

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

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Veränderung von Emotion und
Arbeitsgedächtnisleistung durch transkranielle
Gleichstromstimulation (tDCS) – eine doppelblinde
placebokontrollierte Pilotstudie**



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

vorgelegt von
Christine Bauer
aus Regensburg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Padberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Marco Düring
Prof. Dr. med. Jochen Herms

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Daniel Keeser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Transkranielle Gleichstromstimulation	1
1.1.1	Wirkungsprinzip	1
1.1.2	Parameter der Stimulation	3
1.1.3	Nebenwirkungen	7
1.2	Der Präfrontale Cortex	9
1.2.1	Anatomie	9
1.2.2	Funktion	10
1.3	Das Arbeitsgedächtnis	12
1.4	tDCS am Präfrontalen Cortex - behaviorale Effekte bei gesunden Probanden	15
1.4.1	Wirkung der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis	15
1.4.2	Wirkung der tDCS auf Emotionen	19
1.5	Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis bei Erkrankungen	21
1.5.1	Morbus Alzheimer	22
1.5.2	Depression	23
1.6	Auswirkungen der tDCS und der emotionalen Distraction auf das Arbeitsgedächtnis	24
2	Fragestellung	29
3	Material und Methoden	31
3.1	Studiendesign	31
3.2	Probandenkollektiv	31
3.3	Studienablauf	32
3.4	Fragebögen	34
3.4.1	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	34
3.4.2	State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	35
3.4.3	Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)	36
3.4.4	Comfort Rating Questionnaire (CRQ)	37
3.4.5	Schmerzskala	38
3.4.6	Edinburgh Handedness Questionnaire	38
3.5	tDCS – Stimulation	39

Inhaltsverzeichnis

3.6	Arbeitsgedächtnisaufgabe	43
3.7	Studienausschluss	45
3.8	Statistische Auswertung	46
4	Ergebnisse	49
4.1	Soziodemographische Daten	49
4.2	Effekte der tDCS auf emotionale Zustände	49
4.2.1	BDI	49
4.2.2	STAI	49
4.2.2.1	STAI trait	49
4.2.2.2	STAI state	50
4.2.3	PANAS	50
4.2.3.1	PANAS trait	50
4.2.3.2	PANAS state	50
4.3	Auswirkung der tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung	52
4.3.1	Reaktionszeit	52
4.3.2	Accuracy	54
4.4	Nebenwirkungen	56
4.4.1	Schmerzskala	56
4.4.2	CRQ	59
5	Diskussion	60
5.1	Stimmungslage	60
5.2	Arbeitsgedächtnisleistung	65
5.2.1	Reaktionszeit	65
5.2.1.1	Auswirkungen der Stimulation auf die Reaktionszeit	68
5.2.1.2	Auswirkungen des Bildinhaltes auf die Reaktionszeit	70
5.2.2	Accuracy	71
5.2.2.1	Auswirkungen der Stimulation auf die Accuracy	71
5.2.2.2	Auswirkungen des Bildinhaltes auf die Accuracy	72
5.2.3	Stimulationsbedingungen	72
5.2.4	Anordnung der Gegenelektrode	74
5.2.5	Ergebnisse bei erkrankten Probanden	76
5.3	Nebenwirkungen	78

Inhaltsverzeichnis

5.3.1	Schmerzskala	78
5.3.2	CRQ	81
5.4	Limitationen der Studie	84
5.5	Ausblick	86
6	Zusammenfassung	87
7	Literaturverzeichnis	89
8	Abkürzungsverzeichnis	100
9	Abbildungsverzeichnis	101
10	Tabellenverzeichnis	103
11	Anhang	104
12	Danksagung	113

1 Einleitung

1.1 Die Transkranielle Gleichstromstimulation

1.1.1 Wirkungsprinzip

Die Transkranielle Gleichstromstimulation (engl. Transcranial Direct Current Stimulation), auch abgekürzt als tDCS bezeichnet, ist eine nicht invasive Form der Elektrostimulation des cerebralen Cortex. Bei dieser Form der Stimulation wird eine geringe Menge an Gleichstrom an der Kopfhaut appliziert. Produziert wird der Strom von einer Stromquelle und mit salzhaltigem Wasser getränkten Schwammelektroden, die mit Hilfe von Gummibändern oder einer Haube direkt an der Haut angebracht werden, auf corticale Areale übertragen (Nitsche und Paulus, 2001). Es gibt zwei verschiedene Stimulationspole, den anodalen und kathodalen Pol. Anodal stimuliert wird, wenn die positiv geladene Anode über der zu untersuchenden Hirnregion liegt. Die negativ geladene Kathode wird hierbei über einem anderen corticalen oder extracorticalen Areal positioniert. Dadurch entsteht ein konstanter Stromfluss von der Kathode zur Anode, der seine Richtung nicht ändert. Die Elektroden müssen dazu mit einem Stimulator verbunden sein, der konstanten Strom erzeugt (Nitsche et al., 2008).

Die Grundlage des Effektes transkranieller Gleichstromstimulation liegt in der Modulation neuronaler Erregbarkeit durch eine Veränderung des Ruhemembranpotentials. Durch die tDCS kann die spontane Erregung der Neuronen beeinflusst werden, es kommt zu einer Änderung der neuronalen Aktivitätsrate. Eine schwache Stromapplikation führt somit zu einer Veränderung der Größe und Form der evozierten Potenziale (Bindman et al., 1964; Purpura und McMurtry, 1965).

Die Ausrichtung der neuronalen Aktivität ist abhängig von der Polarität der durchgeführten Stimulation. Je nach Art der Stimulation kommt es zu einer Aktivierung oder Inhibierung der Neuronen. Eine anodale Stimulation führt zu einer verstärkten Aktivität der Neuronen und zu einer größeren Amplitude der evozierten Potenziale, eine kathodale Stimulation hat einen gegenteiligen Effekt, es kommt zu einer verminderten Erregbarkeit (Bindman et al., 1964; Purpura und McMurtry, 1965).

Eine kathodale Stimulation führt im Summeneffekt zu einer Hyperpolarisierung

von Neuronen, eine anodale Stimulation zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotenzials in Richtung neuronaler Depolarisation und somit zu einer verstärkten Erregungsbereitschaft (Bindman et al., 1962; Purpura und McMurtry, 1965). Hierbei bildet die tDCS ein neuromodulatorisches Verfahren, durch das selbst keine Aktionspotenziale ausgelöst werden. Es wird jedoch polaritätsspezifisch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Neurone aktiviert oder unterdrückt werden (Bindman et al., 1962; Purpura und McMurtry, 1965).

Diese Erkenntnisse wurden bereits in den 60er Jahren in Tierexperimenten gewonnen (Creutzfeldt et al., 1962; Bindman et al., 1964; Purpura und McMurtry, 1965), jedoch wurde diesen Entdeckungen keine große Bedeutung zugemessen. Bindman et al. fanden bereits 1964 in ihrer Studie anhand von Versuchen an Ratten heraus, dass eine über wenige Minuten andauernde Stromapplikation über intracerebrale oder epidurale Elektroden eine Änderung der neuronalen Aktivitätsrate induziert. Ausgehend von dieser Entdeckung wurde schon damals die Brücke zu einer potenziellen Beeinflussung der Gedächtnisfunktionen und des Verhaltens beim Menschen geschlagen (Bindman et al., 1964).

Nitsche übertrug schließlich rund 40 Jahre später zum ersten Mal diese Form der Stimulation auf den menschlichen Motorcortex. Dabei wurde über dem Teil des Motorcortex, der für die Bewegung des Abduktor digiti minimi verantwortlich ist, stimuliert. Diese Lokalisierung der Elektroden wurde vor allem deshalb gewählt, weil bei dieser Platzierung der Effekt der Stimulation durch die motorisch evozierten Potenziale (MEPs) dieses Muskels, deren Amplitude die Potenzialänderung der Neurone abbildet, gut abzuleiten ist. So fanden Nitsche et al. (2000) heraus, dass bei einer Platzierung sowohl der Anode als auch der Kathode über dem Motorcortex MEPs moduliert werden können. Je nach Art der Stimulation konnten sie verstärkt oder vermindert werden. Die Erregbarkeit des Motorcortex, gemessen durch MEPs, bei einer anodalen Stimulation von 1 mA stieg um 20%, bei kathodaler Stimulation verringerte sie sich um den gleichen Prozentsatz (Nitsche und Paulus, 2000).

Es wird vermutet, dass die tDCS unter angepasster Stimulationsdauer anhaltende Veränderungen bewirken kann. Diese funktionellen Veränderungen

werden vermutlich über synaptische Modifikationen der Neurone, die sogenannte neuronale Plastizität, gesteuert (Stagg und Nitsche, 2011).

Der neuronalen Plastizität liegt ein Mechanismus zugrunde, der auf einer Änderung der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Wirksamkeit (NMDA) basiert. Dieser Rezeptor kontrolliert neuroplastische Veränderungen der Synapsen, wie die Long-Term Potentiation (LTP) und Long-Term Depression (LTD) (Kirkwood et al., 1993). Zu diesem Ergebnis kam die Arbeitsgruppe um Liebetanz et al. (2002), indem sie die tDCS am Motorcortex in Kombination mit einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten anwendeten. Es zeigte sich, dass durch den NMDA-Rezeptor-Blocker die 5 min nach tDCS-Anwendung gemessenen MEPs komplett unterdrückt werden konnten. Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei anodaler als auch bei kathodaler Stimulation. Die MEPs direkt während der Stimulation veränderten sich unter Medikamentengabe nicht (Liebetanz et al., 2002). Diese Resultate legen die Vermutung nahe, dass die Langzeiteffekte der tDCS abhängig sind von den NMDA Rezeptoren, die in neuroplastische Veränderungen involviert sind (Nitsche et al., 2003a).

Somit deutet einiges auf zwei unterschiedliche Effekte der tDCS hin, eine unmittelbare Auswirkung während der Stimulation und einen Nacheffekt. Unmittelbar während der Stimulation wird bei kathodaler und anodaler tDCS das Ruhemembranpotential beeinflusst, allerdings ohne einen Effekt auf die synaptische Plastizität aufzuweisen (Stagg und Nitsche, 2011).

1.1.2 Parameter der Stimulation

Die erfolgreiche Anwendung der tDCS ist abhängig von verschiedenen Stimulationsparametern. Je nach Anwendung beziehungsweise Modifikation der Parameter kann sich die Auswirkung der Gleichstromstimulation verändern.

Polarität

Zum einen sind die Effekte abhängig von der Polarität der Stimulation. In vielen Studien, vor allem unter denen, in denen der Motorcortex als Stimulationsort verwendet wurde, konnte ein exzitatorischer Effekt nach anodaler Stimulation festgestellt werden (Fregni et al., 2006; Stagg et al., 2009). Jedoch zeigten nicht alle Studien eine inhibitorische Auswirkung kathodaler Stimulation auf die

neuronale Erregbarkeit (Kincses et al., 2004). Es mag also sein, dass diese Dichotomie der beiden Formen nur unter bestimmten Parametern anzutreffen ist und dass sich die Effekte möglicherweise auch durch eine komplexere Wechselwirkung ergeben.

Lokalisation

Die Lokalisation der Elektroden ist von großer Bedeutung für die Wirkung der tDCS, denn über die Positionierung der Elektroden kann die Spezifität der Stimulation auf eine bestimmte Hirnregion reguliert werden.

Neben dem zu Beginn der Anwendung der tDCS bevorzugt stimulierten Motorcortex ist auch der präfrontale Cortex als Stimulationsort von großem Interesse, insbesondere im Hinblick auf die potenzielle Therapie von neurologischen und psychiatrischen Krankheiten. So erwies sich vor allem der linke dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) als idealer Stimulationsort für eine Modulation der Gedächtnisleistung (Fregni et al., 2005), die Symptomlinderung bei Morbus Parkinson (Boggio et al., 2006; Benninger et al., 2010) oder bei Depression (Ferrucci et al., 2009; Loo et al., 2012).

Bei der präfrontalen Stimulation spielt die Anordnung der polarisierten Elektroden eine große Rolle. Hierzu gehörten die Stimulationselektrode und die zugehörige Gegenelektrode, durch die ein Stromfluss garantiert wird.

Für diese Studie von Bedeutung sind vor allem zwei Elektrodenpositionierungen zum Zwecke der präfrontalen Stimulation. Zum einen ist dies die bipolar balancierte Position, bei der die Elektroden symmetrisch angeordnet sind. Man geht davon aus, dass diese Positionierung zu einer corticalen Aktivierung unter der einen Elektrode und zu einer neuronalen Inhibierung unter der kontralateralen Gegenelektrode führt. Dieser Effekt ist jedoch nicht bewiesen, sondern wurde lediglich anhand von Berechnungsmodellen (Computational Models) untersucht. Bei diesen Modellen handelt es sich um ein Magnetresonanztomographie-basiertes (MRT) Berechnungsverfahren, das genauere Auskünfte über den Stromfluss liefern kann. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Auswirkung der Elektrodenanbringung weiter zu erforschen und die Anbringung selbst zu optimieren (Bikson et al., 2012).

Die zweite Art der Elektrodenpositionierung zur präfrontalen Stimulation ist die bipolar nicht balancierte Anordnung, bei der die Elektroden ebenfalls bilateral

cortical, jedoch über verschiedenen Regionen des Cortex liegen (Nasseri et al., 2015). Zu dieser Positionierung zählt auch die in unserer Studie verwendete „supraorbitale“ Elektrodenanbringung (Fregni et al., 2005; Hoy et al., 2013; De Putter et al., 2015).

Eine dritte Form der Befestigung stellt die deltoideale Lage der Gegenelektrode dar. Diese Positionierung ist eine unilateral monopolare Form der Befestigung, bei der eine Elektrode am Cortex angebracht wird und die andere extracephal, wie beispielsweise über dem Musculus Deltoideus (Nasseri et al., 2015). Auch diese Platzierung wurde bereits in vielen Studien erfolgreich angewandt (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Plewnia et al., 2015; Schroeder et al., 2015).

Dauer

In verschiedenen Studien kristallisierte sich heraus, dass die Wirkung der tDCS auch von der Dauer der Stimulation abhängig ist. Es zeigte sich, dass eine kurze Anwendung der tDCS von 4 s keine Auswirkungen zu haben scheint. Stimulationen von 5-7 min zeigten eine kurze Wirkung auf die neuronale Erregbarkeit. Für diese Stimulationsdauer konnten Poststimulationseffekte von circa 10 min und bei einer Stimulation über 9-13 min anhaltende Veränderungen von bis zu einer Stunde nachgewiesen werden (Nitsche und Paulus, 2000; Nitsche et al., 2003b; Nitsche et al., 2003d). In Studien getestet wurde bisher eine Stimulationsdauer von bis zu 40 min (Bikson et al., 2016). In den meisten Abhandlungen liegt die Dauer der Stimulation jedoch zwischen 10 (Fregni et al., 2005) und 20 min (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Plewnia et al., 2015).

Elektroden

Zur Applikation des Stromes wird eine mit einer Stimulationsbox verbundene Elektrode und ein stromleitendes Kontaktmedium, das für eine leichtere Übertragung des Stromes auf die Kopfhaut sorgt, benötigt (Woods et al., 2016). Im Wesentlichen gibt es zwei verschiedene Elektrodenarten, die zur Anwendung kommen können, Gummielektroden, umhüllt von saugfähigen Schwämmen in Kombination mit einer Natriumchloridlösung (NaCl), oder Plastikelektroden, die über eine Elektrodenpaste die Übertragung des Stromes auf die Haut erleichtern und die Impedanz vermindern (Nitsche et al., 2008;

Palm et al., 2014).

Man fand heraus, dass NaCl für die Stromleitung eine wesentlich bessere Grundlage bildet als Leitungswasser, bei dessen Anwendung sich in Studien Hautläsionen bildeten (Palm et al., 2014). Unter Verwendung von NaCl kamen bei Leitungswasser verzeichnete Nebenwirkungen wie Gewebeschäden (Nitsche et al., 2003c) oder Hautrötungen unterhalb der Elektroden (Durand et al., 2002) nicht mehr vor.

Bei der Verwendung von NaCl als Kontaktmedium werden die Schwammelektroden mit dem leitenden NaCl getränkt, um durch eine verringerte Impedanz Missempfindungen zu vermeiden (Nitsche und Paulus, 2000). Hierbei sollte jedoch darauf geachtet werden, dass nicht zu viel NaCl verwendet wird. Bei Bedeckung von mehr als dem Hautareal unter den Elektroden kann es zu einer Diffusion der Flüssigkeit kommen und somit zu einer Stimulation über das von der Elektrode bedeckte Gebiet hinaus. Dadurch ist es nicht mehr möglich eine spezifische Stimulation zu gewährleisten (Woods et al., 2016). In Studien stellte sich heraus, dass eine Elektrodenfläche von 25-35 cm² eine optimale Größe darstellt, um eine relativ spezifische Stimulation gewünschter Hirnareale zu erzielen (Nitsche und Paulus, 2000; Nitsche und Paulus, 2001). Standardelektroden haben meist eine Fläche mit den Maßen 5x5 cm oder 5x7 cm (Bikson et al., 2016).

Im Allgemeinen kann jedoch bei einer tDCS nicht von einer fokalen Stimulation ausgegangen werden. Eine Arbeitsgruppe um Bikson et al. (2010) führte diese Thematik betreffend bereits einige Studien durch, in denen Computational Models verwendet wurden. Hierbei handelt es sich um eine wissenschaftliche Computersimulation, bei der Voraussagen über das elektrische Feld der Stimulation getroffen werden können. Anhand dieser kann eine Schätzung der Stromdichte in der Haut und in dem stimulierten Gehirnareal, sowie deren Verhältnis zueinander erfolgen. Dies erlaubt die Festlegung einer optimalen Stromdosis zur Erzeugung des größtmöglichen Effektes der Stimulation (Bikson et al., 2016). Man stellte fest, dass der Stromfluss zwischen den beiden Elektroden nicht nur die jeweils darunter liegenden Areale, sondern auch andere umgebende corticale und subcorticale Regionen erreicht, weshalb man nicht von einer Fokalität im eigentlichen Sinne sprechen kann (Bikson et al., 2010).

Eine gezieltere und fokaler wirkende Form der Elektroden ist die runde High-Definition-Elektrode, die mit einem Querschnitt von unter einem Zentimeter deutlich kleiner ist und somit ein kleineres corticales Areal stimulieren kann (Minhas et al., 2010).

Intensität

Die durch die tDCS induzierte Polaritätsveränderung ist abhängig von der Stromdichte. Diese definiert die Stärke des elektrischen Feldes und ergibt sich aus dem Quotienten aus Stromstärke und Elektrodengröße (in mA/m²). Bei kleineren Elektroden kann eine geringere Stromstärke verwendet werden, um die gleiche Stromdichte zu erreichen wie bei der Verwendung von größeren Elektroden (Nitsche et al., 2008; Stagg und Nitsche, 2011).

In aktuellen Studien wird meist eine niedrige Stromstärke verwendet, die zwischen 1 mA und 2 mA variiert (Stagg und Nitsche, 2011). Doch es existieren auch Studien, in denen mit bis zu 4 mA stimuliert wurde. Bei den Computational Models von Bikson et al. (2016) konnte jedoch herausgefunden werden, dass der größte Teil des Stromes das Gehirn letztendlich nicht erreicht. Diese Tatsache ist vermutlich der hohen Hautimpedanz geschuldet. Bei einer Stimulation mit 2 mA konnte in den durchgeführten Studien eine Stromdichte von lediglich 0,096 A/m² am Cortex induziert werden (Bikson et al., 2016).

Es wird vermutet, dass bei gesunden Probanden eine Stimulation mit höherer Stromstärke zu einer verbesserten Bearbeitung kognitiver Aufgaben führt. Doch scheinen unterschiedliche Stromstärken auch unterschiedliche Auswirkungen bei gesunden beziehungsweise kranken Probanden zu haben. So konnte in einzelnen Studien ein positiver Effekt auf das Arbeitsgedächtnis bereits bei 1 mA anodaler Stimulation nachgewiesen werden (Fregni et al., 2005; Martin et al., 2014), wohingegen der gleiche Effekt bei beispielsweise Parkinsonpatienten zum Teil erst bei 2 mA auftrat (Boggio et al., 2006).

Des Weiteren konnte man Unterschiede bei Stimulationseffekten zwischen Männern und Frauen feststellen. Bei Frauen scheinen niedrigere Stromstärken stärker zu wirken als bei Männern (Dedoncker et al., 2016). Die wahrscheinlichste Ursache für diesen Effekt sind die Unterschiede im Hormonhaushalt zwischen Männern und Frauen, die die corticale Erregbarkeit beeinflussen (Boggio et al., 2008b).

1.1.3 Nebenwirkungen

Die potenziellen Nebenwirkungen der tDCS sind zwar selten, doch in ihrer Form vielfältig möglich. So kann eine Stromapplikation an der Kopfhaut Gewebeschäden verursachen (Nitsche et al., 2003c), die beispielsweise durch eine Überhitzung der Elektroden auftreten können (Nitsche und Paulus, 2000). Zudem sind Hautrötungen unterhalb der Elektroden möglich, die durch eine strominduzierte Vasodilatation verursacht werden (Durand et al., 2002). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Probanden teilweise während der ersten Sekunden der Stimulation Missempfindungen, wie Kribbeln, Brennen oder einen Juckreiz unter den Elektroden verspüren oder es wurde ein Lichtblitz bei einem Abbruch der Stimulation wahrgenommen. Auch Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel sind möglich (Nitsche et al., 2003c; Nitsche et al., 2008).

Diese Nebenwirkungen können durch eine sogenannte Ramp-Up beziehungsweise Ramp-Down Phase vermieden werden. Bei diesem Verfahren wird die Stromstärke in den ersten Sekunden der Stimulation langsam gesteigert und am Ende langsam verringert (Nitsche et al., 2008).

Auf diese Weise erfolgt auch die Verblindung der Probanden in Studien. Denn auch bei einer Placebostimulation simuliert der Stimulator diese Ramp-Up Phase, die Probanden fühlen in diesen ersten Sekunden ein Kribbeln oder Brennen (Nitsche et al., 2003b). Somit sollte es den Probanden nicht möglich sein die Stimulationsformen unterscheiden zu können.

Als weiterer Sicherheitsmechanismus wird über die in Salzwasser getränkten Schwammelektroden der Widerstand gesenkt, wodurch Reaktionen an der Haut vermieden werden können (Nitsche und Paulus, 2000). Palm et al. (2014) konnten in ihrer Studie festhalten, dass eine Nutzung von NaCl als Kontaktmedium wesentliche Vorteile gegenüber der Verwendung einer Elektrodenpaste hat. Bei drei von vier Probanden, bei denen die Paste verwendet wurde, zeigten sich nach der Stimulation deutliche Hautläsionen, was zu einer Beendigung dieser Kondition führte. Auch eine Tränkung der Schwammelektrode mit normalem Leitungswasser scheint keine Alternative zu sein, da sich hierbei unter Stimulation ein deutlich stärkerer Schmerz einstellte als unter Placebostimulation (Palm et al., 2014).

Ebenso wurde mittels einer T1 gewichteten MRT untersucht, ob die tDCS

Signalveränderungen als Nebenwirkung induziert, die beispielsweise auf eine Beeinflussung der Liquorzirkulation oder der Blut-Hirn-Schranke schließen lassen. Doch auch hier konnten keine schädigenden Auswirkungen der Stimulation festgestellt werden (Nitsche et al., 2004).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass durch die transkranielle Gleichstromstimulation bisher keine irreversiblen Verletzungen oder starke negative Effekte festgestellt werden konnten (Bikson et al., 2016). Diese geringe Bandbreite an Nebenwirkungen gilt jedoch nur für Erwachsene ohne Metallteile im Körper und unter klinisch definierten Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel einer Epilepsie. Bei entsprechenden Abweichungen kann sich das beschriebene Nebenwirkungsspektrum verschieben.

1.2 Der Präfrontale Cortex

1.2.1 Anatomie

Als präfrontalen Cortex (PFC) bezeichnet man den Bereich des Cortex zwischen der prämotorischen Rinde rostral und dem Frontalpol frontal (Trepel, 2012). Somit beinhaltet er 2/3 des menschlichen Cortex und 13 der 45 Brodmann-Areale (Barbas, 2009). Die genaue Lage des Präfrontalcortex im Frontallappen im Bezug zu den übrigen Gehirnarealen wird in Abb 1 aufgezeigt.

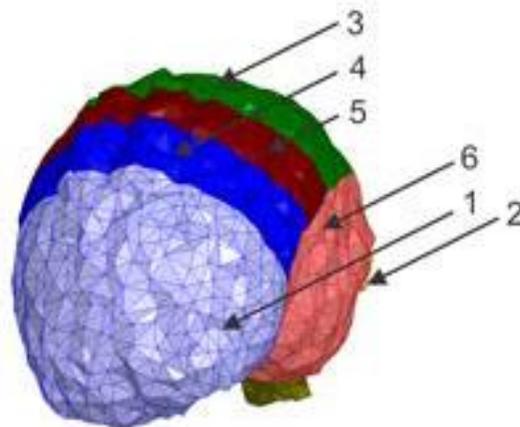


Abb 1: Außenansicht des cerebralen Cortex, unterteilt in Subregionen; Kennzeichnung der corticalen Strukturen und Lappen mit entsprechenden Nummern: 1 = Frontallappen, 2 = Okzipitallappen, 3 = Parietallappen, 4 = primärer Motorcortex, 5 = somatosensorischer Cortex, 6 = Temporallappen

Man unterteilt den präfrontalen Cortex generell in drei Regionen, in laterale, mediale und orbitofrontale Anteile. Diese Anteile weisen verschiedene Funktionen auf, bedingt durch die jeweils verschiedenen Faserverbindungen zu anderen cerebralen Funktionsbereichen (Barbas, 2009).

Der PFC beinhaltet Afferenzen und Efferenzen aus vielen Großhirnarealen, wie zum Beispiel dem Thalamus, mit dem er vor allem durch den mediodorsalen Nucleus thalamicus verbunden ist (Barbas, 2009; Trepel, 2012). Auch enthält er Afferenzen des visuellen und auditorischen Assoziationscortex und des somatosensorischen Cortex (Barbas, 2009; Fuster, 2009). Des Weiteren besteht eine Verbindung zum limbischen System, zum Hypothalamus, zum Nucleus amygdaloideus und zum Hippocampus. Somit hat der PFC einen Einfluss auf das Gedächtnis, auf Emotionen und die Motivation (Fuster, 2009). Es existieren außerdem Faserverbindungen zu subcorticalen Strukturen wie den Basalganglien, die für die motorische Kontrolle wichtig sind (Fuster, 2009).

1.2.2 Funktion

Die Funktionen des präfrontalen Cortex (PFC) sind sehr vielfältig. Sie umfassen sowohl das Kurzzeitgedächtnis als auch planendes oder kombinierendes Denken und die Handlungsmotivation (Trepel, 2012). Auch zielgerichtete Verhaltensprozesse und zielgerichtetes rationales Denken unterliegen der Kontrolle des präfrontalen Cortex (Fuster, 2009).

Die unterschiedlichen Anteile sind verantwortlich für verschiedene Funktionen. Der laterale Anteil spielt eine wesentliche Rolle bei Exekutivfunktionen, er sorgt bei kognitiven Aufgaben für eine zeitweilige Speicherung und Selektion von Informationen bis die Aufgabe vollendet ist. Der posteriore Teil der medialen und orbitofrontalen Anteile gehört zum limbischen System und hat Verbindungen zum Corpus amygdaloideum. Somit ist er wichtig für soziale Interaktionen und emotionales Verhalten (Barbas, 2009). Generell lässt sich sagen, dass der PFC in die kognitiven Aspekte des Verhaltens involviert ist (Fuster, 2009).

Lange Zeit ging man von einer Korrelation zwischen dem PFC und einer Speicherung sensorischer Informationen aus. Heute weiß man, dass der PFC eher eine Rolle spielt bei der Lenkung der Aufmerksamkeit hin zu bestimmten sensorischen Signalen, die für das menschliche Verhalten relevant sind (Postle

& Pasternak, 2009).

Der PFC weist Faserverbindungen zu corticalen Bereichen der Sensorik, des Gedächtnisses und der Emotionen im Gehirn auf. Somit ist er in exekutive Funktionen involviert und sorgt im Besonderen für die Differenzierung zwischen relevanten und irrelevanten Funktionen und die Aussortierung letzterer (Barbas, 2009).

Die Erforschung der Funktionen des PFC erfolgte weitgehend über Studien, die sich mit eben dort lokalisierten Läsionen befassten. So fand man heraus, dass Läsionen des PFC zu schweren Störungen der Konzentration, des motorischen Antriebs oder des Sozialverhaltens führen können (Trepel, 2012). Am besten erforscht sind Läsionen des Dorsolateralen Präfrontalen Cortex (DLPFC) als Teil des PFC und daraus resultierende Lern- und Ausführungsdefizite (Fuster, 2009). Die genaue Lokalisation des DLPFC an der Großhirnrinde wird Abb 2 verdeutlicht.

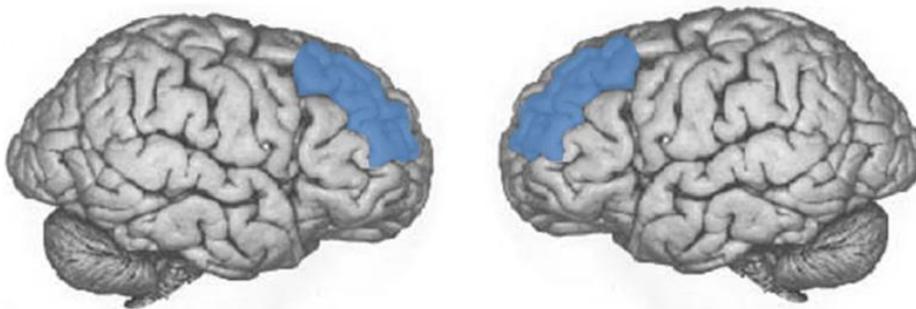


Abb 2: Lokalisation des DLPFC

Eine der wichtigen PFC-Funktionen, die Filterung von Signalen, konnte ebenfalls anhand von Ausfallserscheinungen durch eine Läsion an dieser Lokalisation erforscht werden. Da der DLPFC Verbindungen zu dem auditorischen Assoziationscortex aufweist, kann es als Folge einer Schädigung dieses corticalen Areals zu einer mangelhaften Filterung der auditorischen Stimuli kommen, wodurch Betroffene in lauter Umgebung keinem Gespräch mehr folgen können (Barbas, 2009). Für diese Filterung, die als „Top-Down“ Kontrolle bezeichnet wird, ist vor allem das Arbeitsgedächtnis als Teil des PFC verantwortlich (Anderson & Weaver, 2009).

Auch eine Läsion des inferolateralen PFC kann weitreichende Folgen haben, da

es in diesem Fall zu einer Broca-Aphasie kommen kann und die Patienten in diesem Falle nicht mehr in der Lage sind Sprachlaute zu artikulieren (Fuster, 2009).

Die selektive corticale Ablation im Affenexperiment lässt darauf schließen, dass dem Arbeitsgedächtnis im DLPFC insbesondere bei temporär retrospektiven Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses eine bedeutende Rolle zukommt (Fuster, 2009). Diese Funktion und die der Informationsselektion des Arbeitsgedächtnisses spielen bei der von uns durchgeführten Arbeitsgedächtnisaufgabe eine entscheidende Rolle.

1.3 Das Arbeitsgedächtnis

Man geht davon aus, dass sich das menschliche Gedächtnis in verschiedene Gedächtnisformen unterteilt.

Das Kurzzeitgedächtnis hält man für einen passiven, sofortigen Speicher für eine limitierte Menge an Informationen. Dabei ist zu vermerken, dass diese während der kurzzeitigen Speicherung nicht verarbeitet oder manipuliert werden können (Unsworth, 2007; Unsworth und Engle, 2007b).

