-Amplituden nach anodaler M1-tDCS mit der Aktivitätssteigerung im alpha1-Band zusammenhängt. Dies könnte darauf hinweisen, dass es durch LTP-ähnliche Prozesse nach anodaler tDCS zu einer Verstärkung der Erregbarkeit kommt, die sich im EEG als eine Aktivitätszunahme im alpha-Frequenzband darstellt. Zum Vergleich konnte auch in anderen Publikationen mittels elektroenzephalographischer Untersuchung nach tDCS des Motorkortex eine erhöhte Alpha-Aktivität nach anodaler Stimulation vs. sham tDCS festgestellt werden. Zusätzlich wurde allerdings auch eine erhöhte Theta-Aktivität gefunden (Ngernyam et al., 2015). Die anodale Stimulationskondition über M1 wurde häufiger in Studien untersucht als eine kathodale Elektrodenmontage. Bei Betrachtung der variablen Forschungsergebnisse der frequenzabhängigen M1-tDCS-Effekte, die von einer Aktivitätszunahme in allen Frequenzen, über Aktivitätsabnahmen in einzelnen Frequenzbändern bis zu nicht signifikanten Aktivitätsänderungen reichen, kann postuliert werden, dass innerhalb vieler Publikationen eine Aktivitätszunahme im alpha-Frequenzband nach anodaler M1-tDCS ein insgesamt konsistentes Ergebnis darstellt (siehe Seite 19). Die Ergebnisse meiner Untersuchung unterstützen diese Feststellung.

Als Lokalisation einer Aktivitätssteigerung nach anodaler M1-tDCS würden hypothetisch Bereiche des linksseitigen Motorkortex und angrenzende Gebiete in Frage kommen. Das posteriore Cingulum besitzt multiple Afferenzen und Efferenzen zu anderen Kortexarealen, u.A. auch dem Motorkortex, so dass die in meiner Arbeit nach anodaler M1-tDCS festgestellte Aktivitätssteigerung im posterioren Cingulum durch (sub-)kortikale Verbindungen zwischen diesem Areal und dem präzentralen Gyrus zustandekommen könnte (Leech & Sharp, 2014; Pandya, Van Hoesen, & Mesulam, 1981).

Nach der kathodalen tDCS des linken Motokortex konnte in den Frequenzbändern alpha2 und beta1 sowie der total power eine signifikante Abnahme der Hirnaktivität in den linksseitigen temporalen Gyri und der linksseitigen Insula gezeigt werden. Diese Aktivitätsabnahme bestätigt die Hypothese der Erregbarkeitsverminderung nach kathodaler tDCS im motorischen System. Die quellenlokalisierten linksseitigen temporalen Gyri bzw. linksseitige Insula befinden sich als Ursprung der Aktivitätsminderung in der Nähe der motorkortikalen Stimulationselektrode und könnten vermutlich durch Verknüpfungen zwischen dem präzentralen Gyrus und diesen Arealen entstehen. Dabei ist aus früheren Publikationen bekannt, dass die Inselregion mit dem prämotorischen, supplementärmotorischen und posterior-cingulären Kortex verbunden ist und vermutlich eine Rolle in der Integration sensomotorischer Informationen spielt (Augustine, 1996; Cauda et al., 2011). Aktivitätsveränderungen im temporalen Gyrus können jedoch durch Artefakte bei angespannter Kiefermuskulatur verfälscht werden, so dass das Ergebnis in diesem Areal stets kritisch hinterfragt werden muss. Auffällig war, dass in meiner Arbeit nach kathodaler tDCS im Frequenzband alpha1 eine rechtsseitige Aktivitätssteigerung des präzentralen Gyrus gefunden wurde. Es könnte sich hierbei um einen direkten Effekt der kathodalen Stimulation handeln, bei dem es zu Aktivitätssteigerung nach kathodaler tDCS kommt.

Eine weitere Überlegung wäre, dass die vorher stattgefundenene Messung durch TMS in diesem Bereich den Effekt auslöst, wobei es bis aktuell keine Untersuchungen zu einer Modulation des Alpha-Bands durch Einzelpuls-TMS gibt. Es muss zudem bedacht werden, dass durch die Stimulation der rechtseitigen Referenzelektrode ebenfalls die Hirnaktivität beeinflusst werden kann. Zwar wurde in diesem Experiment die tDCS mit einer aktiven linksseitigen Elektrode über dem Motorkortex bzw. DLPFC durchgeführt, die rechtseitige, supraorbitale Referenzelektrode kann jedoch keinesfalls als inaktiv betrachtet werden. So könnten Effekte in beiden Hemisphären auftreten, da es sich bei der cephalischen tDCS immer um eine bipolare Stimulation handelt. Auch wurde gezeigt, dass eine linksseitige tDCS zu MEP-Nacheffekten über der nicht-stimulierten rechten Hemisphäre führt (Hasan, Aborowa, et al., 2012; Lang, Siebner, et al., 2004). Somit liegen verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für den beobachteten Effekt vor. Insgesamt betrachtet kann festgestellt werden, dass auch elektroenzephalographisch polaritätsabhängige M1-tDCS-Effekte im motorischen System gezeigt werden können. Diese wurden aber nicht im Motorkortex selbst lokalisiert, sondern in vermutlich konnektierten Arealen. Die Polaritätsspezifität war weniger eindeutig als bei den elektromyographischen Untersuchungen. Als limitierende Faktoren sind die vorherige Manipulation des Hirngewebes mittels

TMS und die dadurch bedingte Verzögerung der EEG-Ableitung von ca. 10 Minuten nach Beendigung der tDCS zu berücksichtigen.

Zum Vergleich dieser Ergebnisse mit Erkenntnissen anderer Forschungsgruppen zeigte sich in einer Publikation von Ngernyam und Kollegen, dass nach anodaler tDCS über M1 eine Zunahme der Aktivität im Theta- und Alpha-Band festzustellen war. Die sham-Ergebnisse innerhalb dieser Studie waren nicht signifikant. Diese Studie bestätigt damit die hypothetisch zu erwartenden, polaritätsspezifischen Effekte (Ngernyam et al., 2015). Dagegen ist in einer Publikation von Notturmo et al. zwar über eine signifikante Erhöhung der Alpha-Aktivität nach anodaler tDCS des Motorkortex sowie sham tDCS zu lesen, nach kathodaler tDCS konnte allerdings keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden (Notturmo, Marzetti, Pizzella, Uncini, & Zappasodi, 2014b). Die Ergebnisse dieser letztgenannten Studien konnten somit die erwarteten, polaritätsabhängigen Exzitabilitätsänderungen nach tDCS im motorischen System (Ardolino et al., 2005; Nitsche & Paulus, 2000, 2001) elektroenzephalographisch nicht nachweisen. Es zeigte sich sogar eine signifikant erhöhte Alpha-Aktivität auch nach sham-Stimulation, so dass die Effekte kritisch bewertet werden müssen. Die Aktivitätsänderungen konnten dabei in den sensomotorischen und parietooccipitalen Hirnregionen, und somit nicht im ursprünglich stimulierten Areal, sondern wie in meiner Arbeit in anliegenden Kortextbereichen lokalisiert werden (Notturmo et al., 2014a). Eine andere Arbeit konnte eine signifikante Verminderung der Theta-, Delta- und Beta-Aktivität nach anodaler und kathodaler M1-tDCS feststellen, nach kathodaler M1-tDCS kam es hierbei zusätzlich zu einer signifikanten Aktivitätsreduktion im Alpha-Band. Somit ließ sich hier ebenfalls keine Polaritätsspezifität demonstrieren (Moliadze et al., 2015). Andere Publikation konnten, obwohl die entsprechenden MEP-Amplituden polaritätsspezifisch moduliert worden waren, nach anodaler und kathodaler tDCS des Motorkortex ebenfalls keine signifikanten polaritätsabhängigen Effekte im EEG-Frequenzspektrum demonstrieren (Pellicciari et al., 2013). Eine weitere Studie berichtete ebenfalls über eine fehlende Polaritätsspezifität im EEG und stellte die Hypothese auf, dass im EEG Aktivitätsänderung in weitreichenden kortikalen Regionen abgeleitet werden, welche zu unspezifisch für die durch tDCS modulierten exzitatorischen und inhibitorischen Neuronenpopulationen sind und in einer elektroenzephalographische Ableitung schwierig dargestellt werden könnten (Pellicciari et al., 2013; Venkatakrishnan, Contreras-Vidal, Sandrini, & Cohen, 2011).

Es wird davon ausgegangen, dass tDCS eher synchrone Oszillationen aktivierter Neuronengruppen moduliert. Kunze et al. konnte z.B. eine erhöhte, frequenzübergreifende Synchronisa-

tion nach anodaler M1-tDCS feststellen (Kunze et al., 2016). TDCS könnte demnach ein elektroenzephalographisch differenziert wiederzugebendes, komplexes Muster an Aktivitätsveränderungen von kortikalen und subkortikalen Neuronengruppen hervorrufen (Romero Lauro et al., 2014). Als zugrundeliegender Mechanismus der Plastizitätsänderung würden die Prozesse der Langzeitpotentierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) in Frage kommen. In meiner Arbeit könnte nach anodaler und kathodaler M1-tDCS LTP zu einer Aktivitätssteigerung im alpha1-Frequenzband führen, während LTD nach kathodaler M1-tDCS eine Aktivitätsminderung im alpha2- und beta1-Band bedingt.

5.2.2. Effekte nach tDCS über DLPFC

Zur Analyse der elektroenzephalographischen Veränderungen in Ruhe nach präfrontaler tDCS wurde wiederum die sLORETA-Software verwendet. Dabei wurden die Baseline-Ruhe-EEGs vor tDCS des linken DLPFC (Referenz rechts supraorbital, 1mA, anodal: 13 min, kathodal: 9 min, sham: 9 min) mit den Post-Ruhe-EEGs nach tDCS auf frequenzabhängige, quellenlokalisierte Hirnaktivitätsunterschiede untersucht.

Nach anodaler tDCS des linken DLPFC kam es in den Frequenzbändern delta, theta, alpha2, beta1, beta2 und beta3 zu einer signifikanten linksseitigen Abnahme der Aktivität im Bereich der Insel, des inferioren frontalen Gyrus und des anterioren Cingulums. Diese Lokalisierung liegt in der Nähe der ursprünglichen Stimulationsposition und erscheint als Quelle der Aktivitätsänderung plausibel. In fMRT-Studien konnte erarbeitet werden, dass eine enge Vernetzung zwischen DLPFC, inferioren frontalen Gyrus und dem anterioren Cingulum besteht und diese Verbindung eine zentrale Rolle bei Inhibitionsvorgängen und kognitiver Kontrolle spielt (Aron, Robbins, & Poldrack, 2004; Kondo, Osaka, & Osaka, 2004). Eine Aktivitätsabnahme nach anodaler präfrontaler tDCS konnte durch mehrere Publikationen gezeigt werden. Einige Autoren werteten eine reduzierte Aktivität des Delta- und Theta-Bandes im Sinne einer Vigilanz- und Aktivitätserhöhung bei Exzitabilitätssteigerung (Jacobson et al., 2012; Keeser et al., 2011; Ulam et al., 2015). Dass das alpha2- und die beta-Frequenzbänder in meiner Arbeit eine Reduktion der Aktivität zeigten, entspricht nicht einer hypothetisch zu erwartenden Erregbarkeitserhöhung nach anodaler tDCS (Mangia, Pirini, & Cappello, 2014; Ngernyam et al., 2015; Nitsche & Paulus, 2000, 2011; Ulam et al., 2015). Allerdings könnte es sein, dass elektroenzephalographisch ermittelte Korrelate der präfrontalen tDCS nicht zwangsläufig den peripher abgeleiteten, elektromyographischen Ergebnissen im motorischen System entsprechen. Neben den unterschiedlichen Methoden (EMG vs. EEG) zur Ermittlung von tDCS-Effekten

könnte auch die unterschiedliche Neuroanatomie des motorischen und frontalen Systems zu unterschiedlichen Ergebnissen beitragen. Außerdem könnten auch Störfaktoren wie Müdigkeitserscheinungen der Teilnehmer die präfrontalen Ergebnisse beeinflussen.

Accornero und Kollegen zeigten nach anodaler tDCS des linken DLPFC einen signifikanten durchschnittlichen Anstieg über alle Frequenzbänder gemittelt und stellten bei einem Vergleich mit anderen Elektrodenmontagen fest, dass Protokolle mit der Anode über dem linken DLPFC die stärksten Effekte hervorbrachten (Accornero et al., 2014). Einige Studien zeigen, wie auch in meiner Arbeit, gegensätzliche Ergebnisse und deuten eine Diskrepanz zwischen den Untersuchungen an. Dabei ist die Vergleichbarkeit zwischen den Studien aufgrund unterschiedlicher Stimulationsparameter eingeschränkt: die Verwendung unterschiedlicher Elektrodengrößen und Stromstärken resultiert in unterschiedlichen Stromdichtewerten. Viele M1-tDCS-Studien verwenden Intensitäten von 1 mA Stromstärke (M. A. Nitsche et al., 2008), andere Experimente (v.a. im frontalen System) wurden mit einer Stromstärke von 2 mA durchgeführt. Eine neuere, motorkortikale Studie konnte demonstrieren, dass nach anodaler tDCS über M1 mit unterschiedlichen Stimulationsintensitäten zwischen 0,5 mA bis 2 mA jeweils äquivalente neuroplastische Effekte gezeigt werden konnten, nach kathodaler tDCS über M1 führte nur die Stimulationsintensität 1 mA zu einer anhaltenden Erregbarkeitsverminderung (Jamil et al., 2017). Einige Studien deuten einen nicht linearen Zusammenhang zwischen der verwendeten Stromintensität und der Effektstärke neurophysiologischer Ergebnisse an (Jamil et al., 2017; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003a). Ho und Kollegen konnten in einer Motorkortex-Studie zeigen, dass großflächigere Elektroden (35 cm²) mit geringer Stromdichte einen stärkeren Effekt auf die MEP-Amplitudenveränderung nach tDCS hatten (Ho et al., 2016). Es lässt sich vermuten, dass bei hohen Intensitäten eine Aktivitätsminderung im Sinne einer Inhibition des Stimulationseffektes zustandekommen könnte (Batsikadze et al., 2013; Jamil et al., 2017). Bezogen auf die Ergebnisse dieser Arbeit könnte eine frontale Inhibition bei Verwendung von 1mA Stromintensität als einer der Gründe für die mittels sLORETA festgestellte Aktivitätsminderung nach anodaler tDCS im frontalen System vermutet werden.

