

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Peter Falkai

Vergleich von Elektrodenpositionen bei der Anwendung
transkranieller Gleichstromstimulation am präfrontalen Cortex:
Eine fMRT-Studie an Gesunden

Comparison of Electrode Positions for tDCS of the Prefrontal Cortex:
A fMRI Study in Healthy Subjects



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irmgard Gertrud Heinz

aus München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Frank Padberg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Palm Prof. Dr. Olaf Dietrich
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Daniel Keeser
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	16.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Zusammenfassung.....	III
Abstract (English)	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation	1
1.1.1 Entwicklung der Elektrotherapie.....	1
1.1.2 Stimulationsparameter.....	2
1.1.3 Sicherheit.....	6
1.1.4 Kurz- und Langzeiteffekte	8
1.2 Magnetresonanztomographie.....	9
1.2.1 Allgemeines Prinzip	9
1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	10
1.3 Der Präfrontale Cortex.....	11
1.3.1 Das Arbeitsgedächtnis.....	13
1.3.2 Kognitive Kontrolle und emotionale Distraction.....	14
1.4 tDCS am PFC	15
1.5 tDCS am PFC bei der Verwendung von fMRT.....	20
1.6 Hintergrund, Ziel und Relevanz der Dissertation	23
2 Material und Methoden.....	24
2.1 Stichprobe.....	24
2.2 Studienaufbau	24
2.2.1 Positionierung der Elektroden.....	25
2.2.2 Durchführung der tDCS	27
2.2.3 Arbeitsgedächtnisaufgabe mit zeitverzögerter Wiedergabe.....	27
2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie	29
2.3.1 fMRT-Datenerhebung	29
2.3.2 fMRT-Datenauswertung.....	29
2.3.3 Regions of Interest	30
2.4 Statistische Auswertung	31
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Linke Hemisphäre.....	33
3.1.1 Region 9	33
3.1.2 Region 9/46 dorsal	34
3.1.3 Region 10	35

3.2	Rechte Hemisphäre.....	36
3.2.1	Region 9	36
3.2.2	Region 9/46 dorsal	37
3.2.3	Region 10	38
3.3	Regionen- und phasenübergreifende Effekte	39
3.3.1	Haupteffekte	39
3.3.2	Interaktionseffekte.....	41
3.4	Zusammenfassung	45
3.4.1	Haupteffekte der Bildvalenz.....	45
3.4.2	Haupteffekte der Stimulationsbedingung.....	45
3.4.3	Haupteffekte der Region und Phase	46
3.4.4	Interaktionseffekte.....	46
4	Diskussion.....	47
4.1	Haupteffekte der Bildvalenz.....	47
4.1.1	Distraktionsphase	47
4.1.2	Abrufphase	47
4.2	Haupteffekte der Stimulationsbedingung	48
4.2.1	Enkodierungsphase.....	48
4.2.2	Distraktionsphase	50
4.2.3	Regionen- und phasenübergreifend.....	50
4.3	Haupteffekte der Region und Phase	51
4.4	Interaktionseffekte	52
4.4.1	Interaktionen zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz	52
4.4.2	Interaktionen mit Region und Phase	53
4.4.3	Interaktionen mit der Hemisphäre.....	54
5	Limitationen und Ausblick	56
	Literaturverzeichnis.....	58
	Anhang A	73
	Anhang B.....	74
	Danksagung.....	77
	Veröffentlichungsliste	78
	Eidesstattliche Versicherung	79

Zusammenfassung

Im Rahmen der Dissertation wurden mittels fMRT neue Erkenntnisse zur Veränderung der Hirnaktivität im dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Cortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit zeitverzögerter Wiedergabe nach vorangehender transkranieller Gleichstromstimulation gewonnen, wobei Auswirkungen der Elektrodenpositionierung und emotionalen Distraction genauer betrachtet wurden.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten 32 gesunde, männliche Rechtshänder im Alter von 21 bis 33 Jahren drei Verum- und eine Placebo-tDCS. Die Probanden nahmen an vier einzelnen Messterminen teil, die jeweils ungefähr zur selben Uhrzeit stattfanden und mindestens sieben Tage sowie maximal vier Wochen auseinander lagen. Die Elektrodenpositionen umfassten bei den Verumstimulationen eine anodale tDCS Variante A mit der Anode über F3 und der Kathode über F4, eine anodale tDCS Variante B mit der Anode über F3 und der Kathode supraorbital rechts und eine kathodale tDCS mit der Kathode über F3 und der Anode über F4. Für die Placebostimulation wurde randomisiert eine der drei genannten Elektrodenpositionen verwendet. Nach einer 10-minütigen Ruhezustandsmessung wurde während der zeitgleichen Aufzeichnung von fMRT mit zwei NaCl-getränkten, $7 \times 5 \text{ cm}^2$ großen Schwammelektroden für 20 Minuten bei einer Stromstärke von 2 mA und mit einer An- und Abschwelphase von jeweils 15 Sekunden stimuliert. Bei der Placebostimulation wurde lediglich die 15-sekündige An- und Abschwelphase durch den DC-Stimulator nachgeahmt. Nach einer zweiten 10-minütigen Ruhezustandsmessung wurde ebenfalls unter Aufzeichnung von fMRT die Arbeitsgedächtnisleistung der Probanden getestet. Die hierfür gewählte Arbeitsgedächtnisaufgabe umfasste die Phasen Enkodierung, emotionale Distraction in Form von negativen und neutralen Bildern und Abruf. Aufgrund technischer und probandenspezifischer Ausschlusskriterien gingen 28 Probanden in die weitere Analyse der fMRT-Daten ein. Innerhalb von jeweils drei identischen ROIs pro Hemisphäre im Bereich des DLPFC und DMPFC, Region 9, 9/46 dorsal und 10, wurde in multifaktoriellen Varianzanalysen die mittlere Aktivität während der drei Phasen der Arbeitsgedächtnisaufgabe in Abhängigkeit von negativer und neutraler Bildvalenz sowie der Stimulationsbedingung anodal Variante A und B, kathodal und Placebo untersucht. Anschließend wurde der Einfluss der Region, Phase und Hemisphäre auf die mittlere Aktivität analysiert, um Fehlzuordnungen der Abhängigkeit zu vermeiden.

Die Ergebnisse im Zusammenhang mit der Bildvalenz bestätigten bisherige Studien zu einer Unterteilung des PFC in emotionale und kognitive Bereiche. Während in Arealen, wie Region 9, in denen die emotionale Verarbeitung vorherrscht, bihemisphärisch negative Bilder in der Distraktionsphase eine höhere mittlere Aktivität hervorriefen, verhielt es sich in den Bereichen der vorwiegend exekutiven Funktionen, wie Region 9/46 dorsal, umgekehrt. Konsekutiv führten beim Abruf negative verglichen mit neutralen Bildern in Regionen der exekutiven Funktionen zu einer messbar höheren mittleren Aktivität.

Hinsichtlich der Stimulationsbedingung ergaben sich in der Enkodierungsphase insbesondere Unterschiede zwischen den zwei Varianten der anodalen tDCS, die auf eine in den ROIs geringere mittlere Aktivität nach asymmetrischer Elektrodenanordnung hindeuten. In der Distraktionsphase in zwei ROIs, der rechtshemisphärischen Region 10 und der rechtshemisphärischen Region 9/46 dorsal, sowie phasen- und regionenübergreifend ließ sich eine signifikant höhere mittlere Aktivität nach kathodaler tDCS verglichen mit der Placebostimulation und einer der zwei Varianten der anodalen tDCS beobachten. Bisherige Studien hatten sich oftmals auf exzitatorische Effekte der anodalen tDCS sowie auf behaviorale Ergebnisse konzentriert. Diese Arbeit erbringt durch Messung der Hirnaktivität mittels fMRT neue Hinweise auf einen aktivierenden Einfluss der kathodalen tDCS, wobei u. a. eine kathodale Filterung des Rauschens und eine bei kognitiven Funktionen prinzipiell abweichende kathodale Wirkung als Ursache diskutiert wurden. In der Interaktion mit der Bildvalenz führte die kathodale tDCS in der Distraktions- und Abrufphase regionenübergreifend bei negativen Bildern zu einem geringeren Anstieg der Hirnaktivität als anhand der Vergleichsbedingung zu erwarten. Eine filternde Wirkung der kathodalen Stimulation, die Distraction unterdrückt, ist möglich.

Die Faktoren Phase, Region und Hemisphäre erwiesen sich, wie als Eingangshypothese formuliert, als zu berücksichtigende Einflüsse. Die diversen Interaktionen zwischen Bildvalenz, Phase, Region und Hemisphäre entsprachen den Erwartungen und bestätigten erneut die o. g. Annahmen zur Einteilung der untersuchten ROIs in emotionale und kognitive Systeme. Auch eine mögliche Lateralisation zugunsten einer größeren Beteiligung der linken Hemisphäre an der negativen Distraction ließ sich erkennen und stimmt mit anderen Studien überein.

Abstract (English)

This dissertation used fMRI to gain new insights into changes in brain activity in the dorsolateral and dorsomedial prefrontal cortex during a working memory delayed response task after transcranial direct current stimulation, taking a closer look at the effects of electrode positioning and emotional distraction.