Eine weitere Gedächtnisform ist das Langzeitgedächtnis, das als Langzeitspeicher dient. Darin werden alle Erinnerungen und Informationen, die im Laufe eines Menschenlebens angesammelt werden, abgespeichert (Unsworth, 2009).

Gewissermaßen zwischen diesen beiden Formen liegt das im Hippocampus lokalisierte Arbeitsgedächtnis. Man geht davon aus, dass es als limitierter kurzzeitiger Speicher von Informationen fungiert, in dem eine spontane Abänderung dieser Informationen möglich ist. Das Arbeitsgedächtnis sorgt für die Zusammenführung und zeitweise Speicherung verschiedener kognitiver Informationen, die für die Lösung komplexer Aufgaben notwendig sind (Fregni et al., 2005; Dockery et al., 2011). Gleichzeitig muss es einen Weg zwischen der Genauigkeit der Gedächtnisinhalte und einer gewissen Effizienz der Verarbeitung finden, indem es Inhalte ausfiltert (Unsworth und Engle, 2007a; Zwissler et al., 2014).

Einen bedeutenden Erklärungsansatz zu der Funktion des Arbeitsgedächtnisses lieferte Baddeley et al. (1974) mit seinem Mehrkomponentenmodell. Die Arbeitsgruppe entwickelte ein Modell, nach dem

das Arbeitsgedächtnis in verschiedene Subsysteme unterteilt werden kann. Eines dieser Systeme verarbeitet visuelle Informationen und eines verbale und akustische Informationen, dieses wird auch als phonologische Schleife bezeichnet. Das übergeordnete System, die zentrale Exekutive, dient der Kontrolle der Subsysteme. Sie soll für das Verhalten und die exekutiven Prozesse verantwortlich sein, indem sie die Aufmerksamkeit steuert, ohne dabei selbst eine Speicherfunktion zu besitzen. Die drei Systeme wirken wie eine zeitlich begrenzte verbal-akustische Zwischenspeicherung. Diese ist bedeutsam für die sofortige Wiedergabe von gemerkten Informationen. Im Laufe der Zeit kristallisierte sich die Vermutung eines vierten Subsystems heraus, des sogenannten Episodic Buffer, der im Gegensatz zur zentralen Exekutive in größerem Umfang für die Speicherung von Inhalten verantwortlich ist. Er kombiniert Informationen aus den Subsystemen mit denen des Langzeitgedächtnisses und kann nach diesem Modell dadurch für einen Übergang der Inhalte ins Langzeitgedächtnis sorgen (Baddeley und Hitch, 1974; Baddeley, 2001; Baddeley und Wilson, 2002; Baddeley, 2003). Der Zusammenhang zwischen diesen Systemen wird in Abb 3 verdeutlicht.

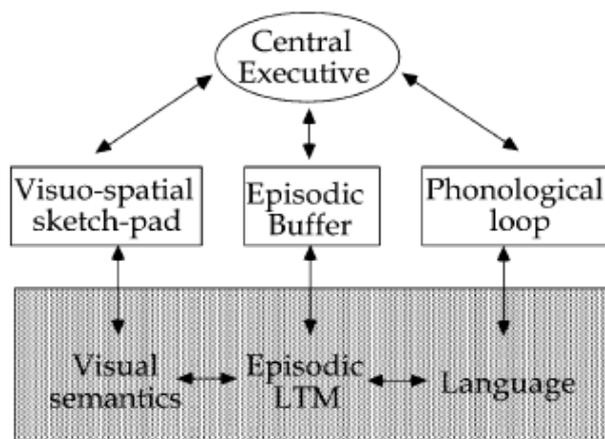


Abb 3: Das Mehrkomponentenmodell nach Baddeley et al. (1974)

Wechselwirkungen der Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses: Zentrale Exekutive als Kontrollpunkt (Steuerung der Subsysteme für visuelle und phonologische Informationen), dazwischen Episodic Buffer als Zwischenspeicherung, letztendlich Übergang der Informationen ins Langzeitgedächtnis (LTM)

Man geht davon aus, dass der PFC in die Gedächtnisbildung involviert ist, da

seine Funktion bezüglich des Arbeitsgedächtnisses bereits in einigen Studien weiter erforscht wurde (Courtney et al., 1998; Miller und Cohen, 2001; Lara und Wallis, 2015). Diese Involvierung lässt sich dadurch erklären, dass der PFC über den dorsomedialen Thalamuskern Faserverbindungen zum medialen Temporallappen aufweist, in dem sich der Hippocampus und damit auch das Arbeitsgedächtnis befindet (Bear, 2009). Der PFC soll hierbei aufgabenrelevante Informationen codieren und an das Arbeitsgedächtnis weiterleiten (Lara und Wallis, 2015).

Systematisch erforscht wurde die Bedeutung des PFC bei der Gedächtnisbildung anhand von Primatenstudien, zuerst bereits in den 1930er Jahren um Jacobsen et al. (Jacobsen et al., 1936). Untersucht wurden hierbei Läsionen des PFC bei Affen mit spezifischen Funktionsausfällen (Fuster, 2009; Postle and Pasternak, 2009). Man fand heraus, dass Läsionen in diesem Bereich zu starken Defiziten im räumlichen Arbeitsgedächtnis führen. Zur Erforschung dieser Erkenntnis nutzte man wiederum einen Studienaufbau, bei dem ein Affe mit PFC-Läsion Futter, das ihm zuerst gezeigt und anschließend verdeckt wurde, wiederfinden sollte. Es zeigten sich deutliche Probleme in der Wiederauffindung bei den Affen mit Läsionen im Vergleich zu gesunden Affen. Zudem konnte festgestellt werden, dass es den Tieren leichter fiel das Futter wieder zu finden, wenn der Käfig verdunkelt wurde und dadurch die äußeren visuellen Störfaktoren, die zu einer Ablenkung geführt hatten, minimiert wurden (Postle and Pasternak, 2009; Kuhl and Wagner, 2009). Dies ist insofern relevant, als bei einer Schädigung des PFC die Sensitivität gegenüber Störungen von außerhalb ansteigt, insbesondere bei den bereits erwähnten Verzögerungsaufgaben (Kuhl and Wagner, 2009).

In den 1970er Jahren konnte eine weitere wichtige Erkenntnis zu der Verarbeitung von Informationen im Arbeitsgedächtnis erlangt werden. Die Arbeitsgruppe um Joaquin Fuster führte im Affenexperiment einen Vergleich visueller Stimuli getrennt durch eine zeitliche Verzögerung durch (Fuster et al., 1971). Dabei zeigte sich, dass während dieser Verzögerung eine dauerhafte neuronale Aktivierung erfolgte. Dies lässt auf zwei involvierte Gedächtnisformen schließen, ein sofortiges Gedächtnis und einen Mechanismus für eine etwas längere, nachhallende Speicherung während der Verzögerung (Postle and Pasternak, 2009).

Diese Entdeckung führte zur Entwicklung einer Untersuchungsform der kurzzeitigen Speicherung sensorischer Informationen, der Verzögerungsaufgabe. Hierbei handelt es sich um eine Aufgabe mit ablenkenden Stimuli in der Verzögerungsperiode zwischen der sich zu merkenden Information und der Gabe einer Antwort (Postle and Pasternak, 2009).

1.4 tDCS des Präfrontalen Cortex – behaviorale Effekte bei gesunden Probanden

Davon ausgehend, dass die anodale tDCS des PFC die Erregbarkeit der Neuronen steigert, kann erwartet werden, dass durch die Stimulation die verschiedenen verhaltenstypischen Funktionen des PFC verbessert werden. Studien konnten so einen Einfluss der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis sowohl bei gesunden (Martin et al., 2013b; Martin et al., 2014; De Putter et al., 2015; Pope et al., 2015) als auch bei psychiatrisch und neurologisch erkrankten Probanden feststellen (Boggio et al., 2006; Oliveira et al., 2013).

1.4.1 Wirkung der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis

Wie bereits erläutert übernimmt das Arbeitsgedächtnis die Funktion der Filterung von Störfaktoren und der Lenkung von Aufmerksamkeit über den Top-Down-Kontrollprozess sowie die zeitweise Speicherung von Informationen (Zwissler et al., 2014). Überlegungen hinsichtlich der Verbesserung der Arbeitsgedächtnisfunktion durch eine induzierte verstärkte neuronale Aktivität des korrelierenden anatomischen Bereiches führten zu weiteren Forschungsvorhaben. So entstand die Idee der transkraniellen Gleichstromstimulation über dem PFC als Mittel der Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung (Fregni et al., 2005).

Viele der durchgeführten Studien zu diesem Thema bedienen sich der sogenannten N-Back-Aufgabe, die die exekutive Funktion des Arbeitsgedächtnisses testet (Hoy et al., 2013; Martin et al., 2014; De Putter et al., 2015; Steenbergen et al., 2016). Bei dieser Art der Aufgabenstellung werden Probanden aufeinanderfolgende Stimuli gezeigt, beispielsweise in Form von Buchstaben. Die Probanden sollen ein Signal geben, wenn der aktuelle

Buchstabe mit einem Buchstaben übereinstimmt, der in der Reihe eine bestimmte Anzahl von N Positionen früher vorkam (Kane et al., 2007).

Der Effekt von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis wurde erstmals von Fregni et al. (2005) durch die Verwendung einer 3-Back-Aufgabe mit Buchstaben getestet. Es zeigte sich, dass nur die anodale Stimulation des linken DLPFC zu mehr korrekten Antworten bei der Lösung der Aufgabe führte. Bei der Placebostimulation lag die Zahl der korrekten Antworten signifikant niedriger als unter aktiver Stimulation. In den Ergebnissen zeigte sich jedoch nur eine Besserung der Genauigkeit der Antworten, nicht jedoch der Reaktionszeiten. Sechs Monate nach Durchführung des Experiments erfolgte eine weitere Untersuchung einer Kontrollgruppe, bestehend aus 7 der 15 Probanden. Es wurde der Einfluss der Elektrodenpolarität und der Positionierung der Elektroden auf die Arbeitsgedächtnisleistung evaluiert. Hierfür durchliefen die Probanden nochmals das gleiche Studienprotokoll, dieses Mal jedoch mit der Stimulationselektrode über dem Motorcortex und vertauschter Polarität der Elektroden. Es zeigte sich hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistung weder ein Unterschied im Ergebnis der Stimulation des Motorcortex im Vergleich der anodalen mit der Placebostimulation noch bei kathodaler Stimulation im Vergleich zur Placebostimulation. Dies lässt darauf schließen, dass der Effekt der tDCS von der Polarität und dem Ort der Stimulation abhängig ist (Fregni et al., 2005).

In den darauffolgenden Jahren folgten einige Studien mit ähnlichem Forschungsfokus. Auch sie zeigten eine verbesserte Bearbeitung der Aufgaben unter anodaler Stimulation über dem DLPFC (Martin et al., 2013b; Martin et al., 2014; De Putter et al., 2015; Pope et al., 2015).

Eine dieser Studien stammt von Pope et al. (2015). Die Arbeitsgruppe konnte eine verbesserte Aufgabenbearbeitung bei anodaler Einzelstimulation feststellen. In diesem Falle verwendeten sie einen sogenannten PASAT-Test (Paced Auditory Serial Addition Task), dem eine Additionsaufgabe zugrunde liegt und den PASST-Test (Paced Auditory Serial Subtraction Task), der auf einer Subtraktionsaufgabe aufbaut und der die schwierigere Form der beiden Aufgaben darstellt. In die Bewertung flossen Genauigkeit, Latenzzeit und Variabilität der Antworten unter 20-minütiger anodaler, kathodaler oder Placebostimulation des linken DLPFC mit ein. In allen Kategorien kam es zu

einer Verbesserung der Bearbeitung nach anodaler Stimulation, jedoch nur bei Bearbeitung des PASST. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine anodale Stimulation zu einer Verbesserung der Bearbeitung schwieriger kognitiver Aufgaben beiträgt. Allerdings erfolgte bei dieser Studie nur eine einmalige Stimulation ohne zeitlichen Verlauf der Effekte, wodurch keine Aussage über die Dauer der Auswirkungen der tDCS erhoben werden kann (Pope et al., 2015).

Pope et al. stellten für dieses Ergebnis bereits in einer vorherigen Studie eine Erklärungshypothese auf. Bei diesen ersten Versuchen wurde zunächst eine kathodale Stimulation über dem Cerebellum durchgeführt. Man vermutete, dass durch die kathodale Stimulation eine Verringerung der Erregbarkeit erreicht wird. Somit wäre die eigentlich inhibitorische Funktion des Cerebellums auf den in Verbindung stehenden linken präfrontalen Cortex vermindert. So käme es zu einer verstärkten kognitiven Kapazität und einer verbesserten Arbeitsgedächtnisleistung. Dieses Ergebnis zeigten letztendlich auch die Ergebnisse ihrer Studie. Probanden mit einer kathodalen Stimulation des Cerebellums erzielten bessere Ergebnisse in der Bearbeitung des PASST (Pope und Miall, 2012). Daraus bildete sich die Hypothese für ihre Studie von 2015, dass hierzu korrelierend eine gegenteilige, also stimulierende anodale, Stimulation des PFC den gleichen Effekt erzielen kann.

Doch nicht jede Versuchsreihe verzeichnete Erfolge bei einer Einzelstimulation. Nilsson et al. (2015) kamen zu dem Schluss, dass eine einmalige anodale Stimulation des linken DLPFC keine Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis hat. Bei einer N-Back-Aufgabe, angewendet bei älteren Probanden (65 – 75 Jahre), kam es weder während noch nach der Stimulation mit 1 oder 2 mA zu einer Veränderung der Aufgabenbearbeitung im Vergleich zur Placebostimulation. Aufgrund dieses Ergebnisses kam die Gruppe zu dem Schluss, dass eine einmalige Stimulation keine Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis hat, sondern dass es einer Wiederholung bedarf, um eine Langzeitpotenzierung zu erreichen (Nilsson et al., 2015).

Andere Studien, die ebenfalls einen positiven Effekt der anodalen tDCS auf das Arbeitsgedächtnis verzeichnen konnten, untersuchten die Effekte wiederholter Stimulation.

So untersuchten Martin et al. (2013) ein Kollektiv von 54 Probanden über zehn

Stimulationstermine hinweg, wobei die tDCS über dem linken DLPFC appliziert wurde. Zusätzlich hatten die Probanden vor Bearbeitung der Aufgabe die Möglichkeit die Dual-N-Back-Aufgabe zu trainieren. Es erfolgte entweder eine anodale Stimulation mit Training, eine Placebostimulation mit Training oder nur die tDCS. Kognitive Testungen wurden vor Beginn der Stimulationstermine, am Ende und vier Wochen nach Abschluss der Stimulation durchgeführt. Es zeigte sich ein verstärkter „online-Effekt“, bessere Ergebnisse der Aufgabenbearbeitung konnten nur während der Verumstimulation im Vergleich zur Placebostimulation erzielt werden, jedoch nicht danach. Nach vier Wochen erreichten die Probanden mit vorherigem Training der Aufgabe bei aktiver tDCS ein besseres Ergebnis als die placebostimulierte Gruppe mit Training und die Probanden, die ausschließlich die tDCS erhielten. Daraus ließe sich ableiten, dass die Kombination aus Training und aktiver tDCS den größten Erfolg aufweisen kann (Martin et al., 2013b).

In einer nachfolgenden Studie untersuchte die Arbeitsgruppe ebenso die Kombination aus kognitivem Training und tDCS. Das Training erfolgte zweimalig, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Parallel dazu lief eine 30-minütige anodale Stimulation direkt vor und während des Trainings. Die Ergebnisse waren auch hier deutlich besser bei anodaler Stimulation direkt während des kognitiven Trainings im Vergleich zur Stimulation davor (Martin et al., 2014).

Darüber hinaus waren auch die Manipulation von Parametern und deren Wirkung auf das Arbeitsgedächtnis Gegenstand der Forschung. So wurden beispielsweise die Effekte im Falle einer Anhebung der Stromstärke der tDCS bei gesunden Probanden untersucht. Hierfür erfolgten Einzelstimulationen mit 1 mA, 2 mA und eine Placebostimulation über dem linken PFC mit darauffolgender Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe im Zeitraum von 0, 20 und 40 min nach der Stimulation. Wieder zeigte sich eine verbesserte Lösung der Aufgabe bei anodaler tDCS im Vergleich zur Placebostimulation. Überdies erfolgte eine Verkürzung der Reaktionszeit bei 1 mA und bei 2 mA. Diese Wirkung trat bei einer Intensität von 1 mA am schnellsten ein und die größte Wirkung erfolgte nach 40 min bei 1 mA (Hoy et al., 2013).

Einen Vergleich zwischen der Stimulation des rechten und linken DLPFC strebten Giglia et al. (2014) an. Hierfür führten die Probanden eine visuell-

räumliche Bildererkennungsaufgabe bei anodaler und Placebostimulation über dem rechten beziehungsweise linken DLPFC mit einer zeitlichen Verzögerung aus. Es zeigte sich eine verbesserte Bearbeitungsgenauigkeit der Aufgabe bei der anodalen tDCS des rechten DLPFC im Vergleich zu den anderen Stimulationsformen (Giglia et al., 2014).

In einem aktuellen Vergleich von 61 Studien kamen Dedoncker et al. (2016) zu dem Schluss, dass gesunde Probanden bei einer anodalen Einzelstimulation über dem linken DLPFC bei der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben deutlich schneller antworteten als die Vergleichsgruppe mit kathodaler Stimulation. Einen Einfluss auf die Genauigkeit gibt es laut der Metaanalyse jedoch nicht. Bei der kathodalen tDCS konnte insgesamt kein Effekt auf die Kognition festgestellt werden (Dedoncker et al., 2016).

Jedoch berichten Hill et al. (2016) in einem Vergleich von tDCS-Studien zwischen 1998 und 2014, die den Einfluss der präfrontalen tDCS auf das Arbeitsgedächtnis bei gesunden Probanden untersuchten, gegenteiliges. Verglichen wurden online-Stimulationen, also Stimulationen während der Bearbeitung der Aufgabe, mit offline-Stimulationen. Die Arbeitsgruppe berichtete von einer Verbesserung in der Antwortgenauigkeit unter anodaler offline-Stimulation bei geringfügiger Verbesserung der Schnelligkeit. Bei online-Stimulation konnte keine signifikante Besserung eines der Parameter festgestellt werden. Bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen hingegen entdeckte man einen gegenteiligen Effekt. Die Stimulation wirkte online besser als offline und man konnte keinen Effekt auf die Reaktionszeit finden (Hill et al., 2016).

1.4.2 Wirkung der tDCS auf Emotionen

Auf diesen Erkenntnissen basierend geht man zudem davon aus, dass die präfrontale tDCS eine Auswirkung auf die emotionale Stimmungslage von Personen hat. Da Teile des PFC dem limbischen System zugehörig sind, beziehungsweise Verbindungen zu diesem aufweisen, lässt sich diese Verbindung anatomisch gut erklären (Barbas, 2009).

In der Bildgebung lässt sich im Vergleich zu den Ergebnissen bei neutralen Bildern eine verminderte Aktivität im linken DLPFC und verstärkte Aktivität in

dem Nucleus amygdaloideus feststellen, ausgelöst durch negative emotionale Reize, z.B. in Form von Bildern (Dolcos und McCarthy, 2006; Anticevic et al., 2010). Positive Emotionen sorgen hierbei eher für eine Aktivierung des linken DLPFC, negative für die des rechten DLPFC (Canli et al., 1998; Dolcos und McCarthy, 2006). Der DLPFC ist in dieser Funktion vor allem verantwortlich für die Herabregulation negativer Emotionen im Sinne einer Filterfunktion (Davidson et al., 2000). So lässt sich die Annahme nachvollziehen, dass unter anodaler Stimulation verstärkt positive Emotionen, wie Gesprächigkeit und Euphorie auftreten. Unter kathodaler präfrontaler Stimulation stehen eher Apathie und ruhiges Verhalten im Vordergrund (Boggio et al., 2009b).

Allerdings konnten nur wenige Studien diesen Effekt reproduzieren.

Die Studie, die der Vorliegenden wohl am meisten ähnelt umfasste 66 gesunde Teilnehmer, bei denen die Anode über dem linken DLPFC und die Kathode über dem rechten DLPFC befestigt wurden. Die Studie bestand aus zwei Experimenten. Das erste umfasste die tägliche Stimulation von insgesamt 24 Probanden an fünf aufeinander folgenden Tagen. Im Vergleich zur Stimmung der Probanden nach einer Placebostimulation konnte eine starke subjektive Besserung der Stimmungslage nach der Verumstimulation verzeichnet werden. Evaluiert wurde diese durch den POMS (Profile Of Mood States). Unter der anodalen Stimulation besserte sich die Stimmung von Tag zu Tag. In dem Experiment 2, das 28 Probanden mit aktiver und 14 mit Scheinstimulation umfasste, wurde die tDCS nur noch an drei Tagen durchgeführt. Auch nach dieser kürzeren Zeitspanne zeigte sich eine signifikante Stimmungsbesserung nach der Stimulation im Vergleich zu den placebostimulierten Probanden (Austin et al., 2016).

Marshall et al. (2004) untersuchten in ihrer Studie intermittierende anodale tDCS bifrontal über 30 min in Kombination mit Schlaf- und Wachphasen der Probanden. Eine Stimmungsevaluation wurde mittels des PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) festgehalten. Die Stimmung besserte sich unter anodaler Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation signifikant, sowohl nach der Stimulation während dem Schlaf als auch während der Wachphasen (Marshall et al., 2004).

Auch Plewnia et al. (2015) gelang die Reproduktion der Stimmungsänderung

unter tDCS über eine Stimmungsevaluation. Die Elektroden waren bei ihrer Studie so angeordnet, dass sich die anodale Elektrode links über dem DLPFC befand, die kathodale rechts am Musculus Deltoideus. Stimuliert wurde mit 1 mA über 20 min. Anodal stimulierte Probanden gaben im PANAS an, während der Bearbeitung des PASAT ein im Vergleich zu der Placebogruppe vermindertes Gefühl des Ärgernisses zu verspüren (Plewnia et al., 2015).

Gleichzeitig gibt es jedoch auch viele Studien mit unterschiedlichsten Elektrodenanordnungen, in denen keine Änderung subjektiver Emotionen unter tDCS verzeichnet werden konnten. So wurden weder bei bifrontaler (Elektrodenpositionen F3 und F4) noch bioccipitaler (Elektrodenpositionen O1 und O2) Stimulation Veränderungen der Stimmungslage festgestellt (Plazier et al., 2012; Morgan et al., 2014).

Dies traf auch bei einer Positionierung der Anode über dem linken DLPFC und der Kathode rechts supraorbital zu, sowie jeweils umgekehrt (Nitsche et al., 2012).

Auch konnte weder bei der über dem linken DLPFC positionierten Anode noch der über dem primären Motorcortex positionierten Kathode im PANAS und STAI (State-Trait-Angstinventar) eine veränderte Stimmungslage evaluiert werden (Pena-Gomez et al., 2011).

1.5 Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis bei Erkrankungen

Des Weiteren bietet die Anwendung der tDCS im Sinne einer therapeutischen Intervention bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern einen interessanten Forschungsfokus. Da jedoch ursächlich unterschiedliche anatomische Strukturen betroffen sind, muss bei jeder Erkrankung einzeln evaluiert werden an welcher Stelle des Cortex die Elektroden angebracht werden müssen, um einen gewünschten Effekt zu erzielen.

Einzelstudien weisen darauf hin, dass die klinischen Symptome vieler Erkrankungen wie Tinnitus (Frank et al., 2012), Alzheimer (Boggio et al., 2009a) oder Depression (Martin et al., 2013a) durch eine Stimulation des PFC positiv beeinflusst werden können. Doch auch der Motorcortex ist als Anwendungsort

der tDCS bei Erkrankungen mit einer bewegungseinschränkenden Komponente Gegenstand der Forschung (Hummel et al., 2006; Dhamne et al., 2015).

Im Folgenden soll auf einige neuro-psychiatrische Störungen näher eingegangen werden, die durch eine gestörte Arbeitsgedächtnisleistung gekennzeichnet sind und die potentiell von einer präfrontalen tDCS profitieren könnten.

1.5.1 Morbus Alzheimer

Der Morbus Alzheimer ist eine der häufigsten Ursachen für eine Demenz in höherem Alter. Gleichzeitig existiert gegenwärtig keine Medikation, die einen durchschlagenden Effekt bei der Therapie dieser Krankheit zeigt und zudem sind die auf dem Markt erhältlichen Medikamente sehr teuer (Shafqat, 2008). Deshalb wird derzeit nach alternativen Therapieformen für diese Krankheit gesucht. Die tDCS nimmt hierbei einen hohen Stellenwert ein.

Eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung durch Gleichstromstimulation bei Morbus Alzheimer ließ sich beispielsweise im Mäuseexperiment nachweisen. So konnte bei Ratten nach Injektion von Scopolamin, durch die eine Alzheimerdemenz induziert wurde, ein signifikanter Unterschied in der Geschwindigkeit des Auffindens von Futter aufgezeigt werden unter einer tDCS Stimulation. Die Gruppe mit repetitiv therapierter tDCS brauchte wesentlich weniger Zeit zum Erreichen des Futters als die Kontrollgruppe. Dies lag zum einen an einer Verbesserung der motorischen Koordination, zum anderen an verbesserten kognitiven Funktionen (Yu et al., 2014).

Die tDCS konnte auch bei Alzheimerpatienten eine positive Wirkung zeigen. Ferrucci et al. (2008) kamen zu dieser Erkenntnis, als sie in einer Cross-Over-Studie bei zehn Patienten Gleichstromelektroden temporoparietal anbrachten und anodal, kathodal oder placebo stimulierten. Bei jeder Messung wurde das Worterinnerungsvermögen anhand einer speziellen Aufgabe vor und 30 min nach der Stimulation evaluiert. Die anodale Stimulation besserte die Worterkennung, die kathodale verschlechterte sie und die Placebostimulation bewirkte keine Veränderung im Vergleich zur Aufgabenbearbeitung vor Durchführung der tDCS (Ferrucci et al., 2008).

Weitere Studien konnten bei Alzheimerpatienten positive Ergebnisse bei der Durchführung einer anodalen Stimulation in Kombination mit einer visuellen

Wiedererkennungsaufgabe (Visual Recognition Memory task) nach temporalen und präfrontalen tDCS im Vergleich zur Placebostimulation feststellen (Boggio et al., 2009a; Marceglia et al., 2016).

Boggio et al. (2012) testeten diesen positiven Effekt in verschiedenen Studien, sowohl hinsichtlich der Langzeit- als auch der Kurzzeitwirkung (Boggio et al., 2009a; Boggio et al., 2012). Sie führten anodale Stimulationsdurchläufe über dem Temporalcortex bilateral an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durch. Die Erhebung des Effektes der Stimulation erfolgte dabei in Kombination mit einer Evaluation kognitiver Funktionen der Patienten jeweils vor und nach der tDCS. So konnte herausgefunden werden, dass sich unmittelbar nach der Gleichstromstimulation die Gedächtnisleistung signifikant verbesserte im Vergleich zur Testung vor der Stimulation. Es zeigte sich, dass diese Gedächtnisbesserung mindestens vier Wochen anhielt (Boggio et al., 2012).

1.5.2 Depression

Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet der klinischen präfrontalen tDCS ist das Krankheitsbild der Depression. Durch funktionale Bildgebungsverfahren konnte festgestellt werden, dass es bei einer depressiven Symptomatik zu einer Hypoaktivität des linken und zu einer relativen Hyperaktivität des rechten DLPFC kommt (Grimm et al., 2008; Brunoni et al., 2012). Auf dieser Erkenntnis aufbauend liegt der Gedanke nahe, dass diese Imbalance der Aktivität mit Hilfe der tDCS-Elektroden und deren Verschiebung der neuronalen Erregbarkeit antagonisierbar sein müsste.

In den Studien, die diese Thematik weiterführend untersuchten, wurde meist der Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik der Probanden mittels Fragebögen getestet, wie der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) oder dem Becks Depression Inventory (BDI) (Boggio et al., 2008a; Ferrucci et al., 2009). Eine anodale Stimulation über dem linken DLPFC mit einer Stärke von 2 mA über 20 min scheint die größte Verbesserung der depressiven Stimmungssymptomatik zu bewirken und wird in den meisten Studien in dieser Form angewendet (Boggio et al., 2008a; Ferrucci et al., 2009; Palm et al., 2012). Wichtig für den Erfolg hierbei scheint die kontinuierliche, also wiederholte Stimulation zu sein, um den Rückfall in eine Depression zu vermeiden (Dell'Osso et al., 2012; Loo et al., 2012; Martin et al., 2013a).

Bei Ferrucci et al. (2009) besserte sich die Stimmungslage der Patienten nach nur fünf Tagen mit zweimaliger anodaler Stimulation pro Tag über dem linken DLPFC für bis zu vier Wochen (Ferrucci et al., 2009), bei einer anderen Studie bei zweiwöchiger Stimulation stieg sie für einen Monat an. Dies zeigte sich in diesem Falle durch eine Reduktion der Werte in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) um 40,4% (Boggio et al., 2008a).

Allerdings konnten nicht alle Studien bei einem Vergleich zwischen anodaler und placebo-tDCS eine Reduktion der depressiven Symptomatik anhand der HRDS beweisen (Palm et al., 2012).

Eine weitere Funktion, die durch die anodale tDCS bei depressiven Patienten verbessert werden kann ist die Aufmerksamkeit und die Arbeitsgedächtnisfunktion (Loo et al., 2012). Zu einer möglichen Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses bei Depression wurde eine anodale Einzelstimulation von 2 mA über 30 min über dem linken DLPFC getestet. Im Vergleich Verum-versus Placebostimulation zeigte sich bei der anodalen Stimulation eine deutliche Verbesserung der korrekten Beantwortung einer N-Back-Aufgabe, die aus dem Merken von Informationen aus Briefen bestand. Der Prozentsatz an richtig beantworteten Fragen lag bei der Placebostimulation bei 42,4%, bei anodaler bei 57,5% (Oliveira et al., 2013).

Boggio et al. testeten 2007 die Arbeitsgedächtnisleistung depressiver Patienten mittels einer „Affective go-no-go-task“ vor und nach der Stimulation. Die Herausforderung bestand darin, möglichst schnell eine Antwort auf eine simple ja/nein Aufgabe zu geben mit zwischengeschalteten, ablenkenden positiven und negativen Bildern. Im Vergleich zur Placebostimulation konnten die 26 eingeschlossenen Patienten bei der anodalen Stimulation signifikant mehr korrekte Antworten geben, besonders bei positiven emotionalen Inhalten. An der Reaktionszeit änderte sich nichts (Boggio et al., 2007).

1.6 Auswirkung der tDCS und der emotionalen Distraction auf das Arbeitsgedächtnis

Die Beibehaltung kognitiver Kontrolle bei gleichzeitiger emotionaler Distraction ist ein wesentlicher Bestandteil der menschlichen Verhaltenskontrolle (Plewnia

et al., 2015). Durch emotionale Informationen wie Bilder kann ein zielgerichtetes Verhaltensmuster unterbrochen werden. Dies kann zu einer Verschlechterung der Ergebnisse bei einer Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben führen (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a).

In der Bildgebung lässt sich bei diesem Vorgang eine verminderte Aktivität im linken DLPFC und eine verstärkte Aktivität in dem Nucleus amygdaloideus feststellen (Dolcos und McCarthy, 2006; Anticevic et al., 2010). Der PFC kann diese emotionale Reaktion über die Top-Down-Kontrolle modulieren, die emotionale Distraction abmildern und somit die korrekte Bearbeitung der Aufgabe sicherstellen (Anticevic et al., 2010; Wessa et al., 2013).