Eine weitere Überlegung für die polaritätsunabhängigen Aktivitätsminderungen nach DLPFC-tDCS wäre, dass präfrontale tDCS das sogenannte Default-Mode-Network (z.d.t.: „Ruhezustandsnetzwerk“) deaktivieren könnte, was sich in den sLORETA-Analysen als Aktivitätsminderung über weiten Frequenzbereichen darstellen könnte. Eine Inaktivierung des Default-Mode-Network durch tDCS über dem DLPFC wurde dabei bereits in einer früheren Publika-

tion berichtet und als eine mögliche tDCS- induzierte Modulation kognitiver Prozesse gedeutet (Pena-Gomez et al., 2012). Das Default-Mode-Netzwerk, das definitionsgemäß in Ruhe aktiv und während der Bearbeitung bestimmter Aufgaben inaktiviert wird, umfasst dabei große Bereiche des Gehirns wie z.B. medialer präfrontaler Kortex, Hippocampus, Gyrus cinguli, Praecuneus und Lobulus parietalis superior (Horn, Ostwald, Reisert, & Blankenburg, 2014).

In meiner Arbeit kam es nach kathodaler tDCS des linken DLPFC zu einer Abnahme der Aktivität in den Frequenzbändern delta, beta1, beta2 und beta3. Die Quellen der Aktivitätsänderungen wurden in den medialen frontalen Hirnarealen beider Hemisphären und im anterioren Cingulum lokalisiert, was sich ebenfalls in räumlicher Nähe zur Stimulationsposition befindet und wiederum durch eine enge Vernetzung frontaler Areale erklärt werden könnte. Im beta3-Frequenzband konnte eine Aktivitätsabnahme in der rechtseitigen Insel visualisiert werden. Eine rechtseitige Lokalisation könnte durch den Einfluss der rechten, supraorbitalen Referenzelektrode bedingt sein. Die Aktivitätsabnahme in den beta-Bänder nach kathodaler tDCS des DLPFC war im Einklang mit einer hypothetisch zu erwartenden Exzitabilitätsabnahme, wie sie in mehreren motorkortikalen Studien nachweisbar ist (M. A. Nitsche et al., 2008).

Zusammenfassend zeigten beide präfrontale Stimulationsarten (anodal und kathodal) eine Abnahme der Hirnaktivität in den Frequenzbändern delta, beta1, beta2 und beta3, so dass sich insgesamt kein polaritätsspezifischer Effekt ergibt. Eine Erklärung für diese polaritätsunabhängigen, bezüglich der Hypothese abweichenden Ergebnisse könnte in den komplexen Zusammenhängen der Zellmembranphysiologie und Neuronenanatomie begründet sein. Einige Überlegungen aus motorkortikalen Publikationen erklären, dass kathodale tDCS eine Hyperpolarisation der Somata der Pyramidenneurone durch Depolarisation apikaler Dendriten fördert, während anodale tDCS zu einer Depolarisation der Somata durch Hyperpolarisation der Dendriten führt. Wie oben bereits dargestellt, wird die plastizitätsmodulierende Wirkung der tDCS auf eine Stärkung bzw. Schwächung synaptischer und neuronaler Verbindungen im Sinne von LTP- und LTD-ähnlichen Mechanismen zurückgeführt (Hattori et al., 1990; Islam et al., 1995). In einer Studie bezüglich der LTP- und LTD-Effekte, die durch motorkortikale Theta-Burst-Stimulation (TBS) induziert wurden, führte gleichzeitige kathodale tDCS zu einer Verstärkung der LTP-Effekte, während anodale tDCS keinen Einfluss auf LTP-Effekte hatte. Somit ergab sich auch hier keine eindeutige Polaritätsspezifität und eine von der grundlegenden Hypothese abweichendes Ergebnis. Dies wurde durch eine Beeinflussung des Zellmembranpotentials durch tDCS und mögliche homöostatische Theorien, die eine Balance zwischen Aktivitätszunahme und -abnahme beinhalten, erklärt. Die Überlegung war, dass

durch die tDCS induzierte Polarisation der Zellmembran im Bereich der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen und durch die Ausrichtung der Dendriten und der Somata im Kortex verschiedene Stimulationseffekte entstehen können. In Abhängigkeit von diesen Kriterien könnte eine kathodale Stimulation auch zu einer Erregbarkeitssteigerung und eine anodale Stimulation zu einer Aktivitätsminderung führen (Hasan, Hamada, et al., 2012; Radman, Ramos, Brumberg, & Bikson, 2009). Zudem müssen neuroanatomische Unterschiede zwischen Motorkortex und frontalem System bedacht werden, die zu der Überlegung führen, dass eine Aktivitätssteigerung durch anodale tDCS im Motorkortex nicht zwangsläufig mit einer Aktivitätssteigerung im frontalen System nach tDCS über dem DLPFC einhergehen muss. Der DLPFC besitzt eine Vielzahl von afferenten und efferenten Verbindungen mit anderen Hirnarealen, wie z.B. cingulärer Kortex, ventromedialer präfrontalen Cortex, Basalganglien und Hippocampus (Antzoulatos & Miller, 2014), was zu einer andersartigen Beeinflussung der Aktivitätslokalisierung und -polarität führen könnte. Eine neuere Arbeit konnte in diesem Zusammenhang beispielsweise zeigen, dass eine mehrwöchige linksfrontale Stimulation mittels rTMS zu keinen lokalen Volumeneffekte, aber zu eine Zunahme des Volumens der linken Hippokampusregion bei Patienten mit einer Schizophrenie führt (Hasan et al., 2016). Zudem sind die Dendriten der Neurone im DLPFC komplexer aufgebaut mit einer besonders verzweigten Struktur und mehr dendritischen Spines, was eine Veränderung der Feuerraten und somit andersartige Erregbarkeitsmodulation bedingen könnte (Amatrudo et al., 2012; Mainen & Sejnowski, 1996). Einige Tierstudien haben gezeigt, dass frontale Neurone in der Lage sind Impulse mit einer Verzögerung weiterzugeben. Neuropsychologisch dient diese verzögerte Feuerrate als Grundlage für z.B. Inhibitionsprozesse. Zusätzlich wird das frontale System durch die neurochemische Umgebung stärker beeinflusst (Brennan & Arnsten, 2008).

Die Auswirkungen einer DLPFC-tDCS auf das Ruhe-EEG-Frequenzspektrum und dessen Quellenlokalisierung liefern in der Literatur ein heterogenes Bild an Ergebnissen (siehe Übersichtstabelle in der Einleitung S. 21). In einigen Publikationen hatte präfrontale tDCS sogar keinerlei signifikante Effekte auf Ruhe-EEG-Frequenzen gezeigt (Matsumoto et al., 2010; Notturmo et al., 2014b).

Auffällig war in meiner Arbeit, dass es nach beiden, präfrontalen Stimulationspolaritäten zu einer signifikanten Aktivitätserhöhung des alpha1-Bandes im Bereich der mittig gelegenen bis rechtsbetonten Vertexregion kam. Nach der sham-tDCS des DLPFC war diese erhöhte Aktivität im alpha1-Band nicht nachweisbar, was auf einen stimulationsspezifischen Effekt hinweist. Eine Aktivitätssteigerung im alpha1-Band war auch nach der M1-tDCS zu finden (sie-

he oben), sodass diese Veränderung unabhängig von der ursprünglichen Stimulationsposition auftreten könnte. Im niedrigfrequenten alpha1-Band (8.5-10 Hz) könnte ein LTP-ähnlicher Prozess zu einer Aktivitätssteigerung unabhängig von Elektrodenmontage und -polarität der tDCS führen. Eine andere Überlegung wäre, dass die Veränderungen im alpha1-Band durch die rechtsseitige supraorbitale Referenzelektrode, die allen Stimulationsmontagen gemeinsam ist, hervorgerufen werden. Dafür könnte auch die vornehmlich rechtsbetonte Lokalisation dieser Effekte sprechen. Die Ruhe-EEG-Ableitungen wurden mit geschlossenen Augen mit vorherrschendem Alpha-Grundrhythmus aufgezeichnet. Die tDCS könnte demzufolge unabhängig von der Elektrodenposition und -polarität diese Grundrhythmusaktivität modulieren. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass in meiner Studie, wie in einigen anderen Publikationen (Boonstra et al., 2016), die Probanden während der EEG-Ableitung ihre Augen geschlossen hielten. Aufgrund der Gefahr der Vigilanzminderung führen andere Forschungsgruppen ihre Untersuchungen jedoch bei geöffneten Augen durch (Jacobson et al., 2012; Keeser et al., 2011). Durch diese methodischen Unterschiede bleibt eine Beeinflussung der Ergebnisse durch geschlossene bzw. geöffnete Augen letztlich unklar und schränkt die Vergleichbarkeit innerhalb der Studien zusätzlich ein (Boonstra et al., 2016).

Nach sham-tDCS des linken DLPFC zeigen sich entgegen der Erwartungen Aktivitätsminderungen des alpha2-, beta1-, beta2- und beta3- Bandes im rechtsseitigen temporalen Gyrus. Dieses Ergebnis widerspricht der angenommenen Hypothese und lässt die Effekte der aktiven Verum-tDCS hinterfragen. Aktivitätsminderungen nach sham-tDCS wurden allerdings auch in einigen anderen Publikationen beschrieben (Boonstra et al., 2016; Moliadze et al., 2015; Notturmo et al., 2014a). Es wird vermutet, dass diese Aktivitätsabnahmen auf eine verminderte Vigilanz und kognitive Unterforderung während der experimentellen Bedingung zurückzuführen sein könnten und sich nach sham-Stimulation demaskieren könnten (Boonstra, Stins, Daffertshofer, & Beek, 2007; Van Someren, Van Der Werf, Roelfsema, Mansvelder, & da Silva, 2011). Durch mehrere Publikationen mit sham-Bedingungen konnte eigentlich eine Modulation der kortikalen Exzitabilität nach sham-tDCS ausgeschlossen werden, so dass die sham-tDCS für Placebo-kontrollierte Studien als geeignet bewertet wurde (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006; Palm et al., 2013). Wie oben bereits erwähnt vermuten neuere Publikationen einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen Stimulationsintensität und tDCS-Wirksamkeit. Diesbezüglich wurde deshalb überlegt, ob nicht die kurzen Ramp in/Ramp out-Phasen am Anfang und Ende der sham-Stimulation sowie gegebenenfalls der undulierende Strom während der sham-Bedingung ebenfalls Aktivitätsänderungen im EEG bewirken könnten. Dahin-

gehend wären weitere Studien mit geringen Stromstärken (bis max. 1mA) bzw. ohne jegliche Stimulation notwendig, um die reale Intensitäts-Wirksamkeitsbeziehung der tDCS einschätzen zu können und signifikante sham-Ergebnisse besser interpretieren zu können (Boonstra et al., 2016). In meiner Arbeit sind die Effekte der sham-Stimulation v.a. in der rechtseitigen Hemisphäre zu finden, während die Effekte der aktiven tDCS linksbetont in räumlicher Nähe zur aktiven Stimulationselektrode auftreten. Bei Betrachtung der sham-Ergebnisse fällt zudem auf, dass nach sham-tDCS die Aktivitätsveränderung in den Beta-Frequenzbändern und der total power im inferioren temporalen Gyrus entsteht. Es ist möglich, dass sich die sham-Ergebnisse durch temporale Muskelartefakte über den rechtseitig platzierten temporalen Elektroden im EEG fälschlicherweise als kortikale Aktivitätsänderung darstellen. So könnte es sein, dass vor sham-tDCS die Anspannung der Kiefermuskulatur größer war als nach sham-tDCS und sich somit als Aktivitätsminderung im inferioren temporalen Gyrus, der unterhalb des Musculus temporalis liegt, darstellt. Dabei ist aus Studien bekannt, dass sich muskuläre Artefakte v.a. im temporalen Gyrus und im Frequenzbereich von 25 Hz, was dem Beta-Frequenzbereich entspricht, darstellen (van de Velde, van Erp, & Cluitmans, 1998). Trotz ausreichender semiautomatischer Deartefaktisierung der Einzelmessungen können sich muskuläre Artefakte in der Gruppe aufsummieren. Bei einigen Probanden bestanden temporale muskuläre Anspannungen während der gesamten Messung und konnten somit nicht durch die abschnittsweise Deartefaktisierung entfernt werden. So könnte es sein, dass diese Ergebnisse artefaktbedingt zu erklären sind. Die Aktivitätsminderungen im Delta-, Theta- und Alpha-Frequenzband nach sham-tDCS könnten durch Vigilanzphänomene erklärt werden. So ließ sich eine Reduktion im Delta-Band im inferioren frontalen Gyrus nach allen drei präfrontalen Stimulationsarten (anodal, kathodal, sham) darstellen. Dies scheint also keine stimulations-spezifische Veränderung zu sein, sondern könnte auf eine allgemeine Vigilanzhöhung der Probanden nach der Durchführung der Stimulation und Wiederaufzeichnung des Post-EEGs zurückzuführen sein.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass es 10 Minuten nach Beendigung sowohl der anodalen also auch der kathodalen präfrontalen tDCS zu nachvollziehbaren, signifikanten Aktivitätsveränderungen in frontalen Hirnbereichen der in Ruhe befindlichen Probanden kam.