In a randomized, placebo-controlled, double-blind study, 32 healthy, right-handed male subjects aged 21 to 33 years received three verum and one placebo tDCS. The test persons attended four separate measurement sessions, each taking place at approximately the same time, at least seven days and at most four weeks apart. For the verum stimulations, the electrode positions comprised an anodal tDCS variant A with the anode over F3 and the cathode over F4, an anodal tDCS variant B with the anode over F3 and the cathode over the right supraorbital area, and a cathodal tDCS with the cathode over F3 and the anode over F4. For the placebo stimulation, one of the three mentioned electrode positions was randomized. After a 10-minute resting state measurement, stimulation was applied during simultaneous recording of fMRI using two sodium chloride soaked, 7x5 cm² sponge electrodes for 20 minutes at an amperage of 2 mA and with an onset and decay phase of 15 seconds each. During the placebo stimulation, only the 15-second onset and decay phase was imitated by the direct current stimulator. After a second 10-minute resting state measurement, the test persons' working memory performance was examined while also recording fMRI. The selected working memory task comprised the phases encoding, emotional distraction in the form of negative and neutral pictures, and retrieval. Due to technical and subject-specific exclusion criteria, 28 test persons were included in the further analysis of the fMRI data. In three identical ROIs per hemisphere in the DLPFC and DMPFC, region 9, 9/46 dorsal and 10, multi-factor ANOVAs were performed to examine the mean activity during the three phases of the working memory task in relation to negative and neutral picture valence and the stimulation condition anodal variant A and B, cathodal and placebo. Thereafter, the influence of region, phase and hemisphere on the mean activity was analyzed to avoid misclassification of relations.

The results concerning the picture valence confirmed previous studies on a segmentation of the PFC into emotional and cognitive areas. Whereas in emotional areas, like region 9, negative pictures bihemispherically caused a higher mean activity, areas where executive functions dominated, like region 9/46 dorsal, reacted conversely. Consecutively, negative compared to neutral pictures led to measurably higher mean activities in areas of executive functions during retrieval.

Regarding the stimulation condition, differences between the two variants of the anodal tDCS emerged in the encoding phase in particular, which indicates a lower mean activity in the ROIs after asymmetric electrode positioning. In the distraction phase in two ROIs, the right hemispheric region 10 and the right hemispheric region 9/46 dorsal, as well as across phases and regions, a significantly higher mean activity after cathodal tDCS could be observed compared to placebo stimulation and one of the two variants of the anodal tDCS. Previous studies had often focused on excitatory effects of anodal tDCS as well as on behavioral results. By measuring brain activity using fMRI, this study provides new evidence for an activating influence of cathodal tDCS. Among others, a cathodal filtering of noise and a cathodal effect generally differing in cognitive functions were discussed as causes. In the interaction with picture valence, cathodal tDCS in the distraction and retrieval phase led to a lesser increase in brain activity across regions for negative pictures than would be expected on the basis of the comparison condition. A filtering effect of cathodal stimulation that suppresses distraction is possible.

As formulated as the initial hypothesis, the factors phase, region, and hemisphere proved to be influences worthy of consideration. The diverse interactions between picture valence, phase, region and hemisphere corresponded to expectations and reconfirmed the above-mentioned assumptions regarding the classification of the examined ROIs into emotional and cognitive systems. In addition, a possible lateralization towards the left hemisphere being more involved in negative distraction could be ascertained and is in line with other studies.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stromdichte bei tDCS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Cortex	4
Abbildung 2: Verteilung des elektrischen Feldes bei tDCS über dem linken DLPFC	4
Abbildung 3: MEP-Amplituden in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer	5
Abbildung 4: Längs- und Quermagnetisierung in Abhängigkeit von einem HF-Impuls	9
Abbildung 5: PFC in lateraler und medialer Ansicht	11
Abbildung 6: Elektrodenpositionen bei den Stimulationsbedingungen	26
Abbildung 7: Exemplarische Darstellung einer Abfolge von Enkodierungs-, Distraktions- und Abrufphase der Arbeitsgedächtnisaufgabe	28
Abbildung 8: Regions of Interest	30
Abbildung 9: Lage der ROIs im Verhältnis zum DLPFC	30
Abbildung 10: Linkshemisphärische Region 9 während der Distraktionsphase	33
Abbildung 11: Linkshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Distraktionsphase	34
Abbildung 12: Linkshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Abrufphase	35
Abbildung 13: Linkshemisphärische Region 10 während der Abrufphase	35
Abbildung 14: Rechtshemisphärische Region 9 während der Distraktionsphase	36
Abbildung 15: Rechtshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Distraktionsphase	37
Abbildung 16: Rechtshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Abrufphase	38
Abbildung 17: Rechtshemisphärische Region 10 während der Distraktionsphase	39
Abbildung 18: Phasenübergreifender Haupteffekt des Faktors Region	39
Abbildung 19: Regionenübergreifender Haupteffekt des Faktors Phase	40
Abbildung 20: Regionen- und phasenübergreifender Haupteffekt des Faktors Stimulationsbedingung	40
Abbildung 21: Interaktion zwischen Region und Phase	41
Abbildung 22: Interaktion zwischen Hemisphäre und Phase	42
Abbildung 23: Interaktion zwischen Hemisphäre und Bildvalenz	43
Abbildung 24: Interaktion zwischen Region und Bildvalenz	43
Abbildung 25: Regionen- und phasenübergreifende Interaktion zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz	44
Abbildung 26: Linkshemisphärische und rechtshemisphärische Region 9 während der Enkodierungsphase	74
Abbildung 27: Linkshemisphärische und rechtshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Enkodierungsphase	74
Abbildung 28: Linkshemisphärische und rechtshemisphärische Region 10 während der Enkodierungsphase	74
Abbildung 29: Interaktion zwischen Region, Phase und Bildvalenz	75
Abbildung 30: Interaktion zwischen Hemisphäre, Region und Phase	76
Abbildung 31: Interaktion zwischen Hemisphäre, Region und Bildvalenz	76

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
BDI	Becks Depression Index
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependant
CRQ	Comfort Rating Questionnaire
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
DMPFC	Dorsomedialer Präfrontaler Cortex
DWI	Diffusion-weighted Imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EPI	Echo Planar Imaging
FEAT	Functional Magnet Resonance Imaging Expert Analysis Tool
FFI	Fünf-Faktoren-Inventar
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FP	Frontopolarer Cortex
FSL	Functional Magnet Resonance Imaging Brain Software Library
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GCBS	German Center for Brain Stimulation
GLM	General Linear Model
HF	Hochfrequenz
HRF	Hemodynamic Response Function
IAPS	International Affective Picture System
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PFC	Präfrontaler Cortex
ROI	Region of Interest
STAI	State Trait Anxiety Inventory
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
VLPFC	Ventrolateraler Präfrontaler Cortex
VMPFC	Ventromedialer Präfrontaler Cortex

1 Einleitung

1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation

1.1.1 Entwicklung der Elektrotherapie

Die Nutzung von Strom als therapeutisches Element in der Medizin begann bereits um 1750 u. a. mit der Entdeckung von Christian Gottlieb Kratzenstein (1723–1795), dass elektrischer Strom die Lähmung eines arthritischen Fingers lösen konnte (Kadosh, 2014, S. 4f). Im weiteren Verlauf des 18. Jahrhunderts entwickelten sich verschiedene Formen der Elektrotherapie wie die Leidener Flasche zur Behandlung von Melancholie oder der Galvanismus in der Folge von Luigi Galvanis Präparation von Froschschenkeln (Adams, 1799, S. 528ff, Kadosh, 2014, S.7ff). Als 1930 Bini und Cerletti die Elektrokrampftherapie (EKT) entdeckten (Priori, 2003), fanden sie damit ein Verfahren, das sich auch noch Jahrzehnte später bewährt. Bei der EKT wird über einen starken Stromfluss am Schädel bei einer Stromstärke von ca. 600 mA ein generalisierter Krampfanfall induziert (Grözinger et al., 2013, S. 11). Gleichzeitig wurde im 20. Jahrhundert aber auch Forschung zur Anwendung von Strom im Niedrigamperebereich betrieben. Inzwischen gibt es eine Vielzahl therapeutischer Hirnstimulationsverfahren. Es finden sich einerseits nicht-invasive/ transkranielle Verfahren, unterteilt in konvulsive wie Elektrokonvulsionstherapie und Magnetkonvulsionstherapie und nichtkonvulsive wie transkranielle Magnetstimulation und transkranielle Gleichstromstimulation, und andererseits invasive/ intrakranielle Verfahren wie tiefe Hirnstimulation, Vagusnervstimulation und epidurale kortikale Stimulation (Plewnia & Padberg, 2012).

Die transkranielle Gleichstromstimulation, auf Englisch „transcranial direct current stimulation“ (tDCS), wurde erstmals in den 1950er und 1960er Jahren an Tieren erprobt. Während sie in den 1970er und 1980er Jahren aufgrund vermehrter Forschung an Medikamenten an Bedeutung verlor (Nitsche et al., 2009), stieg seit 1998 erneut das wissenschaftliche Interesse daran (Esmailpour et al., 2017). Bei der tDCS wird mit Hilfe eines Gleichstromstimulators und zwei auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden, einer Anode und einer Kathode, ein Stromfluss einer Stromstärke von 0,1–3 mA durch den Cortex erzeugt (Nitsche et al., 2009). Dabei kann bis zu 45% des Stroms durch die Schädeldecke ins Gehirn gelangen (Rush & Driscoll, 1968), wodurch die kortikale Erregbarkeit moduliert wird (Bikson et al., 2016). Veränderungen bestehen noch 30 bis 120 Minuten nach der Stimulation (Kuo et al., 2013) basierend auf den Parametern Stimulationsintensität, Polarität der Elektroden, Stimulationsort und Stimulationsdauer sowie Anzahl der Stimulationen. Diese Parameter werden nun vorgestellt.