Wessa et al. (2013) stellten diesbezüglich die Hypothese auf, dass ein zielgerichtetes Verhalten trotz emotionaler Stimuli aufgrund der Rekrutierung aufgabenspezifischer neuraler Ressourcen möglich ist. Diese sollten zu einer Minimierung der Ablenkung führen. Zur Untersuchung dieser Hypothese entwickelte die Arbeitsgruppe eine Studie mit Hilfe der fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie), bei der fMRT-Bilder unter zeitgleicher Demonstration neutraler und emotional ablenkender Bilder verglichen wurden. 30 Probanden wurden dazu angehalten parallel zu den gezeigten Bildern Rechenaufgaben zu lösen. Bei emotionalen Bildern zeigten sich längere Reaktionszeiten, es gab jedoch keine Änderung der Fehlerrate bei der Lösung der arithmetischen Aufgaben. Die Bilder hatten einen ablenkenden Effekt, die Probanden konnten sich jedoch trotzdem zielgerichtet verhalten. In der Bildgebung konnte eine verstärkte Aktivierung in aufgabenspezifischen Bereichen wie dem superioren parietalen Cortex und dem DLPFC beziehungsweise dorsomedialen PFC verzeichnet werden. Die Aktivität des PFC korrelierte mit der Erhaltung der kognitiven Kontrolle (Wessa et al., 2013).

Eine weitere Studie differenzierte diese Aktivierung noch genauer hinsichtlich bestimmter Bestandteile der verzögerten Arbeitsgedächtnisaufgabe. Man fand heraus, dass während der Verzögerung zwischen den zu merkenden Informationen und dem ablenkenden Bild eine starke Aktivierung im DLPFC und in dem lateral parietalen Cortex, also genau in der für das Arbeitsgedächtnis zuständigen Region, erfolgte. Während der emotionalen Ablenkung schließlich wurde im Vergleich zu neutralen Bildern eine stärkere Aktivierung im Nucleus amygdaloideus und im ventrolateralem PFC, den Regionen der emotionalen

Verarbeitung, sichtbar. Gleichzeitig kam es zu einer Deaktivierung in den anatomischen Regionen des Arbeitsgedächtnisses. Diese verminderte Aktivität zeigte sich auch in den schlechteren Ergebnissen der Probanden bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei emotionaler Distraction (Dolcos und McCarthy, 2006).

Auch Anticevic et al. (2010) stellten bei der kognitiven Bearbeitung von Aufgaben und gleichzeitiger Präsentation negativer Stimuli eine negative Korrelation zwischen der Aktivität dorsaler präfrontaler Regionen und dem Nucleus amygdaloideus fest. Bei geringerer Aktivität des Nucleus amygdaloideus bearbeiteten die Probanden zu einem besseren Ergebnis der Aufgabenbearbeitung. Gleichzeitig konnte eine Hypoaktivierung des PFC bei falschen Antworten nach negativer Distraction festgestellt werden, aber auch eine stärkere Aktivierung des ventrolateralen PFC nach negativen Stimuli und doch korrekter Antwort (Anticevic et al., 2010).

Die kognitive Kontrolle ist deshalb ein so wichtiges Forschungsthema, weil die gestörte kognitive Kontrolle in vielen psychiatrischen Krankheiten, vor allem der Depression, eine bekannte Begleiterscheinung ist (Plewnia et al., 2015). Diesem Zusammenhang zufolge kann eine anodale Stimulation des linken DLPFC durch die induzierte Hyperaktivierung die gestörte kognitive Kontrolle bei gesunden Probanden, insbesondere jedoch auch bei Patienten mit Depression, antagonisieren (Plewnia & Wolkenstein 2012, Wolkenstein 2014).

Diese Hypothese evaluierten beispielsweise Wolkenstein et al. (2013) in einer Studie mit 22 depressiven Patienten und 22 gesunden Kontrollen. Die Untersuchung erfolgte anhand einer Aufgabe zur Testung des Arbeitsgedächtnisses, die eine Verzögerung bis zur Antwortgebung beinhaltete. Während dieser Verzögerungszeit wurden emotionale Bilder mit positivem, negativem und neutralem Inhalt gezeigt. Vor allem die negativen Bilder verursachten bei Patienten mit Depression unter der Placebostimulation eine signifikante Verschlechterung der Genauigkeit und Reaktionszeit der Antworten. Unter anodaler Stimulation der Patienten konnte keine Auswirkung der negativen Bilder auf die Aufmerksamkeit, das sogenannte „Attentional Bias“ oder „Negativity Bias“, mehr verzeichnet werden, weder bei den Reaktionszeiten noch bei der Anzahl der richtigen Antworten. Die Patienten bearbeiteten die Aufgabe insgesamt schneller und besser. Bei der

Kontrollgruppe konnte der positive Effekt der anodalen Stimulation auf die Aufmerksamkeit jedoch nicht verzeichnet werden. So kann geschlussfolgert werden, dass eine anodale tDCS zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses führt und, zumindest in diesem Falle, bei depressiven Patienten den ablenkenden Einfluss emotionaler Störfaktoren mindert (Wolkenstein und Plewnia, 2013).

Der weiteren Erforschung dieser Fragestellung widmete sich eine nachfolgende Studie, die von der Hypothese ausging, dass eine kathodale präfrontale Stimulation ein kognitives Kontrolldefizit verursachen und somit den Einfluss von Störfaktoren in Form von negativen Bildern verstärken kann. Durch diese Bilder sollte bei gesunden Probanden eine negative Verzerrung wie unter Depression induziert werden. Getestet wurde diese Hypothese während und sofort nach der Stimulation mittels einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einer Verzögerung und einer arithmetischen Inhibitionsaufgabe mit negativen, neutralen und positiven Bildern. Die Resultate zeigten eine Beeinflussung der kognitiven Kontrolle unter kathodaler tDCS, vor allem als Reaktion auf negative Bilder. Als Reaktion auf die kathodale Stimulation beantworteten die Probanden mehr Fragen der Arbeitsgedächtnisaufgaben falsch und zeigten eine verlängerte Reaktionszeit in der Rechentestung. Es lässt sich somit die korrelierende Aussage zu der Hypothese der vorherigen Studie treffen, dass eine Hypoaktivierung des DLPFC zu Defiziten kognitiver Kontrolle zu führen scheint (Wolkenstein et al., 2014a).

Auch eine niedrige Frustrationstoleranz ist ein häufiges Symptom unter depressiven Patienten. Diese verminderte Frustrationstoleranz kann bei Testungen wie ein Störfaktor wirken und zu negativen Effekten bei der Bearbeitung der Aufgabe führen. Daraus folgend wurde von Plewnia et al. (2015) für ihre Studie die Hypothese aufgestellt, dass unter einer anodalen Stimulation diese negativen Gefühle zentral unterdrückt werden können und daraus ein besseres Ergebnis der Aufgabenbearbeitung resultiert. Getestet wurde die Frustration durch den PASAT, der durch die individuelle Frustrationstoleranz beeinflusst werden kann, da die Komplexität der Aufgaben gesteigert wird bis zu dem Leistungsmaximum des jeweiligen Probanden. Es zeigte sich, dass je verärgerter beziehungsweise frustrierter die Probanden waren, desto langsamer wurde die Aufgabe bearbeitet. Der subjektive Grad der

Verärgerung wurde mittels der PANAS evaluiert, die die Probanden vor und nach der Intervention ausfüllten. Es ergab sich ein signifikant besserer Wert des PANAS-Items für Verärgerung nach der anodalen Stimulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Probanden, die eine Placebostimulation erhalten hatten. Diese Stimmungsbesserung wurde dadurch erklärt, dass die Aufregung und Anspannung während der Aufgabe durch die anodale tDCS gedämpft werden konnte. Der negative Affekt wurde verringert und somit eine Frustrationsminderung induziert. Zudem konnten die Probanden unter der anodalen Stimulation im Vergleich zur Placebostimulation die Aufgabe signifikant schneller beantworten. Die Schlussfolgerung daraus war, dass der durch die Aufgabe und Falschbeantwortung verursachte negative Effekt durch die anodale tDCS antagonisiert werden konnte und diese Stimulationsform letztendlich zu einer verbesserten Aufgabenbearbeitung führte (Plewnia et al., 2015).

2 Fragestellung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich im Wesentlichen mit drei Fragestellungen.

Zum einen sollen die qualitativen Effekte der verschiedenen Stimulationsformen der tDCS, die der anodalen, der kathodalen, der supraorbitalen und die der Placebostimulation, auf die Arbeitsgedächtnisleistung unter emotionaler Distraction untersucht werden. Dies erfolgte über die Evaluierung der Richtigkeit beziehungsweise Genauigkeit und das Reaktionsvermögen der Probanden bei Bearbeitung einer verzögerten Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die emotionale Distraction wurde über das Aufzeigen von ablenkenden Bildern operationalisiert. Die Modalität des ablenkenden Effektes wurde nochmals in negative und neutrale Bilder unterteilt.

Der zweite Fokus dieser Arbeit liegt auf den Auswirkungen der verschiedenen Applikationsformen der tDCS auf die Stimmung der gesunden Probanden. Die Stimmungslage wurde hierzu vor und nach der Arbeitsgedächtnisaufgabe und der Stimulation mithilfe von Selbstratingbögen erhoben.

Als dritte Fragestellung wurde der Grad der Nebenwirkungen der Stimulation evaluiert, um folgenden Studien einen Anhaltspunkt zur Minimierung dieser Nebenwirkungen zu bieten. Zum einen wurde die Stärke und Art der Nebenwirkungen erhoben, zum anderen wurde auch untersucht, ob es Unterschiede in den Begleiterscheinungen zwischen den Stimulationsformen gab.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Nach der anodalen Stimulation kommt es zu einer verbesserten Stimmungslage im Vergleich zu der Situation nach der Placebostimulation
2. Nach der anodalen Stimulation kommt es zu einer erhöhten Genauigkeitsrate in der Arbeitsgedächtnisaufgabe und einer verringerten Reaktionszeit im Vergleich zu der Situation nach der Placebostimulation

2 Fragestellung

3. Nach der kathodalen Stimulation kommt es zu einer verminderten Genauigkeitsrate und verlängerten Reaktionszeit im Vergleich zu der Situation nach der Placebostimulation oder anodalen Stimulation

4. Nach dem Aufzeigen negativer Bilder kommt es zu einer verminderten Genauigkeitsrate in der Arbeitsgedächtnisaufgabe und einer verlängerten Reaktionszeit im Vergleich zu der Situation nach neutralen Bildern

5. Die Probanden verspüren keinen Unterschied zwischen der Verum- und Placebostimulation

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, doppelblinde klinisch-experimentelle Studie mit Placebokontrolle und Randomisierung. Sie befasst sich mit den Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf Emotion, Kognition und Merkfähigkeit. Dabei wurden die Effekte anhand verschiedener Stimulationsformen und einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht.

Die Studie wurde erhoben an vier Messzeitpunkten, an denen eine Placebokontrolle sowie die drei aktiven Stimulationen anodal, kathodal und supraorbital durchgeführt wurden. Weder der Proband noch die messungsausführenden Personen waren über die Reihenfolge beziehungsweise Art der Stimulation in Kenntnis gesetzt.

Die Stimulation erfolgte in der MRT mit zeitgleicher Aufnahme von Bildern der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Zudem wurde eine Resting-State-fMRT-Bildgebung (rs-fMRT) erhoben. Auch eine Aufzeichnung von Elektrokardiogramm- (EKG) und Atemexkursionsparametern erfolgte über die Zeit der Messungserhebung.

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München entsprechend der Richtlinien der Deklaration von Helsinki genehmigt. Alle Probanden unterzeichneten nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung sowohl für die Studie als auch für die MRT eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Studienaufklärung umfasste die Initiatoren der Studie, den Ablauf, mögliche Risiken, die Freiwilligkeit der Probanden und den Versicherungsschutz.

3.2 Probandenkollektiv

Der vorliegenden Studie diente ein Kollektiv aus 30 gesunden männlichen Probanden ohne psychiatrische, neurologische oder internistische Vorerkrankungen und ohne aktuelle Medikamenteneinnahme. Das Alter lag zwischen 18 und 35 Jahren, das Durchschnittsalter betrug $25,9 \pm 3,4$ Jahre.

Als Voraussetzung galt, dass alle Probanden Rechtshänder waren und zum

3 Material und Methoden

Zeitpunkt der Studie nicht rauchten. Dies bestätigte zum einen das Edinburgh Handedness Questionnaire, zum anderen ein soziodemographischer Fragebogen. Des Weiteren durften die Probanden aufgrund des Magnetfeldes des MRT-Geräts keine metallischen Gegenstände wie Herzschrittmacher oder Defibrillatoren im oder am Körper tragen. Auch Probanden mit Klaustrophobie schieden unter dem Gesichtspunkt der räumlich beengten Verhältnisse des Gerätes aus. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine Sehschwäche, die $-/+ 0,5$ Dioptrien ohne Kontaktlinsen überschritt, da in diesem Falle Fehler während des Ablesens der Arbeitsgedächtnisaufgabe vom Bildschirm nicht ausgeschlossen werden konnten. Alle teilnehmenden Probanden hatten somit zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine normale Sehstärke oder eine Sehschwäche mit Korrektur.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 200 Euro für vier Messtermine, die jeweils einen Zeitaufwand von circa zwei Stunden beanspruchten.

3.3 Studienablauf

Die Messungen wurden an vier verschiedenen Tagen durchgeführt mit einem Mindestabstand von einer und einem Maximalabstand von vier Wochen. Die vier Messungen erfolgten bei jedem Probanden individuell ungefähr zur gleichen Tageszeit, jedoch immer zwischen 9:00 und 17:00. Es gab prinzipiell drei verschiedene Anordnungen der Elektroden bei der Verumstimulation, anodal, kathodal und supraorbital. Eine dieser Positionierungen kam in Form der Placebostimulation nochmals vor. Die Zuteilung erfolgte doppelt verblindet über einen eigenen Code für jede Messung, durch den die Stimulation über die Eingabe des Codes an der Stimulationsbox verblindet gestartet werden konnte.

Vor und nach jedem Messtermin wurden die Fragebögen erhoben und die abgefragten Items anhand von Ratingskalen bewertet. Hierbei wurden der Grad der negativen Stimmung, der Ängstlichkeit, der emotionalen Empfindungen sowie der Nebenwirkungen der Stimulation und die Händigkeit abgefragt. Eine Abbildung des gesamten Ablaufes stellt Abb 4 dar.

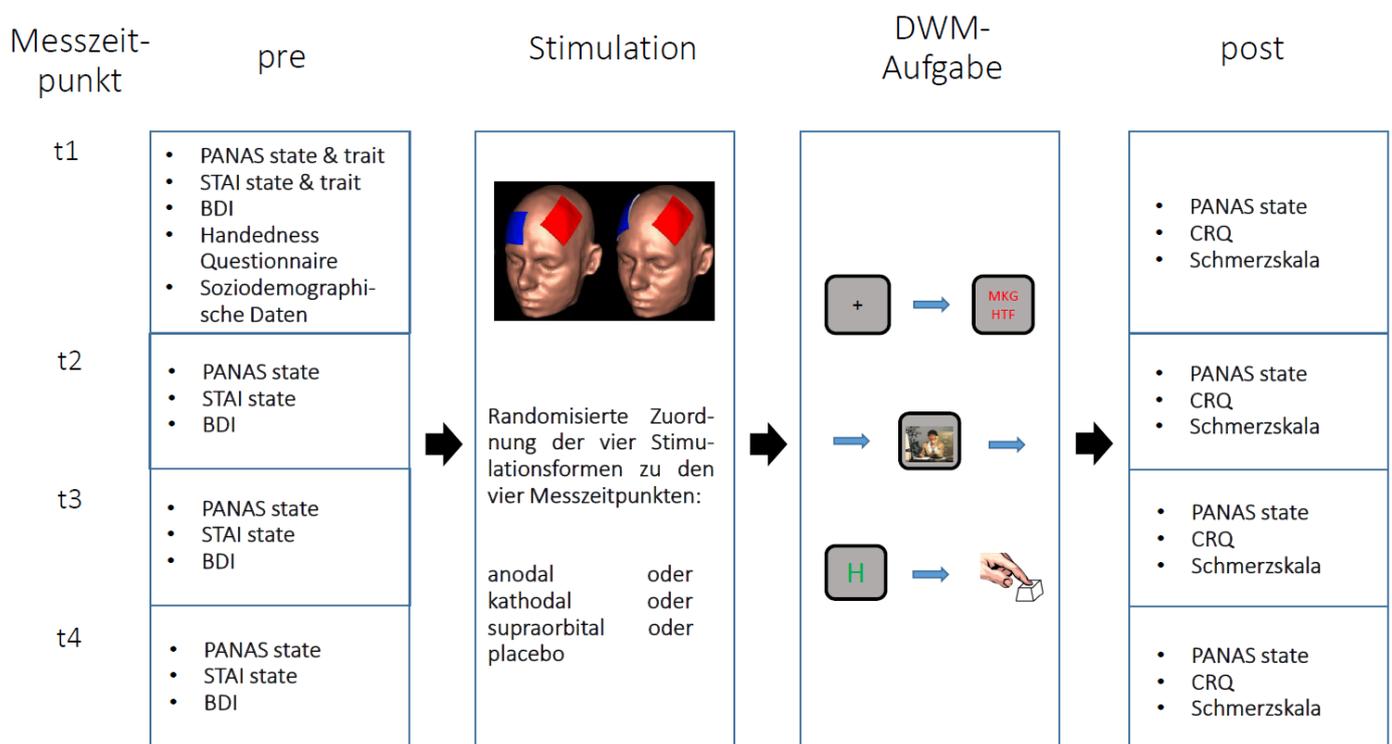
Die komplette Messung wurde in einem 3T-MRT (Siemens Skyra) durchgeführt. Der Proband lag auf dem Rücken, mit dem Kopf voran in der Head-First-Supine-Position. Vor der ersten Messung eines jeden Teilnehmers wurde ausführlich über das Ziel, den Ablauf und die Nebenwirkungen der Studiendurchführung aufgeklärt und die

3 Material und Methoden

schriftliche Einverständniserklärung des Probanden eingeholt.

Ein Untersuchungsablauf bestand aus verschiedenen Abschnitten:

1. Erhebung Pretest-Fragebogen
2. Vorbereitung
3. MRT – Messung
 - a. rs-fMRT 10 Minuten
 - b. tDCS Stimulation mit parallelem rs-fMRT 20 Minuten
 - c. rs-fMRT 10 Minuten
 - d. Arbeitsgedächtnisaufgabe 20 Minuten
 - e. Anatomicmessung 17 Minuten
4. Erhebung Posttest-Fragebogen



Wiederholungs – Mess – Design der Studie mit den Fragebögen vor und nach der Stimulation, den Stimulationsformen und der DWM-Aufgabe

3.4 Fragebögen

Zu Beginn eines jeden Messtermins stand die Erhebung der Fragebögen, die spezifisch auf den Zeitpunkt vor der Stimulation abgestimmt waren. Noch vor Beginn der ersten Messung sollten die Probanden die soziodemographischen Daten und das Edinburgh Handedness Questionnaire abgeben, um die Sicherung der gestellten Kriterien zu gewährleisten. Nach der tDCS und der MRT-Erhebung wurden bestimmte Fragebögen nochmals aufgenommen, siehe Tab 1.

	t1 vor Stimulation	t1 nach Stimulation	t2 vor Stimulation	t2 nach Stimulation	t3 vor Stimulation	t3 nach Stimulation	t4 vor Stimulation	t4 nach Stimulation
PANAS trait	X							
PANAS state	X	X	X	X	X	X	X	X
BDI	X		X		X		X	
STAI trait	X							
STAI state	X		X		X		X	
CRQ		X				X		X
Schmerzskala		X		X		X		X
Handedness Questionnaire	X							
Soziodemographische Daten	X							

Tab 1 : Zeitliche Erhebung der unterschiedlichen Fragebögen

3.4.1 Becks-Depression-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein Selbstbewertungsbogen, durch den Informationen zu vorhandenen depressiven Symptomen und deren Ausprägungsgrad ermittelt werden können. Es besteht aus 21 Fragen, die jeweils mit 0 (keine Ausprägung) bis 3 Punkten (starke Ausprägung) bewertet werden können. Die Fragen sind in bestimmte Kategorien wie Stimmungslage, Pessimismus, Körperbild oder Appetitverlust eingeteilt. In dieser Studie wurde die deutsche Übersetzung des BDI-II von Hautzinger et al. (1994) verwendet (Hautzinger et al. 1994).

3 Material und Methoden

Durch die Summe der Punkte, das Maximum liegt bei 63 Punkten, wird schließlich die Ausprägung der depressiven Symptome bestimmt. Hohe Punktwerte weisen auf eine schwerwiegendere depressive Symptomatik hin (Beck et al., 1961). Je nach erzieltem Summenwert kann eine Einteilung in Depressionsgrade erfolgen (Kuhner et al., 2007):

0 – 13	keine / minimale depressive Symptomatik
14 – 19	milde depressive Symptomatik
20 – 28	moderate depressive Symptomatik
29 – 63	schwere depressive Symptomatik

Studien bestätigten die Änderungssensitivität, Konstruktvalidität, interne Konsistenz und Restreliabilität des BDI in der englischen Form des Fragebogens (Beck et al., 1988; Hautzinger, 1991). Die deutsche Version des BDI-II weist in einer Studie von Kuhner et al. (2007) ebenfalls gute Werte der internen Konsistenz (Cronbachs α -Koeffizient von $\alpha \geq 0,84$) auf. Die Retest-Reliabilität betrug $r = 0,78$ in nichtklinischen Stichproben. Auch die Inhaltsvalidität ist gegeben (Kuhner et al., 2007).

3.4.2 State-Trait-Anxiety Inventory (STAI)

Das STAI ist ein Selbstbewertungsbogen, in dem Aussagen zum aktuellen und habituellen Ängstlichkeitszustand getroffen werden. Es gibt zwei verschiedene Formen dieses Bogens, einen sogenannten „STAI trait“, dessen Fragen sich auf das Allgemeinbefinden beziehen, und einen „STAI state“, der Fragen zu dem aktuellen Befinden beinhaltet. Die Bögen stellen Angst als Persönlichkeitsmerkmal und Angst als situative Emotion gegenüber.

Der STAI wurde 1970 von Spielberger et al. (1970) entwickelt (Spielberger et al., 1970). In der vorliegenden Studie wurde die ins Deutsche übersetzte Version des Fragebogens verwendet (Laux, 1981).

Jeder der Bögen beinhaltet 20 Fragen mit einem vierstufigen Antwortschema, das von „überhaupt nicht“ (vier Punkte) bis „sehr“ (ein Punkt) reicht. Im STAI trait teilen sich diese Fragen auf dreizehn positive und sieben negative Emotionen auf, im STAI state sind sie hingegen auf jeweils zehn positive und negative Emotionen verteilt. Die Punkte werden addiert, sodass sich insgesamt pro Fragebogen ein Score zwischen 20 und 80 Punkten ergibt, wobei 20 Punkte keinerlei Angstgefühl bedeuten und 80

den maximalen Angstzustand darstellen. Werte des STAI state über 45 gelten als hoch ängstlich (Spielberger et al., 1970).

Bezüglich der internen Konsistenz liegt der Konsistenzkoeffizient für den STAI trait-Fragebogen zwischen 0,88 und 0,94 und für den state-Bogen zwischen 0,90 und 0,94. Die Retest-Reliabilität liegt bei der trait-Version zwischen 0,68 und 0,96, bei der state-Version sind sie niedriger. Der Fragebogen ist insgesamt als valide zu beschreiben. Jedoch zeigte eine Untersuchung der Validität, dass zwischen Angst und Depression schwer zu unterscheiden ist (Julian, 2011).

Der STAI trait wurde von den Probanden einmalig vor der ersten Stimulation ausgefüllt, der STAI state vor allen vier Messungen.

3.4.3 Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Der PANAS ist ein Selbstbewertungsbogen, der in die zwei verschiedene Versionen PANAS negativ und PANAS positiv unterteilt wird. Anhand dieses Fragebogens können die Probanden ihren emotionalen Zustand nach eigenem Ermessen beurteilen. Es wird hierbei auf die zwei Dimensionen der Affektivität, den positiven und negativen Affekt, eingegangen. Der positiven Affekt umfasst Gefühle wie Enthusiasmus, Aktivität, Aufmerksamkeit und Energie, der negativen Affekt Gefühle wie Wut, Schuld, Ekel und Nervosität (Watson et al., 1988).

Man unterscheidet in dem Fragebogen zwischen fünf Kategorien, die von „äußerst“ zutreffend (5 Punkte) bis zu „ganz wenig oder gar nicht“ zutreffend (1 Punkt) reichen. Es sollte bei jeder Frage eine Stufe zu der jeweiligen Empfindung ausgewählt werden. Bewertet werden 20 Adjektive zu der Gefühlslage der letzten 12 Monate, von denen zehn positive Gefühle und zehn negative zum Ausdruck bringen. Nach Summation ergibt sich je ein Punktwert für den positiven und für den negativen Affekt. Man unterscheidet dabei zwischen dem Affekt als allgemeinem Charakterzug (trait) und dem situationsbezogenen Zustand (state) und dementsprechenden Fragen. Je höher der Summenwert des jeweiligen Fragebogens ist, desto größer ist die Präsenz des jeweiligen Affektes (Watson und Clark, 1984).

Testungen des englischsprachigen PANAS in nichtklinischen Studien ergaben eine hohe Reliabilität ($\alpha = 0,89$ für PA, $\alpha = 0,85$ für NA) und hohe Validität. Demographische Variablen wie das Alter, die berufliche Position und die Ausbildungsdauer hatten kaum Einfluss auf das Ergebnis. Allerdings konnte keine

komplette Unabhängigkeit der Fragebögen zu positiven und negativen Aspekten ($r = -0,30$, $p < 0,001$) bewiesen werden (Crawford und Henry, 2004). In dieser Studie wurde die ins Deutsche übersetzte Version von Krohne et al. (1996) verwendet (Krohne et al., 1996).

Die Probanden beantworteten den trait-Fragebogen an dem jeweils ersten Messtermin, die state-Bögen vor (pre) und nach (post) allen vier Messungen. Somit ergaben sich vier verschiedene Fragebögen der state-Form, den PANAS pre positiv, PANAS pre negativ, PANAS post positiv und PANAS post negativ.

3.4.4 Comfort Rating Questionnaire (CRQ)

Das CRQ ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung, der aus 25 Fragen besteht. Er beinhaltet 11 Fragen zu möglichen Nebenwirkungen während und acht Fragen zu möglichen Begleiterscheinungen nach der tDCS. Zudem umfasst er allgemeinere Fragen zur Ängstlichkeit vor der Stimulation, zu einem Unterschied im Gefühl des Kribbelns rechts oder links, zu einem gefühlten Unterschied zwischen den Stimulationsorten und zum Bemerkten eines Lichtblitzes zu Beginn oder am Ende der Stimulation.

Die Fragen, die mit ja oder nein zu beantworten sind, werden mit 1 Punkt für „ja“ und 0 Punkten für „nein“ bewertet. Alle anderen Fragen können auf einer Skala von 1 bis 10 beurteilt werden (1 = „kein“, 10 = „extrem“). An Nebenwirkungen werden Schmerz, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität, Konzentrationsstörung, Sehstörungen und Kopfschmerz jeweils vor und nach der tDCS abgefragt.

Die Entwicklung des CRQ erfolgte durch eine Arbeitsgruppe um Dr. Ulrich Palm. Es entstand aus der Modifizierung eines Fragebogens der Universität Göttingen zur Gleichstromstimulation (Poreisz et al., 2007; Palm et al., 2014).

Ausgewertet wurden in dieser Studie nur ausgewählte Fragen, die als von Belang erachtet wurden. Dargestellt sind diese Fragen und die jeweilige Formulierung in untenstehender Tabelle (Tab 2).

Fragebogennummer	Frage
Q2	Haben Sie während der Stimulation Schmerz wahrgenommen?
Q3	Haben Sie während der Stimulation ein Kribbeln wahrgenommen?
Q4	Haben Sie während der Stimulation ein Brennen wahrgenommen?
Q5	Haben Sie während der Stimulation Müdigkeit bemerkt?
Q9	Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen bemerkt?
Q11	War die Stimulation für Sie unangenehm?
Q12	Haben Sie nach der Stimulation Schmerz wahrgenommen?
Q13	Haben Sie nach der Stimulation ein Kribbeln wahrgenommen?
Q14	Haben Sie nach der Stimulation ein Brennen wahrgenommen?
Q15	Haben Sie nach der Stimulation Müdigkeit bemerkt?

Tab 2: Verwendete Fragen des CRQ und jeweilige Formulierung

Das CRQ wurde von allen Probanden zu jedem Messtermin nach der Stimulation ausgefüllt.

3.4.5 Schmerzskala

Zudem wurde zur Evaluation der Nebenwirkungen eine subjektive Schmerzeinschätzung erfragt. In mündlicher Form wurden zunächst die Schmerzen zu Beginn der tDCS in den ersten Sekunden der Ramp-Up Phase ermittelt. Ein zweiter Wert beschreibt die Schmerzempfindung in der verbleibenden Zeit der Stimulation. Die Skala der Empfindung reichte von 0 (kein Schmerz) bis 10 (höchster empfindbarer Schmerz). Evaluiert wurde dieser Schmerz bei jeder der vier Messungen direkt nach der jeweils durchgeführten Stimulation.

Die Erfragung der Schmerzeinschätzung erfolgte direkt nach der Gleichstromstimulation vor dem Beginn der rs-MRT Messung.

3.4.6 Edinburgh Handedness Questionnaire

Oldfield et al. (1971) entwickelten einen Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit von Personen. Der hier verwendete Fragebogen besteht aus 10 Fragen zu

alltäglichen Tätigkeiten, wie Kämmen, Werfen oder Zähne putzen, die der Befragte selbst beantworten muss. In den Fragen soll jeweils einzeln bewertet werden, ob die Tätigkeit mit der rechten oder linken Hand ausgeführt wird (Oldfield et al., 1971). Es wurde ein im Vergleich zur ursprünglichen Version von 1971 abgewandelter Bogen verwendet. Sowohl die Punktberechnung und die Bewertung als auch die zu bewertenden Items unterscheiden sich.

Ein Gesamtsummenwert von 100 kennzeichnet den Probanden als vollkommenen Rechtshänder, 0 Punkte als einen Linkshänder. Bei dazwischenliegenden Punktzahlen gelten die Personen als mehr oder weniger beidhändig.

Erhoben wurde dieser Fragebogen, um eine unterschiedliche Lateralisierung des Gehirns und somit verschiedene Auswirkungen der Stimulation auf die Probanden auszuschließen. Zudem wurde hiermit sichergestellt, dass lediglich Rechtshänder an der Studie teilnahmen. Denn bedingt durch die Anpassung der Antwortsysteme auf die rechte Hand der Probanden konnten nur so optimale Versuchsbedingungen gewährleistet werden.

Die Händigkeit eines jeden Probanden wurde vor Beginn der ersten Messung erfragt.

3.5 tDCS Stimulation

Für die verschiedenen Stimulationsbedingungen wurde der Strom über ein aus Elektroden und einem Stromgenerator bestehenden System appliziert. Bei den Stimulationselektroden handelte es sich um ein Elektrodenpaar aus leitendem Gummi in Form einer Anode und einer Kathode mit den Maßen 50 x 70 mm und somit einer Fläche von 35 cm². Über diese erfolgte die Applikation des Gleichstroms mittels eines CE-zertifizierten Gerätes der Firma Eldith (Fa. neuroConn GmbH, Ilmenau). Hierbei handelt es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Gleichstromquelle. Die maximale Stromstärke des Gerätes liegt bei 5 mA.

Positionierung der Elektroden

Die Anbringung der Stimulationselektroden erfolgte vor Betreten des MRTs. Hierfür wurde zunächst eine EEG-Positionierungshaube (Elektroenzephalographie) auf dem Kopf des Probanden platziert, auf der sich wichtige Markierungspunkte befanden (Abb 5). Eine korrekte Positionierung konnte durch eine Halbierung der Strecke

3 Material und Methoden

Nasion – Inion und des Ohrabstandes mit entsprechend mittiger Positionierung des EEG-Punktes Cz nach den Richtlinien des 10-20 EEG Systems gesichert werden. Eine Positionierung am Modell zeigt Abb 6.