Während die Quellen nach aktiver tDCS des linken DLPFC im inferioren und medialen frontalen Gyrus, der linksseitigen Insel und im anteriorem Cingulum lokalisiert werden konnten, finden sich die Quellen nach tDCS des linken Motorkortex im linksseitigen Bereich des poste-

rioren Cingulum, der Insel und der mittleren und superioren temporalen Gyri. Aus der Literatur ist bekannt, dass der Ort der maximalen Wirksamkeit unterhalb der Stimulationselektrode liegt (Frohlich & McCormick, 2010). In meiner Arbeit zeigten sich die tDCS-Effekte in Kortextarealen, die sich in räumlicher Nähe zur ursprünglichen Stimulationsposition befinden und wiesen damit keine Lokaltätsspezifität auf. Dies legt nahe, dass die Lokalisation der tDCS-Wirkung zwar maßgeblich durch die Position der Stimulationselektroden moduliert wird (Seibt, Brunoni, Huang, & Bikson, 2015), jedoch auch durch neuroanatomische Aspekte (z.B. unterschiedlich konnektierte Areale, andersartig verbundene Neuronengruppierungen und Oszillationsverhalten, unterschiedliche mikroanatomische Ausrichtung von Somata und Dendriten) zusätzlich beeinflusst werden könnte.

Nach präfrontaler tDCS konnte keine Polaritätsspezifität nachgewiesen werden, während die Effekte nach tDCS des Motorkortex polaritätsspezifischen Charakter zeigen (auch wenn dieser elektroenzephalographisch weniger eindeutig war als in den korrespondierenden elektromyographischen Untersuchungen). Wie zuvor bereits dargestellt, verfügt der DLPFC im Vergleich zum Motorkortex über andersartige Afferenzen und Efferenzen sowie über eine unterschiedliche Pyramidenzellausrichtung mit stärkeren Dendritenbäumen und einer Vielzahl an dendritischen Spines, die letztlich eine der Hypothese gegenläufige Erregbarkeit bedingen könnten (Amatrudo et al., 2012; Mainen & Sejnowski, 1996). Zusätzlich sind im frontalen Hirnareal im Vergleich zum Motorkortex auch größere interindividuelle Unterschiede zu erwarten, die die Ergebnisse zusätzlich beeinflussen (Potkin et al., 2009). Einige Gruppen erklären die variable oder fehlende Polaritätsspezifität dadurch, dass eher die Erregbarkeit kortikaler Verschaltungen beeinflusst werden und dies weniger genau in einem EEG dargestellt werden kann (Pellicciari et al., 2013). Durch ein komplexes tDCS-induziertes Muster aus Aktivierung bzw. Inhibition der kortikalen Vernetzungen des stimulierten Bereichs könnte es zu lokalitäts- und polaritätsunabhängigen Effekten kommen (Pellicciari et al., 2013). Eine tDCS-induzierte Veränderung in kortiko-subkortikalen Netzwerken wird z.B. durch eine motorkortikale Studie bestätigt, welche eine funktionell stärkere Verbindung zwischen thalamisch-kortikalen Netzwerken nach anodaler tDCS des Motorkortex zeigen konnte (Polania, Paulus, & Nitsche, 2012).

TDCS führt nicht zwangsläufig zu einer direkten kortikalen Exzitabilisation oder Inhibition, sondern eher zu einer Modulation kortikaler Netzwerkschleifen, die mit dem stimulierten Bereich verbunden sind. Als grundlegender Mechanismus dieser Netzwerkmodulation könnte eine Veränderung der synaptischen Feuerrate der entsprechenden Neurone im Sinne von me-

taplastischen Prozessen angenommen werden (Pellicciari et al., 2013). Die komplexe Beeinflussung dieser Netzwerke könnte sich in einem entsprechenden EEG nur diffus und dementsprechend eher lokalitäts- und polaritätsunspezifisch darstellen. Schließlich sollte beachtet werden, dass die Test-Retest-Reliabilität der präfrontalen tDCS in einer kürzlich publizierten fMRT Studie nicht optimal war (Worsching et al., 2017). Auch wenn das Design der zitierten Studie und die verwendeten Methoden nicht vergleichbar sind, muss dieser Aspekt auch in die Überlegungen einbezogen werden.

Bei der Vergleichbarkeit zwischen DLPFC und Motorkortex muss zudem bedacht werden, dass die Stimulationselektroden während der frontalen tDCS räumlich enger zusammen liegen als dies bei tDCS über M1 der Fall ist. Durch die unterschiedliche Distanz der Elektroden können demzufolge auch unterschiedliche Stimulationseffekte resultieren. Auch die Winkel der Elektrodenplatzierung auf dem Schädel unterscheiden sich zwischen diesen beiden Elektrodenmontagen. Es ist möglich, dass bei frontaler tDCS im Vergleich zu motorkortikalen tDCS unterschiedliche Neuronenpopulationen aufgrund der andersartigen Ausrichtung des elektrischen Feldes stimuliert werden (DaSilva, Volz, Bikson, & Fregni, 2011). In einer computergesteuerten Modellstudie konnte demonstriert werden, dass die durch tDCS induzierten elektrischen Felder im frontalen Bereich mehr Variabilität zeigten als über dem motorkortikalen Areal und so variablere Ergebnisse nach frontaler tDCS erklärt werden könnten (Laakso et al., 2016). Auch aus diesen Gründen ist die Vergleichbarkeit der veränderten Aktivierungen zwischen frontaler und motorkortikaler tDCS eingeschränkt.

Es kann festgehalten werden, dass die Erkenntnisse aus dem motorischen System nur eingeschränkt auf das frontale System übertragen werden sollten. Die plastischen Erregungsänderungen könnten im frontalen System im Vergleich zum motorischen System über differenziertere Ausprägungen mit erhöhter Modulierbarkeit verfügen und deshalb zu heterogenen Forschungsergebnissen beitragen. Da es in meiner Arbeit durch anodale und kathodale tDCS des DLPFC polaritätsunabhängig zu einer vornehmlichen Aktivitätsabnahme in frontalen Arealen kam, könnte dies möglicherweise im frontalen System die Induktion eines Inhibitionsprozesses nach tDCS widerspiegeln.

5.3. Ergebnisse des Go/NoGo/Volitions-Experiments

5.3.1. Amplitudeneffekte der evozierten Potentiale

Weiterhin habe ich in meiner Arbeit im Rahmen eines auditorischen Go/Nogo/Volitions-Paradigmas die Amplituden, Latenzen und Wavelet-Frequenzspektren der evozierten Potentiale N1, N2, P3a und P3b für die Messungen vor und nach tDCS des linken DLPFC berechnet und statistisch untersucht. Es wurden hinsichtlich Amplituden, Latenzen und Wavelets jeweils signifikante Unterschiede bezüglich der Einzelfaktoren „Elektroden“ und/oder „Bedingung“ gefunden. Dies bedeutete, dass sich die abgeleitete Hirnaktivität unterhalb der einzelnen Elektroden bzw. bei der Bearbeitung der verschiedenen Go/Nogo/Volitionsaufgaben unabhängig von der Stimulation signifikant unterschied, was Ergebnisse früherer Arbeiten bestätigen können (Karch et al., 2012). Die signifikanten Ergebnisse bezüglich des Einzelfaktors „Zeit“, die nicht mit der Stimulation in Zusammenhang standen, sind am ehesten im Sinne von Aufmerksamkeitseffekten zu werten. Ein signifikanter Faktor Stimulation bedeutete, dass innerhalb der Stimulationsarten (anodal, kathodal, sham) signifikante Unterschiede bestanden. Für die Beantwortung meiner Fragestellungen waren die Interaktionseffekte, die den Faktor Stimulation enthielten, bedeutsam. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Interaktionseffekte im Hinblick auf eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch die tDCS diskutiert. Bei der statistischen Betrachtung der ERP-Amplituden des Go/Nogo/Volition-Experiments zeigte sich, dass für die Go-Bedingung sowohl die anodale als auch die kathodale tDCS im Gegensatz zur sham-tDCS zu einer signifikanten Vergrößerung der P3a-Amplitude unter der Fz-Elektrode führten. Die P3a-Latenzen veränderten sich durch die tDCS nicht signifikant. Die Unterschiede waren nur unter der Fz-Elektrode signifikant, was im Einklang dazu steht, dass die P3a-Amplitude klassischerweise im frontalen Bereich am größten ist (Comerchero & Polich, 1999; Karch et al., 2016) und die tDCS präfrontal angewandt wurde. Das P3a-Potential ist mit frühen frontalen Aufmerksamkeitsprozessen, Orientierungsreaktionen und Evaluation eingehender Stimuli im Arbeitsgedächtnis assoziiert (Polich, 2007). In dem hier untersuchten Experiment wurde die P3a, als frühe Subkomponente der P3, computergestützt als das positivste lokale Maximum im Zeitfenster zwischen 250-500 ms definiert. Die Probanden mussten während der Go-Aufgabe unter Zeitdruck reagieren, was Fähigkeiten der zielgerichteter Aufmerksamkeit, der Reizerkennung, -einordnung und der aufgabenspezifischen Problemlösung bedarf (Roberts et al., 1994). Frühere Publikationen konnten zeigen, dass die Go-P3-Amplitude mit Abläufen dieser zielgerichteten Aufmerksamkeit im Arbeitsgedächtnis zusammenhängt (Gajewski, Stoerig, & Falkenstein, 2008; Hansenne, 2000;

McCarthy & Donchin, 1981). In meiner Arbeit vergrößerte sowohl die anodale als auch die kathodale tDCS signifikant die Go-P3a-Amplitude, so dass ein tDCS-Einfluss auf die Aufmerksamkeits- und Reizbewertungsprozesse im Arbeitsgedächtnis vermutet werden kann. Die Grand Average-Graphiken der BrainVision Analyzer-Software, welche den durchschnittlichen Kurvenverlauf der ERPs darstellen, zeigen unter der Fz-Elektrode bezüglich der Go-Bedingung sichtbare Positivierungen im Bereich des P3-Potentials nach anodaler und kathodaler tDCS im Vergleich zur sham-tDCS (siehe Seite 69, Abbildungen 11-13).

Auch in anderen Publikationen konnte ein Einfluss der Verum-tDCS auf die P3a-Amplitude gefunden werden: Lapenta und Kollegen konnten nach bilateraler tDCS (links kathodal/rechts anodal) im Vergleich zu sham tDCS eine erhöhte P3a-Amplitude, allerdings unter Nogo-Reizen ermitteln (Lapenta et al., 2014). Lafontaine und Kollegen konnten nach bilateraler tDCS (links kathodal/rechts anodal) eine Reduktion der P3a-Amplitude bei Präsentation visueller Stimuli in Form von unbekanntem, neutralen Gesichtern feststellen. Die Autoren vermuteten, dass erhöhte P3a-Amplituden allgemein zwar auf vermehrte Aufmerksamkeits- und Codierungsprozesse hinwiesen, eine verminderte P3a-Amplitude jedoch bei anspruchsvollen Arbeitsgedächtnisaufgaben aufgrund von erschöpften Aufmerksamkeitsressourcen gefunden werden kann (Lafontaine et al., 2013). Bei Saunders et al. kam es zu einer Erhöhung der P3a-Amplitude nach anodaler tDCS des linken DLPFC während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, wobei hier die P3a klassischerweise nach der Präsentation neuartiger Stimuli entstand und als eine Verbesserung frontaler kognitiver Prozesse nach tDCS interpretiert wurde (Saunders et al., 2015). Keeser und Kollegen konnten während der 2-back-Bedingung eines n-back-Test eine erhöhte frontale P3-Amplitude nach anodaler tDCS feststellen und interpretierte dies als verbessertes Erinnerungsvermögen nach der Stimulation (Keeser et al., 2011).

Die signifikanten Effekte der P3a in meiner Arbeit bezogen sich auf die reaktionsgebundene, aufmerksamkeitsfordernde und am häufigsten präsentierte Go-Bedingung. Die frühere Ansicht, dass die P3a klassischerweise *nur* nach neuartigen bzw. selten präsentierten Reizen zu finden ist, konnte durch mehrere Studien widerlegt werden (Kok, 1986; Pfefferbaum et al., 1986; Polich, 2007). Bei unvorhersehbaren Stimuli ist zwar eine deutliche P3a als entsprechende Anpassungsreaktion und eine P3a-Amplitudenreduktion nach frequentierter Stimulipräsentation zu sehen, nach den neueren Forschungserkenntnissen entsteht die P3a aber allgemein als Korrelat frontaler Aufmerksamkeits- und Reizbewertungsvorgänge unabhängig von der Stimulushäufigkeit. Die P3a kann somit nicht nur durch das Oddball-Paradigma, sondern auch im Rahmen von n-back- oder Go/Nogo-Experimenten generiert werden

(Nakamura-Palacios et al., 2012). Die bekannte Habituation der P3a-Amplitude könnte eher mit verminderter Aufmerksamkeitsforderung bei Darbietung häufiger Standardstimuli zusammenhängen. Eine abschließende Bewertung hinsichtlich der genauen Bedeutung und Entstehung der P3a kann allerdings noch nicht eindeutig gegeben werden (Polich, 2007). Wie in anderen Publikationen beschrieben (Bruin, Wijers, & van Staveren, 2001a; Eimer, 1993; Falkenstein et al., 1999), war auch in diesem Experiment für alle Stimulationsarten (anodal, kathodal, sham) die Nogo-P3a-Amplitude stets signifikant größer als die Go-P3a-Amplitude. Nur die Go-P3a-Amplitude wurde jedoch durch die Verum-tDCS moduliert. Sowohl die anodale als auch die kathodale tDCS erhöhten die P3a-Amplitude im frontalen Bereich. Da der Effekt nach der sham-Kondition nicht gezeigt werden konnte, kann ein stimulationsspezifischer Effekt angenommen werden. Da jedoch beide Verum-Konditionen die frontale P3a-Amplitude vergrößern, ist keine Polaritätsspezifität vorhanden. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Ergebnissen der Ruhe-EEG-Daten, bei denen ebenfalls eine polaritätsunabhängige Modulation durch präfrontale tDCS gefunden werden konnte. Hypothetisch kann also angenommen werden, dass frontale tDCS in meinem Experiment unabhängig von der Polarität gleichsinnige Effekte hervorbringt. In der Literatur ist keine eindeutige polaritätsspezifische Veränderung von ERP-Amplituden nach tDCS beschrieben. Antal und Kollegen wiesen zwar die bekannten, polaritätsspezifischen Veränderungen der N70-Amplitude nach tDCS über dem visuellen Kortex nach, die P100-Amplitude hatte sich jedoch entgegen der erwarteten Polaritätsabhängigkeit nach kathodaler tDCS erhöht (Antal, Kincses, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004).