1.1.2 Stimulationsparameter

1. *Stimulationsintensität*

Während früher vermehrt mit Stromstärken zwischen 0,1–0,5 mA stimuliert wurde, hat sich in neueren Studien eine Stromstärke zwischen 1–3 mA etabliert (Esmailpour et al., 2017). Stromstärken unter 0,5 mA scheinen keinen neuromodulatorischen Einfluss zu haben (Nitsche & Paulus, 2000). Stromstärken über 2 mA können laut Hamani et al. schmerzhaft sein (Hamani et al., 2016, S. 206), wohingegen Khadka et al. eine gute Verträglichkeit bis 4 mA fanden (Khadka et al., 2020). Aus dem Verhältnis der Stromstärke zu der von dem Strom durchflossenen Querschnittsfläche ergibt sich die Stromdichte. Bei einer Elektrodengröße zwischen 25 cm² und 35 cm² liegt die Stromdichte an der Elektrode zwischen 0,4–0,8 A/m² (Hamani et al., 2016, S. 206). Innerhalb des Gehirns bestehen niedrigere Stromdichten, wobei diese nichtlinear mit der Stromdichte an der Elektrode zusammenhängen (Miranda et al., 2009). Aus Sicherheitsgründen wird die Stimulationsintensität weitestgehend konstant gehalten und Effekte statt über eine Erhöhung der Stromstärke überwiegend über andere Stimulationsparameter erreicht (Nitsche et al., 2008). Dennoch ergaben sich Hinweise auf unterschiedliche neuronale Auswirkungen einer Stimulation mit 1 mA im Vergleich zu 2 mA (Batsikadze et al., 2011, Pirulli et al., 2014).

2. *Polarität der Elektroden*

Elektrophysiologische Daten zur Anwendung von tDCS bei Tieren und beim Menschen deuten darauf hin, dass tDCS polaritätsabhängig die Erregbarkeit des Neocortex verändert (Bindman et al., 1964, Creutzfeldt et al., 1962, Gartside, 1968, Nitsche & Paulus, 2000, Purpura & McMurtry, 1965). In Tierstudien und in Studien am menschlichen Motorcortex findet sich in der Regel eine gesteigerte neuronale Aktivität unter der Anode sowie eine reduzierte Aktivität unter der Kathode (Bindman et al., 1964, Creutzfeldt et al., 1962, Nitsche & Paulus, 2000, Purpura & McMurtry, 1965). Teilweise ist aber auch im Bereich der Kathode eine Aktivitätszunahme möglich (Antal et al., 2012, Batsikadze et al., 2011). Wichtig scheint insgesamt die Orientierung des elektrischen Felds, das durch die Stimulation erzeugt wird, im Verhältnis zur Orientierung des Axons. Ein longitudinaler Stromfluss entlang des Somas und Axons wird als relevant angenommen, um Effekte herbeizuführen (Roth, 1994). Hierfür werden durch geeignete Bildgebung und Computermodelle immer mehr patientenspezifische Faktoren wie die unterschiedliche Anordnung von Schädeldecke, weißer Substanz, Gyri und Sulci erhoben (Datta et al., 2011, Oostendorp et al., 2008, Parazzini et al., 2015, Sadleir et al., 2010, Wagner et al., 2007), um diese bei der Anbringung der Stimulationselektroden zu berücksichtigen.

3. *Stimulationsort*

In der Zeit von 1960 bis 1975 wurden vorwiegend bilaterale Stimulationsbedingungen mit der Anode über beiden Augenbrauen und einer extrakraniellen Kathode gewählt (Esmailpour et al., 2017). Seit der Wiederaufnahme der Forschung zu tDCS nach 1998 veränderte man die Elektrodenpositionen. Die Anode wurde nun meist direkt über der zu stimulierenden Region angebracht. Nachdem zunächst, wegen der vermeintlich gut zu überprüfenden Erregbarkeit von Muskeln mittels motorisch evozierter Potenziale (MEP), der primär motorische Cortex als Stimulationsort erprobt wurde, fanden sich immer mehr somatosensorische, visuelle, temporale und frontale Stimulationsorte. Insbesondere in Studien zu Erkrankungen im Bereich von kognitiver Kontrolle, Aufmerksamkeit und Gedächtnis geriet der präfrontale Cortex (PFC) in den Fokus (Cappon et al., 2016, Nitsche et al., 2009). Der PFC steht auch im Rahmen dieser Dissertation im Zentrum des Interesses.

Neben der Anode wurde die Kathode aufgrund der fehlenden Nähe zu der im Fokus stehenden Hirnregion oft als funktionell inaktiv erachtet (Clemens et al., 2013) und als Referenzelektrode bezeichnet. Allerdings sind nicht nur im technischen Sinne beide Elektroden aktiv, da in beiden Strom fließt, vielmehr bestimmt erst die Position der Kathode die Richtung der Stromverteilung im Gehirn (Bikson et al., 2019). Anhand von Computermodellen wird angenommen, dass eine extrazephalische Kathode einen größeren Stromfluss in tiefer gelegenen Hirnregionen auslöst (Noetscher et al., 2014). Bei Positionierung der Kathode auf der Kopfhaut ist es wahrscheinlich, dass Effekte nur über eine Interaktion der beiden Elektroden entstehen, entsprechend einer Veränderung der elektrischen Feldverteilung (Bikson et al., 2010, Moliadze et al., 2010). Entscheidend ist hierbei die genaue Position der Kathode. So führen symmetrische Elektrodenanordnungen oft zu einer vergleichbaren Verteilung des elektrischen Felds in beiden Hemisphären, während asymmetrische Elektrodenanordnungen eher einseitige Feldverteilungen bedingen, wie verschiedene Computermodelle zeigen (Parazzini et al., 2015). Dies ist ebenfalls in den folgenden Abbildungen 1 und 2 aus den Studien von Miranda et al. (Miranda et al., 2006) und Csifcsák et al. (Csifcsák et al., 2018) zu sehen.

Abschließend sollte angemerkt werden, dass dieselbe Feldverteilung und Stromdichtenverteilung nicht notwendigerweise dieselben klinischen Ergebnisse zur Folge haben (Brunoni et al., 2013, Csifcsák et al., 2018). Die Effekte der Kathode können durch größere Referenzelektroden oder Kontrollexperimente mit veränderter Positionierung der Kathode untersucht werden (Filmer et al., 2014, Noetscher et al., 2014). Auch begannen einige Autoren zur gezielteren Feldverteilung mehr als eine Kathode und eine Anode zu verwenden (Chang et al., 2020, Dmochowski et al., 2013).

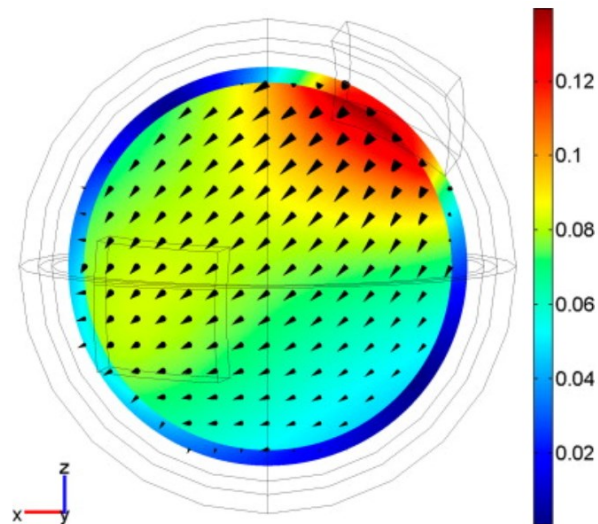


Abbildung 1: Stromdichte bei tDCS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Verwendet wurden zwei 5×5 cm² Schwammelektroden mit der Anode über dem linken DLPFC (vgl. 1.3) und der Kathode oberhalb der rechten Augenbraue bei einer Stromstärke von 2 mA. Dargestellt sind das Ausmaß und die Richtung der Stromdichte, wobei die Bedeutung der Farben in A/m² angegeben ist (aus Miranda et al., 2006).