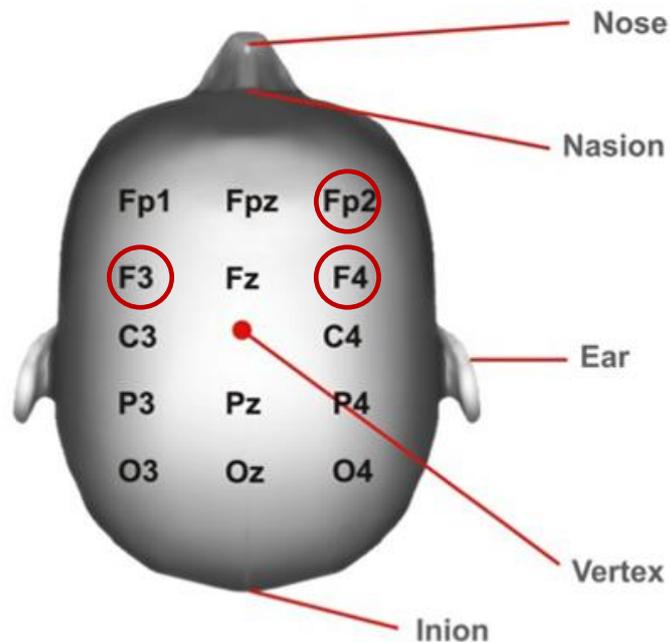


Abb 5: Markierungspunkte und Elektrodenpositionierungen nach dem 10-20 EEG System mit Markierung der verwendeten Positionierungen; Anodale und kathodale Stimulation über F3 und F4, supraorbitale Stimulation über F3 und Fp2

Es erfolgte die Anbringung der Elektroden in drei verschiedenen Positionierungen:

Anodale Stimulation:

Anode über dem linken DLPFC (F3)

Kathode über dem rechten DLPFC (F4)

Kathodale Stimulation:

Kathode über dem linken DLPFC (F3)

Anode über dem rechten DLPFC (F4)

Supraorbitale Stimulation:

Anode über dem linken DLPFC (F3)

Kathode über dem rechten supraorbitalen Cortex (Fp2)

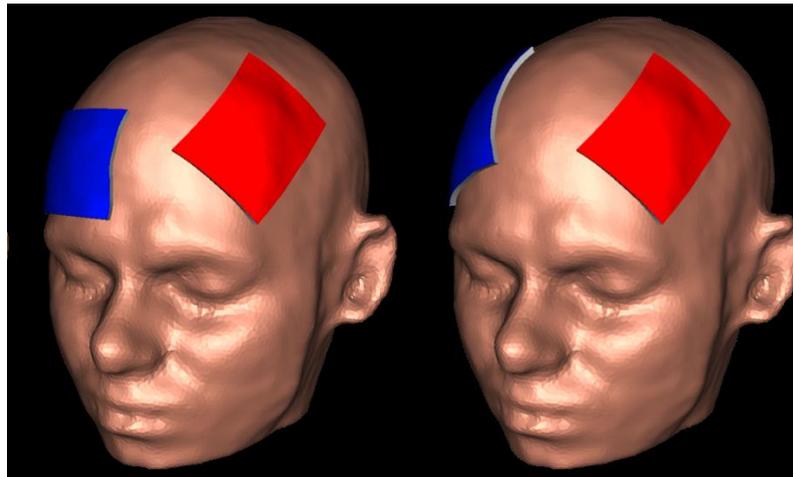


Abb 6: Positionierung der Elektroden am Modell; linkes Modell: supraorbitale Positionierung, rechtes Modell: bifrontale Positionierung (Anwendung bei anodaler und kathodaler Stimulation)

Bei jeder dieser Positionierungen mussten die Elektroden einen Abstand von mindestens 6 cm aufweisen. Dies stellte sicher, dass die Stimulation über einem ausreichend großen Areal erfolgte und verhinderte den sogenannten „Shunting-Effekt“ (Miranda et al., 2006). Hierunter versteht man einen Nebeneffekt, der bewirkt, dass der durch die tDCS induzierte Strom nicht den geplanten Weg durch den Cortex findet, sondern an der Haut abgeleitet wird. Dieser Effekt kann durch einen ausreichenden Abstand der beiden Elektroden vermieden werden (Wagner et al., 2007). Bei einem größeren Abstand hingegen sinkt die Fokalität der Stimulation, die Ergebnisse werden somit unpräziser.

Die Elektroden waren mit einem Schwamm überzogen, der mit einer leitfähigen 144 mol/l Natriumchloridlösung (NaCl) getränkt wurde, um den physiologischen Hautwiderstand zu senken (Nitsche und Paulus, 2000). Diese Schwammelektroden wurden mittels Gummibändern am Kopf des Probanden befestigt, sodass sich ihre Position während der Messung nicht veränderte. Die Bänder sollten weder zu fest noch zu locker befestigt werden. Es kann sonst zu einer Positionsänderung während der Stimulation oder aber zu einem Ausdrücken des NaCl und somit unpräzisen Stimulation kommen (Woods et al., 2016).

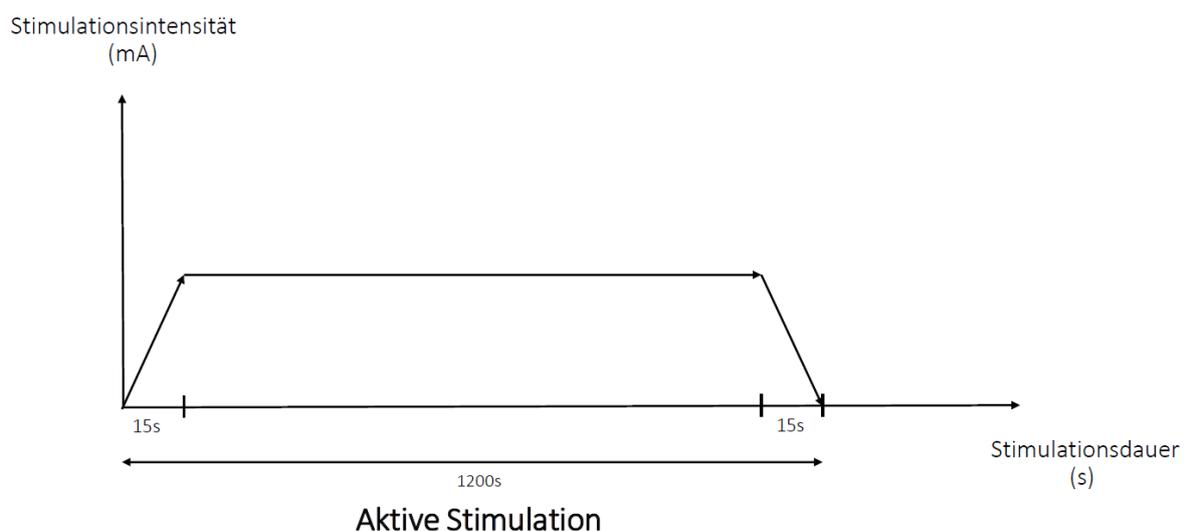
Wichtig für den Versuchsaufbau ist auch die richtige Menge der tränkenden Flüssigkeit. Bei zu wenig NaCl ist die Impedanz zwischen Schwamm und Kopfhaut zu groß und der Strom kann nicht weitergeleitet werden. Bei einer zu großen Menge NaCl kann es zu einer Diffusion und breiten Benetzung der Kopfhaut kommen und

3 Material und Methoden

somit zu einer unspezifischen regionalen Stimulation. Es zeigte sich, dass eine Menge von 12 mL auf einem Schwamm mit 35 cm² Fläche die optimale Benetzung darstellt (DaSilva et al., 2011).

Stimulation

Die Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke von 2 mA über 20 min. Zu Beginn gab es bei jeder Messung eine 15 s andauernde Ramp-Up Phase, in der die Intensität von 0 auf 2 mA gesteigert wurde. Am Ende der Stimulationszeit, in der Ramp-Down Phase wurde diese wieder reduziert. Dieser Vorgang der Stromregulation ist zur Verdeutlichung in Abb 7 abgebildet. Um eine Unterscheidung zwischen der Verum- und Placebostimulation zu verhindern und somit eine Verblindung der Probanden zu garantieren, fand auch bei der Placebostimulation eine Ramp-Up Phase statt. Durch diesen Vorgang sollte eine somatosensorische Unterscheidung der beiden Stimulationsformen vermieden werden (Gandiga et al., 2006). Zwar wurde die Stromstärke bei der Placebostimulation nach der Ramp-Up Phase auf 0 reduziert, doch konnte die Verumstimulation dadurch simuliert werden, dass intermittierende Strompeaks abgegeben wurden. Die Stimulation in der Anfangsphase ist zu kurz, um neuronale Veränderungen zu induzieren, die Probanden fühlen lediglich Kribbeln oder Brennen in den ersten Sekunden (Palm et al., 2013a). Somit sollte es für die Probanden nicht möglich gewesen sein die Verum- von der Placebostimulation zu unterscheiden.



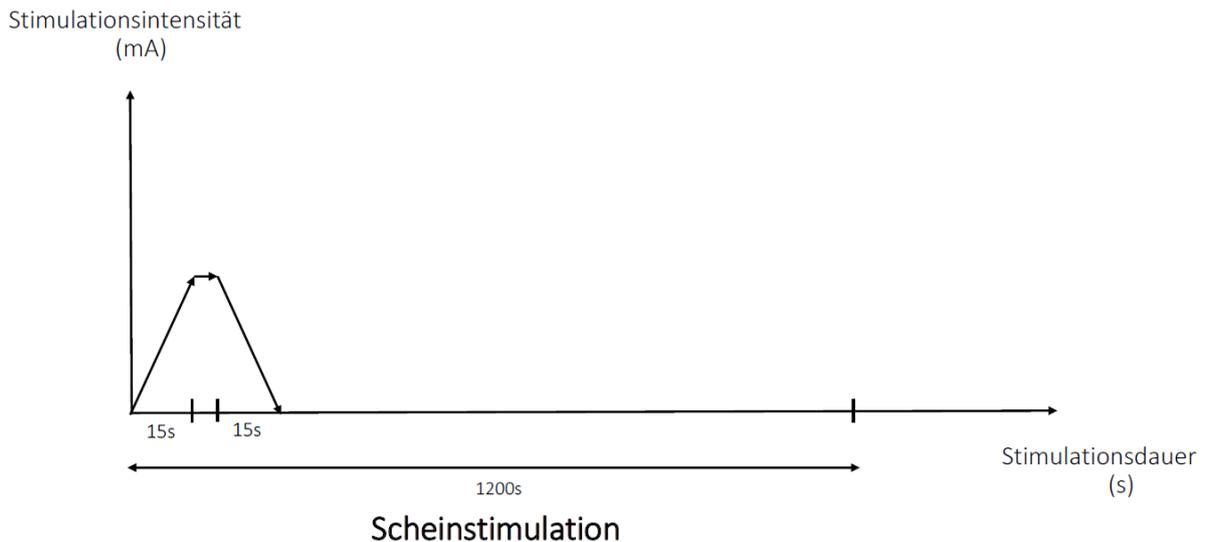


Abb 7: Ramp-Up und Ramp-Down Phase bei aktiver Stimulation und Scheinstimulation

Auch die Person, welche die tDCS anbrachte und durchführte wusste nicht, ob es sich bei der laufenden Stimulation um ein aktives oder um ein Placeboprotokoll handelte. Gesichert wurde dies durch eine Placebostimulationsfunktion des Stimulators, die durch den eingegebenen Code gesteuert wurde.

Die Spannung wurde bei jeder Stimulation vom Stimulator automatisch überprüft. Wenn die Impedanz über 10Ω stieg, wurde die Stimulation automatisch abgebrochen. Dies war beispielsweise der Fall, wenn sich unter den Elektroden zu viele Haare befanden oder die Elektroden zu wenig mit dem leitenden NaCl getränkt waren.

3.6 Arbeitsgedächtnisaufgabe

Zur Operationalisierung der Arbeitsgedächtnisleistung unter emotionaler Distraction wurde bei den Probanden eine Delayed Working Memory (DWM) oder verzögerte Arbeitsgedächtnisaufgabe erhoben. Diese musste bei jeder Messung direkt nach der tDCS, unabhängig von deren Elektrodenpositionierung, gelöst werden. Die Probanden bearbeiteten die Aufgabe somit ungefähr 10 min nach der Stimulation.

Auch während dieser Teilmessung lagen die Probanden in Head-First-Supine-Position im MRT. Oberhalb der Spule, die sich über dem Kopf des Probanden befand, wurde ein Spiegel angebracht. Zur Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe konnten die Studienteilnehmer eine gespiegelte Schrift auf

3 Material und Methoden

einem Monitor ablesen, der sich am Kopfende befand. Antworten konnten sie über ein Antwortsystem, das sich in ihrer rechten Hand befand. Dieses System bestand aus zwei Knöpfen, die die Antwort „ja“ oder „nein“ signalisierten.

Für die Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde eine Aufgabenstellung verwendet, die von Christian Plewnia konzipiert und bereits in seinen Studien angewendet wurde (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a).

Diese Aufgabe bestand zunächst aus dem Aufzeigen einer Folge aus 6 Buchstaben für 2000 ms. Diese sollten in Erinnerung behalten werden, während in Folge, im Sinne der emotionalen Distraction, ein Bild für 6000 ms gezeigt wurde. Daraufhin wurden drei einzelne Buchstaben für jeweils 4000 ms gezeigt. Hierbei mussten sich die Probanden so schnell wie möglich entscheiden, ob der Buchstabe in der vorherigen Reihe vorgekommen war (Abb 8).



Abb 8: Ablauf einer DWM – Sequenz

Die präsentierten farbigen Fotos beinhalteten neutrale oder negative emotionale Inhalte. Entnommen wurden diese Bilder dem International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al., 1997). Dieses System bietet eine normierte Sammlung an Bildern, um eine emotionale Ablenkung hervorzurufen.

Jede einzelne Abfolge der DWM-Sequenz dauerte 14 s. Fünf solcher Sequenzen ergaben einen Block, von denen es zwölf gab. Nach einem Block gab es eine Pause, die zwischen 1 und 30 s variierte. Diese Variation der Abstände diente lediglich zur besseren Auswertung der fMRT Daten. Jeweils der Hälfte der Blöcke wurde einer der zwei Konditionen mit negativer oder neutraler Distraction pseudorandomisiert zugeordnet. Insgesamt beinhaltete die Aufgabe 60 Bilderabfolgen mit 30 negativen

3 Material und Methoden

und 30 neutralen Bildern über 19 min. Die Abfolge war in jeder der Messungen randomisiert und jeweils unterschiedlich bei gleichbleibenden Bildern. Es folgten maximal drei Sequenzen mit gleicher Distraktionsart, also mit negativen oder neutralen Bildern, aufeinander.

Zusätzlich konnte jeder Proband während des ersten Messtermins noch vor Beginn die Arbeitsgedächtnisaufgabe einen Trainingsdurchlauf zur Verinnerlichung der Aufgabenbeantwortung durchführen. Dieser bestand aus 10 Übungssequenzen mit neutralen Bildern, die von der eigentlichen Datenerhebung ausgeschlossen waren.

Die Antworten der Probanden auf die Aufgabe wurden über ein Antwortsystem erfasst, das die Probanden während sie im MRT lagen in der Hand hielten und das die Antworten per Knopfdruck aufzeichnete. Zwei verschiedenen Versionen dieses Systems wurden randomisiert zugeordnet. Es gab „Response 1“, bei der das Drücken der linken Taste signalisierte, dass der Proband den Buchstaben als in die vorherige Reihenfolge integriert erachtete, beim Drücken der rechten Taste als nicht integriert. „Response 2“ war dementsprechend genau umgekehrt.

Bei der Anzahl der richtigen Antworten ging man von einer positiven Korrelation mit der Arbeitsgedächtnisfunktion aus, je mehr richtige Antworten, desto besser die Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Die Probanden wurden dazu angehalten, sowohl so schnell wie möglich als auch so genau wie möglich zu antworten.

Aufgezeichnet wurden sowohl die korrekten (Hit) und falschen (Incorrect) Antworten als auch Auslassungen in der Beantwortung (Miss). Zudem war die Reaktionszeit, also die Zeit zwischen der Präsentation des Bildes und dem eigentlichen Klick auf dem Antwortsystem, von besonderer Bedeutung. Aus diesen Werten wurde anschließend die Accuracy (Acc) berechnet. Diese soll ein Maß für Genauigkeit der Beantwortung darstellen. Berechnet wurde sie durch die Anzahl der „Hits“ dividiert durch 90, da die Probanden 90 Mal reagieren mussten.

Es war davon auszugehen, dass sowohl die Accuracy als auch die Reaktionszeit (RT) bei einer Ablenkung durch negative Bilder schlechter werden.

3.7 Studienausschluss

Von den ursprünglich 30 eingeschlossenen Probanden wurden zwei Teilnehmer komplett aus der Studie ausgeschlossen. Diese Maßnahme erfolgte aufgrund von

nachträglich festgestellter Linkshändigkeit beziehungsweise aufgrund eines zu großen zeitlichen Abstandes zwischen den Messungen.

Aufgrund technischer Probleme konnten die Antworten der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei sieben Messungen nicht gewertet werden.

Da der Wunsch einer gleichen Stichprobengröße und einer randomisierten Reihenfolge aller Stimationsformen vorlag, wurden Nachmessungen erhoben, um eine Anzahl von 30 Probanden zu erreichen. Insgesamt wurde sichergestellt, dass jede Stimationsreihenfolge mindestens einmalig vorkam.

3.8 Statistische Auswertung

Die Daten der Fragebögen und der Arbeitsgedächtnisaufgabe in Verbindung mit der Stimationsform wurden mittels SPSS (Version 13.0, Entwickler: SPSS Inc.) und Excel (2016) ausgewertet.

Das Konstrukt Stimmungslage wurde in der vorliegenden Studie über die Fragebögen PANAS, BDI und STAI operationalisiert, das Konstrukt der Arbeitsgedächtnisleistung über die Genauigkeitsrate und die Reaktionszeiten der Arbeitsgedächtnisaufgabe mit emotionaler Distraction. Ein zusätzliches Untersuchungsziel war, eine Aussage über den Grad der Nebenwirkungen der tDCS treffen zu können. Dies erfolgte über eine Evaluation des CRQ und eine Schmerzbefragung.

Stimmungslage

Bei der Auswertung der Daten wurde von einer vierfachen Messwiederholung ausgegangen, hergeleitet durch die viermalige Stimulation und Wiederholung des Protokolls bei jeweils einem Probanden.

Die Ergebnisse des STAI state und BDI wurden als einfaktorielle ANOVA (Analysis of Variance) mit vierfacher Messwiederholung berechnet. Hierbei wurde zunächst der vierstufige Faktor Zeit (t1, t2, t3, t4) untersucht.

Die Auswertung des PANAS erfolgte mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung in einem 4x2-Design. Die vier Stimationsbedingungen und die zwei unterschiedlichen Bögen vor und nach der Stimulation (PANAS pre / post) wurden als Within-Subject Faktoren gewertet. Das STAI trait und PANAS trait dienten der allgemeinen Evaluation der Grundstimmung zu Beginn durch deskriptive

Statistikwerte.

Arbeitsgedächtnisleistung

Auch die Auswertung der Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisaufgabe erfolgte mittels einer ANOVA mit Messwiederholung. Berechnet wurden hierbei sowohl die Anzahl der korrekt gegebenen Antworten, als „accuracy“ bezeichnet, als auch die Reaktionszeiten (RT) im Hinblick auf die Art der gezeigten Bilder. Es gab zwei Within-Subject Variablen, die vier Stimulationsformen und die Bilderform, die darstellte, ob negative oder neutrale Bilder präsentiert wurden.

Betrachtet wurde zum einen die Interaktion der Ergebnisse mit einer der vier Stimulationsformen und zum anderen ein Einfluss der Bilder auf die Arbeitsgedächtnisleistung beziehungsweise Ablenkung von der Bearbeitung der Aufgabe. Als Post-Hoc Test wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden einzelne Fragen des CRQ zu den unerwünschten Empfindungen Schmerz, Kribbeln, Brennen und Müdigkeit während und nach der Stimulation betrachtet. Zusätzlich wurde mündlich der Schmerzgrad zu Beginn der der Stimulation und während der ausbleibenden Stimulationszeit evaluiert.

Da die beiden Evaluationsbögen ordinalskaliert sind, wurde dieser Vergleich mittels eines Friedmann-Tests berechnet. Eine ANOVA konnte dementsprechend nicht durchgeführt werden, da die Voraussetzung intervallskalierter Daten nicht gegeben war. Der Posthoc Test erfolgte in Form eines Wilcoxon Tests.

Es wurden sowohl zu den Fragebögen als auch zur Aufgabe die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen bestimmt.

Ausgegangen wurde jeweils von einem α – Fehler von $< 0,05$.

Die Voraussetzung der Anwendung einer ANOVA besteht aus der Gewissheit, dass es sich bei der Verteilung der erhobenen Werte um eine Normalverteilung handelt. Dies konnte durch die Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests sichergestellt werden.

Die Voraussetzung der Varianzhomogenität wurde überwiegend erfüllt, was eine Testung durch den Mauchly Sphärizitätstest ergab. Traf die Varianzhomogenität nicht

3 Material und Methoden

zu, erfolgte eine Angleichung durch die Greenhouse-Geisser Korrektur. In den Tabellen ist die Korrektur mit einem „c“ gekennzeichnet (corrected).

Signifikante Ergebnisse wurden in Tabellen und Diagrammen mit „*“ kenntlich gemacht, marginal signifikante Ergebnisse mit „#“ gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische Daten

Eine Erhebung der soziodemographischen Daten erfolgte in Form eines schriftlichen Fragebogens.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass 26 der 30 Probanden Deutsch als Muttersprache gelernt hatten, vier Männer gaben eine andere Sprache an. Alle Probanden konnten das Abitur oder das Fachabitur als höchsten Schulabschluss vorweisen. 24 der Probanden absolvierten ein Universitätsstudium, fünf studierten an einer Hochschule oder Fachhochschule und ein Proband befand sich zum Zeitpunkt der Erhebung in keiner Berufsausbildung. Eine genauere Charakterisierung des Probandenkollektivs befindet sich in Anhang 1.

Laut dem Edinburgh Handedness Questionnaire waren alle Probanden Rechtshänder und erfüllten somit die Grundvoraussetzung der Studienteilnahme.

4.2 Effekte der tDCS auf emotionale Zustände

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Auswirkung der tDCS auf die Stimmungslage anhand verschiedener Fragebögen demonstriert.

4.2.1 BDI

Das Ergebnis des BDI lag im Mittel bei $2,10 \pm 3,47$ Punkten.

Es ergab sich insgesamt kein Haupteffekt des Messzeitpunktes auf den Punktwert des BDI. Während des ersten und zweiten Messungsdurchlaufes zeigten sich höhere Punktwerte als während des dritten und vierten, ohne jedoch eine Signifikanz zu erreichen ($p = 0,323$, $F = 1,173$, $df = 3,00$), siehe Anhang 2.

4.2.2 STAI

4.2.2.1 STAI trait

Der Mittelwert des STAI trait lag bei $32,28 \pm 8,08$ Punkten.

4.2.2.2 STAI state

Die Probanden bewerteten das STAI state mit durchschnittlich $33,78 \pm 7,05$ Punkten. Auch hier zeigte sich kein Haupteffekt des Messzeitpunktes auf das STAI state ($p = 0,872$, $F = 0,234$, $df = 3,00$), siehe Anhang 3.

4.2.3 PANAS

4.2.3.1 PANAS trait

Der mittlere Wert des PANAS trait positiv lag bei $32,20 \pm 6,40$, der des PANAS trait negativ lag bei $14,27 \pm 4,71$ Punkten.

4.2.3.2 PANAS state

PANAS state positiv

Beim PANAS state pre positiv gaben die Probanden im Mittel eine Punktezahl von $27,0 \pm 1,44$ an, bei der PANAS state post positiv Form einen Wert von $25,83 \pm 1,50$.

Der PANAS state positiv ergab weder einen signifikanten Haupteffekt in der Erhebung des Fragebogens vor und nach der Stimulation ($p = 0,051$, $F = 4,162$, $df = 1,00$) noch zwischen den einzelnen Stimulationsformen ($p = 0,364$, $F = 1,074$, $df = 3,00$). Auch eine Signifikanz des Interaktionseffektes konnte nicht bewiesen werden ($p = 0,666$, $F = 0,525$, $df = 3,00$). Allerdings war ein marginal signifikanter Effekt des Punktwertes im Vergleich der Erhebung vor und nach der Durchführung der tDCS erkennbar. Die genauen Werte sind in Abb 9 und Anhang 4 abzulesen.

Der zeitliche Vergleich der Fragebögen des PANAS positiv vor und nach der Stimulation ergab nach der anodalen Stimulation eine Verminderung des Mittelwertes um 5,1%, nach der kathodalen um 1,2%, nach der supraorbitalen um 6,1% und nach der Placebostimulation um 5,3%. Der PANAS positiv Mittelwert sank von der pre- zur post-Erhebung um 4,5%.

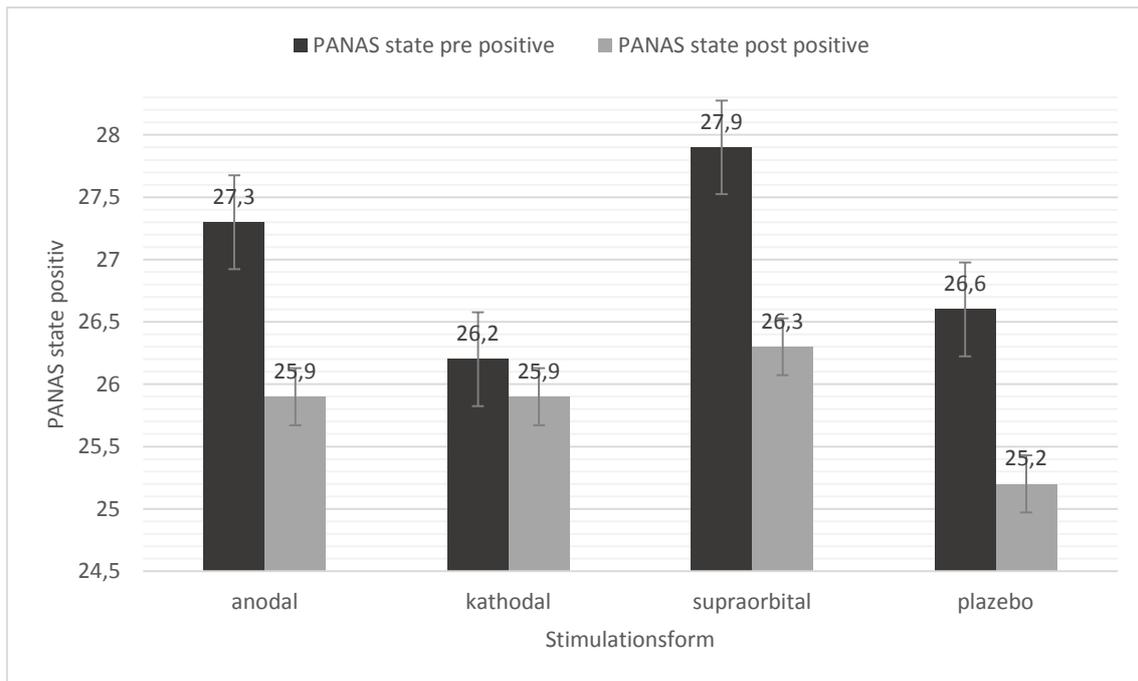


Abb 9: Bewertung des PANAS pre und post positiv in Abhängigkeit von der Stimulationsform

PANAS state negativ

Der PANAS negativ wurde nach der Stimulation im Durchschnitt mit $11,17 \pm 0,35$ Punkten bewertet, vor der Stimulation betrug die durchschnittliche Bewertung $11,6 \pm 0,29$ Punkte.

Die Untersuchung des PANAS state negativ ergab keinen signifikanten Haupteffekt, weder im Hinblick auf die Stimulationsform ($p = 0,191$, $F = 1,617$, $df = 2,386$) noch den Faktor der Erhebung vor beziehungsweise nach der Stimulation ($p = 0,214$, $F = 1,613$, $df = 1,00$) betreffend. Ebenso wenig konnte ein Interaktionseffekt aufgezeigt werden ($p = 0,517$, $F = 0,648$, $df = 1,874$).

Der Mauchly Test ergab bei der Berechnung des Haupteffektes der Stimulationsform ($X^2 = 12,38$) und des Interaktionseffektes ($X^2 = 38,68$) eine Verletzung der vorausgesetzten Sphärizität, was zu einer Greenhouse-Geisser Korrektur der Ergebnisse führte.

Ein Vergleich der Fragebögen PANAS pre und post negativ ergab, dass sich der Mittelwert von der pre zur post-Erhebung über alle Stimulationsformen hinweg um 3,6% verminderte. Eine genauere Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abb 10 und Anhang 5.

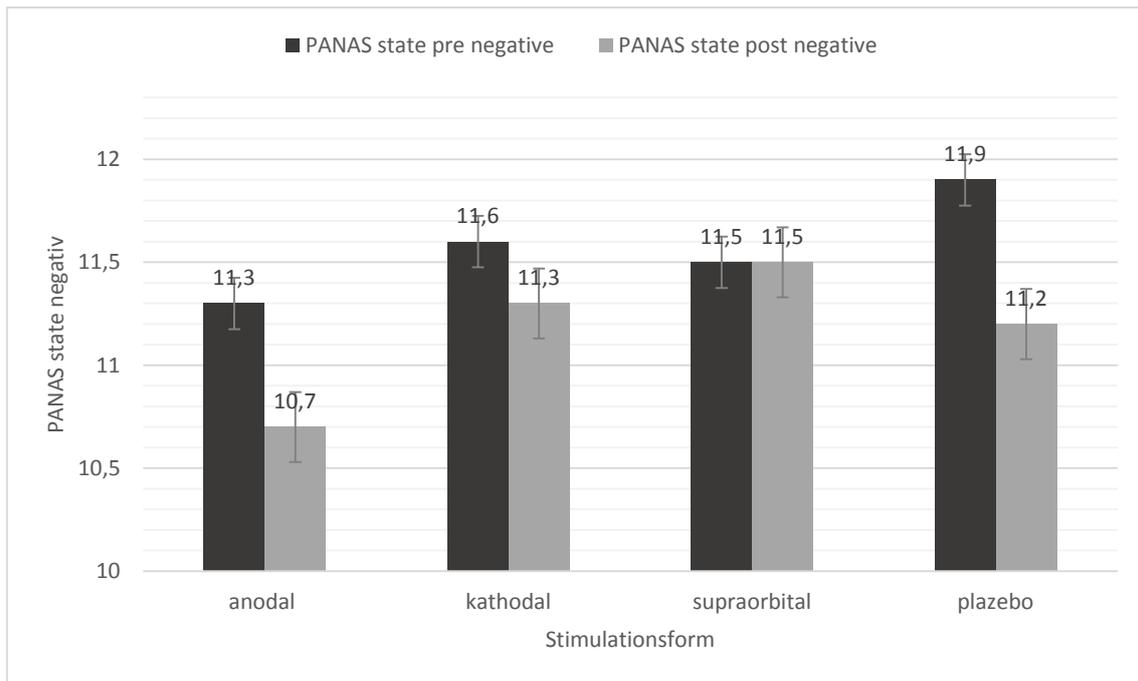


Abb 10: Bewertung des PANAS pre und post negativ in Abhängigkeit von der Stimulationsform

4.3 Auswirkung der tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung

Bei der Auswertung der Arbeitsgedächtnisaufgabe konnten letztendlich nicht alle der 120 Messungen verwertet werden. Somit mussten 7 Probanden ausgeschlossen werden und mit einem N = 23 die Berechnungen angestellt werden.