Die P3b-Amplitude zeigte in meinem Experiment nach anodaler präfrontaler tDCS bezüglich der Go-Bedingung eine signifikante Verkleinerung der Amplitude unter der Pz-Elektrode. Die kathodale und die sham-tDCS zeigten keine signifikanten Veränderungen. Dabei könnte eine Überlegung für die fehlende Modulation der P3b-Amplitude nach kathodaler tDCS die verkürzte kathodale Stimulationsdauer von 9 min sein. Wohlmöglich könnte, im Gegensatz zur frontalen P3a-Amplitude, für die Beeinflussung der parietalen P3b-Amplitude eine längere kathodale Stimulierung notwendig sein. Die P3b wurde als späte Komponente der P3 computergestützt im Zeitfenster zwischen 300-650 ms als positivstes lokales Maximum definiert. In einigen Publikationen wurde beschrieben, dass die P3b ihre maximale Amplitude in parietalen Bereichen hat (Comerchero & Polich, 1999; Izzidien, Ramaraju, Roula, & McCarthy, 2016), was meine Ergebnisse bestätigen. Die P3b wurde mit verschiedenen theoretischen Modellen der Umweltaktualisierung (Donchin, 1981) oder der Ereigniskategorisierung (Kok, 2001) as-

soziiert. Auch wurde sie mit einem Vergleichsprozess, der eingehenden Reize mit früher abgespeicherten Vorlagen prüft (Polich & Criado, 2006) und mit allgemeinen parietalen Speicherprozessen nach frontaler Reizevaluation (Gajewski & Falkenstein, 2011; Polich, 2007) in Verbindung gebracht. Die Modulation mit Erniedrigung der P3b-Amplitude unter Pz könnte eine Modulation dieser parietalen Speichervorgänge nach anodaler, präfrontaler tDCS bedeuten. Im Hinblick auf diese Amplitudenveränderung im parietalen Kortex nach Stimulation des frontalen Kortex müsste durch eine Aktivitätsänderung im DLPFC eine nachfolgende Veränderung im parietalen Kortex ausgelöst worden sein, da weder der parietale Kortex noch die Faserbahnen selbst durch tDCS direkt stimuliert wurden. Es könnte möglich sein, dass frontale und parietale P3-Komponenten Teile eines fronto-parietalen Netzwerkes zur Kontrolle des Aufmerksamkeitsprozesses sind (Gajewski & Falkenstein, 2011). Polich und Kollegen beschreiben, dass frühe frontale Aufmerksamkeitsprozesse im Arbeitsgedächtnis zur Speicherung in parietale Regionen transferiert werden (Polich, 2007).

Sowohl die anodale als auch die kathodale tDCS des DLPFC vergrößerten die P3a-Amplitude unter der Fz-Elektrode während der Go-Aufgabenbedingung polaritätsunabhängig und nahmen damit vermutlich Einfluss auf frontale Prozesse zielgerichteter Aufmerksamkeit im Arbeitsgedächtnis. Sowie in den Ergebnissen der Ruhe-EEG-Daten nach frontaler tDCS zeigten demnach auch die tDCS-Nacheffekte der frontalen Go-P3a-Amplitude keine polaritätsspezifischen Effekte. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Modulation im frontalen System weniger stark von der ursprünglichen tDCS-Stimulationspolarität abhängt. Sowohl die Aktivitätsminderung in den Ruhe-EEG-Daten nach präfrontaler anodaler und kathodaler tDCS als auch die Vergrößerung der frontalen P3a-Amplitude nach präfrontaler tDCS könnten Ausdruck eines neurophysiologisch zusammenhängenden frontalen tDCS-Stimulationseffektes sein. Eine frontale Aktivitätsminderung durch präfrontale tDCS könnte dabei zu einer Veränderung der Aufmerksamkeitsprozesse führen, die sich letztlich als vergrößerte frontale P3a-Amplitude unter der Go-Bedingung darstellen. Die im Ruhe-EEG festgestellte frontale Aktivitätsminderung nach anodaler, präfrontaler tDCS könnte ebenso mit der Verminderung der parietalen Go-P3b-Amplitude verbunden sein. Es könnte sein, dass die anodale präfrontale tDCS über eine frontale Aktivitätsminderung zu Veränderung der Reizbewertungsprozesse und parietaler Speichervorgänge führt (Alberini et al., 1995; Polich, 2007). Ob sich diese Befunde in einer messbaren Verbesserung bzw. Verschlechterung von Aufmerksamkeits- und Speicherprozessen widerspiegeln lassen, muss durch weitere Studien unter Einbeziehung kognitiver Auswertungen geklärt werden. Die Modulation der frontalen P3a-Amplitude und

parietalen P3b-Amplitude könnte als plastizitätsmodulierendes Korrelat für LTP- bzw. LTD-ähnliche Prozesse stehen, welche durch tDCS angeregt würden (Lafontaine et al., 2013). In oben dargestellter Hypothese könnten nach präfrontaler tDCS unabhängig von der Polarität LTD-ähnliche Mechanismen zu einer frontalen Aktivitätsminderung in Ruhe führen, welche bei der Bearbeitung eines Go/Nogo/Volitions-Experimentes in einer Positivierung der frontalen Go-P3a-Amplitude resultieren.

5.3.2.Latenzeffekte der evozierten Potentiale

Bei der Analyse der Latenzen der evozierten Potentiale des Go/Nogo/Volitions-Experimentes wurde nach sham-tDCS eine signifikante Verlängerung der N2-Latenz unter Fz bezüglich der Volitionsaufgabe festgestellt. Nach der Verum-tDCS kam es hingegen zu keiner Veränderung der N2-Latenzen. Der Effekt scheint nicht einer realen Beeinflussung durch die sham-Stimulation zugrunde zu liegen, da der Baseline-Wert der sham-Kondition deutlich von den Baseline-Werten der Verum-Konditionen abweicht. Aufgrund der ungleichen Baseline-Werte muss der vermeintlich signifikante Effekt der sham-tDCS eher zurückgewiesen werden. Insgesamt kann in meiner Arbeit somit keine wesentliche Modulation der Potential-Latenzen durch eine aktive präfrontale tDCS gezeigt werden. Auch in der Forschungsliteratur ist eine Beeinflussung der Latenzen evozierter Potentiale durch tDCS inkonsistent bzw. aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Probandenkollektive wenig vergleichbar. Diesbezüglich konnte in einigen Publikationen eine Verkürzung der P3-Latenz nach tDCS des linken DLPFC gezeigt werden. Bei Lafontaine et al. wurde dies mit verbesserter Aufmerksamkeit und Kognition nach bifrontaler präfrontaler tDCS (links anodal, rechts kathodal) in Verbindung gebracht (Lafontaine et al., 2013; Zaehle et al., 2011). Eine Verkürzung der P2-Latenz während der 2-back-Bedingung eines n-back-Paradigmas konnte nach anodaler tDCS des linken DLPFC bei Keeser et. al. demonstriert werden und wurde als Korrelat für fordernde Speicherleistungen gesehen (Keeser et al., 2011).

5.3.3.Frequenzeffekte der evozierten Potentiale

Die Frequenzspektren der durch das Go/Nogo/Volitions-Experiment evozierten Potentiale N1, N2, P3a und P3b wurden durch Wavelet-Analysen vor und nach tDCS des linken DLPFC berechnet und statistisch analysiert. Hierbei konnte keine signifikante Modulation der ereigniskorrelierten Frequenzen durch die tDCS gefunden werden. Bei Betrachtung der Interaktion Stimulation x Zeit x Elektroden für die Beta-Aktivität während der Nogo-Bedingung erreichte

der p-Wert nach der erforderlichen Korrektur bei Verletzung der Sphärizität mit Greenhaus-Geisser mit $p = 0,063$ das erforderliche Signifikanzniveau nicht. Somit kann diesbezüglich zwar ein Trend festgestellt werden, jedoch kein signifikantes Ergebnis. Erwartungsgemäß würde man vermuten, dass eine anodale tDCS die Exzitabilität fördert (M. A. Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000), z.B. im Sinne einer Beta-Aktivitätszunahme. In der Literatur wurden dahingehend einige signifikante Ergebnisse beschrieben: in einer frühen Studie von Antal et al. bezüglich visuell evozierter Potentiale einer Arbeitsgedächtnisaufgabe erhöhte die anodale tDCS die ereigniskorrelierte Beta- und Gamma-Aktivität im Sinne eines verbesserten Informationsverarbeitungsprozesses, während die kathodale tDCS diese reduzierte (Antal, Varga, et al., 2004). In einer weiteren Publikationen führte eine anodale tDCS des linken DLPFC zu einer ebenfalls erhöhten ereigniskorrelierten Beta-Aktivität nach Präsentation unangenehmer schmerzassoziierte Bilder (Maeoka et al., 2012). Bei Durchsicht der bisher publizierten Studien kann wiederum festgestellt werden, dass kein Frequenzbereich eindeutig durch tDCS moduliert wird, häufig jedoch Veränderungen in den Alpha- oder Beta-Bändern zu finden sind (siehe Tabelle 5, Seite 30). Aufgrund der nicht-signifikanten Unterschiede bezüglich der ereigniskorrelierten Frequenzspektren der Wavelet-Analysen wurde keine Quellenlokalisierungsuntersuchungen für die ERPs durchgeführt.

5.4.Limitierende Faktoren

Bei der Analyse dieser Arbeit müssen mehrere Störfaktoren bedacht werden, die die Ergebnisse des Experimentes zusätzlich beeinflussen. Ein limitierender Faktor ist die Stichprobengröße bestehend aus 20 Probanden. Einige nicht signifikante Ergebnisse (statistische Trends) hätten durch eine größere Probandenanzahl wohlmöglich das Signifikanzniveau erreicht und weitere Erkenntnisse liefern können. Allerdings ist diese Stichprobe im Vergleich zu anderen Publikationen als ausreichend groß anzusehen (Übersicht der Stichprobengrößen anderer tDCS Studien z.B. bei (Dedoncker et al., 2016)). Weiterhin müssen intra- und interindividuelle sowie tagesformabhängige Unterschiede bei Humanexperimenten berücksichtigt werden. So kann eine Beeinflussung der Daten durch Vigilanz- und Konzentrationsänderungen nicht gänzlich verhindert werden. Die Messungen fanden zwar für jeden Probanden zur selben Uhrzeit statt, innerhalb der Gruppe jedoch zu unterschiedlichen Tageszeiten, so dass circadiane Störfaktoren vorhanden sein könnten. Limitierend für die Aussage der Ruhe-EEG-Daten nach tDCS des Motorkortex war die vorherige Manipulation des Kortex mittels TMS. Zwar führt der TMS-Einzel-Impuls nur zu einer kurzzeitigen Änderung des Ruhemembranpotentials,

allerdings könnte nicht ausgeschlossen werden, dass die tDCS-Effekte dadurch beeinflusst wurden. Auch eine Beeinflussung der Effekte durch die kurzzeitigen Ramp in/Ramp out-Phasen und den zwischen 100 μ A-150 μ A undulierenden Strom der sham-Stimulation kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Durch mehrere vorherige Studien mit sham-Bedingungen konnte allerdings eine fehlende Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit nach sham-tDCS angenommen werden, so dass sich die sham-tDCS für Placebo-kontrollierte Untersuchungen eignet (Gandiga et al., 2006; Palm et al., 2013). Es wären weitere Studien mit geringen bis nicht vorhandenen Intensitäten von Nutzen, um den genauen Zusammenhang zwischen sehr geringen Stromstärken und Effekten einschätzen zu können und signifikante sham-Ergebnisse besser interpretieren zu können (Boonstra et al., 2016). Aufgrund des Studiendesigns kam es durch die Post-MEP-Messung nach M1-tDCS zu einer Verzögerung der nachfolgenden Post-EEG-Ableitung von ca. 10 Minuten nach tDCS. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde auch nach jeder tDCS des DLPFC eine standardisierte 10-minütige Pause eingehalten. Es muss bedacht werden, dass die Wirkstärke der tDCS-Effekte vermutlich zeitlich abhängig ist. Keeser und Kollegen stellten z.B. fest, dass die anodalen tDCS-Effekte 5 min nach Stimulation am stärksten waren und im Zeitfenster zwischen 5-10 min keine signifikanten Effekt mehr nachweisbar waren (Keeser et al., 2011). Auch wurde eine zeitliche Dynamik der Effekte nach tDCS mit wechselhaften Nacheffekten im Bereich von > 60 Minuten beschrieben (Übersicht bei (M. A. Nitsche et al., 2008)). Antal et al. konnten beispielsweise signifikante Effekte nach tDCS über dem visuellen Kortex nur bis zu 10 Minuten nach Stimulation nachweisen (Antal, Kincses, et al., 2004). Bei der Bearbeitung der letzten Go/Nogo/Volitionsaufgaben waren in meinem Experiment mehr als 30 Minuten nach tDCS vergangen und eine Verminderung bzw. ein Verschwinden des Stimulationseffektes könnte eingetreten sein. Allerdings konnte wiederum demonstriert werden, dass in motorkortikalen Studien tDCS-Nach-Effekte bis zu einer Stunde nach Stimulation nachweisbar waren (M. A. Nitsche et al., 2008; Ziemann et al., 2008). Weiterhin wurde das Experiment von nur einem Untersuchungsleiter einfach verblindet durchgeführt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass trotz aller anders gerichteter Bemühungen eine unbewusste Beeinflussung der Probanden erfolgte. Auch Lerneffekte durch das mehrfache Durchspielen des Go/Nogo/Volitionsexperiments könnten trotz Randomisierung der Aufgabenreihenfolge eine Auswirkung gehabt haben. Es konnten nur signifikante Effekte bezüglich der Go-Bedingung ermittelt werden. Die Go-Bedingung war dabei mit 160 Stimuli, die am häufigsten präsentierte Tonkombination, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einer häufigeren Dar-