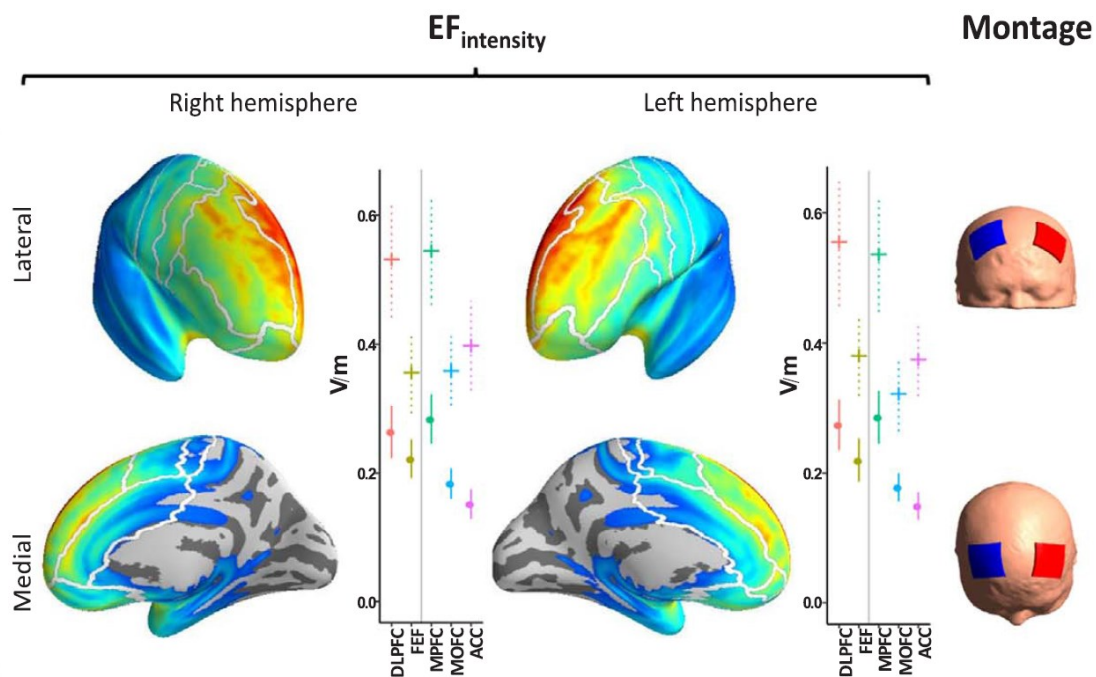


Abbildung 2: Verteilung des elektrischen Feldes bei tDCS über dem linken DLPFC. Verwendet wurden ebenfalls 5×5 cm² Schwammelektroden mit der Anode über F3 und der Kathode über F4 im 10-20-EEG-System (vgl. 1.4) bei einer Stromstärke von 2 mA. Dargestellt ist die Verteilung des elektrischen Feldes, wobei die Bedeutung der Farben der Einteilung aus Abbildung 1 entspricht (aus Csifcsák et al., 2018).

In unserer Studie wurden u. a. zwei unterschiedliche Anordnungen der Kathode bei gleicher Positionierung der Anode getestet, die den soeben genannten Elektrodenmontagen von Miranda und Csifcsák entsprechen. Allerdings wurden in unserer Studie 7×5 cm² Elektroden gewählt.

4. Stimulationsdauer

Seit 1998 wird bevorzugt eine Stimulationsdauer von 10 oder 20 Minuten verwendet (Nitsche et al., 2008). Nitsche und Paulus beobachteten 2000, dass bei gesunden Probanden bereits eine Stimulationsdauer von 3 Minuten bei 1 mA Effekte herbeiführt, die über die eigentliche Stimulation hinaus andauern (Nitsche & Paulus, 2000). Veränderungen bis zu einer Stunde danach verursachte im Motorcortex des Menschen eine anodale Stimulation für 13 Minuten (Nitsche & Paulus, 2001) (vgl. Abbildung 3). Esmaeilpour et al. schreiben in einer Übersichtsstudie, dass eine Stimulation über 20 bis 30 Minuten ausreicht, um die kortikale Erregbarkeit mit dem Ziel der therapeutischen Wirkung zu verändern (Esmaeilpour et al., 2017).

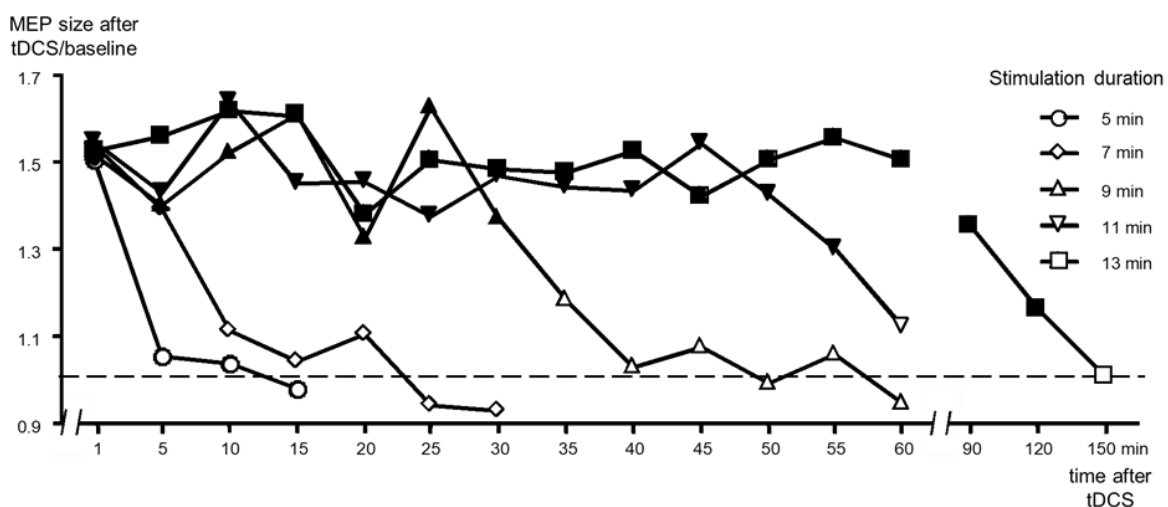


Abbildung 3: MEP-Amplituden in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer. Aufgetragen ist die Veränderung der MEP-Amplitude mit der Zeit bei einer Stimulationsdauer von 5, 7, 9, 11 und 13 Minuten nach einer anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation mit 1 mA über dem Motorcortex. Bei einer Stimulationsdauer von 5 und 7 Minuten ging die MEP-Amplitude innerhalb weniger Minuten auf das Ausgangsniveau zurück, während bei einer längeren Stimulation Nacheffekte länger sowie bei einer 13-minütigen Stimulation bis zu 120 Minuten danach gemessen wurden. Dabei bedeutet ein ausgefülltes Symbol, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der MEP-Amplitude nach tDCS verglichen mit dem Ausgangswert bestand (aus Nitsche & Paulus, 2001).

Jedoch besteht kein linearer Zusammenhang zwischen Stimulationsdauer und Ausmaß der Effekte. So konnten Monte-Silva et al. zeigen, dass Stimulationszeiten über 26 Minuten am Motorcortex statt zu einem größeren zu einem geringeren Effekt führten. Als Ursache vermuteten die Autoren einen intraneuronalen Kalziumüberschuss (Monte-Silva et al., 2013). Die ehemals verwendeten Protokolle mit Stimulationszeiten von mehreren Stunden sind somit nicht mehr üblich (Esmaeilpour et al., 2017).

In dieser Arbeit wurde übereinstimmend mit dem Stand der Wissenschaft eine Stimulationsdauer von jeweils 20 Minuten gewählt, eine in Studien zu Gedächtnis und Kognition häufig verwendete Dauer (Nitsche et al., 2008).

5. Anzahl der Stimulationen

Nachdem bessere Effekte der tDCS nicht über eine längere Dauer der einzelnen Stimulation erzielt werden konnten, hoffte man auf Erfolge durch eine vermehrte Anzahl von Stimulationen. Monte-Silva et al. beschäftigten sich eingehend mit diesem Thema, indem sie eine kathodale tDCS für 9 Minuten bei 1 mA anwendeten und sie in einem Abstand von 3 Minuten, 20 Minuten, 3 Stunden oder 24 Stunden wiederholten. Durch eine zweite tDCS nach 3 oder 20 Minuten wurden Effekte verstärkt, bei einer zweiten tDCS nach 3 oder 24 Stunden wurden Nachwirkungen der ersten Stimulation jedoch abgeschwächt (Monte-Silva et al., 2010). Auch weitere Autoren konnten keinen Vorteil durch mehrmalige Stimulationen innerhalb weniger Tage nachweisen (Lally et al., 2013, Talsma et al., 2017). Das Erforschen der Ursachen auf zellulärer Ebene ist Gegenstand weiterer Studien. Klinisch wird dennoch tDCS bei Depressiven oftmals erfolgreich einmal täglich für 5 bis 15 Tage angewendet (Kuo et al., 2014, Shiozawa et al., 2014). Ziel ist es kumulative Effekte zu erreichen. Bei Studien an Gesunden ist hingegen häufig eine kumulative Wirkung nicht erwünscht, weshalb Zeitabstände von mehreren Tagen zwischen z. B. einer anodalen, einer kathodalen und einer Placebo-tDCS gewählt werden (Hamani et al., 2016, S. 207). In dieser Dissertation werden Zeitabstände von mindestens sieben Tagen betrachtet.

Bei der Optimierung der Parameter gilt es gleichzeitig die Sicherheit der Methode zu gewährleisten, welche nun diskutiert wird.

1.1.3 Sicherheit

Bei der Wiederaufnahme der Forschung zu tDCS beschäftigten sich Nitsche et al. bereits mit den potentiellen Gesundheitsrisiken. Sie konnten weder eine Erhöhung der neuronenspezifischen Enolase als Marker neuronaler Schädigung noch EEG-Veränderungen (Nitsche, Nitsche et al., 2003) noch Pathologien wie Ödeme in MRTs finden (Nitsche, Niehaus et al., 2004). Auch Jahre später, bis 2016, ergaben sich bei insgesamt 33000 durchgeführten tDCS an über 1000 Personen keine Hinweise auf irreversible Schäden (Bikson et al., 2016). Berücksichtigt wurden dabei potentiell vulnerable Bevölkerungsgruppen wie Kinder, ältere Patienten, Epileptiker und Schlaganfallpatienten.

Versucht man anhand von Tiermodellen die Risiken abzuschätzen, zeigen sich bei Ratten bei Stromdichten von 20 A/m^2 bei anodaler tDCS Schädigungen des Gehirngewebes im Sinne von histologisch sichtbaren Zellveränderungen und Entfärbungen des Parenchyms (Jackson et al., 2017). Liebetanz et al. waren noch von Schädigungen erst ab $142,9 \text{ A/m}^2$ bei kathodaler tDCS ausgegangen (Liebetanz et al., 2009).