4.3.1 Reaktionszeit

Die Reaktionszeiten insgesamt wiesen hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch negative oder neutrale Bilder keinen signifikanten Haupteffekt auf ($p = 0,867$, $F = 0,028$, $df = 1,00$). Die Stimulationsform als Beeinflussungsmöglichkeit der Reaktionszeit insgesamt ergab jedoch einen signifikanten Effekt ($p = 0,026$, $F = 4,429$, $df = 1,441$). Die Interaktion zwischen der Stimulationsform und der Art der Bilder fiel statistisch irrelevant aus ($p = 0,247$, $F = 1,446$, $df = 1,340$).

Da die Ergebnisse des Mauchly Tests auf eine Verletzung der Sphärizität hinwiesen, wurden die Ergebnisse bei der Berechnung des Haupteffektes der Stimulationsform ($X^2 = 38,45$) und des Interaktionseffektes ($X^2 = 46,27$) nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Bei dem durchgeführten Post-Hoc-Test in Form einer Bonferroni Korrektur zeigte sich bei einem Vergleich der Stimulationsformen unabhängig von der Bilderart ein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionszeiten bei anodaler im Vergleich zu der kathodalen Stimulation ($p = 0,04$) und im Vergleich zur Placebostimulation ($p = 0,005$). Bei anodaler Stimulation beantworteten die Probanden die Fragen signifikant langsamer.

Aufgeschlüsselt auf Stimulationsart und Bilderart zeigte sich im Bonferroni Post-Hoc-Test bei neutralen Bildern ein signifikanter Unterschied in der Reaktionszeit zwischen der anodalen Stimulation und der kathodalen ($p = 0,00$), der supraorbitalen ($p = 0,004$) und der Placebostimulation ($p = 0,00$), dargestellt in Abb 11 und Tab 3 und 4. Die restlichen Vergleiche, insbesondere die Auswirkung der Stimulationsform auf die Reaktionszeit bei negativen Bildern, zeigten keine Signifikanz, siehe auch Anhang 6.

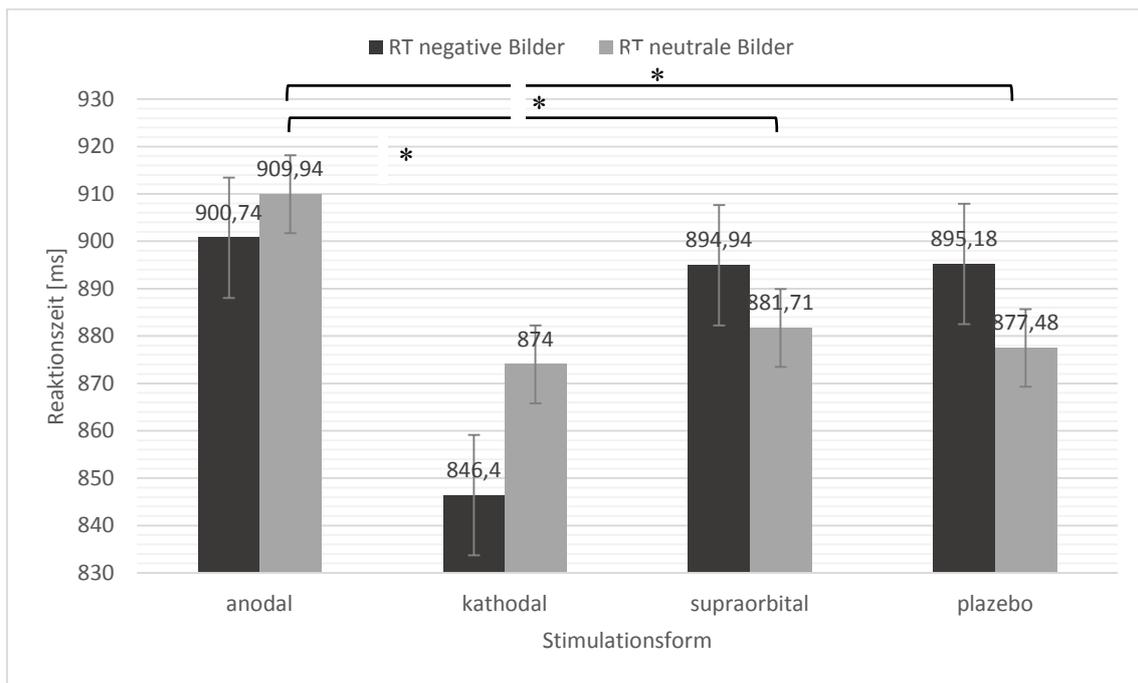


Abb 11: Reaktionszeit der Probanden bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt

Vergleich	p
Stimulationsform	

anodal - kathodal	0,004 *
anodal - supraorbital	0,131 *
anodal - placebo	0,005 *
kathodal - supraorbital	0,691
kathodal - placebo	0,693
supraorbital - placebo	1,000

Tab 3: Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Reaktionszeit zwischen den Stimulationsformen unabhängig von der Bilderart

Vergleich Stimulationsform	p
anodal - kathodal	0,000 *
anodal - supraorbital	0,004 *
anodal - placebo	0,000 *
kathodal - supraorbital	1,000
kathodal - placebo	1,000
supraorbital - placebo	1,000

Tab 4: Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Reaktionszeit zwischen den Stimulationsformen bei neutralen Bildern

Im Mittel antworteten die Probanden mit einer Reaktionszeit von $885,05 \pm 143,50$ sek, genauer beschrieben in Anhang 6.

4.3.1 Accuracy

Bei der Auswertung der Genauigkeit beziehungsweise Richtigkeit der gegebenen Antworten ergab sich bei dem Wert der Accuracy in Abhängigkeit von der Bilderart (neutral oder negativ) ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,004$, $F = 10,463$, $df = 1,00$), bei negativen Bildern beantworteten die Probanden signifikant weniger Fragen

4 Ergebnisse

richtig, siehe Abb 13. Hinsichtlich der Auswirkung der verschiedenen Stimulationsformen auf die Accuracy konnte kein Haupteffekt festgestellt werden ($p=0,898$, $F=0,152$, $df=2,460$) (Greenhouse-Geisser-korrigiert), ebenso fiel der Interaktionseffekt nicht signifikant aus ($p=0,697$, $F=0,481$, $df=3,00$), siehe Abb 12. Im Mittel gaben die Probanden bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe $167,04 \pm 1,50$ richtige und $11,97 \pm 1,23$ falsche Antworten, genauer beschrieben in Anhang 8.

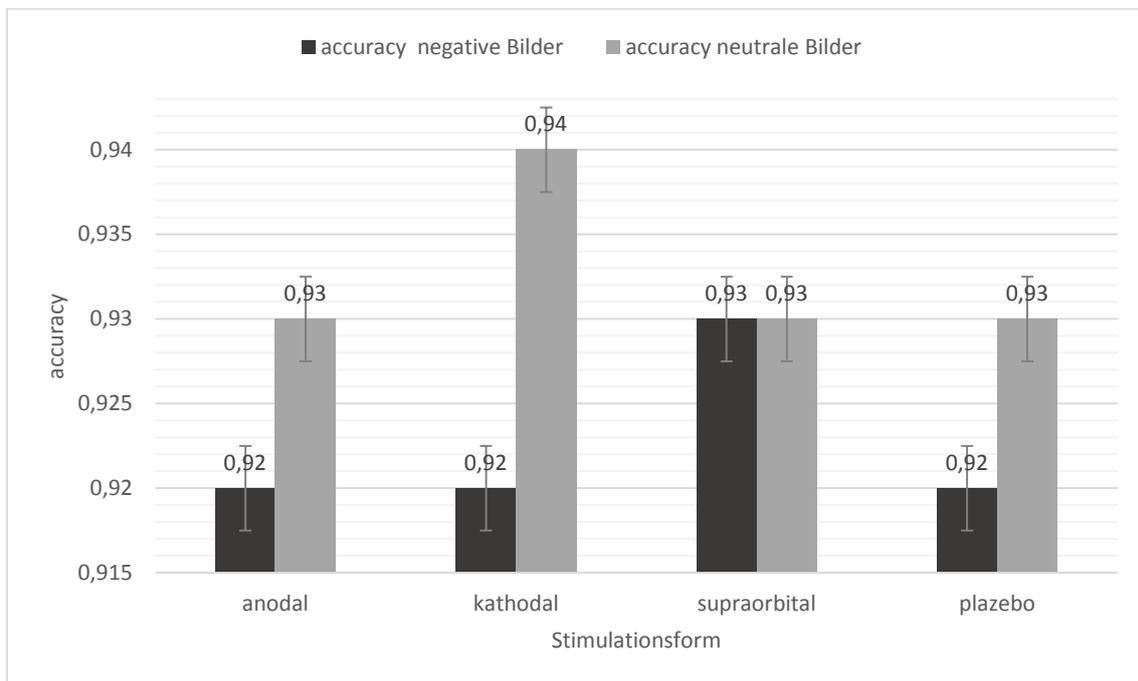


Abb 12: Ergebnisse der Accuracy in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt

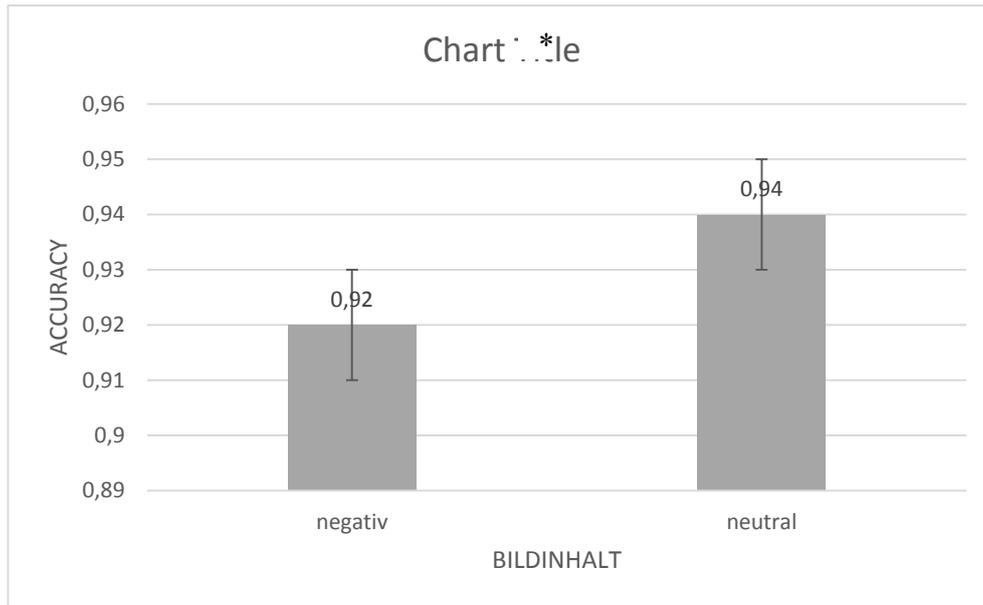


Abb 13: Ergebnisse der Accuracy in Abhängigkeit vom Bildinhalt

4.4 Nebenwirkungen

4.4.1 Schmerzskala

Eine Evaluation des Schmerzes der Probanden erfolgte mit Hilfe einer subjektiven Schmerzskala. Hierbei ergab sich im Mittel ein Wert von $2,72 \pm 1,60$ Punkten zu Beginn der Stimulation, in der Ramp-Up Phase während der ersten 15 s. Für die weitere Dauer der Stimulation gaben die Probanden einen Wert von $0,32 \pm 0,62$ Punkten an, der deutlich unter dem Anfangswert lag, siehe Anhang 9.

Im Friedmann-Test konnte ein signifikanter Effekt der Stimulation auf den Punktwert der Schmerzskala am Anfang ($p = 0,011$, $X^2 = 11,043$, $df = 3,00$) und während der verbleibenden Stimulationszeit ($p = 0,047$, $X^2 = 7,975$, $df = 3,00$) festgestellt werden.

Im Post-Hoc Test bezüglich der Schmerzen zu Beginn der Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsbedingung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Verum-Stimulationsbedingungen und der Placebostimulation, siehe Abb 14 und Tab 5.

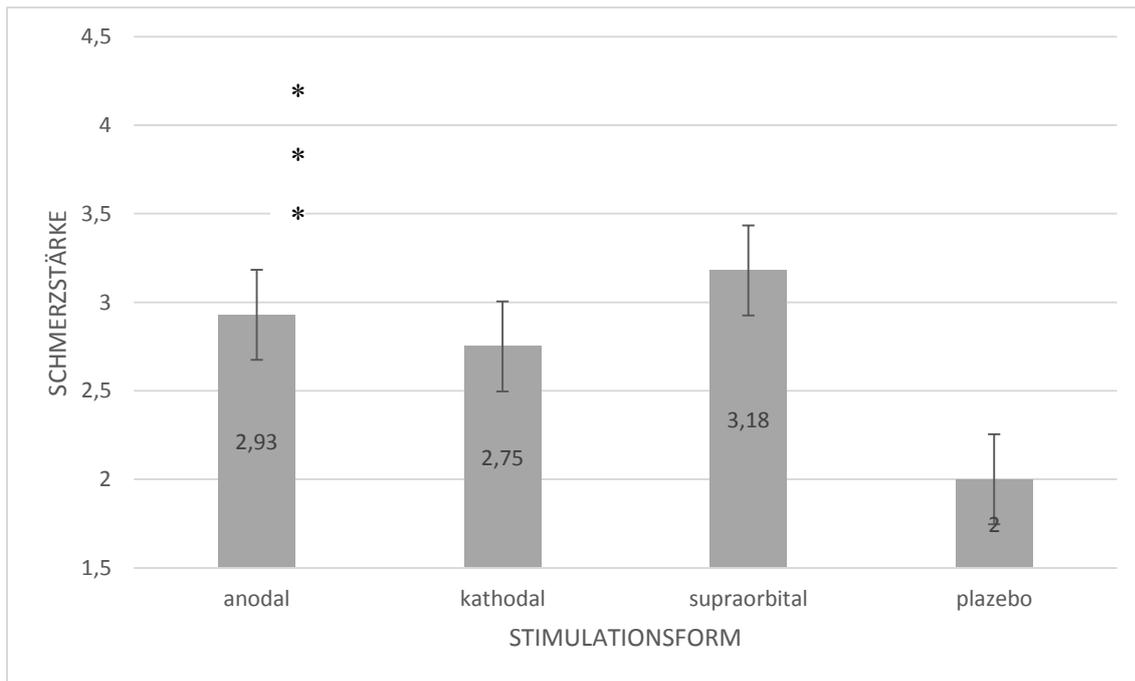


Abb 14: Schmerzstärke am Anfang der Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsform

Vergleich Stimulationsform	p
anodal - kathodal	0,840
anodal - supraorbital	0,185
anodal - placebo	0,006 *
kathodal - supraorbital	0,138
kathodal - placebo	0,031 *
supraorbital - placebo	0,001 *

Tab 5: Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Schmerzstärke am Anfang der Stimulation zwischen den Stimulationsformen

In Abb 15 und Tab 6 werden die Ergebnisse des Post-Hoc Wilcoxon Tests hinsichtlich des Zusammenhangs der Stimulationsbedingung und der subjektiven Schmerzeinschätzung während der verbleibenden Stimulation aufgezeigt. Wiederum zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Verumbedingungen und der

Placebostimulation. In einem Vergleich der anodalen mit der supraorbitalen Stimulationsbedingung konnte ein signifikantes Ergebnis berechnet werden. In einem Vergleich zwischen der kathodalen und supraorbitalen Bedingung ergab sich ein marginal signifikantes Ergebnis.

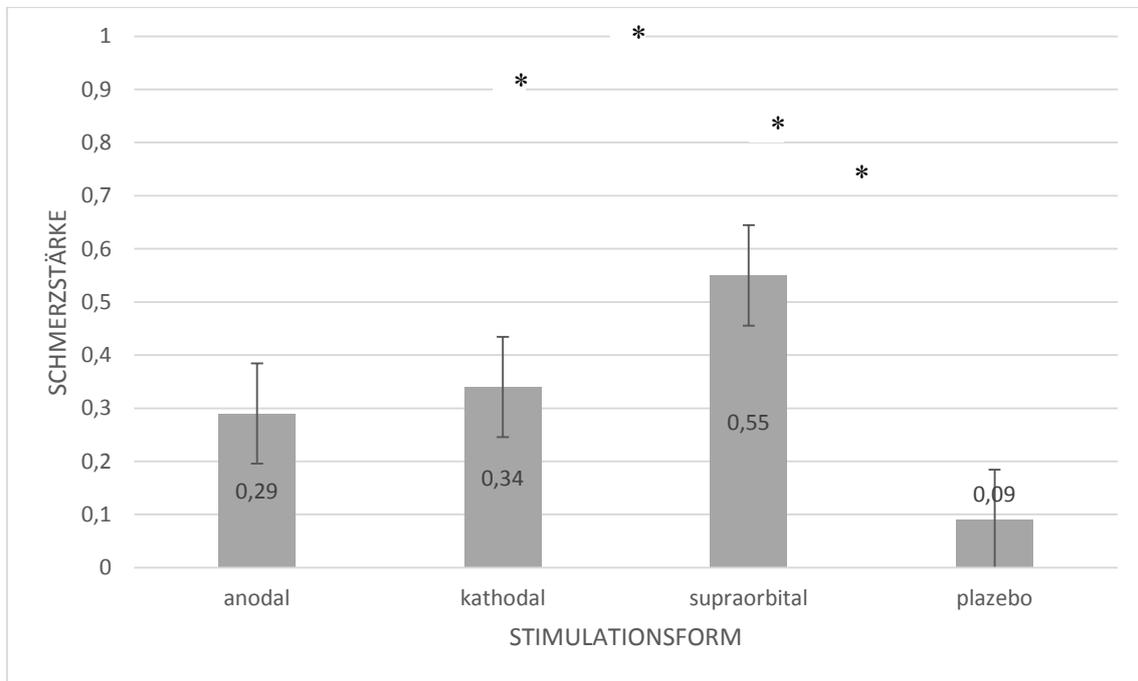


Abb 15: Schmerzstärke während der verbleibenden Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsform

Vergleich Stimulationsform	p
anodal - kathodal	0,468
anodal - supraorbital	0,020 *
anodal - placebo	0,024 *
kathodal - supraorbital	0,095 #
kathodal - placebo	0,019 *
supraorbital - placebo	0,004 *

Tab 6: Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Schmerzstärke während der verbleibenden Stimulation zwischen den Stimulationsformen

4.4.2 CRQ

Bei Betrachtung des Einflusses der Stimulationsformen auf den Punktwert der Fragen des CRQ ergab sich im Friedmann-Test kein signifikanter Effekt.

Bei einem Vergleich der Fragen zu den Gefühlen des Schmerzes, des Kribbelns und des Brennens während und nach der Stimulation fiel auf, dass die Empfindungen während des tDCS deutlich intensiver waren als danach.

Aufgeschlüsselt nach einzelnen Fragen zeigte sich bei einem Vergleich der Intensität der unterschiedlichen Nebenwirkungen, dass die Probanden keinen Unterschied zwischen den Stimulationsformen feststellen konnten. Bezüglich der Interaktion des CRQ-Wertes während der Stimulation mit den unterschiedlichen Stimulationsformen ergab sich weder bei einer Empfindung des Schmerzes ($p = 0,158$) noch des Kribbelns ($p = 0,466$), Brennens ($p = 0,164$) oder der Müdigkeit ($p = 0,768$) ein signifikantes Ergebnis. Für genauere Ergebnisse, siehe Anhang 9.

Auch nach der Stimulation konnte keine der erfragten Nebenwirkungen eine statistische Signifikanz erreichen ($p = 0,128$) ($p = 0,392$) ($p = 0,328$) ($p = 0,790$).

5. Diskussion

Diese Studie stellt die erste Studie dar, die die Ergebnisse einer kortikalen Stimulation über drei verschiedene Elektrodenpositionierungen erhebt in Kombination mit einer Arbeitsgedächtnisaufgabe unter emotionaler Distraction. Parallel floss zudem eine Evaluation der Stimmungslage mit ein.

Eine Testung der Stimmung nach der Durchführung einer DWM-Aufgabe bei gesunden Probanden erfolgte bisher nur entweder nach anodaler (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Plewnia et al., 2015) oder kathodaler Stimulation (Wolkenstein et al., 2014a) im Vergleich zu einer Placebostimulation. Jedoch wurde sie nie im direkten Vergleich und nie im Vergleich mit einer supraorbitalen Stimulation durchgeführt.

Das Probandenkollektiv unserer Studie umfasste 30 gesunde männliche Probanden zu jeweils vier Messzeitpunkten. Dadurch erfolgte eine Messwiederholung und eine Absolvierung jeder Stimulationsform eines jeden Probanden im Sinne eines Within-Subject Designs. Die vorliegenden Ergebnisse sollen Hypothesen für inhaltlich verwandte nachfolgende Studien generieren. Durch das große Probandenkollektiv und die große Variation an Stimulationsformen deckt die vorliegende Studie eine breite Fächerung an Variablen ab und sollte valide Pilotergebnisse liefern.

5.1 Stimmungslage

Entgegen der Annahme, dass sich nach einer anodalen Gleichstromstimulation die Stimmungslage im Vergleich zu einer Placebostimulation verbessert, zeigte sich die Stimmungslage der Probanden unverändert. Es ergab sich letztendlich kein eindeutig signifikanter Unterschied des Punktwertes des PANAS zwischen den unterschiedlichen Stimulationsformen. Es zeigte sich lediglich eine tendenzielle, nicht signifikante Verschlechterung der Stimmung der Probanden durch die durchgeführte Intervention, jedoch unabhängig von einem Einfluss der spezifischen Stimulationsform, möglicherweise aufgrund der langen Aufenthaltszeit im MRT-Scanner. Mit einer fehlenden Signifikanz widerspricht das durch die Studie vorliegende Ergebnis der aufgestellten Hypothese, dass die anodale Verumstimulation zu einer Verbesserung der Stimmungslage führt.

Die Fragebögen BDI und STAI wurden nach dem Messzeitpunkt ausgewertet, da sie jeweils vor der Messung erhoben worden waren. Keiner der Punktwerte der beiden Ratingbögen erwies sich als signifikant hinsichtlich des Messzeitpunktes.

Die Auswertung des PANAS wurde in zwei Teile gegliedert, den PANAS positiv und den PANAS negativ. Beide Fragebogenformen wurden nach dem Einfluss der Stimulationsform und dem Einfluss des Erhebungszeitpunktes vor beziehungsweise nach der Stimulation ausgewertet.

Bei Betrachtung des PANAS negativ konnte bei keinem der untersuchten Aspekte, weder bei dem Einfluss der Stimulation und des Erhebungszeitpunktes auf den Punktwert noch bei der Interaktion der beiden Faktoren miteinander ein signifikantes Ergebnis gefunden werden.

Faktor Stimulation

Es lässt sich feststellen, dass die meisten anderen vergleichbaren Studien, ebenso wie die vorliegende Arbeit, keine statistisch signifikante emotionale Veränderung durch die Gleichstromstimulation feststellen konnten (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a; Wolkenstein et al., 2014b).

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie die vorliegende Abhandlung kamen beispielsweise Wolkenstein et al. (2014), die bei einer zu unserer Studie identischen Arbeitsgedächtnisaufgabe eine signifikante Veränderung des PANAS post im Vergleich zur Baseline fanden, die jedoch nicht in Zusammenhang mit den beiden verwendeten Stimulationsformen, einer kathodalen Stimulation und einer Placebostimulation, standen (Wolkenstein et al., 2014a). In einer weiteren Versuchsreihe mit emotionaler Distraction zeigte sich ebenfalls, dass die Werte des PANAS positiv in der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden absanken. Dieser Effekt entstand sowohl nach der anodalen ($p = 0,02$) als auch nach der Scheinstimulation ($p = 0,03$), also unabhängig von der Stimulationsform. Die Ergebnisse sind somit konform mit den in unserer Versuchsreihe reproduzierten Daten (Wolkenstein und Plewnia, 2013).

Unsere Studie ist insofern umfassender und ergänzt die Versuchsreihe von Wolkenstein et al. (2013, 2014), als zusätzlich noch die anodale beziehungsweise kathodale Stimulation untersucht wurde. Da die Bedingungen ansonsten nahezu identisch waren, lässt sich von einer Reproduktion der bereits erhobenen Ergebnisse

sprechen. Eine supraorbitale Stimulation in Verbindung mit der DWM-Aufgabe wurde bisher noch nie erhoben (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a). Auch in einer Studie von Nitsche et al. (2012) kam man zu dem Ergebnis, dass die tDCS keinen Einfluss auf die Stimmungslage gesunder Probanden hat. Weder bei Betrachtung des BDI noch des HAMD (Hamilton Depression Scale), die beide vor Beginn der Intervention evaluiert wurden, ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Erhebung nach der Stimulation. Analog zu dem in dieser Studie durchgeführten PANAS wurde bei Nitsche die SES (Skala zur Einschätzung der Stimmung) vor und nach der Stimulation erfragt. Hierbei zeigte sich, ebenso wie bei den von uns festgestellten Ergebnissen, eine Signifikanz des Einflusses der Zeit, jedoch ohne eine Beeinflussung durch die spezifische Stimulationsform (anodal, kathodal oder placebo) (Nitsche et al., 2012). Eine supraorbitale Stimulation wurde auch hier nicht miteinbezogen.

Doch wie bereits beschrieben konnten auch einige wenige Studien einen Effekt der anodalen Stimulation auf die Stimmungslage beschreiben.

Plewnia et al. (2015) stellten in ihrer Studie bei der Evaluation des PANAS negativ insbesondere bei dem Aspekt „verärgert“ eine signifikante Interaktion zwischen dem Erhebungszeitpunkt und der Stimulationsform fest ($p = 0,018$). Für die Gruppe mit der Stimulationsbedingung placebo ($p = 0,002$) konnte ein statistisch signifikanter Anstieg des PANAS negativ festgestellt werden. Dies traf jedoch nicht für die Gruppe mit der anodalen Stimulation zu. Der PANAS negativ blieb somit bei der anodalen Stimulation bei einem pre-post Vergleich stabil, wohingegen die Stimmung unter der Placebostimulation absank. Der positive Effekt hingegen war gleich bleibend ($p = 0,35$). Wäre kein Effekt der Stimulation reproduzierbar gewesen, hätte der PANAS negativ sowohl bei der anodalen als auch bei der Placebostimulation steigen müssen. Die Ergebnisse weisen so jedoch auf einen stimmungsaufhellenden Effekt der anodalen tDCS hin (Plewnia et al., 2015).

Die Ergebnisse der beiden Studien sind jedoch nur bedingt vergleichbar, da bei der Studie von Plewnia et al. (Plewnia et al., 2015) ein PASAT-Test durchgeführt wurde, der auf die Verärgerung beziehungsweise Ungeduld der Teilnehmer setzt, die Probanden unserer Studie jedoch einer emotionalen Ablenkung durch Bilder ausgesetzt wurden. Die in der vorliegenden Studie erfolgte Präsentation von negativen Bildern lässt vermuten, dass die gesetzten negativen Reize stärker sind

als die des PASAT, da sie beim PASAT lediglich passiv durch eine Unzufriedenheit mit sich selbst entstehen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob bei nur leichter emotionaler Beeinträchtigung die Umkehrung negativer Emotionen durch eine anodale Stimulation wirkungsvoll ist. Zudem handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine Crossover-Studie, wohingegen die von Plewnia et al. (Plewnia et al., 2015) durchgeführte Untersuchung als Studie im Paralleldesign konzipiert wurde. Da der PANAS hierbei von unterschiedlichen Personen in unterschiedlichen Gruppen ausgefüllt wurde, ist fraglich, ob die Ergebnisse direkt vergleichbar sind.

Des Weiteren konnte in einer anderen Forschungsgruppe ein Effekt der tDCS auch unter etwas anderen Stimulationsbedingungen und ebenfalls anodaler Stimulation festgestellt werden. In dem Experiment fand an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eine Stimulation statt, in einem zweiten an drei Tagen. In beiden Versuchsreihen konnte bei den Probanden eine kontinuierliche Verbesserung der Aufgabenbearbeitung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebostimulation festgestellt werden. Jedoch handelte es sich bei den Probanden ausschließlich um Frauen und vor allem um eine repetitive Stimulation in deutlich geringerem Abstand als bei unserem Experiment (Austin et al., 2016).

Faktor Zeit

Bei der Untersuchung der von uns erhobenen Daten fiel auf, dass sich bei einem Vergleich des Fragebogens des PANAS positiv vor und nach der Stimulation (pre/post) ein marginal signifikantes Ergebnis ergab. Der Punktwert sank in der Untersuchung der Fragebogenergebnisse vor der Stimulation im Vergleich zu den Ergebnissen danach. Diese Veränderung war jedoch unabhängig von der Art der durchgeführten Stimulation, da bei der Untersuchung der Interaktion Stimulation x PANAS kein signifikantes Ergebnis gefunden werden konnte.

Es scheint plausibel, dass sich durch die lange Liegezeit in dem MRT und aufgrund der ermüdenden Geräusche der Untersuchung die Stimmungslage der Probanden über die Zeit verändert. Auch die in unserer Studie und vergleichbaren Abhandlungen gezeigten zum Teil negativen Bilder haben in ihrer natürlichen Wirkung einen stimmungsdämpfenden Effekt. Das Ergebnis des PANAS spricht eher dafür, dass der gewünschte ablenkende und negative Effekt der gezeigten Bilder seine Wirkung zeigt, die anodale tDCS konnte diese hingegen nicht wie erwartet umkehren.

Eine Verschlechterung der Stimmung aufgrund des Zeitfaktors und unabhängig von der Stimulationsform konnte bereits durch einige weitere Studien reproduziert werden, wenngleich leichte Unterschiede in dem Studienaufbau und den Ergebnissen bestehen (Nitsche et al., 2012; Wolkenstein et al., 2014a; Plewnia et al., 2015).

Wolkenstein et al. (2014) fanden eine Veränderung des PANAS negativ und des PANAS positiv zwischen dem Zustand vor und nach der Stimulation. Der positive Affekt sank signifikant nach der Stimulation im Vergleich zur Baseline Erhebung ($p < 0,001$), der negative Affekt stieg signifikant an ($p = 0,002$) (Wolkenstein et al., 2014a). Somit verschlechterte sich auch bei Plewnia et al. (2015) die Stimmungslage der Probanden, jedoch veränderte sich hier nur der PANAS negativ signifikant (Plewnia et al., 2015).

Auswirkung der Stimulation bei Kranken

Vergleicht man Studien mit einem gesunden Probandenkollektiv mit Abhandlungen, die depressive Patienten als Teilnehmer hatten, ist die Diskrepanz der Ergebnisse durchaus auffällig. So existieren einige Studien mit erkrankten Probanden, die anders als bei unserer Versuchsreihe sehr wohl zu einem signifikanten Ergebnis kamen.

Ferrucci et al. verzeichneten in ihrer 2009 durchgeführten Studie mit depressiven Patienten signifikant niedrigere Werte im HRDS und BDI fünf Tage und vier Wochen nach einer anodalen tDCS des präfrontalen Cortex. Der Unterschied zu unserer Versuchsreihe ist allerdings, neben dem Probandenkollektiv, die Anzahl der durchgeführten Stimulationen. Sie erfolgten in der beschriebenen Studie zwei Mal pro Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen (Ferrucci et al., 2009).

Als Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen gesunder und depressiver Probanden liegt die Vermutung nahe, dass bei gesunden Teilnehmern die Stimmungslage und somit die Werte der Bewertungsbögen vor und nach der tDCS zu stabil sind, um eine Signifikanz erkennen zu lassen. Bei erkrankten Patienten jedoch ist diese Stabilität nicht gegeben, wodurch die basale Stimmungslage durch die tDCS leichter auslenkbar ist. Eine einmalige Stimulation ohne Erkrankung bei ansonsten stabiler emotionaler Lage scheint somit nicht ausreichend zu sein, um eine Stimmungsänderung zu induzieren beziehungsweise scheint diese Veränderung zu gering zu sein, um eine Signifikanz zu erreichen.