bietung der übrigen Bedingungen (Nogo und Volition) ebenfalls signifikante Effekte gezeigt würden. Bezüglich der DLPFC-Stimulation erfolgte die Platzierung der tDCS-Schwammelektroden zwar standardisiert über der F3-Elektrode, allerdings sind interindividuelle Unterschiede in der Lokalisation des DLPFC zu bedenken (Brett, Johnsrude, & Owen, 2002). Die Größe der Elektrode sollte diesen konfundierenden Faktor jedoch ausgleichen. Eine Stimulation und damit Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit durch die rechtsseitige Referenzelektrode, die über die supraorbitale Region gelegt wurde, muss bei der Betrachtung der Ergebnisse stets berücksichtigt werden (Costa, Lapenta, Boggio, & Ventura, 2015). Weiterhin sollte jede Quellenlokalisierung mittels sLORETA kritisch bedacht werden, da die örtliche Auflösung der sLORETA-Software bei einer rauschfreien EEG-Ableitung 5 mm beträgt, bei einer EEG-Ableitung mit Artefakten oder auch mehreren aktiven Quellen nimmt die sLORETA-Lokalisierungsgenauigkeit ab (M. Wagner, Fuchs, & Kastner, 2004b). Trotz dieser Nachteile konnte die Validität der durch sLORETA ermittelten Quellenlokalisierungen durch mehrere Studien bzw. vergleichende bildgebende Untersuchungen bestätigt werden (Pascual-Marqui et al., 2002; Worrell et al., 2000).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel meiner Doktorarbeit war es, die Effekte einer tDCS (*transcranial direct current stimulation*) über dem linken Motorkortex (M1-tDCS) und Auswirkungen einer tDCS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC-tDCS) mittels verschiedener elektrophysiologischer Untersuchungen darzustellen, zu vergleichen und Korrelate für die durch tDCS induzierten neuroplastischen Veränderungen zu finden. Hierfür nahmen zwanzig gesunde Probanden (12 weiblich, 9 männlich) im Alter von 19 bis 27 Jahren an fünf verschiedenen Sitzungen in randomisierter Reihenfolge und mit einfacher Verblindung teil. Die Probanden erhielten jeweils eine Sitzung mit anodaler (13 min, 1mA) bzw. kathodaler (9 min, 1mA) M1-tDCS. Der tDCS-Stimulationspunkt hierfür befand sich an dem Ort des stabilsten 1 mV großen MEPs (*motorisch evoziertes Potential*), das zuvor mittels TMS (*Transkranielle Magnetstimulation*) ermittelt wurde. In drei weiteren Sitzungen wurde jeweils eine anodale (13 min, 1 mA), kathodale (9 min, 1 mA) bzw. sham (9 min, 1 mA) DLPFC-tDCS über der F3-Elektrode nach dem 10-20-System durchgeführt. Zur Untersuchung der tDCS-Effekte über dem Motorkortex wurden jeweils mittels TMS 30 MEPs im M. interosseus I der rechten Hand vor und unmittelbar nach M1-tDCS generiert. An diese MEP-Messungen schloss sich jeweils vor und nach M1-tDCS ein 6-minütiges Ruhe-EEG (*Elektroenzephalographie*) zur quellenlokalisierten Untersuchung der EEG-Aktivitätsveränderungen an. Zur Analyse der Auswirkungen der DLPFC-tDCS wurde ein 6-minütiges Ruhe-EEG und anschließend ein auditorisches Go/NoGo/Volitions-Experiment (20 min, aufgabenverbundene Tonkombinationen) unter Ableitung der Hirnströme vor und nach anodaler, kathodaler bzw. sham tDCS durchgeführt.

Hinsichtlich der MEP-Amplituden konnten die in der Literatur bereits beschriebenen, polaritätsspezifischen Effekte einer M1-tDCS bestätigt werden: die anodale M1-tDCS führte zu einer signifikanten Zunahme der MEP-Amplituden, die kathodale M1-tDCS zu einer signifikanten Reduktion. Somit konnte die generelle, polaritäts- und lokalitätsspezifische Fähigkeit für motorkortikale Plastizität bei den rekrutierten Probanden gezeigt werden, was ein wesentliches Qualitätskriterium für die Beantwortung der Fragestellung war. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der zuletzt beschriebenen hohen interindividuellen Variabilität dieser Intervention zu sehen.

In den Ruhe-EEG-Messungen konnte mittels sLORETA (*Standardized low resolution brain electromagnetic tomography*) nach anodaler M1-tDCS eine signifikante Aktivitätszunahme des alpha1-Frequenzbandes im posterioren Cingulum, nach kathodaler M1-tDCS eine signi-

fikante Aktivitätsabnahme mehrerer Frequenzbereiche (beta1, alpha 2, total power) in der linksseitigen Insel und temporale Gyri demonstriert werden. Zusätzlich konnte nach kathodaler M1-tDCS eine Aktivitätszunahme des alpha1-Frequenzbandes im präzentralen Gyrus gezeigt werden. Da insgesamt nach anodaler M1-tDCS eine Aktivitätszunahme und nach kathodaler M1-tDCS eine vorherrschende Aktivitätsabnahme zu verzeichnen war, kann von einer gewissen Polaritätsspezifität der Ruhe-EEG-Daten nach M1-tDCS ausgegangen werden. Die DLPFC-tDCS modulierte die Ruhe-EEG-Daten dagegen ohne Polaritätsspezifität: nach anodaler und kathodaler DLPFC-tDCS wurde eine signifikante Aktivitätsabnahme mehrerer Frequenzbänder (anodal: delta, theta, alpha2, beta1, beta2, beta3, total power; kathodal: delta, beta1, beta2, beta3, total power) in linksseitigen frontalen Arealen, der Insel und des anterioren Cingulums gezeigt. Die tDCS-Nacheffekte konnten vermutlich durch intrazerebrale Vernetzung in Kortexarealen mit räumlicher Nähe zur ursprünglichen Stimulationsposition quellenlokalisiert werden. Als mögliche Einflussfaktoren für eine polaritätsunabhängige Aktivitätsreduktion nach DLPFC-tDCS könnte ein stimulationsinduzierter frontaler Inhibitionsprozess, nicht-lineare Zusammenhänge zwischen Stromintensität (1mA jeweils während anodaler und kathodaler tDCS), Polarität und frontaler Aktivierung oder Störfaktoren wie Müdigkeitserscheinungen vermutet werden. Im Vergleich zum Motorkortex könnten die andersartige, frontale Neuroanatomie (z.B. bezüglich frontaler Afferenzen/Efferenzen, neurochemischer Umgebung, Pyramidenzell- und Dendritenanatomie, größere Interindividualität des DLPFC) und die unterschiedliche Elektrodenmontage zwischen M1- und DLPFC-tDCS (Distanz zwischen den Elektroden, verschiedene Winkel zur zerebralen Sagittalachse, unterschiedliche Ausbreitung der elektrischen Felder) weitere Erklärungen für die polaritätsunabhängigen Effekte nach DLPFC-tDCS sein. Sowohl anodale und kathodale M1-tDCS als auch anodale und kathodale DLPFC-tDCS führten zu einer signifikanten rechtsbetonten Aktivitätszunahme des alpha1-Bandes, wahrscheinlich durch eine Beeinflussung der rechtsseitigen, supraorbitalen Referenzelektrode unabhängig von der Platzierung der aktiven Elektrode.

Nach sham DLPFC-tDCS zeigten sich entgegen der Erwartungen Aktivitätsabnahmen mehrerer Frequenzbänder (alpha2, beta1, beta2, beta3, total power) in den rechtsseitigen temporalen Gyri, weshalb diese Effekte a.e. durch Artefakte des Musculus temporalis über den rechtsseitig platzierten temporalen EEG-Elektroden erklärt werden könnten. Nach allen drei DLPFC-tDCS-Bedingungen (anodal, kathodal, sham) konnten Aktivitätsminderungen des delta-Frequenzbandes in frontalen Arealen im Sinne von Vigilanzveränderungen interpretiert werden.

Bei der Analyse der Amplituden der evozierten Potentiale (*ERP: evoked response potentials*) des auditorischen Go/Nogo/Volitionsparadigmas konnte festgestellt werden, dass sowohl die anodale als auch die kathodale tDCS polaritätsunabhängig die P3a-Amplitude unter der Fz-Elektrode während der Go-Bedingung signifikant vergrößern, während die sham-tDCS keine signifikanten Ergebnisse zeigte. Die Modulation der frontalen P3a-Amplitude könnte durch die Tatsache bedingt sein, dass die P3a klassischerweise im frontalen Bereich am größten ist und die tDCS frontal angewandt wurde. Die fehlende Polaritätsspezifität sowohl bezüglich der Ruhe-EEG-Daten als auch der frontalen Go-P3a-Amplitude nach Verum-DLPFC-tDCS könnte Ausdruck eines neurophysiologisch zusammenhängenden frontalen Stimulationseffektes sein. Polaritätsunabhängig könnten LTD (*Langzeitdepression*)-ähnliche Mechanismen zu einer frontalen Aktivitätsminderung in Ruhe führen, welche während der Bearbeitung der Go-Bedingung zu einer Positivierung der frontalen Go-P3a-Amplitude führt und damit frontale Aufmerksamkeitsprozesse moduliert. Die P3b-Amplitude zeigte nur nach anodaler DLPFC-tDCS eine signifikante Verkleinerung unter der Pz-Elektrode während der Go-Bedingung, nach kathodaler und sham-tDCS waren keine signifikanten Veränderungen messbar. Eine verkürzte kathodale Stimulationsdauer von 9 min könnte den fehlenden Effekt bedingen. Die Erniedrigung der P3b-Amplitude unterhalb von Pz könnte durch eine Modulation parietaler Speichervorgänge nach tDCS-induzierter frontaler Aktivitätsänderung im Rahmen eines fronto-parietalen Netzwerkes erklärt werden.

Insgesamt betrachtet können die polaritäts- und lokalitätsabhängigen Erkenntnisse aus den bisherigen Motorkortex-Studien nicht gleichwertig auf das frontale System übertragen werden, wobei zusätzlich die EEG-Korrelate frontaler Plastizität aufgrund des wahrscheinlich eher modulativen Charakters einer DLPFC-tDCS unzureichend sein könnten. Die neurochemischen Prozesse der langanhaltenden tDCS-Nacheffekte wurden in zahlreichen Motorkortex-Studien mit den Mechanismen der LTP (*Langzeitpotentierung*) nach anodaler tDCS bzw. LTD (*Langzeitdepression*) nach kathodaler tDCS verglichen. Das frontale System könnte diesbezüglich im Vergleich zum motorischen System über differenziertere Ausprägungen mit erhöhter Individualität verfügen. Die vorherrschenden Aktivitätsminderungen nach polaritätsunabhängiger DLPFC-tDCS könnten durch LTD-ähnliche frontale Inhibitionseffekte erklärt werden. Aufgrund der Ergebnisvariabilität in diesem Forschungsgebiet sind weitere tDCS-kombinierte EEG/ERP-Studien notwendig, um die genauen Mechanismen der Exzitabilitätsveränderungen nach M1- und DLPFC-tDCS zu verstehen und neurophysiologisch darstellen zu können. Für die klinische Anwendung der tDCS über dem Frontalkortex für die Behand-

lung von affektiven und nicht-affektiven Psychosen bedeuten meine Ergebnisse, dass die aus den Motor-Kortex Studien generierten Hypothesen nicht ohne weiteres auf den Frontalkortex übertragbar erscheinen.