Für den Menschen wurde $6,3 \text{ A/m}^2$ als die kleinste schädliche Stromdichte berechnet (Bikson et al., 2016), die, wie im vorherigen Punkt erläutert, in sämtlichen Studien zu tDCS am Menschen weit unterschritten wird. Kritische Stimmen warnen dennoch vor möglichen negativen Folgen, sei es aufgrund unzureichender Studien zum Thema Sicherheit (Godinho et al., 2017) oder der Gefahr des Missbrauchs der tDCS im Heimgebrauch (Santarnecchi et al., 2013). Zu bedenken geben sie, dass durch tDCS ausgelöste Veränderungen im Gehirn länger bestehen könnten, schlechter vorhersehbar seien und größere Gebiete beeinflussen könnten als bisher angenommen (Wurzman et al., 2016).

Poreisz et al., die anstatt der irreversiblen Folgen mögliche Nebenwirkungen der tDCS untersuchten, fanden während der Stimulation leichtes Kribbeln mit 70,6 % am häufigsten, zudem bei je ca. einem Drittel der Probanden leichte Müdigkeit (35,3 %) und leichtes Jucken unter den Elektroden (30,4 %). Nach der Stimulation wurden in einigen Fällen Kopfschmerzen (11,8 %), Übelkeit (2,9 %) oder sehr selten Schlaflosigkeit (0,98 %) angegeben (Poreisz et al., 2007). Die genannten Daten stammen aus Fragebögen von 567 tDCS-Behandlungen an Gesunden (75,5%) sowie Tinnitus- (9,8%), Migräne- (8,8%) und Schlaganfallpatienten (5,9%) und ließen insgesamt nur geringe Nebenwirkungen erkennen. Interessanterweise traten Kopfschmerzen signifikant häufiger bei Patienten als bei gesunden Probanden auf, während letztere signifikant öfter ein Kribbeln der Kopfhaut unter der Elektrode beklagten (Poreisz et al., 2007). Im Gegensatz zu Poreisz et al., die als Stimulationsintensität 1 mA wählten, befassten sich Khadka et al. mit möglichen Nebenwirkungen bis 4 mA. Sie verglichen in 144 Sitzungen u. a. Placebostimulationen sowie Stimulationen bei 2 mA und 4 mA hinsichtlich Kopf- und Nackenschmerzen, Kribbeln, Brennen, Juckreiz und Schmerzen der Kopfhaut, Schwindel, Übelkeit, Schlaflosigkeit sowie Konzentrationsstörungen (Khadka et al., 2020). Außerdem erhoben sie alle zwei Minuten während einer 11-minütigen tDCS Werte auf einer Schmerzskala. Dabei vergaben gesunde Probanden bis zu einer Stromstärke von 2 mA im Durchschnitt weniger als 2 von maximal 10 Punkten auf der Schmerzskala und bei 4 mA durchschnittlich höchstens 3 von 10. Kribbeln, leichtes Brennen und Juckreiz an der Kopfhaut wurden am häufigsten angegeben (Khadka et al., 2020). Die zuletzt genannten Nebenwirkungen treten teilweise gleichzeitig mit einer vorübergehenden Hautrötung unter der Elektrode auf, wobei von einer reaktiven Vasodilatation ausgegangen wird (Nitsche et al., 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass tDCS momentan als sichere Methode betrachtet wird. Der kommende Abschnitt befasst sich mit den erwünschten Effekten.

1.1.4 Kurz- und Langzeiteffekte

Frühe Tierversuche erklären die unter 1.1.2 beschriebenen kurzzeitigen Veränderungen der neuronalen Aktivität durch eine unterschwellige Veränderung des Ruhemembranpotentials (Purpura & McMurtry, 1965), wobei bei anodaler Stimulation eine unterschwellige Depolarisation und bei kathodaler Stimulation eine unterschwellige Hyperpolarisation beobachtet wurde (Bindman et al., 1964, Creutzfeldt et al., 1962). Polaritätsabhängige Veränderungen der Spontanaktivität im EEG zeitgleich mit der tDCS (Roy et al., 2014) sowie ein pharmakologischer Ansatz, bei dem die Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle akute Auswirkungen der tDCS in Abhängigkeit von der Elektrodenpolarität verringerte (Liebetanz et al., 2002), bekräftigen diese Beobachtungen auch bezogen auf den Menschen. Ebenso ließen sich während der tDCS mithilfe von Mikroelektrodenarrays, die in zwei Makaken implantiert wurden, weitreichende, niederfrequente Oszillationen im umliegenden Gewebe aufzeichnen und damit Membranpotenzialveränderungen widerspiegeln (Krause et al., 2017).

Längerfristige Effekte entstehen ähnlich dem Prinzip der Langzeitpotenzierung über die Veränderung der „Stärke“ von Synapsen (Fritsch et al., 2010, Hill et al., 2016, Liebetanz et al., 2002, Ranieri et al., 2012, Reis et al., 2009, Rohan et al., 2015, Stagg & Nitsche, 2011). Kalzium und NMDA-Rezeptoren sind dabei von Bedeutung (Monai et al., 2016, Rohan et al., 2015). So lässt eine Blockade des glutaminergen NMDA-Rezeptors bei Ratten (Rohan et al., 2015) und beim Menschen (Liebetanz et al., 2002, Monte-Silva et al., 2013, Nitsche, Fricke et al., 2003) Nacheffekte verschwinden. Für den Motorcortex von Mäusen spielte zusätzlich Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) eine wichtige Rolle (Fritsch et al., 2010), während beim Menschen ein Zusammenhang mit der Konzentration von GABA gefunden wurde (Nitsche, Liebetanz et al., 2004). Eine verminderte GABAerge Aktivität steuerte bei anodaler Stimulation glutaminerge Mechanismen der synaptischen Plastizität (Kim et al., 2014, Stagg et al., 2009). Durch kathodale Stimulation sank sowohl die Konzentration von Glutamat als auch von GABA (Stagg et al., 2009).

Ungeachtet der Effekte auf zellulärer Ebene, geht es auch darum nicht-invasiv den Erfolg einer tDCS zu beurteilen. Hierfür eignen sich elektrophysiologische Untersuchungen nach Stimulation des Motorcortex, das Erheben behavioraler Daten nach Stimulation des präfrontalen Cortex und zur Beurteilung der Hirnaktivität EEG sowie funktionelle Magnetresonanztomographie. Letztere dient auch in dieser Dissertation zum tieferen Einblick in die Auswirkungen der tDCS.

1.2 Magnetresonanztomographie

1.2.1 Allgemeines Prinzip

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) wird die Tatsache genutzt, dass Atome mit einer ungeraden Anzahl Neutronen und Protonen im Kern in ihrem Grundzustand einen Kernspin besitzen, d. h. sich um sich selbst drehen. Da der Mensch zu 70% aus Wasser besteht und sich allein in 1 cm³ Wasser 10²³ Wasserstoffkerne befinden, wird in der Medizin meist das Wasserstoffatom verwendet (Handels, 2009, S. 15). Wasserstoff hat ein Proton im Kern und ein einziges Elektron in der Hülle. Das Proton des Wasserstoffatomkerns besitzt also den erwähnten Kernspin (Weishaupt et al., 2014, S. 2). Dies hat erstens zur Folge, dass das Proton als rotierende Masse einen Drehimpuls hat und die Rotationsachse beibehalten will. Zweitens handelt es sich um eine rotierende elektrische Ladung, sodass das Proton ein magnetisches Moment besitzt, das mit äußeren Magnetfeldern in Wechselwirkung tritt (Weishaupt et al., 2014, S. 2). Dieses Prinzip der kernmagnetischen Resonanz, das 1946 von Felix Bloch und Edward M. Purcell entdeckt wurde, bildet die Grundlage der MRT (Handels, 2009, S. 15).

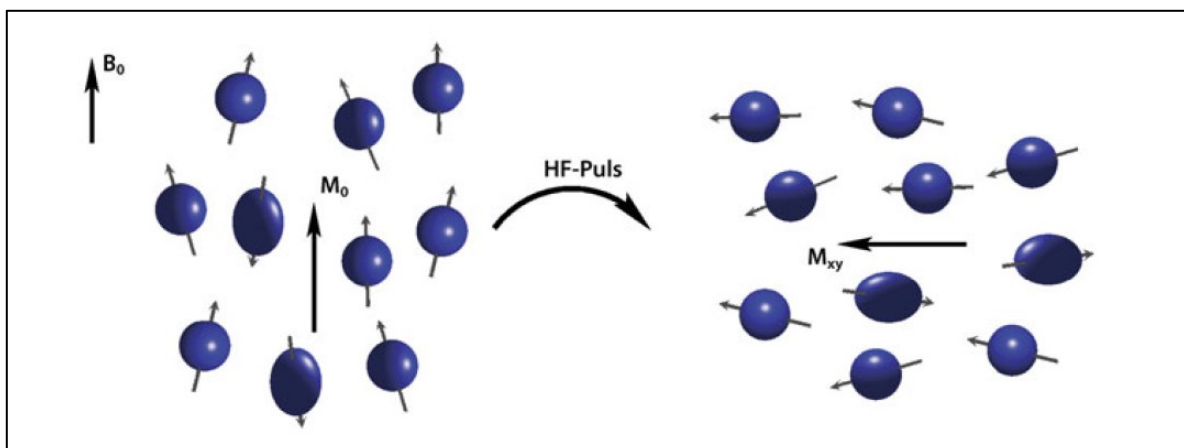


Abbildung 4: Längs- und Quermagnetisierung in Abhängigkeit von einem HF-Impuls. B_0 steht für das Magnetfeld, M_0 für die Längsmagnetisierung, M_{xy} für die Quermagnetisierung (aus Schneider & Fink, 2013, S. 64).