5.2 Arbeitsgedächtnisleistung

Bei der Auswertung der Arbeitsgedächtnisaufgabe erwiesen sich einige der untersuchten Parameter als signifikant, jedoch konnten nicht alle postulierten Hypothesen bestätigt werden. Zudem ergaben sich teilweise auch kontroverse Ergebnisse, die im Vorfeld so nicht erwartet wurden.

Nach unseren Resultaten hat die Stimulationsform einen Einfluss auf die Reaktionszeit, jedoch scheint die anodale Stimulation entgegen der initialen Annahme die Reaktionszeit zu verlangsamen. Zudem hat nach den vorliegenden Daten die Stimulationsform keinen Einfluss auf die Genauigkeitsrate und der Bildinhalt beeinflusst zwar die Genauigkeitsrate, nicht jedoch die Reaktionszeit.

5.2.1 Reaktionszeit

Betrachtet man die Reaktionszeit der Probanden bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe ist diese, unabhängig von der Art der aufgezeigten Bilder, nach anodaler Stimulation im Vergleich zu kathodaler und Placebostimulation entgegen der initial aufgestellten Hypothese signifikant langsamer bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Bei genauerer Betrachtung ergab sich bei den gezeigten negativen Bildern kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsformen. Bei der Auswertung der Reaktionszeit bei neutralen Bildern zeigte sich jedoch eine signifikante Verlangsamung der Antwortgebung nach der anodalen Stimulation im Vergleich zu den drei anderen Stimulationsformen.

Die schnellste Reaktionszeit ergab sich nach der kathodalen Stimulation unabhängig von der Bilderart. Der Bildinhalt zeigte keinen statistischen Effekt auf die Schnelligkeit der Beantwortung, ebenso wenig wie die Interaktion von Bildinhalt und Stimulationsform.

Bei den vorliegenden Ergebnissen ist ein Vergleich der Ergebnisse mit den von Wörsching et al. (2018) publizierten Daten besonders wichtig (Wörsching et al., 2018). Die verwendeten Datensätze stammen aus der gleichen Versuchsreihe, es unterscheiden sich lediglich die Probandenanzahl und der Fokus der Auswertung. Während die vorliegende Arbeit ein Probandenkollektiv von 30 Probanden beinhaltet wurde bei Wörsching et al. (2018) eine Anzahl von 28 Probanden untersucht, da

parallel eine Auswertung von fMRT Daten des gleichen Kollektivs erfolgte und zwei Probanden zusätzlich ausgeschlossen wurden aufgrund von technischen Problemen der MRT-Aufzeichnung (Wörsching et al., 2018).

Ein weiterer Unterschied der beiden Arbeiten besteht in der statistischen Auswertung. Während in der vorliegenden Analyse eine 4-stufige ANOVA verwendet wurde, erfolgten die Berechnungen von Wörsching et al. (2018) mittels einer linear-mixed-model Analyse, da es so möglich war die fehlenden Daten zu integrieren und somit einen Vergleich zwischen den fMRT-Daten und den behavioralen Daten zu ermöglichen.

Bei Wörsching et al. (2018) wurde die DWM Aufgabe zudem nur nach der Reaktionszeit ausgewertet, wohingegen die vorliegende Arbeit auch eine Betrachtung der Beeinflussung der Stimulation auf die Accuracy und die Stimmungslage beinhaltet. Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse von Wörsching et al. (2018) insgesamt mit den Vorliegenden vergleichen. Bei beiden Studien zeigte sich eine signifikant verlangsamte Reaktionszeit nach der anodalen Stimulation im Vergleich zur kathodalen und Scheinstimulation. Bei Wörsching et al. (2018) zeigten die Berechnungen zudem einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen der Stimulationsform und dem Bildinhalt, der sich in der vorliegenden Arbeit als nicht signifikant erwies. Des Weiteren ergab sich ein signifikantes „Negativity Bias“ unabhängig von der Stimulationsform, die Probanden antworteten signifikant langsamer nach negativen Bildern im Vergleich zu neutralen. Dieses konnte bei der entsprechenden Studie jedoch durch die kathodale Stimulation ausgeglichen werden. Ein weiterer Unterschied ist, dass in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen der anodalen und supraorbitalen Stimulation berechnet werden konnte, der sich bei Wörsching et al. (2018) nicht ergab, siehe Abb 16 und 17 (Wörsching et al., 2018).

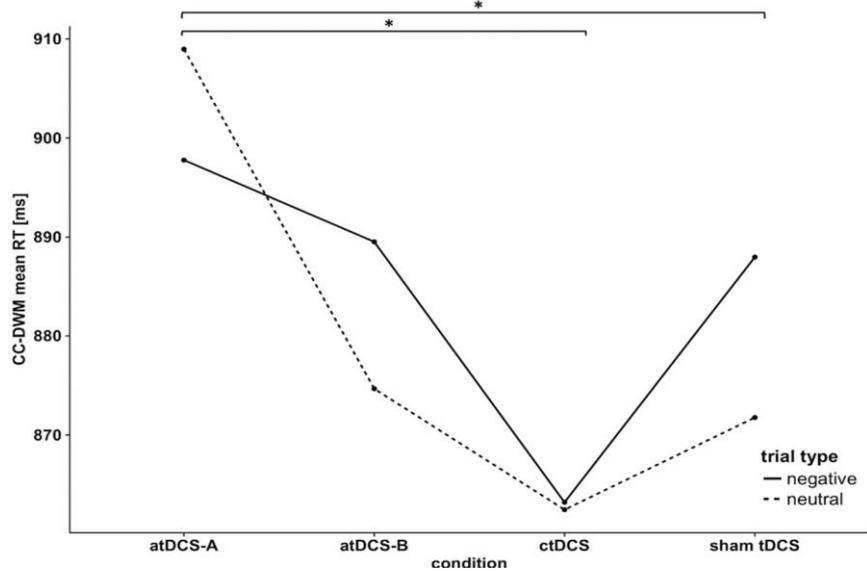


Abb 16: Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt bei Wörsching et al. (2018)

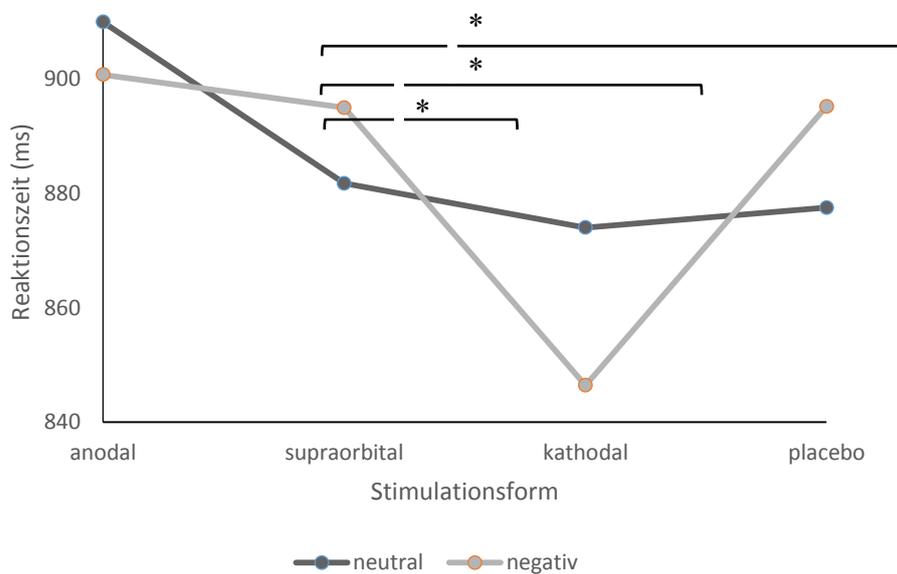


Abb 17: Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt in der vorliegenden Studie

5.2.1.1 Auswirkungen der Stimulation auf die Reaktionszeit

Anodale Stimulation

Eine verlangsamte Reaktionszeit nach der anodalen Stimulation widerspricht der initial gestellten Hypothese, dass durch eine anodale tDCS die Reaktionszeit beschleunigt werden kann.

Im Vergleich ergab sich bei Wörsching et al. (2018) ein ähnliches Ergebnis. Es zeigte sich eine signifikant langsamere Reaktionszeit nach der anodalen Stimulation im Vergleich zur kathodalen und Placebostimulation (Wörsching et al., 2018).

Zuletzt konnte in einer Versuchsreihe festgestellt werden, dass eine anodale tDCS bei gesunden Probanden eine signifikante Verbesserung der Reaktionszeit verursachen kann im Vergleich zur Scheinstimulation (Wolkenstein und Plewnia, 2013). Statt dem bei uns verwendeten „Negativity Bias“ wurde hier von einem „Attentional bias“ gesprochen, da auch Bilder mit positivem Bildinhalt angewandt wurden. Die Stimulationsparameter unterschieden sich jedoch deutlich, da Plewnia et al. (2013) extrazephal Referenzelektroden und eine Stimulationsstärke von 1 mA verwendeten (Wolkenstein und Plewnia, 2013).

Eine weitere Versuchsreihe kam zu einem ähnlichen Ergebnis, jedoch unter einer anderen Form der Arbeitsgedächtnistestung, dem PASAT. Unter der anodalen Stimulation beantworteten die Probanden die Aufgabe schneller als unter der Placebostimulation. Allerdings unterscheidet sich der Studienaufbau dieser Versuchsreihe von der Vorliegenden sowohl in der Art der Arbeitsgedächtnisaufgabe, in der Positionierung der Gegenelektrode (extrazephal), als auch in der Stimulationsstärke (1mA) (Plewnia et al., 2015).

Die meisten bisher durchgeführten Studien zeigten jedoch keinen Effekt der Stimulation auf die Reaktionszeit bei Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe.

So testeten Nilsson et al. (2015) den Effekt einer einmaligen anodalen Stimulation im Vergleich zu einer Placebostimulation über dem DLPFC bei älteren Probanden. Hierbei ergab sich kein Unterschied in der Reaktionszeit der Probanden zwischen der Verum- und Scheinstimulation bei Beantwortung einer N-Back-Aufgabe. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass sich das Probandenkollektiv im Alter zwischen 65 und 75 Jahren deutlich von der Altersstruktur unserer Probanden unterscheidet (Nilsson et al., 2015).

Auch andere Studien mit einer N-Back-Aufgabe konnten keinen Effekt der tDCS auf

die Reaktionszeit finden. Nilsson et al. (2014) konnten bei einer 25 minütigen anodalen Stimulation mit 1 mA und 2 mA in Kombination mit einer N-Back-Aufgabe keine Veränderung bei der Aufgabenbearbeitung durch gesunde ältere Probanden bei einem Vergleich der anodalen Stimulation mit einer Placebostimulation feststellen. Weder die Genauigkeit noch die Reaktionszeit veränderte sich in Abhängigkeit von der Stimulationsform. Allerdings unterscheidet sich diese Studie von der Vorliegenden ebenfalls durch das Probandenkollektiv, es wurden ältere Probanden mit einem mittleren Alter von 69 Jahren untersucht (Nilsson et al., 2015). Fujiyama et al. (2014) fanden heraus, dass dieses sich von dem Unseren unterscheidende Ergebnis bei einem älteren Probandenkollektiv an einer verzögerten plastischen Veränderung der neuronalen Exzitabilität, induziert durch die tDCS, liegen könnte. Demnach reagieren ältere Probanden bis zu 30 Minuten später auf die Stimulation als Jüngere (Fujiyama et al., 2014).

Bei all diesen Studien lässt sich jedoch ein großer Unterschied bei der Art der Arbeitsgedächtnisaufgabe festhalten. In der von uns verwendeten Aufgabenstellung kam eine Ablenkung in Form von Bildern hinzu. Dadurch wäre es denkbar, dass der Stimulationseffekt deutlicher zum Tragen kommt und die Veränderung der Reaktionszeit somit deutlicher wird.

Dennoch widerspricht die verlangsamte Reaktionszeit nach der anodalen Stimulation dem erwarteten Ergebnis dieser Arbeit. Der von Plewnia et al. (2013) vermutete Effekt der Beeinflussung des „Negativity Bias“ durch eine anodale Stimulation konnte nicht reproduziert werden (Plewnia et al., 2013).

Kathodale Stimulation

Entgegen der aufgestellten Hypothese konnte die kathodale Stimulation als zweite Form der tDCS die Reaktionszeit zwar beeinflussen, jedoch wurden die Reaktionszeiten nach dieser Stimulation schneller statt, wie angenommen, langsamer. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die kathodale Stimulation das „Negativity Bias“ aufheben konnte.

Aufgrund einer vorhergehenden Studie von Wolkenstein et al. (2014) lag die Vermutung nahe, dass eine kathodale Stimulation bei gesunden Probanden eine verlangsamte Reaktion auslösen kann. In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der tDCS und ein Interaktionseffekt zwischen der Stimulationsform und

dem Bildinhalt. So ergab sich, dass vor allem nach negativen Bildern die Genauigkeitsrate nach einer kathodalen Stimulation signifikant schlechter war als im Falle einer Scheinstimulation und neutralen beziehungsweise positiven Bildern. Die Reaktionszeit war gegenüber der Placebostimulation unverändert. Die Ergebnisse führten zu der Postulation, dass die kathodale tDCS die kognitive Kontrolle, insbesondere bei der Verarbeitung negativer Informationen, beeinflussen und ein „Negativity Bias“ induzieren kann (Wolkenstein et al., 2014a).

Das induzierte „Negativity Bias“ nach negativen Bildern konnte auch in der vorliegenden Arbeit reproduziert werden. Jedoch hatte die kathodale Stimulation keinen Effekt auf die Anzahl der richtig beantworteten Fragen. Einer der wenigen Unterschiede zwischen den Studien von Wolkenstein et al. (2013, 2014) und der vorliegenden ist die Lage der Referenzelektrode. Bei der von Wolkenstein et al. (2014) durchgeführten Studie befand sich die Referenzelektrode über dem Musculus Deltoideus, wohingegen sie bei uns über dem kontralateralen Cortex positioniert war. Des Weiteren wurde bei diesen Studien mit 1 mA stimuliert, wohingegen unsere Probanden eine Stimulation mit 2 mA erhielten (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a).

5.2.1.2 Auswirkungen des Bildinhaltes auf die Reaktionszeit

Neben der Auswirkung der Stimulation auf die Reaktionszeit wurde auch der Effekt der negativen Bilder auf die Beantwortungsgeschwindigkeit der Probanden untersucht. Hierbei zeigte sich jedoch kein signifikantes Ergebnis.

Insgesamt zeigte sich jedoch der Trend einer langsameren Reaktionszeit nach negativen Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern. Dieses Ergebnis wies allerdings keine statistische Signifikanz auf. Bei Wörsching et al. (2018) zeigte sich sogar ein signifikanter Unterschied, die Reaktionszeit der Probanden war nach negativen Bildern verlangsamt (Wörsching et al., 2018). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese des „Negativity Bias“, durch welches die Probanden in ihrer Reaktionszeit verlangsamt sind.

Auch bei einer Studie von Wessa et al. (2013) zeigte sich bei einer Testung der emotionalen Distraction ohne eine Stimulation eine verlangsamte Lösung von Rechenaufgaben nachdem die Probanden Bilder mit emotionalem Inhalt gesehen hatten. Hierbei ergab sich in den statistischen Berechnungen auch ein signifikantes

Ergebnis (Wessa et al., 2013).

Ein Grund dafür, dass sich in unserer Studie kein signifikantes Endergebnis ergab könnte sein, dass die Bilder zwar einen ablenkenden Effekt hatten, dieser jedoch nicht ausreichte, um das zielgerichtete Denken komplett zu behindern. Hinzu kommt die Besonderheit, dass bei unserer Studie viele der Teilnehmer Medizinstudenten waren. Die negativen Bilder beinhalteten Szenen mit Unfällen oder Menschen mit Schmerzen, die den Probanden aus diesem Berufsfeld bereits geläufig sind und somit nicht die emotionale Distraction hervorgerufen haben mögen, die sie bei anderen Personen verursachen.

5.2.2 Accuracy

Die zweite von uns untersuchte Variable war die sogenannte „Accuracy“. Sie stellt ein Maß für die Genauigkeit der Beantwortung dar und somit für die Anzahl der richtig beantworteten Fragen. Berechnet wurde sie durch die Anzahl der „hits“ dividiert durch die Anzahl der präsentierten Stimuli. Hinsichtlich der Accuracy konnte ein signifikanter Effekt des Bildinhaltes ermittelt werden. Nach dem Aufzeigen negativer Bilder beantworteten die Probanden signifikant weniger Fragen richtig im Vergleich zu neutralen Bildern. Bei negativen Bildern war die berechnete Accuracy um 2,1% geringer als bei neutralen Bildern. Somit konnte, wie postuliert, ein „Negativity Bias“ induziert werden.

5.2.2.1 Auswirkungen der Stimulation auf die Accuracy

In den von uns erhobenen Daten konnte weder die anodale noch die kathodale Stimulation die Accuracy beeinflussen. Dieses Ergebnis widerspricht der initial aufgestellten Hypothese und ist unerwartet, da sich die Reaktionszeit unter anodaler Stimulation signifikant verändert hatte. Auch die bestehende Studienlage lässt einen Effekt der tDCS auf die Accuracy erwarten.

Die unserer Studie sehr ähnliche Abhandlung von Wolkenstein et al. (2013) konnte sowohl bei der Stimulation von depressiven als auch von gesunden Probanden einen signifikanten Effekt der anodalen tDCS auf die Genauigkeitsrate im Vergleich zur Scheinstimulation aufzeigen (Wolkenstein und Plewnia, 2013). Auch andere Arbeiten, wie von Fregni et al. (2005) kamen zu dem Ergebnis, dass sich eine einmalige anodale Gleichstromstimulation bei gesunden Probanden positiv auf die Bearbeitung

einer N-Back-Aufgabe auswirkt. Es ergaben sich signifikant mehr richtige Antworten nach einer anodalen Stimulation als nach einer Placebostimulation (Fregni et al., 2005). Wolkenstein et al. (2014) untersuchten zwar eine kathodale Stimulation, doch auch sie konnten einen Effekt der tDCS erkennen. Die Probanden beantworteten Fragen bei einer Kombination aus einer kathodalen Stimulation und negativen Bildern signifikant schlechter (Wolkenstein et al., 2014a). Zudem gibt es auch Studien, die sowohl die kathodale als auch die anodale Stimulation in ihrer Wirkung auf die Accuracy untersucht haben. Dabei fand man einen Effekt der anodalen tDCS, jedoch anders als erwartet. In dieser Studie verschlechterte die anodale Stimulation nämlich sogar die Accuracy (Keshvari et al., 2013).

Insgesamt sind die Studien in ihrem Aufbau sehr verschieden, wodurch ein Vergleich schwierig ist. Vor allem die unterschiedliche Aufgabenstellung erschwert eine Gegenüberstellung, da es sich bei der N-Back-Aufgabe um eine Testung ohne emotionale Distraction handelt.

Doch auch bezüglich der Accuracy gibt es Studien mit abweichenden Ergebnissen, die ebenso wie unsere Studie zu keinem Einfluss der tDCS auf die Accuracy kamen (Nilsson et al., 2015; Plewnia et al., 2015; Nikolin et al., 2017).

So konnten beispielsweise Plewnia et al. (2015) bei einer Testung des PASAT einen signifikanten Einfluss der anodalen Stimulation auf die Reaktionszeit, nicht jedoch auf die Accuracy feststellen (Plewnia et al., 2015). Auch bei der bereits beschriebenen Studie von Nilsson et al. (2015) wurde im Vergleich zur Placebostimulation kein Effekt der anodalen tDCS auf die Accuracy verzeichnet, allerdings bei einem Kollektiv von älteren Probanden (Nilsson et al., 2015). Weitere Versuchsreihen wurden durchgeführt, die keinen Effekt bei anodaler Stimulation (Nikolin et al., 2017) oder aber kathodaler Stimulation (Keshvari et al., 2013) oder aber keine Auswirkung der tDCS auf die Genauigkeit der Beantwortung finden konnten.

Auch hier gilt, dass die Ergebnisse aufgrund der großen Unterschiede in der Versuchsdurchführung nur schwer zu vergleichen sind. Die Unterschiede liegen in der Art der Arbeitsgedächtnistestung (Keshvari et al., 2013; Nilsson et al., 2015; Plewnia et al., 2015), dem Probandenkollektiv (Nilsson et al., 2015; Nikolin et al., 2017) oder aber in den Stimulationsbedingungen (Nilsson et al., 2015; Nikolin et al., 2017).

5.2.2.2 Auswirkungen des Bildinhaltes auf die Accuracy

In unserer Versuchsreihe konnte insgesamt jedoch ein Effekt der negativen Bilder auf die Accuracy festgestellt werden, unabhängig von der Stimulationsform. Wie in den Hypothesen angenommen, beantworteten die Probanden bei zuvor gezeigten negativen Bildern signifikant mehr Aufgaben falsch als bei neutralen Bildern.

Auch bei Wessa et al. (2013) konnte ein Effekt der negativen Bilder auf die Reaktionszeit festgestellt werden, nicht jedoch auf die Anzahl der richtig beantworteten Rechnungen (Wessa et al., 2013). Letztendlich konnte diese Versuchsreihe ebenfalls ein „Negativity Bias“ induzieren, der Unterschied liegt darin, dass dieses in der besagten Versuchsreihe in der Reaktionszeit und in der vorliegenden Studie in der Accuracy abgelesen werden konnte.

Wie bereits beschrieben ergab sich auch Wolkenstein et al. (2014) eine verminderte Accuracy nach negativen Bildern und einer kathodalen Stimulation (Wolkenstein et al., 2014a).

Diese Studien deuten darauf hin, dass aufgezeigte Bilder mit negativem Inhalt ein „Negativity Bias“ induzieren können, das an verschiedenen Parametern abgelesen werden kann.

5.2.3 Stimulationsbedingungen

Bei der von uns durchgeführten tDCS wurde einmalig eine Stromstärke von 2 mA über 20 min induziert. Die Bedingungen der Stimulation könnten auch ein Grund für die teils verschiedenen Resultate im Vergleich zu anderen Abhandlungen sein.

Die bereits angeführten vergleichbaren Studien mit ähnlichem Aufbau arbeiteten alle mit einer Stromstärke von lediglich 1 mA, ebenfalls über 20 min. Diese Stromstärke scheint bei gesunden Probanden bereits auszureichen, um einen Effekt zu erzielen (Wolkenstein et al., 2014a; Plewnia et al., 2015; Schroeder et al., 2015). Teilweise wird sogar vermutet, dass diese Form der Stimulation einen größeren Effekt hat als eine Stimulation mit höherer Intensität (Hoy et al., 2013).

Dieser Hypothese widerspricht jedoch eine Studie von Nikolin et al. (2015), bei der eine anodale tDCS mit Stromstärken von 0 mA, 0,034 mA, 1 mA und 2 mA an gesunden Probanden getestet wurden. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zwischen der Verum-

und Scheinstimulation. Der größte Effekt wurde durch die Stimulation mit 1 mA hervorgerufen (Nikolin et al., 2017).

Insgesamt ist der Vergleich der vorliegenden Studie mit anderen Abhandlungen schwierig, da, bis auf die beiden bereits genannten Studien, eine breite Variation an Arbeitsgedächtnisaufgaben, Stimulationsbedingungen und Probandenkollektiven besteht.

Ein Grund für die teils fehlende Signifikanz der Ergebnisse unserer Studie im Hinblick auf die Wirkung der tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung könnte sein, dass eine einzelne Stimulation nicht genügt, um einen signifikanten Effekt bei gesunden Probanden zu erzielen.

Hsu et al. (2014) fanden in einem Vergleich von Studien heraus, dass eine mehrmalige Stimulation einen größeren Effekt auf die Gedächtnisleistung hat als eine einzelne (Hsu et al., 2014). Wie bereits von Nitsche beschrieben ist die Auswirkung der tDCS abhängig von NMDA Rezeptoren (Nitsche et al., 2003b). Bei wiederholter Stimulation kommt es zu einer LTP. Ein Grund für die Ergebnislage dieser Studie könnte sein, dass eine einmalige Stimulation diese Potenzierung nicht erreichen kann. So wäre es denkbar, dass während der Stimulation das Ruhemembranpotential beeinflusst wird, wie bereits von Nitsche et al. postuliert (Stagg und Nitsche, 2011), jedoch diese Auslenkung bei gesunden Probanden nicht ausreichend ist, um signifikante Auswirkungen auf die Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisleistung nach der tDCS zu bewirken.

5.2.4 Anordnung der Gegenelektrode

Es lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der Studien von Wolkenstein et al. (2013, 2014) in einigen Punkten von den unsrigen abweichen. Hierbei ist einer der wenigen Unterschiede, dass in den Versuchsdurchführungen dieser Arbeitsgruppe die Gegenelektrode über dem Musculus Deltoideus angebracht wurde, statt wie bei uns über dem kontralateralen Cortex (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a).

Die Positionierung der Elektroden erfolgt auf Basis von Erkenntnissen der Anatomie und Physiologie. Es gibt im Wesentlichen drei Elektrodenanordnungen. Zum einen ist dies eine bipolar balancierte Positionierung mit symmetrischer Anordnung der Elektroden, in unserem Fall wäre dies die kathodale und anodale Anbringung. Zum

anderen spricht man von einer bipolaren nicht balancierten Positionierung, bei der die Elektroden ebenfalls bilateral liegen, jedoch über verschiedenen Cortexregionen, wie in der vorliegenden Studie bei der supraorbitalen Anordnung. Als dritte Form existiert die unilaterale monopolare Anordnung mit einer Elektrode am Cortex und der anderen extracephal an einem anderen Körperteil (Nasseri et al., 2015). In vielen Studien stellt diese eine Referenzelektrode am Musculus Deltoideus dar (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Plewnia et al., 2015; Schroeder et al., 2015). Der Grund für diese Positionierung ist, dass bei dieser Anordnung eine Rückführung sämtlicher Effekte auf die stimulierende Elektrode am Cortex möglich ist und kortikale Effekte der Gegenelektrode ausgeschlossen werden können (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a).

Da diese Referenzelektrode über dem Musculus deltoideus einen der wenigen Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und den Abhandlungen von Christian Plewnia darstellt, stellt sich die Frage, ob diese extracephale Positionierung der Gegenelektrode der Grund für den Unterschied in den Ergebnissen der Studien sein könnte.

Noetscher et al. (2014) simulierte zu diesem Thema mittels der Finite-Elemente-Methode einen rechnerischen Vergleich von Stimulationen mit einer cephalen beziehungsweise extracephalen Referenzelektrode. Diese berechneten Modelle sind sehr valide, da sie rein physikalische Modellierungen ohne jegliche menschliche Störfaktoren benutzen. In dieser Arbeit wurde eine Stimulation durchgeführt, bei der die Stromdichten einer Referenzkathode ipsi- oder kontralateral an der Schulter über dem Musculus Deltoideus oder cephal supraorbital berechnet wurden. Die Anode wurde hierbei über dem primären Motorcortex modelliert. Es deutete sich an, dass, im Vergleich zur kortikalen Referenzelektrode, eine extracephale Referenzelektrode eine höhere Gesamtstromdichte in tiefen Hirnregionen erzeugen kann. Laut den angesetzten Berechnungen ist die kortikale Stromdichte bei der Verwendung einer extracephalen Referenzelektrode größer als bei dem cephalen Vergleich. Zwar ist die Positionierung der Anode und der cephalen Referenzelektrode nicht exakt identisch zu der in unserer Studie verwendeten Lokalisation, doch lässt sich daraus schließen, dass eine extracephale Referenzelektrode eine höhere Stromdichte unter der anodalen Elektrode begünstigt und somit eine stärkere Stimulation bewirken kann (Noetscher et al., 2014).

Eine weitere Studie untersuchte mittels der Finite-Elemente-Methode sieben

Elektrodenpositionierungen über dem linken DLPFC bei fünf unterschiedlichen Kopfformen, unter anderem die von uns bei der anodalen Stimulation verwendete Anbringung über den Elektrodenpositionierungen F3 und F4. Positioniert wurden die Elektroden auf vier verschiedene Arten. Letztendlich kam die Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass sich jede Anordnung leicht unterschied, es ergab sich eine signifikante interindividuelle Variabilität bezüglich der Anbringung der Elektroden und des Stromflusses. Aufgrund dieser Ergebnisse plädiert die Arbeitsgruppe für die Einführung einer systematisierten und verbesserten Form der Elektrodenpositionierung, des sogenannten OLE-Systems (Seibt et al., 2015). Dieses Vorgehen würde eine deutlich genauere Anbringung erlauben, ohne dabei auf eine funktionelle Bildgebung zurückgreifen zu müssen.

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der beschriebenen Studien lässt darauf schließen, dass es durchaus sinnvoll wäre, die Auswirkung der Stimulation auf die Arbeitsgedächtnisleistung mit einer extracephalen Referenzelektrode bei einer anodalen, kathodalen und supraorbitalen Stimulation des DLPFC zu evaluieren. Eine Option hierbei wäre die Verwendung einer Methode ähnlich dem OLE-System, die eine genauere Positionierung der Elektroden erlaubt und somit eine spezifischere Stimulation ermöglicht.

5.2.5 Ergebnisse bei erkrankten Probanden

Einige Studien stellten bei kranken Probanden, im Gegensatz zu gesunden Probanden, eine Verbesserung der Leistung nach der tDCS bei emotionaler Distraction fest. Diese Abhandlungen beschäftigten sich mit verschiedenen Krankheitsbildern, die eine eingeschränkte Arbeitsgedächtnisleistung oder aber eine schlechte emotionale Verarbeitung verursachen. So wurde die Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung unter tDCS bei Alzheimerpatienten (Ferrucci et al., 2008; Boggio et al., 2009a; Boggio et al., 2012), depressiven Patienten (Boggio et al., 2007; Wolkenstein und Plewnia, 2013) oder Patienten mit einer Angststörung evaluiert (Heeren et al., 2017).

Wolkenstein et al. (2013) untersuchten in ihrer Studie nicht nur eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden, sondern auch eine Gruppe depressiver Patienten. In der Scheinstimulation dieser erkrankten Teilnehmer konnte ein „Attentional bias“ induziert werden, es wurden sowohl die Reaktionszeit als auch die Accuracy durch negative

Bilder beeinflusst. Die anodale Stimulation konnte jedoch in beiden Kategorien diesen Effekt umkehren, es wurde letztendlich bei der Genauigkeit und Reaktionszeit kein Unterschied mehr zwischen neutralen und negativen Bildern festgestellt. Die Patienten profitierten bei der Beantwortung nach emotionalen Bildern von der anodalen Stimulation, nicht jedoch nach neutralen Bildern. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass in diesem Falle die anodale tDCS das „Attentional bias“ umkehren konnte (Wolkenstein und Plewnia, 2013). Diese Studie ist unserer Studie am ähnlichsten, da die Bedingungen und der Ablauf mit Ausnahme des Probandenkollektivs nahezu identisch sind. Der bei depressiven Teilnehmern berechnete statistische Effekt ist jedoch deutlich robuster als der sich in unseren statistischen Analysen ergebende und auch robuster als der Effekt bei der in dieser Studie untersuchten Kontrollgruppe mit gesunden Probanden.

Doch vor allem wurden zu dieser Thematik bisher Studien durchgeführt mit einem sehr abweichenden Design. So gibt es bei erkrankten Probanden Experimente mit einer sich unterscheidenden Arbeitsgedächtnisaufgabe bei emotionaler Distraction (Boggio et al., 2007), ohne emotionale Beeinflussung (Oliveira et al., 2013), oder mit einer repetitiven Stimulation (Boggio et al., 2008a; Ferrucci et al., 2009), die jedoch ebenfalls einen signifikanten Effekt der anodalen tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung verzeichnen konnten.

Besonders ausgeprägt scheint das „Attentional bias“ bei Patienten mit einer sozialen Angststörung zu sein. Die Auswirkung der anodalen tDCS über dem DLPFC bei diesem Kollektiv untersuchten Heeren et al. (2017) mittels einer ähnlichen Aufgabe. Nach anodaler Stimulation und negativen Bildern beantworteten die Probanden die Aufgabe im Vergleich zur Placebostimulation signifikant schneller. Die anodale tDCS verringerte somit das „Attentional bias“ (Heeren et al., 2017).