7.LITERATURVERZEICHNIS

- Abraham, W. C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 9(5), 387. doi: 10.1038/nrn2356
- Accornero, N., Capozza, M., Pieroni, L., Pro, S., Davi, L., & Mecarelli, O. (2014). EEG mean frequency changes in healthy subjects during prefrontal transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 112(6), 1367-1375. doi: 10.1152/jn.00088.2014
- Albares, M., Lio, G., & Boulinguez, P. (2015). Tracking markers of response inhibition in electroencephalographic data: why should we and how can we go beyond the N2 component? *Rev Neurosci*, 26(4), 461-478. doi: 10.1515/revneuro-2014-0078
- Alberini, C. M., Ghirardi, M., Huang, Y. Y., Nguyen, P. V., & Kandel, E. R. (1995). A molecular switch for the consolidation of long-term memory: cAMP-inducible gene expression. *Ann N Y Acad Sci*, 758, 261-286.
- Amatrudo, J. M., Weaver, C. M., Crimins, J. L., Hof, P. R., Rosene, D. L., & Luebke, J. I. (2012). Influence of highly distinctive structural properties on the excitability of pyramidal neurons in monkey visual and prefrontal cortices. *J Neurosci*, 32(40), 13644-13660. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2581-12.2012
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul*, 4(2), 84-89. doi: 10.1016/j.brs.2010.06.004
- S1935-861X(10)00062-8 [pii]
- Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G., & Paulus, W. (2008). Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *The Clinical journal of pain*, 24(1), 56-63. doi: 10.1097/AJP.0b013e318157233b
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(2), 702-707.
- Antal, A., Varga, E. T., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2004). Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport*, 15(8), 1307-1310.
- Antzoulatos, E. G., & Miller, E. K. (2014). Increases in functional connectivity between prefrontal cortex and striatum during category learning. *Neuron*, 83(1), 216-225. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.005
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of physiology*, 568(Pt 2), 653-663. doi: 10.1113/jphysiol.2005.088310
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 8(4), 170-177. doi: 10.1016/j.tics.2004.02.010
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*, 22(3), 229-244.
- Azizian, A., Freitas, A. L., Watson, T. D., & Squires, N. K. (2006). Electrophysiological correlates of categorization: P300 amplitude as index of target similarity. *Biological psychology*, 71(3), 278-288. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.05.002
- Band, G. P., Ridderinkhof, K. R., & van der Molen, M. W. (2003). Speed-accuracy modulation in case of conflict: the roles of activation and inhibition. *Psychological research*, 67(4), 266-279. doi: 10.1007/s00426-002-0127-0
- Barry, R. J., & De Blasio, F. M. (2013). Sequential processing in the equiprobable auditory Go/NoGo task: a temporal PCA study. *Int J Psychophysiol*, 89(1), 123-127. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.06.012
- Basar-Eroglu, C., Struber, D., Schurmann, M., Stadler, M., & Basar, E. (1996). Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 24(1-2), 101-112.
- Basar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *Int J Psychophysiol*, 90(2), 99-117. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005
- Basar, E., Basar-Eroglu, C., Karakas, S., & Schurmann, M. (1999). Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neuroscience letters*, 259(3), 165-168.
- Basar, E., Emek-Savas, D. D., Guntekin, B., & Yener, G. G. (2016). Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 11, 106-115. doi: 10.1016/j.nicl.2016.01.015
- Basar, E., Schurmann, M., Basar-Eroglu, C., & Karakas, S. (1997). Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 26(1-3), 5-29.

- Basar, E., Schurmann, M., Demiralp, T., Basar-Eroglu, C., & Ademoglu, A. (2001). Event-related oscillations are 'real brain responses'--wavelet analysis and new strategies. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *39*(2-3), 91-127.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*, *591*(7), 1987-2000. doi: 10.1113/jphysiol.2012.249730
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain research. Cognitive brain research*, *22*(2), 221-231. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.08.011
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., . . . Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, *9*(5), 641-661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, *172*, 369-382.
- Boggio, P. S., Bempohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., . . . Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*, *101*(1-3), 91-98. doi: S0165-0327(06)00466-6 [pii]
10.1016/j.jad.2006.10.026
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, *249*(1), 31-38. doi: S0022-510X(06)00280-2 [pii]
10.1016/j.jns.2006.05.062
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, *11*(2), 249-254. doi: S1461145707007833 [pii]
10.1017/S1461145707007833
- Boggio, P. S., Zaghi, S., & Fregni, F. (2009). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, *47*(1), 212-217. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.022
S0028-3932(08)00324-2 [pii]
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *112*(12), 2224-2232.
- Boonstra, T. W., Nikolin, S., Meisener, A. C., Martin, D. M., & Loo, C. K. (2016). Change in Mean Frequency of Resting-State Electroencephalography after Transcranial Direct Current Stimulation. *Front Hum Neurosci*, *10*, 270. doi: 10.3389/fnhum.2016.00270
- Boonstra, T. W., Stins, J. F., Daffertshofer, A., & Beek, P. J. (2007). Effects of sleep deprivation on neural functioning: an integrative review. *Cell Mol Life Sci*, *64*(7-8), 934-946. doi: 10.1007/s00018-007-6457-8
- Borchard, J. P., Barry, R. J., & De Blasio, F. M. (2015). Sequential processing in an auditory equiprobable Go/NoGo task with variable interstimulus interval. *Int J Psychophysiol*, *97*(2), 145-152. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.05.010
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, *108*(3), 624-652.
- Brennan, A. R., & Arnsten, A. F. (2008). Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Ann N Y Acad Sci*, *1129*, 236-245. doi: 10.1196/annals.1417.007
- Brett, M., Johnsrude, I. S., & Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, *3*(3), 243-249. doi: 10.1038/nrn756
- Bruin, K. J., Wijers, A. A., & van Staveren, A. S. (2001a). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clin Neurophysiol*, *112*(9), 1660-1671. doi: S1388-2457(01)00601-0 [pii]
- Bruin, K. J., Wijers, A. A., & van Staveren, A. S. (2001b). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *112*(9), 1660-1671.

- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Fregni, F., Boggio, P. S., & Priori, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39(1), 9-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.016
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., . . . Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, 5(3), 175-195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002
- Butz, M., & van Ooyen, A. (2013). A simple rule for dendritic spine and axonal bouton formation can account for cortical reorganization after focal retinal lesions. *PLoS Comput Biol*, 9(10), e1003259. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003259
- PCOMPBIOL-D-13-00151 [pii]
- Carson, R. G., & Kennedy, N. C. (2013). Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Front Hum Neurosci*, 7, 823. doi: 10.3389/fnhum.2013.00823
- Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., & Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage*, 55(1), 8-23. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.049
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(2), 201-216. doi: 10.1016/j.acn.2007.08.010
- Chew, T., Ho, K. A., & Loo, C. K. (2015). Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. *Brain Stimul*, 8(6), 1130-1137. doi: 10.1016/j.brs.2015.07.031
- Chung, S. W., Hill, A. T., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2016). Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 63, 43-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.008
- Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depress Anxiety*, 32(3), 182-192. doi: 10.1002/da.22335
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol*, 334, 33-46.
- Comerchero, M. D., & Polich, J. (1999). P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol*, 110(1), 24-30. doi: S0168559798000331 [pii]
- Conti, C. L., Moscon, J. A., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, 17(9), 1465-1475. doi: 10.1017/S1461145714000522
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(Pt 7), 1659-1673. doi: awl082 [pii]
- 10.1093/brain/awl082
- Costa, T. L., Lapenta, O. M., Boggio, P. S., & Ventura, D. F. (2015). Transcranial direct current stimulation as a tool in the study of sensory-perceptual processing. *Attention, perception & psychophysics*, 77(6), 1813-1840. doi: 10.3758/s13414-015-0932-3
- Csifcsak, G., Antal, A., Hillers, F., Levold, M., Bachmann, C. G., Happe, S., . . . Paulus, W. (2009). Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. *Pain medicine*, 10(1), 122-132. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00508.x
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*(51). doi: 10.3791/2744
- Deans, J. K., Powell, A. D., & Jefferys, J. G. (2007). Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *J Physiol*, 583(Pt 2), 555-565. doi: 10.1113/jphysiol.2007.137711
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimul*, 9(4), 501-517. doi: 10.1016/j.brs.2016.04.006
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Schurmann, M., Basar-Eroglu, C., & Basar, E. (1999). Detection of P300 waves in single trials by the wavelet transform (WT). *Brain and language*, 66(1), 108-128. doi: 10.1006/brln.1998.2027
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., . . . Rothwell, J. C. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109(5), 397-401.

- Dimoska, A., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2006). The auditory-evoked N2 and P3 components in the stop-signal task: indices of inhibition, response-conflict or error-detection? *Brain and cognition*, *62*(2), 98-112. doi: 10.1016/j.bandc.2006.03.011
- Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci*, *29*(22), 7271-7277. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0065-09.2009
- 29/22/7271 [pii]
- Donchin, E. (1981). Presidential address, 1980. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, *18*(5), 493-513.
- Donkers, F. C., & van Boxtel, G. J. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and cognition*, *56*(2), 165-176. doi: 10.1016/j.bandc.2004.04.005
- Duncan-Johnson, C. C. (1981). Young Psychophysicologist Award address, 1980. P300 latency: a new metric of information processing. *Psychophysiology*, *18*(3), 207-215.
- Dyke, K., Kim, S., Jackson, G. M., & Jackson, S. R. (2016). Intra-Subject Consistency and Reliability of Response Following 2 mA Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimul*, *9*(6), 819-825. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.052
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E., & Lessmann, V. (2017). Coexistence of Multiple Types of Synaptic Plasticity in Individual Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Front Synaptic Neurosci*, *9*, 7. doi: 10.3389/fnsyn.2017.00007
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biological psychology*, *35*(2), 123-138.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological psychology*, *51*(2-3), 87-107.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta psychologica*, *101*(2-3), 267-291.
- Fallgatter, A. J., & Strik, W. K. (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *32*(3), 233-238.
- Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvo, B., Giacobuzzi, M., . . . Priori, A. (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord*, *118*(1-3), 215-219. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.015
- S0165-0327(09)00082-2 [pii]
- Fiori, V., Coccia, M., Marinelli, C. V., Vecchi, V., Bonifazi, S., Ceravolo, M. G., . . . Marangolo, P. (2011). Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *Journal of cognitive neuroscience*, *23*(9), 2309-2323. doi: 10.1162/jocn.2010.21579
- Formaggio, E., Cavinato, M., Storti, S. F., Tonin, P., Piccione, F., & Manganotti, P. (2016). Assessment of Event-Related EEG Power After Single-Pulse TMS in Unresponsive Wakefulness Syndrome and Minimally Conscious State Patients. *Brain Topogr*, *29*(2), 322-333. doi: 10.1007/s10548-015-0461-3
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord*, *8*(2), 203-204. doi: BDI291 [pii]
- 10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., . . . Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, *166*(1), 23-30. doi: 10.1007/s00221-005-2334-6
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A., Nitsche, M. A., . . . Boggio, P. S. (2008). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, *51*(1), 34-41. doi: 10.1016/j.appet.2007.09.016
- S0195-6663(07)00429-1 [pii]
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, *66*(2), 198-204. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.035
- S0896-6273(10)00238-2 [pii]
- Frohlich, F., & McCormick, D. A. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron*, *67*(1), 129-143. doi: 10.1016/j.neuron.2010.06.005
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, *61*(2), 331-349.
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2011). Diversity of the P3 in the task-switching paradigm. *Brain Res*, *1411*, 87-97. doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.010
- Gajewski, P. D., Stoerig, P., & Falkenstein, M. (2008). ERP--correlates of response selection in a response conflict paradigm. *Brain Res*, *1189*, 127-134. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.076

- Galambos, L. (1981). A prospectus of knowledge. *Science*, 212(4496), 775-776. doi: 10.1126/science.212.4496.775
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-850. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003
- Gehring, W. J., Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1992). Probability effects on stimulus evaluation and response processes. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 18(1), 198-216.
- Goelet, P., Castellucci, V. F., Schacher, S., & Kandel, E. R. (1986). The long and the short of long-term memory--a molecular framework. *Nature*, 322(6078), 419-422. doi: 10.1038/322419a0
- Gomez, P., Ratcliff, R., & Perea, M. (2007). A model of the go/no-go task. *Journal of experimental psychology. General*, 136(3), 389-413. doi: 10.1037/0096-3445.136.3.389
- Gorsler, A., Baumer, T., Weiller, C., Munchau, A., & Liepert, J. (2003). Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(10), 1800-1807.
- Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., Darley, J. M., & Cohen, J. D. (2001). An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science*, 293(5537), 2105-2108. doi: 10.1126/science.1062872
- Grillon, C., Courchesne, E., Ameli, R., Elmasian, R., & Braff, D. (1990). Effects of rare non-target stimuli on brain electrophysiological activity and performance. *Int J Psychophysiol*, 9(3), 257-267.
- Hansenne, M. (2000). [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 30(4), 191-210.
- Hasan, A., Aborowa, R., Nitsche, M. A., Marshall, L., Schmitt, A., Gruber, O., . . . Wobrock, T. (2012). Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262(5), 415-423. doi: 10.1007/s00406-012-0298-7
- Hasan, A., Hamada, M., Nitsche, M. A., Ruge, D., Galea, J. M., Wobrock, T., & Rothwell, J. C. (2012). Direct-current-dependent shift of theta-burst-induced plasticity in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 217(1), 15-23. doi: 10.1007/s00221-011-2968-5
- Hasan, A., Wobrock, T., Guse, B., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., . . . Koutsouleris, N. (2016). Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2016.161
- Hattori, Y., Moriwaki, A., & Hori, Y. (1990). Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neuroscience letters*, 116(3), 320-324.
- Herrmann, C. S., Rach, S., Voskuhl, J., & Struber, D. (2014). Time-frequency analysis of event-related potentials: a brief tutorial. *Brain Topogr*, 27(4), 438-450. doi: 10.1007/s10548-013-0327-5
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2001a). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biological psychiatry*, 50(1), 58-61.
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2001b). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry*, 50(1), 58-61.
- Herwig, U., Satrapi, P., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*, 16(2), 95-99.
- Ho, K. A., Taylor, J. L., Chew, T., Galvez, V., Alonzo, A., Bai, S., . . . Loo, C. K. (2016). The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions. *Brain Stimul*, 9(1), 1-7. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.003
- Hohnsbein, J., Falkenstein, M., & Hoormann, J. (1995). Effects of attention and time-pressure on P300 subcomponents and implications for mental workload research. *Biological psychology*, 40(1-2), 73-81.
- Holmes, A. P., Blair, R. C., Watson, J. D., & Ford, I. (1996). Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(1), 7-22. doi: 10.1097/00004647-199601000-00002
- Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 66(4), 376-382.
- Horn, A., Ostwald, D., Reisert, M., & Blankenburg, F. (2014). The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage*, 102 Pt 1, 142-151. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.069