Wird ein äußeres Magnetfeld angelegt (vgl. Abbildung 4), richten sich die Spins der Protonen entlang des Magnetfeldes aus. Dabei können sich die Spins nur parallel oder antiparallel zum Magnetfeld orientieren, wobei die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist (Handels, 2009, S. 16f, Weishaupt et al., 2014, S. 3). Wenn sich die Spins im Magnetfeld ausgerichtet haben und das System von Spins in einen stabilen Zustand kommt, baut sich eine Längsmagnetisierung auf, bestehend aus den addierten Magnetvektoren der einzelnen Spins. Die vorliegende Magnetisierung kann nachgewiesen werden, indem der Gleichgewichtszustand gestört wird und mithilfe eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) die Spins senkrecht zur

Magnetfeldrichtung ausgelenkt werden. Durch den HF-Impuls verlassen die Protonen ihre Längsmagnetisierung und richten sich quer zum Magnetfeld aus, was Quermagnetisierung genannt wird. Die dadurch erzeugte Bewegung des magnetischen Summenvektors induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, das MR-Signal (Weishaupt et al., 2014, S. 5).

Nach Ende der beschriebenen Anregung der Spins wird schrittweise der stabile Ausgangszustand wiedererreicht. Dies geschieht über zwei Prozesse:

1. Durch die Spin-Gitter-Wechselwirkung (Gitter = Umgebung, hier das äußere Magnetfeld) baut sich schrittweise die Längsmagnetisierung wieder auf, man nennt dies deshalb longitudinale Relaxation. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und des untersuchten Gewebes und heißt T1-Relaxation (Weishaupt et al., 2014, S. 8). T1 wird durch die Repetitionszeit, d. h. die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen, beeinflusst.

2. Über Spin-Spin-Wechselwirkungen zerfällt mehr und mehr die Phasenkohärenz der Spins, einige Spins laufen anderen hinterher oder voraus und tauschen Energie untereinander aus. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs ist gewebsabhängig und heißt T2-Relaxation. Auf T2 wirkt sich die Echozeit aus, also die Zeit, die man zwischen der Anregung und Messung des MR-Signals verstreichen lässt (Weishaupt et al., 2014, S. 13ff).

1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Eine Variante der MRT, mit der sich aktive von ruhenden Arealen unterscheiden lassen, ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (Schneider & Fink, 2013). Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) basiert auf dem Prinzip, dass die Aktivierung einzelner Hirnareale eine lokale Gefäßerweiterung mit konsekutiv erhöhtem zerebralen Blutfluss bewirkt. Ogawa et al. entdeckten in den späten 1980er Jahren bei MRT-Aufnahmen des Gehirns von narkotisierten Mäusen Änderungen der Signalintensität in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt der Gefäße. Ogawa nannte dies den BOLD-Effekt für Blood Oxygenation Level Dependant Effect (Ogawa et al., 1990). Der BOLD-Effekt entsteht durch die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobinmoleküls. Während das Sauerstoff-bindende Hämoglobin, genannt Oxyhämoglobin, ähnliche magnetische Eigenschaften aufweist wie das umliegende Hirngewebe, ist das Hämoglobin nach Sauerstoffabgabe, dann als Desoxyhämoglobin bezeichnet, paramagnetisch (Ogawa et al., 1990). Dies bedeutet, dass es aufgrund seines magnetischen Moments Relaxationsprozesse im Gewebe beeinflusst (Handels, 2009, S. 30f). Eine verkürzte Relaxationszeit T2 und ein vermindertes MR-Signal sind die Folge.

Kommt es durch gesteigerte Hirnaktivität zu lokal erhöhtem Blutfluss, sinkt durch vermehrte Zufuhr von Oxyhämoglobin der relative Anteil an Desoxyhämoglobin. In T2-gewichteten Sequenzen ist dann eine Zunahme der Signalintensität zu beobachten (Handels, 2009, S. 30). Der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins dient also als endogenes Kontrastmittel (Ugurbil, 2012).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie wurde in der Dissertation am präfrontalen Cortex angewendet.

1.3 Der Präfrontale Cortex

Unter dem Begriff präfrontaler Cortex (PFC) werden diejenigen Areale des Frontallappens rostral der prämotorischen Rinde bis vorne zum Frontalpol zusammengefasst (Trepel, 2008, S. 249). Afferenzen und Efferenzen gehen zu diversen Arealen der Großhirnrinde, zum Thalamus, zum limbischen System und zu den Basalganglien (Arnsten, 2009).

Hinsichtlich seiner Funktionen und Faserverbindungen ist der präfrontale Cortex keine Einheit. Ray und Zald unterteilen ihn in sechs Untereinheiten, den dorsolateralen (DLPFC) und dorsomedialen (DMPFC), den ventrolateralen (VLPFC) und ventromedialen (VMPFC) sowie den frontopolaren (FP) und orbitofrontalen (OFC) Cortex, wie in der folgenden Abbildung 5 dargestellt (Ray & Zald, 2012).

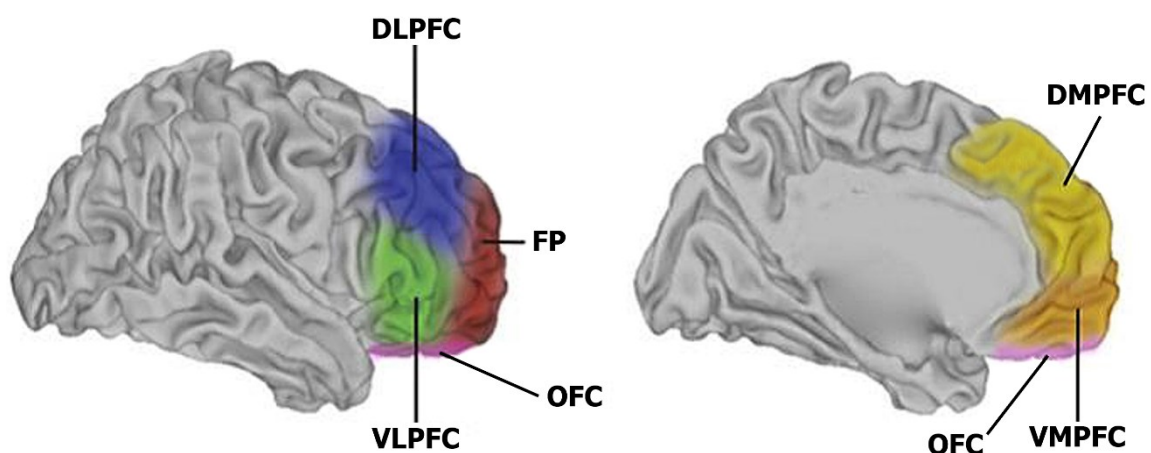


Abbildung 5: PFC in lateraler und medialer Ansicht. Dargestellt sind der DLPFC in Blau, DMPFC in Gelb, der VLPFC in Grün, der VMPFC in Orange, der FP in Rot und der OFC in Pink (nach Gilbert & Burgess, 2008, Ray & Zald, 2012).

Die topographischen Grenzen und Untereinheiten des PFC variieren jedoch in der Literatur (Ray & Zald, 2012). Einerseits werden weiterhin die seit 1909 von Brodmann nach histologischen Kriterien definierten Areale der Großhirnrinde benutzt (Brodmann, 1925).

Andererseits basiert das Wissen, das seitdem erworben wurde, vor allem auf Tierstudien an Menschenaffen und lässt sich nicht immer auf den Menschen übertragen (Petrides et al., 2012, Ray & Zald, 2012, Sallet et al., 2013). Diese Problematik galt es auch im Rahmen dieser Arbeit zu beachten. Es wurde entschieden, die von Ray und Zald definierten Untereinheiten und eine von Sallet et al. eingeführte Parzellierung (vgl. 2.3.3) zu verwenden.

Funktionell werden dem PFC komplexes planerisches Handeln, Sozialverhalten und Persönlichkeitsmerkmale zugeschrieben (Franklin et al., 2017, Teffer & Semendeferi, 2012, Yang & Raine, 2009). Über den VLPFC wird berichtet, dass er die Reaktion auf soziale Ausgrenzung herabreguliert (He et al., 2018). Der VMPFC ist von Bedeutung für Empathie, für belohnungs- und wertebasierte Entscheidungsfindungen sowie die Entstehung und Regulation negativer Emotionen (Hiser & Koenigs, 2018, Shamy-Tsoory et al., 2003). Hierbei findet sich eine Verbindung zum DMPFC, welcher die emotionale Antwort in Angstsituationen moduliert (Gonzalez-Escamilla et al., 2018, Kuzmanovic et al., 2018) und an der Wahrnehmung von Bewusstseinsvorgängen in Mitmenschen beteiligt ist (Baetens et al., 2017, Isoda & Noritake, 2013, Kang et al., 2013). Hinsichtlich des FP nimmt man an, dass er Menschen die Fähigkeit gibt, mehrere Ziele gleichzeitig geistig zu verfolgen (Dreher et al., 2008, Mansouri et al., 2017). Dem OFC wurden eine Vielzahl von Aufgaben zugeordnet, wobei vor allem ein Reagieren auf Änderungen der Umwelt ohne das Überschreiben vorheriger Informationen denkbar scheint (Sadacca et al., 2017, Stalnaker et al., 2015).