Die tDCS wirkt sich offensichtlich unterschiedlich stark auf die Gedächtnisleistung gesunder junger, alter und kranker Menschen aus. Während bei vergleichbaren Studien mit gesunden Probanden viele Arbeiten kein signifikantes Ergebnis vorweisen konnten, verzeichnen die meisten Studien mit einem Kollektiv aus kranken Probanden einen Effekt der tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung oder das „Attentional bias“. Es wäre vorstellbar, dass bei kranken Patienten, bei denen die Ausgangslage für die Lösung der Aufgabe schlechter ist oder die von vorneherein krankheitsbedingt ein „Attentional bias“ aufweisen, die Unterschiede von vor zu nach

der Stimulation deutlicher zum Tragen kommen. Dadurch kann die Wirkung der Gleichstromstimulation deutlicher zum Vorschein treten. Es kommt somit zu einer Effektsteigerung, die umso größer ausfällt, je beeinträchtigt die Arbeitsgedächtnisleistung der Patienten ist. Eine Überlegung zu der Auswirkung der Arbeitsgedächtnisleistung der tDCS ist, ob die Stimulation signifikante Änderungen der Leistung vor allem bei Patienten zeigt, die stark beeinträchtigt sind und diese Stimulation brauchen, um eine Besserung zu erzielen.

5.3 Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden in der vorliegenden Studie zwei verschiedene Schmerzeinschätzungsskalen verwendet, das CRQ und eine subjektive Schmerzskala.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Stimulation als nicht sonderlich unangenehm bewertet wurde, was ein Punktwert im CRQ von 1,54, ein Gesamtwert aller Nebenwirkungen im CRQ von 1,07 und eine mündliche Evaluation mittels der Schmerzskala mit einem Durchschnittswert von 1,5 zeigt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die tDCS im Allgemeinen gut vertragen wird und die Probanden oder Patienten keine schwerwiegenden Komplikationen oder Schmerzen zu erwarten haben.

Auch andere Studien verzeichneten vergleichsweise geringe Nebenwirkungsraten. Bei einer Befragung ihrer Probanden bezüglich einer Bewertung auf einer Schmerzskala von 0 bis 10 ergab sich auch bei Gbadeyan et al. (2016) unter Verwendung von Gummielektroden ein Schmerz von unter 2 Punkten bei einer Stimulation mit 1 mA (Gbadeyan et al., 2016). Die Summe unserer Ergebnisse geht konform mit einer Reihe von Studien, die postulieren, dass die tDCS keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufweist (Palm et al., 2013b; Russo et al., 2013; Bikson et al., 2016; Gbadeyan et al., 2016).

5.3.1 Schmerzskala

Die Erfassung einer subjektiven Schmerzskala unmittelbar nach der Durchführung der tDCS ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Verumstimulation und

der Scheinstimulation, sowohl unmittelbar in den ersten Minuten der tDCS als auch während der verbleibenden Stimulation.

So gaben die Probanden zu Beginn einen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Verumstimulationsformen und der Placebostimulation an. Während der verbleibenden Stimulation zeigte sich ebenfalls eine Signifikanz zwischen den genannten Bedingungen. Zusätzlich konnte während dieser Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen den tDCS Formen anodal und supraorbital und ein marginal signifikantes Ergebnis des Vergleiches der Formen kathodal und supraorbital berechnet werden.

Auch scheinen die Probanden einen Unterschied bei der Schmerzwahrnehmung in den ersten Minuten der Stimulation und während der verbleibenden Zeit verspürt zu haben. Zu Beginn der Stimulation wurde die Schmerzintensität im Mittel um 62,8% höher angegeben als für die verbleibende Zeit der tDCS. Da diese Fragestellung jedoch initial als nebensächlich erachtet wurde und nur bei den Datenanalysen ins Auge fiel, wurde in dieser Arbeit darauf statistisch nicht näher eingegangen.

Unser Ergebnis der unterschiedlichen Schmerzempfindung in den ersten Minuten der Stimulation und während der verbleibenden Zeit deckt sich jedoch mit der Aussage, die Nitsche et al. (2003) in ihren Studien getroffen haben. Sie postulierten, dass in den ersten Sekunden der tDCS Missempfindungen unter den Elektroden auftreten können (Nitsche et al., 2003c). Grund für die zeitliche Differenz der Schmerzangaben könnte sein, dass die Nebenwirkungen eigentlich nur in der Ramp-Up Phase auftreten, in der die Stromintensität ansteigt. Nach dieser 15 s andauernden Phase sollte diese Wahrnehmung wieder absinken (Gandiga et al., 2006), was auch die von uns durchgeführte Befragung ergab.

Unsere Studie ist nicht die erste, deren Ergebnisse auf einen Unterschied der Nebenwirkungen der verschiedenen Stimulationsbedingungen hinweist. Palm et al. evaluierten 2013 die Nebenwirkungen der tDCS bei gesunden Probanden in einem Vergleich einer anodalen Stimulation mit einer Scheinstimulation. Die Bedingungen ähnelten den unseren, es erfolgte eine Gleichstromstimulation mit 2 mA über 20 min, wobei sich die Anode über dem linken DLPFC und die Kathode über der rechten supraorbitalen Region befand. Die Nebenwirkungen wurden von den Probanden anhand einer fünfstufigen Skala bewertet. Auch die verschiedenen abgefragten Nebenwirkungsarten sind dem von uns verwendeten CRQ ähnlich. Aufgrund des Crossover-Designs erfuhren alle Probanden sowohl eine Verum- als auch eine

Scheinstimulation. Es zeigte sich, dass durch die aktive tDCS signifikant öfter Juckreiz, Kopfschmerz und Nervosität empfunden wurde als durch die Placebostimulation. Die Nebenwirkungen des Schmerzes und Brennens wurden während der Stimulation signifikant stärker wahrgenommen als danach. Es lässt sich demnach sagen, dass die in der Studie von Palm et al. erhobenen Werte unseren statistischen Ergebnissen der Schmerzskala ähnlich sind (Palm et al., 2013b).

In der beschriebenen Studie wird als problematisch angeführt, dass die durchführende Person der Versuchsreihe anhand der Hautrötung unter den Elektroden teilweise feststellen konnte, ob verum- oder scheinstimuliert wurde. In diesem Falle wäre eine doppelte Verblindung nicht mehr gewährleistet und dies könnte eine Erklärung sein dafür, dass die Probanden unter aktiver Stimulation mehr Nebenwirkungen verspürten (Palm et al., 2013b). Dieses Problem trat bei unserer Durchführung jedoch nicht auf, es war bei keinem der Probanden eine außergewöhnliche Rötung sichtbar.

Auch Kessler et al. (2016) untersuchten Studien bezüglich des Unterschiedes der Nebenwirkungen bei anodaler, kathodaler und Placebostimulation mit 1,5 mA und einer Ramp-Up Phase von 10 s oder 15 s. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Probanden einen Unterschied zwischen aktiver und Scheinstimulation detektieren konnten (Kessler et al., 2012).

Vergleichbar ist das Ergebnis unserer statistischen Analysen auch mit einer Studie von Palm et al. (2014). In dieser ergab sich bei einer Stimulation mit ebenfalls 2 mA über 20 min ein signifikanter Trend in einem Vergleich der Gruppen Placebo- und Verumstimulation mit jeweils Leitungswasser als leitendes Medium. Zu Bedenken bleibt, dass hier statt dem bei uns benutzten NaCl Leitungswasser verwendet wurde und somit die Bedingungen nicht kompatibel sind (Palm et al., 2014).

Eine Hypothese dafür, dass die Probanden teilweise anhand der Nebenwirkungen zwischen Verum- und Scheinstimulationen differenzieren können wäre, dass eine Stromstärke von 2 mA zu Beginn zu große Nebenwirkungen verursacht, um eine Verblindung zu gewährleisten. Dagegen spricht jedoch, dass es auch Studien gibt, die mit geringerer Stromstärke das gleiche Resultat erhalten haben. So kamen beispielsweise Gbadeyan et al. (2016) bei einer verblindeten Versuchsreihe mit einer Stimulationsstärke von nur 1 mA ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die aktive tDCS als unangenehmer empfunden wurde. Die Wahrnehmung eines unangenehmen Gefühls

und eines Schmerzes wurden bei aktiver tDCS signifikant höher bewertet als bei Scheinstimulation (Gbadeyan et al., 2016).

5.3.2 CRQ

Bei der statistischen Analyse des CRQ ergab sich im Unterschied zur Schmerzskala bei keiner der neun erfragten Nebenwirkungsarten ein signifikanter Einfluss der Stimulationsbedingung auf den Grad der Nebenwirkungen.

Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese, dass die von uns verwendete Verblindung und Elektrodenanbringung sowie die Stimulationsbedingungen die Probanden keinen Unterschied zwischen aktiver Stimulation und Scheinstimulation erkennen ließen.

Diese Vermutung teilen auch andere Arbeitsgruppen, die entsprechende Daten sammeln konnten. In einer Studie von Gandiga et al. (2006) wurden gesunde Probanden und Schlaganfallpatienten untersucht, die bei einer Stimulation über dem Motorcortex anhand der Nebenwirkungen keinen Unterschied zwischen den Stimulationsformen feststellen konnten (Gandiga et al., 2006). Auch bei der Untersuchung eines großen Probandenkollektivs von 195 Personen konnte kein signifikanter Unterschied der Nebenwirkungen zwischen den Formen der tDCS gefunden werden (Russo et al., 2013).

Bei der Beantwortung der Fragen des CRQ zeigte sich, dass die unerwünschten Nebenerscheinungen während der tDCS stärker waren als nach der Stimulation. Als sensible Sensationen traten Schmerz, Brennen und Kribbeln auf, die während der Stimulation um 84,0%, 96,4% und 99,2% höher waren als nach der Stimulation. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Nebenwirkungen durch den Stromfluss erzeugt werden, der nach der Stimulation nicht mehr vorhanden ist. Auch die Müdigkeit schien während der Stimulation stärker zu sein als vorher, sie wurde während der tDCS um einen um 40,3% höheren Punktwert bewertet als danach. Grund hierfür könnte die lange Liegezeit im MRT mit den ermüdenden Geräuschen sein und die Vorgabe bei geschlossenen Augen nicht einzuschlafen. Da diese Fragestellung jedoch keine zentrale Hypothese der Arbeit darstellt, wurde in der statistischen Auswertung nicht näher darauf eingegangen. Eine genauere Untersuchung beziehungsweise Reproduktion dieser Ergebnisse wäre ein Anhalt für die Durchführung nachfolgender Studien.

Die in unserer Studie gefundenen Ergebnisse, zumindest was die subjektive Schmerzskala betrifft, widersprechen der Hypothese, dass unter Scheinstimulation und Verumstimulation gleich starke oder schwache Nebenwirkungen auftreten.

Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob die Probanden einen Unterschied zwischen den Stimulationsformen bemerken konnten und dies die Arbeitsergebnisse beeinflusst hat. Da keine Aufmerksamkeit auf diese Fragestellung gelenkt werden sollte, die die Ergebnisse hätte beeinflussen können, wurden die Probanden nicht explizit nach einer Unterscheidung gefragt. Man ging davon aus, dass bei den vorliegenden Studienbedingungen keine Differenzierung zwischen Verum- und Placebostimulation möglich sei. Möglicherweise gilt es, diese Einstellung zu überdenken.

Jedoch spricht für die von uns gestellte Hypothese, dass das CRQ, der standardisierte Fragebogen der beiden Instrumente, keinen Anhaltspunkt für eine Unterscheidung der Nebenwirkungen der verschiedenen Stimulationsformen fand. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass das CRQ ein relativ neues Instrument ist und es so keine vergleichbaren Daten gibt, die seine Reliabilität stützen.

Doch nicht nur das verwendete CRQ weist gewisse Schwächen auf, sondern auch die Schmerzskala. Sie wurde lediglich mündlich erfragt, es wurde um eine spontane Einschätzung gebeten. Auch wurde nicht näher definiert, welcher zeitliche Rahmen unter „zu Beginn der Stimulation“ und „während der verbleibenden Stimulation“ zu verstehen ist. Die Reliabilität auch dieser Skala ist somit fraglich.

Ein weiterer Punkt, den es zu überdenken gilt, ist der Zeitpunkt der Erhebung des CRQ. Dieses wurde erst nach der kompletten MRT-Messung, sprich nach der DWM-Aufgabe und rs- und anatomischer Bildgebung erhoben. Die Schmerzskala jedoch wurde direkt nach der tDCS erfragt. Die Diskrepanz zwischen beiden Einschätzungen könnte auch daher kommen, dass bei Erhebung des CRQ mit einem gewissen zeitlichen Abstand auf die Stimulation geblickt werden konnte und diese somit im Nachhinein entweder realistischer oder aber harmloser erschien.

Letztendlich fällt es schwer, einzuschätzen, welchem der beiden Bögen mehr Aussagekraft zugemessen werden kann. Hilfreich wäre in diesem Falle eine weitere Evaluation der Validität und Verlässlichkeit der beiden Skalen durch ergänzende Studien.

Trotzdem lassen sich insgesamt wesentlich mehr Studien finden, nach denen die

Probanden ebenfalls von einem signifikanten Unterschied zwischen den Verum- und Placebostimulationen berichten (Kessler et al., 2012; Palm et al., 2013b; Palm et al., 2014; Gbadeyan et al., 2016). Angesichts dieser Ergebnisse müsste darüber nachgedacht werden, ob die Stimulationsbedingungen suffizient sind, um eine Unterscheidung der Formen der tDCS zu verhindern.

5.4 Limitationen der Studie

Trotz vieler Ausschlusskriterien und eines strengen Studiendesigns gibt es auch einige Limitationen der vorliegenden Studie. Im Vergleich zu anderen Abhandlungen ergaben sich bei uns weniger beziehungsweise andere signifikante Ergebnisse und weniger robuste Effekte.

Probandenkollektiv

Dies mag zum einen auf unsere geringe Probandenzahl zurückzuführen sein. Zwar scheint eine Zahl von 30 Probanden und insgesamt 120 Messungen angemessen zu sein, doch womöglich reicht diese Anzahl jedoch nicht aus, um einen robusten statistischen Wert zu ergeben.

Des Weiteren besteht möglicherweise ein Problem der externen Validität unserer Ergebnisse, da im Wesentlichen nur eine Bildungsschicht untersucht wurde. Alle Probanden hatten als höchsten Schulabschluss das Abitur oder Fachabitur und somit ein gewisses Bildungs- und Intelligenzniveau, das die Aufgabenbearbeitung beeinflusst haben könnte. Somit war in der Durchführung der Studie kein heterogenes Probandenbild gegeben.

Zudem waren viele der Probanden rekrutierungsbedingt Medizinstudenten. Dies könnte dazu geführt haben, dass die emotional negativen Bilder keine starke emotionale Distraction generierten, da die Studienteilnehmer mit solchen Situationen oder Bildern bereits vertraut waren. Hinzu kommt, dass die Aufgabenstellung für junge Menschen sehr einfach war, da sich die Merkfähigkeit nur auf sechs Buchstaben bezog. Möglicherweise ergaben sich dadurch insgesamt so gute Ergebnisse, dass keine signifikante Verbesserung der Antworten zu erkennen war.

Elektrodenpositionierung

Grundsätzlich gilt es außerdem zu überdenken, ob man die von uns verwendete Methodik der Elektrodenanbringung optimieren kann. So ist es fraglich, ob tDCS-Elektroden mit 35 cm² so fokal stimulieren, dass eine spezifische Stimulation des DLPFC erfolgen kann (Bikson et al., 2010). Eine Elektrode mit dieser Fläche stimuliert sehr ungenau, andere kortikale Bereiche werden ebenfalls angeregt. Es ist somit nicht definiert, welche Einflüsse umliegende stimulierte Areale auf die erbrachte Leistung oder Stimmung haben.

Prinzipiell ist die Positionierung der Elektroden untersucherabhängig. Jedoch wurde durch die Elektrodenpositionierung mittels einer EEG Haube mit entsprechenden Markierungen an der Kopfhaut versucht, diesen Effekt bestmöglich auszuschließen. Nach diesen Markierungen wurden schließlich die Schwammelektroden positioniert. Durch diese Punkte ist somit eine ungenaue Elektrodenplatzierung unwahrscheinlich, jedoch dennoch möglich. Genauere standardisierte Positionierungen wären in diesem Zusammenhang eine alternative Möglichkeit (Seibt et al., 2015). Eine weitere Option wäre eine technisch überprüfbare Anbringung, beispielsweise über eine Bildgebung wie der MRT (Feurra et al., 2011; Santarnecchi et al., 2014).

Als eine weitere Limitation der vorliegenden Studie wäre in diesem Zusammenhang zu nennen, dass die Menge des benutzten Natriumchlorids zur Tränkung der Schwämme nicht standardisiert war. Man kann davon ausgehen, dass eine zu große Menge NaCl, die sich über ein größeres Areal als ausschließlich unter den Elektroden ausbreiten kann, den stimulierten Bereich vergrößert und so die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert (Woods et al., 2016). Durch eine größere Flächeneinnahme der Leitflüssigkeit könnten kortikale Gebiete stimuliert werden, die nicht für die Stimulation vorgesehen waren.

Wie bereits beschrieben, gehört darüber hinaus die fehlende extracephale Referenzelektrode zu den Einschränkungen der Studie. Es wurde eine bipolare cephalische Elektrodenanbringung angewandt, jedoch ohne einen Vergleich zu einer extracephalen Positionierung, wie sie Plewnia et al. verwendeten (Plewnia et al., 2015).

Zudem wurden die Elektroden über dem DLPFC in zwei verschiedenen Ausführungen getestet, in der anodalen und kathodalen tDCS, wobei die supraorbitale Stimulation nicht invers durchgeführt wurde. Somit sind nicht alle

Positionierungen erfasst. Des Weiteren gab es während der Durchführung der Messungen zeitweise einige technische Probleme. So kam es des Öfteren zu Verzögerungen des Ablaufes, die sich möglicherweise auf die Stimmungslage oder die Konzentration der Probanden ausgewirkt haben.

Fragebögen

Darüber hinaus bedürfen die in der vorliegenden Studie verwendeten Fragebögen einer genaueren Testung. Denn die in unserer Versuchsreihe gewonnenen Ergebnisse der Befragung der Nebenwirkungen sind in einigen Punkten widersprüchlich. Dies könnte an der mangelnden Reliabilität der verwendeten Fragebögen liegen. Das CRQ ist wenig erprobt und die Schmerzskala wurde zu einem anderen Zeitpunkt abgefragt und zudem nicht konsequent von der gleichen Betreuungsperson erfragt. Des Weiteren können die Probanden bei dem Design einer Cross-over-Studie die Stimulationen direkt miteinander vergleichen und dadurch möglicherweise einen Unterschied zwischen der Verum- und Placebostimulation über die eventuell leicht unterschiedlichen Hautsensationen wahrnehmen. Dafür würde das Ergebnis der Schmerzskala sprechen, die einen signifikanten Unterschied der Nebenwirkungen zwischen den Stimulationsformen ergab. Diese Erkenntnis könnte letztendlich das Ergebnis der Arbeitsgedächtnisaufgabe und der Stimmungslage beeinflussen.

5.5 Ausblick

Die vorliegende Studie unterstreicht einen bereits vermuteten Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation bei gesunden Probanden. Widersprüchliche Ergebnisse jedoch, wie die Resultate der Nebenwirkungsfragebögen oder die Auswirkung der Stimulation auf die Reaktionszeit, nicht aber auf die Accuracy, zeigen, dass die tDCS sicherlich noch keinen gesicherten und reproduzierbaren klinischen Effekt aufweisen kann. Jedoch sollte beachtet werden, dass Ergebnisse anderer Studien deutlich robustere Werte bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe verzeichnen konnten (Wolkenstein und Plewnia, 2013; Wolkenstein et al., 2014a). Eine weitere Evaluation der Elektrodenpositionierungen, vor allem die der extracephalen Referenzelektrode, und der Menge der verwendeten Natriumchloridlösung ist somit unabdingbar.

Bei der Erhebung unserer Daten ergaben sich zwei Effekte der Nebenwirkungen, die ebenfalls eine Grundlage für weitere Nachforschung bieten würden. Zum einen konnte anhand einer Schmerzskala ein deutlicher Unterschied zwischen den Schmerzen in den ersten Minuten der Stimulation und während der verbleibenden Zeit festgestellt werden und zum anderen zeigte sich bei der Beantwortung der Fragen des CRQ tendenziell, dass die unerwünschten Nebenerscheinungen während der tDCS stärker waren als die Nachwirkungen der Stimulation.

Da die beiden Fragebögen bezüglich der Nebenwirkungen teilweise unterschiedliche Ergebnisse lieferten, wäre sicherlich in diesem Falle eine weitere Evaluation der Validität und Verlässlichkeit der beiden Skalen anhand ergänzender Studien sinnvoll.

Zudem zeigte sich in einem Studienvergleich, dass bei kranken Probanden die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation deutlicher ausfielen als in der vorliegenden Abhandlung. Ein Ansatz für eine weitere Evaluation der Wirkungsweise wäre demnach die Frage, ob ein gleiches Studiendesign mit depressiven Patienten deutlichere Ergebnisse bezüglich der Arbeitsgedächtnisleistung und Stimmungslage aufweisen kann. Diese nachfolgende Studie wurde an der psychiatrischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München im Jahr 2017 gestartet, die durch diese Versuchsreihe erhobene Daten sollten genauere Einblicke in den Wirkungsgrad der tDCS bei depressiven Patienten ergeben.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Arbeitsgedächtnisleistung und die Stimmungslage unter unterschiedlicher Positionierung von tDCS-Elektroden über dem DLPFC untersucht.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden 30 gesunde junge männliche Probanden ($25,9 \pm 3,4$ Jahre). Alle Probanden erhielten an vier Messterminen mit jeweils mindestens einer Woche zeitlichem Abstand vier verschiedene Stimulationsformen. Die Elektroden wurden über dem präfrontalen Cortex positioniert. Hierbei handelte es sich um drei Verumstimulationen in Form einer anodalen, kathodalen und supraorbitalen Elektrodenanordnung und zusätzlich eine Placebostimulation. Stimuliert wurde mit 2 mA über 20 min. Zur Erfassung der emotionalen Lage wurden Selbstratingbögen verwendet. Es handelte sich dabei um den PANAS, STAI und BDI. Die Evaluation der Arbeitsgedächtnisleistung erfolgte über eine Arbeitsgedächtnisaufgabe mit emotionaler Distraction in Form von neutralen und negativen Bildern. Betrachtet wurde hierbei sowohl die Genauigkeitsrate der Antworten als auch die Reaktionszeit.

Bei einem Vergleich der Stimmungslage konnte keine Beeinflussung der Stimmung durch die verschiedenen Stimulationsformen festgestellt werden. Evaluiert wurde das Ergebnis anhand des PANAS state positiv und negativ, die jeweils vor (pre) und nach (post) der Stimulation erhoben wurden. Bei den beiden Ausführungen des Fragebogens konnte weder ein signifikanter Haupteffekt zwischen den Stimulationsformen oder dem Zeitpunkt der Erhebung noch ein Interaktionseffekt verzeichnet werden.

Es zeigte sich, dass bei der Untersuchung der Arbeitsgedächtnisleistung sowohl die Art der gezeigten Bilder als auch die Stimulationsform einen Einfluss auf die Bearbeitung der Aufgabe durch die Probanden hatten, jedoch nur in Teilaspekten der Durchführung. Der Bildinhalt hatte einen signifikanten Effekt auf die Bearbeitungsgenauigkeit, nach neutralen Bildern wurden mehr Aufgaben richtig beantwortet als nach negativen, ein „Negativity Bias“ konnte somit induziert werden. Die Stimulation hatte eine signifikante Auswirkung auf die Reaktionszeit, jedoch

entgegengesetzt der initialen Hypothese, da in unseren Ergebnissen die Reaktionszeit nach der anodalen Stimulation stieg im Vergleich zu den anderen Stimulationsformen. Es lässt sich somit festhalten, dass das „Negativity Bias“, das jedoch bei den vorliegenden Daten bezüglich der Reaktionszeit nur eine Tendenz aufzeigte ohne eine Signifikanz, durch die kathodale Gleichstromstimulation antagonisiert werden konnte.

Die Nebenwirkungen wurden mittels des CRQ und anhand einer Schmerzskala evaluiert. Bei der Auswertung des CRQ konnten keine signifikanten Unterschiede der Nebenwirkungen zwischen den einzelnen Stimulationsformen festgestellt werden. Jedoch bei Betrachtung der subjektiven Schmerzskala, die in den Schmerz zu Beginn der Stimulation und den Schmerz während der verbleibenden Stimulation unterteilt wurde, konnten sehr wohl Differenzen verzeichnet werden. Zu beiden Zeitpunkten gaben die Patienten signifikante Unterschiede der Nebenwirkungen bei den Stimulationsbedingungen anodal – placebo, kathodal – placebo und supraorbital – placebo an. Zusätzlich ergab sich eine Signifikanz zwischen der anodalen und supraorbitalen tDCS während der verbleibenden Stimulationszeit. Auch schienen die Nebenwirkungen während der Stimulation, insbesondere in den ersten Sekunden, deutlich stärker zu sein als in der darauf folgenden Zeit beziehungsweise nach der Stimulation.

Nach den Ergebnissen dieser Studie ist nicht davon auszugehen, dass eine einmalige transkranielle Gleichstromstimulation bei gesunden Probanden einen Effekt hat auf die Stimmungslage hat. Doch scheint die anodale tDCS nach unseren Ergebnissen die Arbeitsgedächtnisleistung zu mindern beziehungsweise zu verlangsamen. Die untersuchten Nebenwirkungen der tDCS sind insgesamt gering. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die Probanden unter Umständen Unterschiede zwischen der Verum- und Placebostimulation verspürt haben.

Aufgrund ihrer variablen Einsatzmöglichkeiten bietet die transkranielle Gleichstromstimulation vor allem bei kranken Patienten ein breites Spektrum an Einsatzmöglichkeiten. Jedoch ist die Varietät der Parameter noch zu wenig erforscht, um eine stets wirkungsvolle Anwendung der tDCS zu garantieren. Deshalb sind weitere Studien zur Evaluation der idealen Applikation und zur weiteren Erforschung der Wirkungsweisen notwendig.

7 **Literaturverzeichnis**

Anticevic, A., G. Repovs and D. M. Barch (2010). "Resisting emotional interference: brain regions facilitating working memory performance during negative distraction." Cogn Affect Behav Neurosci **10**(2): 159-173.

Austin, A., G. M. Jiga-Boy, S. Rea, S. A. Newstead, S. Roderick, N. J. Davis, R. M. Clement and F. Boy (2016). "Prefrontal Electrical Stimulation in Non-depressed Reduces Levels of Reported Negative Affects from Daily Stressors." Front Psychol **7**: 315.

Baddeley, A. (2001). "The concept of episodic memory." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **356**(1413): 1345-1350.

Baddeley, A. (2003). "Working memory and language: an overview." J Commun Disord **36**(3): 189-208.

Baddeley, A. and B. A. Wilson (2002). "Prose recall and amnesia: implications for the structure of working memory." Neuropsychologia **40**(10): 1737-1743.

Baddeley, A. D. and G. Hitch (1974). Working Memory. Psychology of Learning and Motivation. G. H. Bower, Academic Press. **8**: 47-89.

Baddeley A.D., G.J. Hitch (1974). "Working memory." In: G. H. Bower (Hrsg.): The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. Academic Press (**8**): 47–89.

Barbas H. (2009) „Prefrontal Cortex: Structure and Anatomy“ In: Larry R. Squire, Hrsg Encyclopedia of Neuroscience. 5. Auflg. Academic Press: 909-918

Bear M. (2009) „Neokortex und Arbeitsgedächtnis.“ In: Bear M, Hrsg Neurowissenschaften. 3. Auflg. Spektrum Akademischer Verlag: 857 – 863.

Beck, A. T., N. Epstein, G. Brown and R. A. Steer (1988). "An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties." J Consult Clin Psychol **56**(6): 893-897.

Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock and J. Erbaugh (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-571.

Benninger, D. H., M. Lomarev, G. Lopez, E. M. Wassermann, X. Li, E. Considine and M. Hallett (2010). "Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(10): 1105-1111.

Bikson, M., A. Datta, A. Rahman and J. Scaturro (2010). "Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size." Clin Neurophysiol **121**(12): 1976-1978.

Bikson, M., P. Grossman, C. Thomas, A. L. Zannou, J. Jiang, T. Adnan, A. P. Mourdoukoutas, G. Kronberg, D. Truong, P. Boggio, A. R. Brunoni, L. Charvet, F. Fregni, B. Fritsch, B. Gillick, R. H. Hamilton, B. M. Hampstead, R. Jankord, A. Kirton,

H. Knotkova, D. Liebetanz, A. Liu, C. Loo, M. A. Nitsche, J. Reis, J. D. Richardson, A. Rotenberg, P. E. Turkeltaub and A. J. Woods (2016). "Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016." Brain Stimul **9**(5): 641-661.

Bikson, M., A. Rahman and A. Datta (2012). "Computational models of transcranial direct current stimulation." Clin EEG Neurosci **43**(3): 176-183.

Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (1962). "Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents." Nature **196**: 584-585.

Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (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., F. Berman, A. O. Vergara, A. L. Muniz, F. H. Nahas, P. B. Leme, S. P. Rigonatti and F. Fregni (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.

Boggio, P. S., R. Ferrucci, F. Mameli, D. Martins, O. Martins, M. Vergari, L. Tadini, E. Scarpini, F. Fregni and A. Priori (2012). "Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease." Brain Stimul **5**(3): 223-230.

Boggio, P. S., R. Ferrucci, S. P. Rigonatti, P. Cobre, M. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2006). "Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease." J Neurol Sci **249**(1): 31-38.

Boggio, P. S., L. P. Khoury, D. C. Martins, O. E. Martins, E. C. de Macedo and F. Fregni (2009a). "Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(4): 444-447.

Boggio, P. S., S. P. Rigonatti, R. B. Ribeiro, M. L. Myczkowski, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2008a). "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.

Boggio, P. S., R. R. Rocha, M. T. da Silva and F. Fregni (2008b). "Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females." Neurosci Lett **447**(2-3): 101-105.

Boggio, P. S., S. Zaghi and F. Fregni (2009b). "Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS)." Neuropsychologia **47**(1): 212-217.

Brunoni, A. R., R. Ferrucci, F. Fregni, P. S. Boggio and A. Priori (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.

Canli, T., J. E. Desmond, Z. Zhao, G. Glover and J. D. Gabrieli (1998). "Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI." Neuroreport **9**(14): 3233-3239.

Churchwell, J. C., A. M. Morris, N. D. Musso and R. P. Kesner (2010). "Prefrontal and hippocampal contributions to encoding and retrieval of spatial memory." Neurobiol Learn Mem **93**(3): 415-421.

Courtney, S. M., L. Petit, J. V. Haxby and L. G. Ungerleider (1998). "The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **353**(1377): 1819-1828.

Crawford, J. R. and J. D. Henry (2004). "The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample." Br J Clin Psychol **43**(Pt 3): 245-265.

Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm and H. Kapp (1962). "Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity." Exp Neurol **5**: 436-452.

DaSilva, A. F., M. S. Volz, M. Bikson and F. Fregni (2011). "Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation." J Vis Exp(51).

Davidson, R. J., K. M. Putnam and C. L. Larson (2000). "Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence." Science **289**(5479): 591-594.

De Putter, L. M. S., M.-A. Vanderhasselt, C. Baeken, R. De Raedt and E. H. W. Koster (2015). "Combining tDCS and Working Memory Training to Down Regulate State Rumination: A Single-Session Double Blind Sham-Controlled Trial." Cognitive Therapy and Research **39**(6): 754-765.

Dedoncker, J., A. R. Brunoni, C. Baeken and M. A. Vanderhasselt (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.