- Horvath, J. C., Vogrin, S. J., Carter, O., Cook, M. J., & Forte, J. D. (2016). Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Exp Brain Res*, *234*(9), 2629-2642. doi: 10.1007/s00221-016-4667-8
- Hoshi, E. (2006). Functional specialization within the dorsolateral prefrontal cortex: a review of anatomical and physiological studies of non-human primates. *Neuroscience research*, *54*(2), 73-84. doi: 10.1016/j.neures.2005.10.013
- Hruby, T., & Marsalek, P. (2003). Event-related potentials--the P3 wave. *Acta neurobiologiae experimentalis*, *63*(1), 55-63.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201-206. doi: S0896627304008463 [pii]
10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavallee, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol*, *87*(3), 217-233. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001
- Hyde, M. (1997). The N1 response and its applications. *Audiol Neurootol*, *2*(5), 281-307.
- Iannaccone, R., Hauser, T. U., Staempfli, P., Walitza, S., Brandeis, D., & Brem, S. (2015). Conflict monitoring and error processing: new insights from simultaneous EEG-fMRI. *Neuroimage*, *105*, 395-407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.028
S1053-8119(14)00853-2 [pii]
- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., & Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain research*, *684*(2), 206-208.
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*(5), 872-875. doi: 64/5/872 [pii]
10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9
- Izzidien, A., Ramaraju, S., Roula, M. A., & McCarthy, P. W. (2016). Effect of Anodal-tDCS on Event-Related Potentials: A Controlled Study. *Biomed Res Int*, *2016*, 1584947. doi: 10.1155/2016/1584947
- Jacobson, L., Ezra, A., Berger, U., & Lavidor, M. (2012). Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(5), 979-984. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.016
- Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H. I., Labruna, L., Hasan, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2016). Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. doi: 10.1113/JP272738
- Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H. I., Labruna, L., Hasan, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2017). Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, *595*(4), 1273-1288. doi: 10.1113/JP272738
- Jaspers, K. (1958). [The physician in the technical age]. *Klin Wochenschr*, *36*(22), 1037-1043.
- Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, C. K., & Ebmeier, K. P. (2012). Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med*, *42*(9), 1791-1800. doi: 10.1017/S0033291711003059
S0033291711003059 [pii]
- Karch, S., Feuerecker, R., Leicht, G., Meindl, T., Hantschk, I., Kirsch, V., . . . Mulert, C. (2010). Separating distinct aspects of the voluntary selection between response alternatives: N2- and P3-related BOLD responses. *Neuroimage*, *51*(1), 356-364. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.028
- Karch, S., Loy, F., Krause, D., Schwarz, S., Kiesewetter, J., Segmiller, F., . . . Pogarell, O. (2016). Increased Event-Related Potentials and Alpha-, Beta-, and Gamma-Activity Associated with Intentional Actions. *Front Psychol*, *7*, 7. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00007
- Karch, S., Segmiller, F., Hantschk, I., Cerovecki, A., Opgen-Rhein, M., Hock, B., . . . Pogarell, O. (2012). Increased gamma oscillations during voluntary selection processes in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*, *46*(11), 1515-1523. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.017
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., . . . Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*, *55*(2), 644-657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.004
- Kekic, M., Boysen, E., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, *74*, 70-86. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.018

- Kemp, A., & Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends in neurosciences*, *30*(3), 111-118. doi: S0166-2236(07)00003-3 [pii]
10.1016/j.tins.2007.01.002
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *59*(1), 9-20.
- Knoch, D., Nitsche, M. A., Fischbacher, U., Eisenegger, C., Pascual-Leone, A., & Fehr, E. (2008). Studying the neurobiology of social interaction with transcranial direct current stimulation--the example of punishing unfairness. *Cereb Cortex*, *18*(9), 1987-1990. doi: bhm237 [pii]
10.1093/cercor/bhm237
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, *302*(5648), 1181-1185. doi: 10.1126/science.1088545
- Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J. P., Felblinger, J., Vespignani, H., & Braun, M. (2009). Automated cortical projection of EEG sensors: anatomical correlation via the international 10-10 system. *Neuroimage*, *46*(1), 64-72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.006
S1053-8119(09)00147-5 [pii]
- Kok, A. (1986). Effects of degradation of visual stimulation on components of the event-related potential (ERP) in go/nogo reaction tasks. *Biological psychology*, *23*(1), 21-38.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, *38*(3), 557-577.
- Kok, A., Ramautar, J. R., De Ruiter, M. B., Band, G. P., & Ridderinkhof, K. R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, *41*(1), 9-20. doi: 10.1046/j.1469-8986.2003.00127.x
- Kondo, H., Osaka, N., & Osaka, M. (2004). Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *Neuroimage*, *23*(2), 670-679. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.014
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R., & Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *99*(1), 19-27.
- Kunze, T., Hunold, A., Haueisen, J., Jirsa, V., & Spiegler, A. (2016). Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.015
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, *85 Pt 3*, 948-960. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117
- Laakso, I., Tanaka, S., Mikkonen, M., Koyama, S., Sadato, N., & Hirata, A. (2016). Electric fields of motor and frontal tDCS in a standard brain space: A computer simulation study. *Neuroimage*, *137*, 140-151. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.032
- Lafontaine, M. P., Theoret, H., Gosselin, F., & Lippe, S. (2013). Transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex modulates repetition suppression to unfamiliar faces: an ERP study. *PLoS One*, *8*(12), e81721. doi: 10.1371/journal.pone.0081721
- Lang, N., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2004). Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Experimental brain research*, *156*(4), 439-443. doi: 10.1007/s00221-003-1800-2
- Lang, N., Siebner, H. R., Ernst, D., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry*, *56*(9), 634-639. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.07.017
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., . . . Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, *22*(2), 495-504. doi: EJN4233 [pii]
10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x
- Lange, K. (2013). The ups and downs of temporal orienting: a review of auditory temporal orienting studies and a model associating the heterogeneous findings on the auditory N1 with opposite effects of attention and prediction. *Front Hum Neurosci*, *7*, 263. doi: 10.3389/fnhum.2013.00263
- Lapenta, O. M., Sierve, K. D., de Macedo, E. C., Fregni, F., & Boggio, P. S. (2014). Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. *Appetite*, *83*, 42-48. doi: 10.1016/j.appet.2014.08.005
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, *137*(Pt 1), 12-32. doi: 10.1093/brain/awt162

- Lefaucheur, J. P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin*, 46(6), 319-398. doi: 10.1016/j.neucli.2016.10.002
- Lein, P. J., Barnhart, C. D., & Pessah, I. N. (2011). Acute hippocampal slice preparation and hippocampal slice cultures. *Methods Mol Biol*, 758, 115-134. doi: 10.1007/978-1-61779-170-3_8
- Li, Y., Ma, S., Hu, Z., Chen, J., Su, G., & Dou, W. (2015). Single trial EEG classification applied to a face recognition experiment using different feature extraction methods. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2015*, 7246-7249. doi: 10.1109/EMBC.2015.7320064
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 10(2), 276-291.
- Lomas, T., Ivtzan, I., & Fu, C. H. (2015). A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on EEG oscillations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.018
- Loo, C. K., Sachdev, P., Martin, D., Pigot, M., Alonzo, A., Malhi, G. S., . . . Mitchell, P. (2010). A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, 13(1), 61-69. doi: 10.1017/S1461145709990411
- Loo, C., Martin, D., Pigot, M., Arul-Anandam, P., Mitchell, P., & Sachdev, P. (2009). Transcranial direct current stimulation priming of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation: a pilot study. *J ECT*, 25(4), 256-260. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181a2f87e
- Lopez-Alonso, V., Cheeran, B., Rio-Rodriguez, D., & Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*, 7(3), 372-380. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.004
- Lopez-Alonso, V., Fernandez-Del-Olmo, M., Costantini, A., Gonzalez-Henriquez, J. J., & Cheeran, B. (2015). Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. doi: 10.1016/j.clinph.2015.03.022
- Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 84(1), 87-136. doi: 10.1152/physrev.00014.2003
84/1/87 [pii]
- Maeoka, H., Matsuo, A., Hiyamizu, M., Morioka, S., & Ando, H. (2012). Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: a study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neuroscience letters*, 512(1), 12-16. doi: 10.1016/j.neulet.2012.01.037
- Mainen, Z. F., & Sejnowski, T. J. (1996). Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature*, 382(6589), 363-366. doi: 10.1038/382363a0
- Makin, T. R., Scholz, J., Henderson Slater, D., Johansen-Berg, H., & Tracey, I. (2015). Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 8), 2140-2146. doi: 10.1093/brain/awv161
- Malinow, R. (2003). AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432), 707-714. doi: 10.1098/rstb.2002.1233
- Mangia, A. L., Pirini, M., & Cappello, A. (2014). Transcranial direct current stimulation and power spectral parameters: a tDCS/EEG co-registration study. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 601. doi: 10.3389/fnhum.2014.00601
- Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004a). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci*, 24(44), 9985-9992. doi: 24/44/9985 [pii]
10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004
- Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004b). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(44), 9985-9992. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004
- Mascetti, L., Foret, A., Bourdieu, A. S., Muto, V., Kusse, C., Jaspar, M., . . . Maquet, P. (2011). Spontaneous neural activity during human non-rapid eye movement sleep. *Progress in brain research*, 193, 111-118. doi: 10.1016/B978-0-444-53839-0.00008-9
- Matsumoto, J., Fujiwara, T., Takahashi, O., Liu, M., Kimura, A., & Ushiba, J. (2010). Modulation of mu rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. *J Neuroeng Rehabil*, 7, 27. doi: 10.1186/1743-0003-7-27
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., . . . Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1412), 1293-1322. doi: 10.1098/rstb.2001.0915
- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211(4477), 77-80.

- Merzagora, A. C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B., & Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*, *49*(3), 2304-2310. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.044
S1053-8119(09)01115-X [pii]
- Meyer, D., Bonhoeffer, T., & Scheuss, V. (2014). Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron*, *82*(2), 430-443. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.031
S0896-6273(14)00162-7 [pii]
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, *24*, 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, *117*(7), 1623-1629. doi: 10.1016/j.clinph.2006.04.009
- Moliadze, V., Andreas, S., Lyzhko, E., Schmanke, T., Gurashvili, T., Freitag, C. M., & Siniatchkin, M. (2015). Ten minutes of 1mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain research bulletin*, *119*(Pt A), 25-33. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.011
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*, *103*(4), 1735-1740. doi: 10.1152/jn.00924.2009
- Morris, R. G. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology*, *74*, 32-40. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014
S0028-3908(13)00151-2 [pii]
- Mulert, C., Jager, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H. J., . . . Hegerl, U. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*, *22*(1), 83-94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.051
S1053811904000084 [pii]
- Munday, J. A. (2005). Instrumentation and electrode placement. *Respir Care Clin N Am*, *11*(4), 605-615, viii. doi: 10.1016/j.rcc.2005.08.004
- Naatanen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375-425.
- Naatanen, R., & Picton, T. W. (1986). N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *38*, 169-186.
- Nakamura-Palacios, E. M., de Almeida Benevides, M. C., da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, R. W., de Vasconcellos, V. F., de Castro, L. N., . . . Fregni, F. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, *15*(5), 601-616. doi: 10.1017/S1461145711001040
- Ngernyam, N., Jensen, M. P., Arayawichanon, P., Auvichayapat, N., Tiamkao, S., Janjarasjitt, S., . . . Auvichayapat, P. (2015). The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(2), 382-390. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.034
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, *3*(1), 17-26.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, *1*(3), 206-223. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, *56*, 255-276.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). [Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]. *Nervenarzt*, *73*(4), 332-335.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, *527 Pt 3*, 633-639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci*, *29*(6), 463-492. doi: 10.3233/RNN-2011-0618
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003a). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary

- motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*, *15*(4), 619-626. doi: 10.1162/089892903321662994
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003b). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, *15*(4), 619-626. doi: 10.1162/089892903321662994
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., . . . Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, *568*(Pt 1), 291-303. doi: 10.1113/jphysiol.2005.092429
- Nitsche, M., Horstmann, O., Christiansen, H., Hermann, R. M., Hess, C. F., Becker, H., . . . Schmidberger, H. (2008). Chemoradioimmunotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and interferon-alpha in pancreatic and periampullary cancer: results of a feasibility study. *Cancer Radiother*, *12*(8), 817-821. doi: 10.1016/j.canrad.2008.09.009
- S1278-3218(08)00448-4 [pii]
- Notturmo, F., Marzetti, L., Pizzella, V., Uncini, A., & Zappasodi, F. (2014a). Local and remote effects of transcranial direct current stimulation on the electrical activity of the motor cortical network. *Human brain mapping*, *35*(5), 2220-2232. doi: 10.1002/hbm.22322
- Notturmo, F., Marzetti, L., Pizzella, V., Uncini, A., & Zappasodi, F. (2014b). Local and remote effects of transcranial direct current stimulation on the electrical activity of the motor cortical network. *Hum Brain Mapp*, *35*(5), 2220-2232. doi: 10.1002/hbm.22322
- Ofek, E., & Pratt, H. (2004). Ear advantage and attention: an ERP study of auditory cued attention. *Hearing research*, *189*(1-2), 107-118. doi: 10.1016/S0378-5955(03)00392-7
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*, *109*, 140-150. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.033
- Overtoom, C. C., Verbaten, M. N., Kemner, C., Kenemans, J. L., van Engeland, H., Buitelaar, J. K., . . . Koelega, H. S. (1998). Associations between event-related potentials and measures of attention and inhibition in the Continuous Performance Task in children with ADHD and normal controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *37*(9), 977-985.
- Pae, J. S., Kwon, J. S., Youn, T., Park, H. J., Kim, M. S., Lee, B., & Park, K. S. (2003). LORETA imaging of P300 in schizophrenia with individual MRI and 128-channel EEG. *Neuroimage*, *20*(3), 1552-1560. doi: S1053811903004774 [pii]
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Baghai, T. C., . . . Padberg, F. (2009). Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *10*(4 Pt 2), 632-635. doi: 10.1080/15622970802480905
- Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M. F., Pogarell, O., Leicht, G., . . . Padberg, F. (2013). Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul*, *6*(4), 690-695. doi: 10.1016/j.brs.2013.01.005
- Pandya, D. N., Van Hoesen, G. W., & Mesulam, M. M. (1981). Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Exp Brain Res*, *42*(3-4), 319-330.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., & Elbert, T. (2001). Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *930*, 300-314.
- Park, D. H., Ha, J. H., Ryu, S. H., Yu, J., & Shin, C. J. (2015). Three-Dimensional Electroencephalographic Changes on Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) During the Sleep Onset Period. *Clinical EEG and neuroscience*, *46*(4), 340-346. doi: 10.1177/1550059414536713
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *24 Suppl C*, 91-95. doi: 841 [pii]
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, *18*(1), 49-65. doi: 0167-8760(84)90014-X [pii]
- Pellicciari, M. C., Brignani, D., & Miniussi, C. (2013). Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *Neuroimage*, *83*, 569-580. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.076
- Pena-Gomez, C., Sala-Lonch, R., Junque, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargallo, N., . . . Bartres-Faz, D. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul*, *5*(3), 252-263. doi: 10.1016/j.brs.2011.08.006
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *90*(3), 873-877.