Besondere Bedeutung für diese Arbeit hat der DLPFC. Dieser wird vielfach mit den Begriffen Arbeitsgedächtnis und kognitive Kontrolle in Verbindung gebracht (Barbey et al., 2013, Curtis & D'Esposito, 2003, Harding et al., 2015, Koechlin et al., 2003, Levy & Goldman-Rakic, 1999, Owen et al., 1999), worauf sich die nächsten beiden Punkte beziehen.

Wenn spezifischen Teilen des präfrontalen Cortex Funktionen zugeschrieben werden, gilt es zu bedenken, dass Unterschiede zwischen den Hemisphären bestehen können.

1.3.1 Das Arbeitsgedächtnis

Der Begriff Arbeitsgedächtnis bezieht sich auf den Prozess von vorübergehender Speicherung und Informationsbearbeitung (Andrews et al., 2011, Baddeley, 2007, Fregni et al., 2005). Es ist die kleine Menge an Informationen, die im Kopf behalten und für das Lösen kognitiver Aufgaben verwendet werden kann (Cowan, 2014) oder wie Patricia Goldman-Rakic sagte „das Blackboard des Verstands“ (Levitt, 2003).

Ein von Baddeley und Hitch 1974 eingeführtes Modell wurde bis heute am meisten erforscht. Ihr Modell umfasst drei Komponenten: eine zentrale Exekutive als Kontrollsystem und zwei untergeordnete Speichersysteme, eine phonologische Schleife, die akustisch-verbale Informationen verarbeitet, und ein visuell-räumlicher „Skizzenblock“ für visuelle Informationen (Baddeley, 2012, Sandrini et al., 2012). Seither wurden viele verschiedene Konzepte mit sich überschneidenden Theorien vorgestellt (Baddeley, 2012, Cowan, 1999, Engle & Kane, 2003). Ihnen gemeinsam ist eine funktionierende exekutive bzw. kognitive Kontrolle (Chai et al., 2018). Außerdem wurde versucht, zugrundeliegende neuronale Mechanismen des Arbeitsgedächtnisses zu entschlüsseln (Chai et al., 2018). Als beteiligte Strukturen werden der DLPFC, der anteriore cinguläre Cortex, der parietale Cortex sowie bei verbal-akustischen Aufgaben die Wernicke- und Broca-Areale gesehen (Chai et al., 2018, Harding et al., 2015). Dem DLPFC wird die Rolle der Informationsintegration zugeschrieben. Er soll Inhalte bei Entscheidungsaufgaben abrufen, aktualisieren und gleichzeitig andere erhalten (Barbey et al., 2013, Chai et al., 2018, Jimura et al., 2018, Koechlin et al., 2003). Der Versuch, jeweils eine Komponente aus Baddeleys Modell dem linken und rechten DLPFC zuzuordnen, ergab uneinheitliche Ergebnisse (Barbey et al., 2013, Reuter-Lorenz et al., 2000, Smith et al., 1996).

Parallel zu der Forschung an Erklärungsmodellen und neuronalen Mechanismen wurde eine Reihe von Aufgaben entwickelt, um Funktionen des Arbeitsgedächtnisses zu testen. Diese unterteilen Schellig et al. in Tests zu Speicherprozessen mit unmittelbarer oder zeitverzögerter Wiedergabe, mit oder ohne weitere Angaben in der Verzögerungsphase, und Tests zu Kontrollprozessen wie Wiederanordnungs-, Wechsel- oder n-back-Aufgaben (Schellig et al., 2009, S. 408ff).

Eine Arbeitsgedächtnisaufgabe mit zeitverzögerter Wiedergabe und Distraktor (vgl. 1.3.2) in der Verzögerungsphase ist Teil der Dissertation.

1.3.2 Kognitive Kontrolle und emotionale Distraction

Kognitive Kontrolle erlaubt es, Gedanken und Handlungen unter Berücksichtigung der Wahrnehmung der Gegenwart, des Wissens aus der Vergangenheit und der eigenen Ziele, von einer Vielzahl an Möglichkeiten in eine Richtung zu lenken (Gazzaniga, 2014, S. 556). Sie ist wichtig für erfolgreiches, zielorientiertes Handeln (Ochsner & Gross, 2005).

Irrelevante, ablenkende Stimuli werden Distraktoren von Englisch „distractor“ („Ablenker“) genannt (Jost et al., 2017), wobei der Begriff im engeren Sinne der experimentellen Psychologie eine ablenkende Zwischenaufgabe in einem Test oder eine Falsch-Alternative bei einer Multiple-choice-Aufgabe bezeichnet (Schmidt-Atzert & Amelang, 2012, S. 124, S. 188). Besonders ablenkende Stimuli, die starke Emotionen hervorrufen, erschweren es, sich auf ziieldienliche Informationen und Handlungen zu konzentrieren (Hesse & Spies, 1993, Kanske et al., 2011). Dies wird im Weiteren als emotionale Distraction bezeichnet. Eine erhöhte Aktivität im DLPFC konnte bei Gesunden bei erfolgreichem Widerstand gegen emotionale Distraction beobachtet werden (Wessa et al., 2013).

Bei zerebralen Erkrankungen ist die Fähigkeit, Distraktoren auszublenden, sprich kognitive Kontrolle auszuüben, oftmals herabgesetzt. So spielt z. B. mangelhafte kognitive Kontrolle durch vermehrtes Fokussieren auf negative Stimuli und Inhalte, auch genannt Negativitätsneigung („negativity bias“), bei Depressionen eine Rolle (Plewnia et al., 2015). Auf neuronaler Ebene gibt es Hinweise darauf, dass diese Negativitätsneigung durch eine verringerte Erregbarkeit von Teilen des PFC entsteht (Dolcos & McCarthy, 2006, Faehling & Plewnia, 2016). Mehrere Studien haben bei Depressiven eine deutlich verringerte Aktivierung des DLPFC bei gleichzeitig vermehrter Aktivierung des VMPFC gezeigt (Biver et al., 1994, Koenigs & Grafman, 2009, Koenigs et al., 2008). Insofern als, wie oben beschrieben, der VMPFC an der Entstehung negativer Emotionen beteiligt ist und der DLPFC bei der Ausübung kognitiver Kontrolle mitwirkt, scheint dies mit ihren Funktionen übereinzustimmen. Die Aktivierungsunterschiede gingen entsprechend unter erfolgreicher medikamentöser oder psychotherapeutischer Behandlung zurück (Brody et al., 2001, Koenigs & Grafman, 2009). Ebenso konnte während anodaler tDCS bei Depressiven eine signifikante Verbesserung der kognitiven Kontrolle festgestellt werden (Plewnia et al., 2015, Wolkenstein & Plewnia, 2013). Die Ergebnisse beziehen sich rein auf behaviorale Daten.

Das Gewinnen neuer Erkenntnisse zur emotionalen Distraction während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis ist Bestandteil dieser Dissertation. Plewnias Studien sind von Bedeutung, da eine ähnliche Arbeitsgedächtnisaufgabe verwendet wurde (vgl. 2.2.3).

1.4 tDCS am PFC

Wie bereits erwähnt, geriet der PFC in den Fokus der Forschung zu einem möglichen Einfluss der tDCS auf Aufmerksamkeit, Gedächtnis und kognitive Kontrolle (Cappon et al., 2016, Nitsche et al., 2009). Basierend auf dem Wissen zu Funktionen des PFC (vgl. 1.3) wurde in der Mehrheit der Studien der DLPFC als Stimulationsort gewählt (Brunoni et al., 2016, S. 96ff, Dedoncker et al., 2016), ebenso wie im Rahmen dieser Dissertation. Auch durch Stimulation anderer Hirnareale kann indirekt der DLPFC beeinflusst werden (Dedoncker et al., 2016), allerdings ist es nicht praktikabel, sämtliche Studien hier zu thematisieren. Deshalb beschränkt sich der folgende Abschnitt zum Stand der Wissenschaft auf Studien, die direkt die Kopfhaut über dem DLPFC als Stimulationsort gewählt haben. Neben anderen Optionen nähert man sich vielfach über F3 und F4 im 10-20-EEG-System an die genaue Position des links- und rechtshemisphärischen DLPFC an (Seibt et al., 2015). Obwohl so eine mögliche interindividuelle Variabilität des Gehirns eher wenig berücksichtigt werden kann, ist dies in der klinischen Praxis komfortabler als zeitaufwendige Berechnungen für spezifische Kopfmodelle durchzuführen (De Witte et al., 2018, Seibt et al., 2015).

Unterschieden werden muss zwischen Studien an Kranken oder an Gesunden, an Jüngeren oder Älteren, zwischen Studien mit einmaliger oder mehrmaliger tDCS und Studien, bei denen eine Aufgabe online, d. h. gleichzeitig mit der Stimulation, oder offline, sprich nach der tDCS (Besson et al., 2019), gelöst werden muss. Darüber hinaus wurde in den Studien eine Vielzahl von Tests für unterschiedliche Teilbereiche der Kognition verwendet, was ein systematisiertes Darstellen von Ergebnissen deutlich erschwert.