Dell'Osso, B., S. Zanoni, R. Ferrucci, M. Vergari, F. Castellano, N. D'Urso, C. Dobrea, B. Benatti, C. Arici, A. Priori and A. C. Altamura (2012). "Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients." Eur Psychiatry **27**(7): 513-517.

Dhamne, S. C., D. Ekstein, Z. Zhuo, R. Gersner, D. Zurakowski, T. Loddenkemper, A. Pascual-Leone, F. E. Jensen and A. Rotenberg (2015). "Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats." Ann Clin Transl Neurol **2**(8): 843-856.

Dockery, C. A., D. Liebetanz, N. Birbaumer, M. Malinowska and M. J. Wesierska (2011). "Cumulative benefits of frontal transcranial direct current stimulation on visuospatial working memory training and skill learning in rats." Neurobiol Learn Mem **96**(3): 452-460.

Dolcos, F. and G. McCarthy (2006). "Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction." J Neurosci **26**(7): 2072-2079.

Durand, S., B. Fromy, P. Bouye, J. L. Saumet and P. Abraham (2002). "Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms." J Physiol **540**(Pt 1): 261-269.

Ferrucci, R., M. Bortolomasi, M. Vergari, L. Tadini, B. Salvaro, M. Giacomuzzi, S. Barbieri and A. Priori (2009). "Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression." J Affect Disord **118**(1-3): 215-219.

Ferrucci, R., F. Mameli, I. Guidi, S. Mrakic-Sposta, M. Vergari, S. Marceglia, F. Cogiamanian, S. Barbieri, E. Scarpini and A. Priori (2008). "Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease." Neurology **71**(7): 493-498.

Feurra, M., G. Bianco, E. Santarnecchi, M. Del Testa, A. Rossi and S. Rossi (2011). "Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials." J Neurosci **31**(34): 12165-12170.

Frank, E., M. Schecklmann, M. Landgrebe, J. Burger, P. Kreuzer, T. B. Poepl, T. Kleinjung, G. Hajak and B. Langguth (2012). "Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study." J Neurol **259**(2): 327-333.

Fregni, F., P. S. Boggio, M. Nitsche, F. Bermanpohl, A. Antal, E. Feredoes, M. A. Marcolin, S. P. Rigonatti, M. T. Silva, W. Paulus and A. Pascual-Leone (2005). "Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory." Exp Brain Res **166**(1): 23-30.

Fregni, F., P. S. Boggio, M. C. Santos, M. Lima, A. L. Vieira, S. P. Rigonatti, M. T. Silva, E. R. Barbosa, M. A. Nitsche and A. Pascual-Leone (2006). "Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease." Mov Disord **21**(10): 1693-1702.

Fujiyama, H., J. Hyde, M. R. Hinder, S. J. Kim, G. H. McCormack, J. C. Vickers and J. J. Summers (2014). "Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults." Front Aging Neurosci **6**: 115.

Fuster, J.M., and Alexander, G.E. (1971). "Neuron activity related to short-term memory." Science **173**: 652-654.

Fuster J.M. (2009) "Prefrontal Cortex." In: Larry R. Squire, Hrsg Encyclopedia of Neuroscience. 5. Auflg. Academic Press: 905-908

Gandiga, P. C., F. C. Hummel and L. G. Cohen (2006). "Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation." Clin Neurophysiol **117**(4): 845-850.

Gbadeyan, O., M. Steinhauser, K. McMahon and M. Meinzer (2016). "Safety, Tolerability, Blinding Efficacy and Behavioural Effects of a Novel MRI-Compatible, High-Definition tDCS Set-Up." Brain Stimul **9**(4): 545-552.

Giglia, G., F. Brighina, S. Rizzo, A. Puma, S. Indovino, S. Maccora, R. Baschi, G. Cosentino and B. Fierro (2014). "Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task." Funct Neurol **29**(3): 189-193.

Grimm, S., J. Beck, D. Schuepbach, D. Hell, P. Boesiger, F. BERPohl, L. Niehaus, H. Boeker and G. Northoff (2008). "Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder." Biol Psychiatry **63**(4): 369-376.

Hautzinger, M. (1991). "[The Beck Depression Inventory in clinical practice]." Nervenarzt **62**(11): 689-696.

Hautzinger, M., M. Bailer, H. Worall and F. Keller (1994). „Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch.“ Huber.

Heeren, A., J. Billieux, P. Philippot, R. De Raedt, C. Baeken, P. de Timary, P. Maurage and M.-A. Vanderhasselt (2017). "Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: a proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder." Social Cognitive and Affective Neuroscience **12**(2): 251-260.

Hill, A. T., P. B. Fitzgerald and K. E. Hoy (2016). "Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations." Brain Stimul **9**(2): 197-208.

Hoy, K. E., M. R. Emonson, S. L. Arnold, R. H. Thomson, Z. J. Daskalakis and P. B. Fitzgerald (2013). "Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls." Neuropsychologia **51**(9): 1777-1784.

Hsu, T. Y., P. Tseng, W. K. Liang, S. K. Cheng and C. H. Juan (2014). "Transcranial direct current stimulation over right posterior parietal cortex changes prestimulus alpha oscillation in visual short-term memory task." Neuroimage **98**: 306-313.

Hummel, F. C., B. Voller, P. Celnik, A. Floel, P. Giraux, C. Gerloff and L. G. Cohen (2006). "Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke." BMC Neurosci **7**: 73.

Jacobsen C.F. (1936). "The functions of the frontal association areas in monkeys." Comparative Psychology Monographs **13**: 1–60.

Jones, K. T., J. A. Stephens, M. Alam, M. Bikson and M. E. Berryhill (2015). "Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory." PLoS One **10**(4): e0121904.

- Julian, L. J. (2011). "Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A)." Arthritis Care Res (Hoboken) **63 Suppl 11**: S467-472.
- Kane, M. J., A. R. A. Conway, T. K. Miura and G. J. H. Colflesh (2007). "Working memory, attention control, and the *n*-back task: A question of construct validity." Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition **33**(3): 615-622.
- Keshvari, F., H. R. Pouretamad and H. Ekhtiari (2013). "The polarity-dependent effects of the bilateral brain stimulation on working memory." Basic Clin Neurosci **4**(3): 224-231.
- Kessler, S. K., P. E. Turkeltaub, J. G. Benson and R. H. Hamilton (2012). "Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation." Brain Stimul **5**(2): 155-162.
- Kincses, T. Z., A. Antal, M. A. Nitsche, O. Bártfai and W. Paulus (2004). "Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human." Neuropsychologia **42**(1): 113-117.
- Kirkwood, A., S. M. Dudek, J. T. Gold, C. D. Aizenman and M. F. Bear (1993). "Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro." Science **260**(5113): 1518-1521.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). "The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex." Behavioural Brain Research, 201(2), 239–243.
- Kuhl, B.A. and A.D. Wagner (2009). "Strategic Control of Memory." In: Larry R. Squire, Hrsg Encyclopedia of Neuroscience. 5. Auflg. Academic Press: 437-444
- Kuhner, C., C. Burger, F. Keller and M. Hautzinger (2007). "[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]." Nervenarzt **78**(6): 651-656.
- Lang P.J., M.M. Bradley and B.N. Cuthberg (1997). "International affective picture system." NIMH Center for the Study of Emotion and Attention.
- Lara, A. H. and J. D. Wallis (2015). "The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review." Front Syst Neurosci **9**: 173.
- Laux L., P. Glanzmann, P. Schaffner and C.D. Spielberger (1981) „Das State-Trait Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2)“. Beltz
- Liebetanz, D., M. A. Nitsche, F. Tergau and W. Paulus (2002). "Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability." Brain **125**(Pt 10): 2238-2247.
- Loo, C. K., A. Alonzo, D. Martin, P. B. Mitchell, V. Galvez and P. Sachdev (2012).

"Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial." Br J Psychiatry **200**(1): 52-59.

Marceglia, S., S. Mrakic-Sposta, M. Rosa, R. Ferrucci, F. Mameli, M. Vergari, M. Arlotti, F. Ruggiero, E. Scarpini, D. Galimberti, S. Barbieri and A. Priori (2016). "Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Cortical Neuronal Activity in Alzheimer's Disease." Front Neurosci **10**: 134.

Marshall, L., M. Molle, M. Hallschmid and J. Born (2004). "Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory." J Neurosci **24**(44): 9985-9992.

Martin, D. M., A. Alonzo, K. A. Ho, M. Player, P. B. Mitchell, P. Sachdev and C. K. Loo (2013a). "Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression." J Affect Disord **144**(3): 274-278.

Martin, D. M., R. Liu, A. Alonzo, M. Green and C. K. Loo (2014). "Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation." Exp Brain Res **232**(10): 3345-3351.

Martin, D. M., R. Liu, A. Alonzo, M. Green, M. J. Player, P. Sachdev and C. K. Loo (2013b). "Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants." Int J Neuropsychopharmacol **16**(9): 1927-1936.

Miller, E. K. and J. D. Cohen (2001). "An integrative theory of prefrontal cortex function." Annu Rev Neurosci **24**: 167-202.

Minhas, P., V. Bansal, J. Patel, J. S. Ho, J. Diaz, A. Datta and M. Bikson (2010). "Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS." J Neurosci Methods **190**(2): 188-197.

Miranda, P. C., M. Lomarev and M. Hallett (2006). "Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation." Clin Neurophysiol **117**(7): 1623-1629.

Morgan, H. M., N. J. Davis and R. M. Bracewell (2014). "Does transcranial direct current stimulation to prefrontal cortex affect mood and emotional memory retrieval in healthy individuals?" PLoS One **9**(3): e92162.

Nasseri, P., M. A. Nitsche and H. Ekhtiari (2015). "A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation." Front Hum Neurosci **9**: 54.

Nikolin, S., D. Martin, C. K. Loo and T. W. Boonstra (2017). "Effects of tDCS Dosage on Working Memory in Healthy Participants." bioRxiv.

Nilsson, J., A. V. Lebedev and M. Lovden (2015). "No Significant Effect of Prefrontal tDCS on Working Memory Performance in Older Adults." Front Aging Neurosci **7**: 230.

Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W.

- Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." Brain Stimul **1**(3): 206-223.
- Nitsche, M. A., K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau and W. Paulus (2003a). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." J Physiol **553**(Pt 1): 293-301.
- Nitsche, M. A., J. Koschack, H. Pohlers, S. Hullemann, W. Paulus and S. Happe (2012). "Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans." Front Psychiatry **3**: 58.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau and W. Paulus (2003b). "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans." Clinical Neurophysiology **114**(11): 2220-2222.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau and W. Paulus (2003c). "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans." Clin Neurophysiol **114**(11): 2220-2222; author reply 2222-2223.
- Nitsche, M. A., L. Niehaus, K. T. Hoffmann, S. Hengst, D. Liebetanz, W. Paulus and B. U. Meyer (2004). "MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex." Clin Neurophysiol **115**(10): 2419-2423.
- Nitsche, M. A., M. S. Nitsche, C. C. Klein, F. Tergau, J. C. Rothwell and W. Paulus (2003d). "Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex." Clin Neurophysiol **114**(4): 600-604.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (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. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." Neurology **57**(10): 1899-1901.
- Noetscher, G. M., J. Yanamadala, S. N. Makarov and A. Pascual-Leone (2014). "Comparison of cephalic and extracephalic montages for transcranial direct current stimulation--a numerical study." IEEE Trans Biomed Eng **61**(9): 2488-2498.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Oliveira, J. F., T. A. Zanao, L. Valiengo, P. A. Lotufo, I. M. Bensenor, F. Fregni and A. R. Brunoni (2013). "Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder." Neurosci Lett **537**: 60-64.
- Palm, U., K. B. Feichtner, A. Hasan, G. Gauglitz, B. Langguth, M. A. Nitsche, D. Keeser and F. Padberg (2014). "The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS)." Brain Stimul **7**(5): 762-

764.

Palm, U., E. Reisinger, D. Keeser, M.-F. Kuo, O. Pogarell, G. Leicht, C. Mulert, M. A. Nitsche and F. Padberg (2013a). "Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials." Brain Stimul **6**(4): 690-695.

Palm, U., E. Reisinger, D. Keeser, M. F. Kuo, O. Pogarell, G. Leicht, C. Mulert, M. A. Nitsche and F. Padberg (2013b). "Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials." Brain Stimul **6**(4): 690-695.

Palm, U., C. Schiller, Z. Fintescu, M. Obermeier, D. Keeser, E. Reisinger, O. Pogarell, M. A. Nitsche, H. J. Moller and F. Padberg (2012). "Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study." Brain Stimul **5**(3): 242-251.

Pena-Gomez, C., D. Vidal-Pineiro, I. C. Clemente, A. Pascual-Leone and D. Bartres-Faz (2011). "Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: effects of personality characteristics." PLoS One **6**(7): e22812.

Plazier, M., K. Joos, S. Vanneste, J. Ost and D. De Ridder (2012). "Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: a placebo controlled study." Brain Stimul **5**(4): 454-461.

Plewnia, C., P. A. Schroeder, R. Kunze, F. Faehling and L. Wolkenstein (2015). "Keep calm and carry on: improved frustration tolerance and processing speed by transcranial direct current stimulation (tDCS)." PLoS One **10**(4): e0122578.

Pope, P. A., J. W. Brenton and R. C. Miall (2015). "Task-Specific Facilitation of Cognition by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex." Cereb Cortex **25**(11): 4551-4558.

Pope, P. A. and R. C. Miall (2012). "Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum." Brain Stimul **5**(2): 84-94.

Poreisz, C., K. Boros, A. Antal and W. Paulus (2007). "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients." Brain Res Bull **72**(4-6): 208-214.

Postle B.R. and T. Pasternak (2009). "Short Term and Working Memory." In: Larry R. Squire, Hrsg Encyclopedia of Neuroscience. 5. Auflg. Academic Press: 783-789

Purpura, D. P. and J. G. McMurtry (1965). "Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex." J Neurophysiol **28**: 166-185.

Rampersad, S. M., A. M. Janssen, F. Lucka, U. Aydin, B. Lanfer, S. Lew, C. H. Wolters, D. F. Stegeman and T. F. Oostendorp (2014). "Simulating transcranial direct current stimulation with a detailed anisotropic human head model." IEEE Trans

Neural Syst Rehabil Eng **22**(3): 441-452.

Russo, R., D. Wallace, P. B. Fitzgerald and N. R. Cooper (2013). "Perception of comfort during active and sham transcranial direct current stimulation: a double blind study." Brain Stimul **6**(6): 946-951.

Santarnecci, E., M. Feurra, F. Barneschi, M. Acampa, G. Bianco, D. Cioncoloni, A. Rossi and S. Rossi (2014). "Time Course of Corticospinal Excitability and Autonomic Function Interplay during and Following Monopolar tDCS." Front Psychiatry **5**: 86.

Seibt, O., A. R. Brunoni, Y. Huang and M. Bikson (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.

Shafqat, S. (2008). "Alzheimer disease therapeutics: perspectives from the developing world." J Alzheimers Dis **15**(2): 285-287.

Spielberger C.D., R.L. Gorsuch and R.E. Lushene (1970) „State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory“. Consulting Psychologist Press

Stagg, C. J. and M. A. Nitsche (2011). "Physiological basis of transcranial direct current stimulation." Neuroscientist **17**(1): 37-53.

Stagg, C. J., J. O'Shea, Z. T. Kincses, M. Woolrich, P. M. Matthews and H. Johansen-Berg (2009). "Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation." Eur J Neurosci **30**(7): 1412-1423.

Steenbergen, L., R. Sellaro, B. Hommel, U. Lindenberger, S. Kuhn and L. S. Colzato (2016). ""Unfocus" on foc.us: commercial tDCS headset impairs working memory." Exp Brain Res **234**(3): 637-643.

Trepel, M. (2012). „Präfrontale Rinde.“ In: Trepel, M., Hrsg. Neuroanatomie – Struktur und Funktion. 5. Aufl. Elsevier: 230.

Unsworth, N. (2007). "Individual differences in working memory capacity and episodic retrieval: examining the dynamics of delayed and continuous distractor free recall." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **33**(6): 1020-1034.

Unsworth, N. (2009). "Examining variation in working memory capacity and retrieval in cued recall." Memory **17**(4): 386-396.

Unsworth, N. and R. W. Engle (2007a). "The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory." Psychol Rev **114**(1): 104-132.

Unsworth, N. and R. W. Engle (2007b). "On the division of short-term and working memory: an examination of simple and complex span and their relation to higher order abilities." Psychol Bull **133**(6): 1038-1066.

- Wagner, T., F. Fregni, S. Fecteau, A. Grodzinsky, M. Zahn and A. Pascual-Leone (2007). "Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study." Neuroimage **35**(3): 1113-1124.
- Watson, D. and L. A. Clark (1984). "Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states." Psychol Bull **96**(3): 465-490.
- Watson, D., L. A. Clark and G. Carey (1988). "Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders." J Abnorm Psychol **97**(3): 346-353.
- Wessa, M., J. Heissler, S. Schonfelder and P. Kanske (2013). "Goal-directed behavior under emotional distraction is preserved by enhanced task-specific activation." Soc Cogn Affect Neurosci **8**(3): 305-312.
- Wessa, M., P. Kanske, P. Neumeister, K. Bode, J. Heissler and S. Schonfelder (2010). "EmoPics: Subjektive und psychophysiologische Evaluation, neuen Bildmaterials für die klinisch-biopsychologische Forschung." Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie (**39**): 77.
- Wörsching, J., F. Padberg, S. Goerigk, I. Heinz, C. Bauer, C. Plewnia, A. Hasan, B. Ertl-Wagner and D. Keiser (2018). „Testing assumptions on prefrontal transcranial direct current stimulation: Comparison of electrode montages using multimodal fMRI." Brain Stimulation **11**(5): 998-1007.
- Wolkenstein, L. and C. Plewnia (2013). "Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation." Biol Psychiatry **73**(7): 646-651.
- Wolkenstein, L., M. Zeiller, P. Kanske and C. Plewnia (2014a). "Induction of a depression-like negativity bias by cathodal transcranial direct current stimulation." Cortex **59**: 103-112.
- Wolkenstein, L., J. C. Zwick, M. Hautzinger and J. Joormann (2014b). "Cognitive emotion regulation in euthymic bipolar disorder." J Affect Disord **160**: 92-97.
- Woods, A. J., A. Antal, M. Bikson, P. S. Boggio, A. R. Brunoni, P. Celnik, L. G. Cohen, F. Fregni, C. S. Herrmann, E. S. Kappenman, H. Knotkova, D. Liebetanz, C. Miniussi, P. C. Miranda, W. Paulus, A. Priori, D. Reato, C. Stagg, N. Wenderoth and M. A. Nitsche (2016). "A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools." Clin Neurophysiol **127**(2): 1031-1048.
- Yu, S. H., S. D. Park and K. C. Sim (2014). "The Effect of tDCS on Cognition and Neurologic Recovery of Rats with Alzheimer's Disease." J Phys Ther Sci **26**(2): 247-249.
- Zwissler, B., C. Sperber, S. Aigeldinger, S. Schindler, J. Kissler and C. Plewnia (2014). "Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation." J Neurosci **34**(11): 4022-4026.

8 Abkürzungsverzeichnis

Acc	Accuracy
BDI	Becks Depression Index
CRQ	Comfort Rating Questionnaire
DLPFC	dorsolateraler Präfrontalcortex
DWM	Delayed Working Memory
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HAMD	Hamilton Depression Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
LTD	Langzeitdepression
LTM	Langzeitgedächtnis
LTP	Langzeitpotenzierung
M1	primärer Motorcortex
MEP	Muskeigenpotenzial
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PASAT	Paced Auditory Serial Subtraction Task
PASST	Paced Auditory Serial Addition Task
PFC	Präfrontalcortex
POMS	Profile of Mood States
rs – fMRT	resting state - funktionelle Magnetresonanztomographie
RT	Reaktionszeit
SES	Skala zur Einschätzung der Stimmung
STAI	State Trait Anxiety Inventory
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb 1:	Außenansicht des cerebralen Cortex, unterteilt in Subregionen (Noetscher et al., 2014).....	9
Abb 2:	Lokalisation des DLPFC (Koenigs et al., 2009).....	11
Abb 3:	Das Mehrkomponentenmodell nach Baddeley et al. (1974) (Baddeley und Hitch, 1974).....	13
Abb 4:	Wiederholungs – Mess – Design der Studie.....	33
Abb 5:	Markierungspunkte und Elektrodenpositionierungen nach dem 10-20 EEG System mit Markierung der verwendeten Positionierungen (DaSilva et al., 2011).....	40
Abb 6:	Positionierung der Elektroden am Modell (Rampersad et al., 2014).....	41
Abb 7:	Ramp-Up und Ramp-Down Phase bei aktiver Stimulation und Scheinstimulation.....	43
Abb 8:	Ablauf einer DWM – Sequenz.....	44
Abb 9:	Bewertung des PANAS pre und post positiv in Abhängigkeit von der Stimulationsform.....	51
Abb 10:	Bewertung des PANAS pre und post negativ in Abhängigkeit von der Stimulationsform.....	52
Abb 11:	Reaktionszeit der Probanden bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt.....	53
Abb 12:	Ergebnisse der Accuracy bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe nach in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt.....	55
Abb 13:	Ergebnisse der Accuracy in Abhängigkeit vom Bildinhalt.....	56
Abb 14:	Schmerzstärke am Anfang der Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsform.....	57
Abb 15:	Schmerzstärke während der verbleibenden Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsform.....	58

Abb 16: Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt bei Wörsching et al. (2018) (Wörsching et al., 2018)..... 67

Abb 17: Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt in der vorliegenden Studie..... 67

10 Tabellenverzeichnis

Tab 1:	Zeitliche Erhebung der unterschiedlichen Fragebögen.....	34
Tab 2:	Verwendete Fragen des CRQ und jeweilige Formulierung.....	38
Tab 3:	Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Reaktionszeit zwischen den Stimulationsformen unabhängig von der Bilderart.....	54
Tab 4:	Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Reaktionszeit zwischen den Stimulationsformen bei neutralen Bildern.....	54
Tab 5:	Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Schmerzstärke am Anfang der Stimulation zwischen den Stimulationsformen.....	57
Tab 6:	Signifikante Ergebnisse des Vergleiches der Schmerzstärke während der verbleibenden Stimulation zwischen den Stimulationsformen	58

11 Anhang

Anhang 1: Charakterisierung des Probandenkollektivs

Proband	Geschlecht	Händigkeit	Alter	Muttersprache	Schulabschluss	Ausbildung	Zigarettenkonsum
1	M	rechts	22	Deutsch	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0
2	M	rechts	31	Andere	(Fach)Abitur	Studium	0
3	M	rechts	21	Deutsch	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0
4	M	rechts	21	Andere	(Fach)Abitur	Studium	0
5	M	rechts	20	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
6	M	rechts	20	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
7	M	rechts	21	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
8	M	rechts	24	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
9	M	rechts	27	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
10	M	rechts	25	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
11	M	rechts	23	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
12	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
13	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	Keine formale Berufsausbildung	0
14	M	rechts	28	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
15	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
16	M	rechts	24	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
17	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
18	M	rechts	30	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
19	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
20	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0
21	M	rechts	29	Deutsch	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0

11 Anhang

22	M	rechts	25	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
23	M	rechts	31	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
24	M	rechts	23	Andere	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0
25	M	rechts	26	Deutsch	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0
26	M	rechts	24	Deutsch	(Fach)Abitur	(Fach)Hochschule	0
27	M	rechts	26	Andere	(Fach)Abitur	Studium	0
28	M	rechts	27	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0
29	M	rechts	32	Andere	(Fach)Abitur	Studium	0
30	M	rechts	27	Deutsch	(Fach)Abitur	Studium	0

Anhang 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen des BDI in Abhängigkeit von dem Messzeitpunkt

Test	Messzeitpunkt	M	SD	N
BDI	1	2,7	3,62	30
	2	2,7	4,37	30
	3	1,5	2,84	30
	4	1,5	2,75	30
	gesamt	2,1	3,47	120

Anhang 3: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen des STAI state in Abhängigkeit von dem Messzeitpunkt

Test	Messzeitpunkt	M	SD	N
STAI	1	33,3	6,70	30
	2	34,7	7,36	30
	3	33,8	6,92	30
	4	33,3	7,46	30
	gesamt	33,8	7,05	120

Anhang 4: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen des PANAS positiv in Abhängigkeit von der Stimulationsform

Test	Stimulationsform	M	SD	N
PANAS state pre positiv	anodal	27,3	7,94	30
	kathodal	26,2	9,03	30
	supraorbital	27,9	8,31	30
	placebo	26,6	8,65	30
	gesamt	27,0	1,44	120
PANAS state post positiv	anodal	25,9	8,72	30
	kathodal	25,9	8,15	30
	supraorbital	26,3	8,51	30
	placebo	25,2	9,73	30
	gesamt	25,8	1,50	120

Anhang 5: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen des PANAS negativ in Abhängigkeit von der Stimulationsform

Test	Stimulationsform	M	SD	N
PANAS state pre negativ	anodal	11,3	1,85	30
	kathodal	11,6	2,98	30
	supraorbital	11,5	2,60	30
	placebo	11,9	2,56	30
	gesamt	11,6	0,29	120
PANAS state post negativ	anodal	10,7	1,12	30
	kathodal	11,3	2,04	30
	supraorbital	11,5	2,98	30
	placebo	11,2	2,05	30
	gesamt	11,2	0,35	120

Anhang 6: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen der Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt

Post-Hoc Bonferroni Test als Vergleich der Reaktionszeit zwischen den Stimulationsformen unabhängig von der Bilderart

Post-Hoc Bonferroni Test als Vergleich der Reaktionszeit zwischen den Stimulationsformen bei neutralen Bildern

Test	Stimulationsform	M	SD	N
RT negative Bilder	anodal	900,74	130,13	23
	kathodal	846,40	188,73	23
	supraorbital	894,94	131,71	23
	placebo	895,18	143,70	23
	gesamt	884,32	149,61	92
RT neutrale Bilder	anodal	909,94	144,41	23
	kathodal	874,00	142,67	23
	supraorbital	881,71	128,38	23
	placebo	877,48	139,78	23
	gesamt	885,78	137,39	92

Vergleich Stimulationsform	p	Mittlere Differenz	Standardfehler
anodal - kathodal	0,040 *	45,143	15,882
anodal - supraorbital	0,131	17,020	7,168
anodal - placebo	0,005 *	19,010	5,309
kathodal - supraorbital	0,691	-28,124	17,509
kathodal - placebo	0,639	-26,133	15,866
supraorbital - placebo	1,000	1,990	7,166

Vergleich Stimulationsform	p	Mittlere Differenz	Standardfehler
anodal - kathodal	0,000 *	35,940	5,601
anodal - supraorbital	0,004 *	28,233	7,160
anodal - placebo	0,000 *	32,457	4,948
kathodal - supraorbital	1,000	-7,707	8,329
kathodal - placebo	1,000	-3,483	5,224
supraorbital - placebo	1,000	4,223	7,241

Anhang 7: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen der Accuracy in Abhängigkeit von der Stimulationsform und dem Bildinhalt

Test	Stimulationsform	M	SD	N
Accuracy negative Bilder	anodal	0,92	0,06	23
	kathodal	0,92	0,05	23
	supraorbital	0,93	0,04	23
	placebo	0,92	0,05	23
	gesamt	0,92	0,05	92
Accuracy neutrale Bilder	Anodal	0,93	0,05	23
	kathodal	0,94	0,04	23
	supraorbital	0,93	0,05	23
	placebo	0,93	0,06	23
	gesamt	0,94	0,05	92

Anhang 8: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen der Schmerzstärke am Anfang und während der verbleibenden Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsform

Test	Stimulationsform	M	SD	N
Schmerzstärke am Anfang	anodal	2,93	1,603	28
	kathodal	2,75	1,411	28
	supraorbital	3,18	1,832	28
	placebo	2,00	1,291	28
	gesamt	2,71	1,611	112
Schmerzstärke während verbleibender Stimulation	anodal	0,29	0,418	28
	kathodal	0,34	0,562	28
	supraorbital	0,55	0,786	28
	placebo	0,09	0,274	28
	gesamt	0,32	0,616	112

Anhang 9: Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der untersuchten Messungen des CRQ in Abhängigkeit von der Stimulationsform

Signifikanzen des CRQ

Nummer	Frage	Stimulationsform	M	SD	N
q2	Haben Sie während der Stimulation Schmerz wahrgenommen?	anodal	2,07	1,48	30
		kathodal	1,93	1,53	30
		supraorbital	2,07	1,51	30
		placebo	1,53	1,14	30
		gesamt	1,88	1,41	120
q3	Haben Sie während der Stimulation ein Brennen wahrgenommen?	anodal	2,20	1,58	30
		kathodal	1,83	1,56	30

		supraorbital	2,43	1,81	30
		placebo	2,03	1,40	30
		gesamt	2,23	1,69	120
q4	Haben Sie während der Stimulation ein Kribbeln wahrgenommen?	anodal	2,13	1,70	30
		kathodal	1,97	1,77	30
		supraorbital	2,20	1,85	30
		placebo	1,47	1,20	30
		gesamt	1,94	1,63	120
q5	Haben Sie während der Stimulation Müdigkeit bemerkt?	anodal	1,50	1,72	30
		kathodal	1,30	1,64	30
		supraorbital	1,43	1,68	30
		placebo	1,53	2,21	30
		gesamt	1,44	1,81	120
q11	Empfanden sie die Stimulation als unangenehm?	anodal	1,50	1,33	30
		kathodal	1,80	1,73	30
		supraorbital	1,67	1,78	30
		placebo	1,20	1,35	30
		gesamt	1,54	1,55	120
q12	Haben Sie NACH der Stimulation Schmerz wahrgenommen?	anodal	0,07	0,37	30
		kathodal	0,50	1,25	30
		supraorbital	0,50	1,46	30
		placebo	0,13	0,57	30
		gesamt	0,30	0,10	120
q13	Haben Sie NACH der Stimulation ein Kribbeln wahrgenommen?	anodal	0,17	0,38	30
		kathodal	0,23	0,68	30
		supraorbital	0,10	0,40	30
		placebo	0,13	0,73	30
		gesamt	0,16	0,56	120
q14	Haben Sie NACH der Stimulation ein Brennen wahrgenommen?	anodal	0,00	0,00	30
		kathodal	0,13	0,43	30

		supraorbital	0,07	0,37	30
		placebo	0,13	0,73	30
		gesamt	0,08	0,46	120
q15	Haben Sie NACH der Stimulation Müdigkeit bemerkt?	anodal	0,70	1,15	30
		kathodal	0,80	1,30	30
		supraorbital	0,83	1,51	30
		placebo	1,10	2,04	30
		gesamt	0,86	2,52	120

Test	p	χ^2	df
CRQ, q2	0,158	5,190	3,00
CRQ, q3	0,164	5,103	3,00
CRQ, q4	0,466	1,136	3,00
CRQ, q5	0,768	0,180	3,00
CRQ, q11	0,120	5,832	3,00
CRQ, q12	0,128	5,687	3,00
CRQ, q13	0,392	3,000	3,00
CRQ, q14	0,328	3,444	3,00
CRQ, q15	0,790	1,046	3,00

12 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Padberg und meinem Betreuer Dr. Daniel Keeser für die gute Betreuung und Beratung bei der Verfassung meiner Arbeit.

Jana Wörsching danke ich für die tatkräftige Unterstützung, stetige Begleitung und Betreuung und nicht zuletzt für die Korrektur.

Zudem danke ich der gesamten Arbeitsgemeinschaft transkranielle Hirnstimulation, insbesondere meinen Mitdoktoranden, für die gute und herzliche Zusammenarbeit.

Zuletzt möchte ich mich bei allen teilnehmenden Probanden bedanken für die gute Mitarbeit und die vielen freundlichen Begegnungen.

Eidesstattliche Versicherung

Bauer, Christine

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Veränderung von Emotion und Arbeitsgedächtnisleistung durch
transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) – eine doppelblinde
placebokontrollierte Pilotstudie

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.

Fürth, 26.10.2020

Ort, Datum

Christine Bauer

Unterschrift Doktorand/Doktorandin