- Pfefferbaum, A., Christensen, C., Ford, J. M., & Kopell, B. S. (1986). Apparent response incompatibility effects on P3 latency depend on the task. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *64*(5), 424-437.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J., & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *60*(5), 423-434.
- Pfurtscheller, G. (1970). [Spectrum analysis of EEG: before, during and after extracranial stimulation in man]. *Elektro Medizin; Biomedizin und Technik*, *15*(6), 225-230.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *110*(11), 1842-1857.
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., Fox, A. S., Chung, M. K., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2004). Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry*, *9*(4), 325, 393-405. doi: 10.1038/sj.mp.4001469
4001469 [pii]
- Polania, R., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, *32*(8), 1236-1249. doi: 10.1002/hbm.21104
- Polania, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*, *33*(10), 2499-2508. doi: 10.1002/hbm.21380
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, *118*(10), 2128-2148. doi: S1388-2457(07)00189-7 [pii]
10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*, *60*(2), 172-185. doi: S0167-8760(06)00021-3 [pii]
10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012
- Potkin, S. G., Turner, J. A., Brown, G. G., McCarthy, G., Greve, D. N., Glover, G. H., . . . Lim, K. O. (2009). Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull*, *35*(1), 19-31. doi: 10.1093/schbul/sbn162
- Powell, T. Y., Boonstra, T. W., Martin, D. M., Loo, C. K., & Breakspear, M. (2014). Modulation of cortical activity by transcranial direct current stimulation in patients with affective disorder. *PLoS One*, *9*(6), e98503. doi: 10.1371/journal.pone.0098503
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol*, *28*, 166-185.
- Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C., & Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul*, *2*(4), 215-228, 228 e211-213. doi: 10.1016/j.brs.2009.03.007
- Ridding, M. C., & Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*, *588*(Pt 13), 2291-2304. doi: 10.1113/jphysiol.2010.190314
- Roach, B. J., & Mathalon, D. H. (2008). Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *34*(5), 907-926. doi: 10.1093/schbul/sbn093
- Roberts, L. E., Rau, H., Lutzenberger, W., & Birbaumer, N. (1994). Mapping P300 waves onto inhibition: Go/No-Go discrimination. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *92*(1), 44-55.
- Romero Lauro, L. J., Rosanova, M., Mattavelli, G., Convento, S., Pisoni, A., Opitz, A., . . . Vallar, G. (2014). TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. *Cortex*, *58*, 99-111. doi: 10.1016/j.cortex.2014.05.003
- Rosenkranz, K., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2000). Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human. *Neuroscience letters*, *296*(1), 61-63.
- Rudolf, S., & Hare, T. A. (2014). Interactions between dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex underlie context-dependent stimulus valuation in goal-directed choice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(48), 15988-15996. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3192-14.2014
- Rushby, J. A., Barry, R. J., & Doherty, R. J. (2005). Separation of the components of the late positive complex in an ERP dishabituation paradigm. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *116*(10), 2363-2380. doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.008
- Russo, C., Souza Carneiro, M. I., Bolognini, N., & Fregni, F. (2017). Safety Review of Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke. *Neuromodulation*. doi: 10.1111/ner.12574

- Salisbury, D. F., Griggs, C. B., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2004). The NoGo P300 'anteriorization' effect and response inhibition. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(7), 1550-1558. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.028
- Samar, V. J., Bopardikar, A., Rao, R., & Swartz, K. (1999). Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: a conceptual tutorial. *Brain and language*, *66*(1), 7-60. doi: 10.1006/brln.1998.2024
- Saunders, N., Downham, R., Turman, B., Kropotov, J., Clark, R., Yumash, R., & Szatmary, A. (2015). Working memory training with tDCS improves behavioral and neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory. *Neurocase*, *21*(3), 271-278. doi: 10.1080/13554794.2014.890727
- Seibt, O., Brunoni, A. R., Huang, Y., & Bikson, M. (2015). The Pursuit of DLPFC: Non-neuronavigated Methods to Target the Left Dorsolateral Pre-frontal Cortex With Symmetric Bicephalic Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, *8*(3), 590-602. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.401
- Shapiro, M. (2001). Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps. *Arch Neurol*, *58*(6), 874-881. doi: nbs00003 [pii]
- Shibata, T., Shimoyama, I., Ito, T., Abba, D., Iwasa, H., Koseki, K., . . . Nakajima, Y. (1997). The time course of interhemispheric EEG coherence during a GO/NO-GO task in humans. *Neuroscience letters*, *233*(2-3), 117-120.
- Shin, Y. I., Foerster, A., & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, *69*, 154-175. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2006). Effects of pre-stimulus processing on subsequent events in a warned Go/NoGo paradigm: response preparation, execution and inhibition. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *61*(2), 121-133. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.07.013
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: the P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clin Neurophysiol*, *119*(3), 704-714. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.042
- S1388-2457(07)00728-6 [pii]
- Spedding, M., Neau, I., & Harsing, L. (2003). Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. *Curr Opin Pharmacol*, *3*(1), 33-40.
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *38*(4), 387-401.
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, *17*(1), 37-53. doi: 10.1177/1073858410386614
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R., & Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, *123 Pt 3*, 572-584.
- Strandburg, R. J., Marsh, J. T., Brown, W. S., Asarnow, R. F., Guthrie, D., Harper, R., & Nuechterlein, K. H. (1999). Continuous-processing related ERPS in adult schizophrenia: continuity with childhood onset schizophrenia. *Biological psychiatry*, *45*(10), 1356-1369.
- Strube, W., Bunse, T., Nitsche, M. A., Nikolaeva, A., Palm, U., Padberg, F., . . . Hasan, A. (2016). Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiol Rep*, *4*(15). doi: 10.14814/phy2.12884
- Sutton, M. A., & Schuman, E. M. (2006). Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell*, *127*(1), 49-58. doi: S0092-8674(06)01206-2 [pii]
- 10.1016/j.cell.2006.09.014
- Turrigiano, G. (2012). Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *4*(1), a005736. doi: 10.1101/cshperspect.a005736
- Ulam, F., Shelton, C., Richards, L., Davis, L., Hunter, B., Fregni, F., & Higgins, K. (2015). Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(3), 486-496. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.015
- van de Velde, M., van Erp, G., & Cluitmans, P. J. (1998). Detection of muscle artefact in the normal human awake EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *107*(2), 149-158.
- van den Bos, W., van Dijk, E., Westenberg, M., Rombouts, S. A., & Crone, E. A. (2011). Changing brains, changing perspectives: the neurocognitive development of reciprocity. *Psychological science*, *22*(1), 60-70. doi: 10.1177/0956797610391102
- Van Someren, E. J., Van Der Werf, Y. D., Roelfsema, P. R., Mansvelder, H. D., & da Silva, F. H. (2011). Slow brain oscillations of sleep, resting state, and vigilance. *Prog Brain Res*, *193*, 3-15. doi: 10.1016/B978-0-444-53839-0.00001-6

- van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & behavior*, *77*(4-5), 477-482.
- Vanneste, S., & De Ridder, D. (2011). Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *The European journal of neuroscience*, *34*(4), 605-614. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07778.x
- Vaughan, H. G., Jr., Ritter, W., & Simson, R. (1980). Topographic analysis of auditory event-related potentials. *Progress in brain research*, *54*, 279-285. doi: 10.1016/S0079-6123(08)61635-0
- Vecchio, F., Pellicciari, M. C., Miraglia, F., Brignani, D., Miniussi, C., & Rossini, P. M. (2016). Effects of transcranial direct current stimulation on the functional coupling of the sensorimotor cortical network. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.051
- Venkatakrishnan, A., Contreras-Vidal, J. L., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2011). Independent component analysis of resting brain activity reveals transient modulation of local cortical processing by transcranial direct current stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011*, 8102-8105. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091998
- Vitacco, D., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R., & Martin, E. (2002). Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp*, *17*(1), 4-12. doi: 10.1002/hbm.10038
- Voytek, B., & Knight, R. T. (2015). Dynamic network communication as a unifying neural basis for cognition, development, aging, and disease. *Biol Psychiatry*, *77*(12), 1089-1097. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.04.016
- Wagner, M., Fuchs, M., & Kastner, J. (2004a). Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain Topogr*, *16*(4), 277-280.
- Wagner, M., Fuchs, M., & Kastner, J. (2004b). Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain topography*, *16*(4), 277-280.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*, *9*, 527-565. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100
- Wauthia, E., & Rossignol, M. (2016). Emotional Processing and Attention Control Impairments in Children with Anxiety: An Integrative Review of Event-Related Potentials Findings. *Front Psychol*, *7*, 562. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00562
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*, *7*(3), 468-475. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.003
- Wirth, M., Rahman, R. A., Kuenecke, J., Koenig, T., Horn, H., Sommer, W., & Dierks, T. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*, *49*(14), 3989-3998. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.015
- Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann, A., Kunesch, E., Stefan, K., Cohen, L. G., . . . Classen, J. (2003). A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*, *89*(5), 2339-2345. doi: 10.1152/jn.00900.2002
- 00900.2002 [pii]
- Worrell, G. A., Lagerlund, T. D., Sharbrough, F. W., Brinkmann, B. H., Busacker, N. E., Cicora, K. M., & O'Brien, T. J. (2000). Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr*, *12*(4), 273-282.
- Worsching, J., Padberg, F., Helbich, K., Hasan, A., Koch, L., Goerigk, S., . . . Keeser, D. (2017). Test-retest reliability of prefrontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) effects on functional MRI connectivity in healthy subjects. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.052
- Wright, I., Waterman, M., Prescott, H., & Murdoch-Eaton, D. (2003). A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *44*(4), 561-575.
- Yener, G. G., Kurt, P., Emek-Savas, D. D., Guntekin, B., & Basar, E. (2013). Reduced visual event-related delta oscillatory responses in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, *37*(4), 759-767. doi: 10.3233/JAD-130569
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jancke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC neuroscience*, *12*, 2. doi: 10.1186/1471-2202-12-2
- Zaghi, S., Heine, N., & Fregni, F. (2009). Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag*, *2*(3), 339-352.
- Ziemann, U. (2004). TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*, *115*(8), 1717-1729. doi: 10.1016/j.clinph.2004.03.006
- S1388245704001038 [pii]

- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., . . . Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul*, *1*(3), 164-182. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.006
S1935-861X(08)00042-9 [pii]
- Zouridakis, G., Simos, P. G., & Papanicolaou, A. C. (1998). Multiple bilaterally asymmetric cortical sources account for the auditory N1m component. *Brain Topogr*, *10*(3), 183-189.
- Zumsteg, D., Friedman, A., Wennberg, R. A., & Wieser, H. G. (2005). Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: correlation with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clin Neurophysiol*, *116*(12), 2810-2818. doi: S1388-2457(05)00323-8 [pii]
10.1016/j.clinph.2005.08.009
- Zumsteg, D., Lozano, A. M., & Wennberg, R. A. (2006). Depth electrode recorded cerebral responses with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. *Clin Neurophysiol*, *117*(7), 1602-1609. doi: S1388-2457(06)00165-9 [pii]
10.1016/j.clinph.2006.04.008
- Zumsteg, D., Wennberg, R. A., Treyer, V., Buck, A., & Wieser, H. G. (2005). H2(15)O or 13NH3 PET and electromagnetic tomography (LORETA) during partial status epilepticus. *Neurology*, *65*(10), 1657-1660. doi: 65/10/1657 [pii]
10.1212/01.wnl.0000184516.32369.1a

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Es werden die wichtigsten in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen erwähnt.

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid = engl. für Aminomethylphosphonsäure
BA	Brodmannareal
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie
ERP	event-related potential = engl. für ereigniskorreliertes Potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	gamma-amino-butyric acid = engl. für Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
LTP	long-term-potential = engl. für Langzeitpotentierung
LTD	long-term-depression = engl. für Langzeitdepression
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
MEP	motorisch evoziertes Potential
M1	Motorkortex
μ A	Mikroampere
mA	Milliampere
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
RM-ANOVA	Repeated Measurements Analysis of Variance = engl. für Varianzanalyse mit Messwiederholungen
tDCS	transcranial direct current stimulation = engl. für transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation

9.DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen Probanden danken, die eingewilligt haben an dieser aufwendigen Studie teilzunehmen und so die Erstellung dieser Arbeit ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Alkomiet Hasan für die stets motivierende, herzliche und äußerst bemühte Betreuung bei allen Fragen bezüglich Themenausarbeitung, Experimentendurchführung, Ergebnisauswertung und Verschriftlichung. Für die sehr engagierte Unterstützung bei der Generierung und Interpretation evozierter Potentiale und für die ausführliche Einarbeitung in die Brain Vision Analyzer-Software danke ich Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch. Bei Herrn Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser möchte ich mich für die aufmerksame und ermutigende Hilfe bei der Analyse und Interpretation der Ruhe-EEG-Daten mittels sLORETA bedanken. Den technischen Assistentinnen der Abteilung für Klinische Neurophysiologie möchte ich für die freundliche Einführung in die artefaktfreie EEG-Aufzeichnung danken. Meinen Kollegen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie danke ich für die kollegialen Ratschläge, Empfehlungen und das Verständnis. Ich danke meiner Familie und Freunden für die stetige Unterstützung und den Rückhalt in allen Lebensbereichen.