Sowohl Ältere als auch Kranke sind Zielgruppen der tDCS in der Zukunft. Dennoch soll auf Studien an Älteren und an Kranken hier nicht im Detail eingegangen werden, da die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kohorte aus jungen, gesunden Männern bestand (vgl. 2.1). Hinsichtlich des Geschlechts lässt sich anmerken, dass bei größerem Frauenanteil unter den Probanden oftmals die Effektstärke stieg (Dedoncker et al., 2016). Dies kann durch geschlechterspezifische, anatomische Unterschiede im DLPFC (Mylius et al., 2013), hormonell bedingte Abweichungen der kortikalen Erregbarkeit und durch Anwendung verschiedener kognitiver Strategien erklärt werden (Boggio et al., 2008, Chaieb et al., 2008, Chen et al., 2019, Kuo et al., 2006).

Im Folgenden werden Studien an Gesunden vorgestellt, bei denen eine oder mehrere anodale und/ oder kathodale tDCS durchgeführt wurden.

Anodale tDCS

Fregni et al. waren Vorreiter, indem sie bereits 2005 zu der Erkenntnis kamen, dass eine einmalige zehnmündige anodale tDCS über dem linken DLPFC online das verbale Arbeitsgedächtnis bei Gesunden verbessern kann (Fregni et al., 2005). Seither haben zahlreiche weitere Studien bei Gesunden eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung online während einmaliger anodaler tDCS über F3 belegen können (Andrews et al., 2011, de Putter et al., 2015, Giglia et al., 2014, Martin et al., 2014, Wolkenstein & Plewnia, 2013). Seltener konnten Auswirkungen auch offline nach beendeter Stimulation beobachtet werden (Martin et al., 2014, Ohn et al., 2008, Pope et al., 2015). In einer großen Metaanalyse schlossen Dedoncker et al. insgesamt 61 Studien bis Februar 2016 zu einer einmaligen, placebokontrollierten tDCS am DLPCF bei Gesunden und Kranken ein. Bezogen auf Gesunde kamen sie zu dem Ergebnis einer signifikant schnelleren Reaktionszeit nach anodaler tDCS (Dedoncker et al., 2016). Analog führten Imburgio et al. 2018 eine Metaanalyse mit 27 Studien zu denselben Ausgangsparametern durch und sahen eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses insbesondere im Teilbereich „Aktualisieren von Informationen“ (Imburgio & Orr, 2018). Zwischen online- und offline-Aufgaben bestanden keine signifikanten Unterschiede (Dedoncker et al., 2016). Hingegen beobachteten Hill et al. in ihrer Metaanalyse zu anodaler tDCS über dem DLPFC bei 170 gesunden Probanden nur offline positive Veränderungen der Reaktionszeit und Genauigkeit, bei Kranken auch online (Hill et al., 2016). Sie begründeten dies damit, dass online-tDCS-Leistungen durch Membranpotentialänderungen (vgl. auch 1.1.4) entstehen, welche sich auf eine gesunde, funktionierende kortikale Erregbarkeit nicht ausreichend auswirken, um behavioral messbare Bedeutung zu haben (Hill et al., 2016). Allerdings stellen sich andere Autoren eher einen synergistischen Einfluss vor, sobald durch die tDCS bedingte Membranpotentialänderungen in denselben neuronalen Systemen wie die Arbeitsgedächtnisleistung stattfinden (Abellana-Perez et al., 2019, Dedoncker et al., 2016, Rothwell, 2018). Damit übereinstimmend erhalten Mancuso et al. in ihrer Metaanalyse zu anodaler tDCS über F3 den stärksten Effekt, wenn die Stimulation während des Trainings einer später zu lösenden Arbeitsgedächtnisaufgabe erfolgte (Mancuso et al., 2016).

Anstelle einer einmaligen tDCS wurden auch die Auswirkungen einer mehrmaligen anodalen tDCS über dem DLPFC untersucht. Bei tDCS an drei aufeinanderfolgenden Tagen stieg die Trefferquote nach der ersten Stimulation, die zweite und dritte Stimulation hatte keinen zusätzlichen Einfluss (Lally et al., 2013, Talsma et al., 2017). Selbst bei anodaler tDCS über dem DLPFC an zehn aufeinanderfolgenden Tagen ergab sich keine Leistungssteigerung mit der Zeit (Martin et al., 2013). Mulquiney et al., die ebenfalls drei anodale Stimulationen,

allerdings mit einem Abstand von mindestens einer Woche, wählten, beobachteten ebenso wenig Zusatzeffekte durch die mehrmalige Stimulation (Mulquiney et al., 2011). Schließlich zeigten sich teilweise sogar negative Auswirkungen der mehrtägigen anodalen tDCS auf das Arbeitsgedächtnis (Talsma et al., 2017). In allen der vier genannten Studien zu mehrtägiger tDCS wurden mitunter Arbeitsgedächtnisaufgaben offline verwendet. Mulquineys Studiendesign ist interessant, da in dieser Dissertation ein ähnliches gewählt wurde und kumulative Effekte vermieden werden sollten.

Neben der Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses werden auch eine gesteigerte kognitive Kontrolle (Cosman et al., 2015, Vanderhasselt et al., 2013), eine verbesserte Aufmerksamkeit (Gladwin et al., 2012, Sarkis et al., 2014) und eine Reduktion negativer Gefühle zum Beispiel im Zusammenhang mit unangenehmen Bildern (Boggio et al., 2009, Pena-Gomez et al., 2011) beschrieben. Farhat et al. fassten 2020 in einer Übersichtsstudie bereits vorhandene Metaanalysen zu den Auswirkungen der präfrontalen tDCS auf den Bereich Kognition zusammen. Bei Gesunden fanden sie, zusätzlich zu der mehrfach beschriebenen Arbeitsgedächtnissteigerung, einen signifikanten, placebokontrollierten Einfluss der anodalen tDCS am DLPFC auf Aufmerksamkeit, emotionale Voreingenommenheit, Sprachkompetenz, Heißhungerattacken und Risikoverhalten (Farhat et al., 2020). Berücksichtigt wurden sowohl online- als auch offline- und ein- sowie mehrmalige Stimulationen (Farhat et al., 2020).

Zusammengefasst gibt es eine große Anzahl von Studien, die positive Effekte einer anodalen tDCS in verschiedenen Teilleistungsaspekten des DLPFC zeigen. Als anodaler Stimulationsort wurde überwiegend F3, selten auch F4, gewählt. Die Position der Kathode variierte zwischen F4, dem linken und rechten supraorbitalen Cortex, dem orbitofrontalen Cortex, dem Mastoid, der Wange oder extrazephalen Punkten (vgl. Metaanalysen Dedoncker et al., 2016, Hill et al., 2016, Imburgio & Orr, 2018, Mancuso et al., 2016). Laut Imburgio et al. waren die Effekte stärker, wenn die Kathode extrakraniell, d. h. in ihrer Metaanalyse auf dem Mastoid oder Musculus deltoideus, angebracht wurde (Imburgio & Orr, 2018). Andere Autoren kommen nicht zu diesem Ergebnis (Dedoncker et al., 2016, Mancuso et al., 2016). Gerade eine Elektrodenpositionierung mit der Anode bei F3 und einer kontralateral supraorbitalen Kathode wird oft in Studien zu Arbeitsgedächtnis und kognitiven Funktionen verwendet (Brasil-Neto, 2012, Dedoncker et al., 2016, Sarkis et al., 2014).

Kathodale tDCS

Wie viele Autoren erhielten Dedoncker et al. in ihrer o. g. Metaanalyse für insgesamt 45 Vergleiche zwischen kathodaler und Placebo-tDCS keine Effekte (Dedoncker et al., 2016). Ebenso wenig fanden Farhat et al. in ihrer o. g. Übersichtsstudie zu Kognition signifikante Auswirkungen der kathodalen Stimulation (Farhat et al., 2020). In weiteren Studien ergaben sich aufgrund der kathodalen tDCS sogar eine verminderte Leistung offline in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Zaehle et al., 2011), eine längere Reaktionszeit bei Signalentdeckungsaufgaben offline (Balconi & Canavesio, 2014, Friehs & Frings, 2019) und eine geringere kognitive Kontrolle online (Gómez-Ariza et al., 2017, Lupyan et al., 2012, Zmigrod et al., 2016). In den genannten Studien wurde die Kathode bei F3 (Zaehle et al., 2011) und F4 (Friehs & Frings, 2019, Gómez-Ariza et al., 2017, Zmigrod et al., 2016) aber auch entgegen der meisten Studien, in der Mitte zwischen F3 und F4 bei FCz (Balconi & Canavesio, 2014) oder bei F7 (Lupyan et al., 2012) des 10-20-EEG-Systems angebracht. Die Anode wurde kontralateral supraorbital (Balconi & Canavesio, 2014, Zmigrod et al., 2016), auf dem ipsilateralen (Zaehle et al., 2011) bzw. kontralateralen Mastoid (Lupyan et al., 2012) oder auf der kontralateralen Schulter (Friehs & Frings, 2019, Gómez-Ariza et al., 2017) positioniert.

Neben den negativen Auswirkungen finden sich aber auch Vorteile einer kathodalen Wirkung, insbesondere bei Positionierung der Kathode über dem linken DLPFC. Die Autoren gehen hierbei von einem kathodalen, inhibitorischen Effekt im Sinne eines „Rauschfilters“ aus (Dockery et al., 2009, Filmer et al., 2013, Zwissler et al., 2014). Während kathodaler tDCS 1 cm posterior zu F3 mit einer supraorbital rechtshemisphärischen Anode erbrachten Probanden eine bessere Leistung beim Versuch, zwei Aufgaben gleichzeitig zu lösen (Filmer et al., 2013). Außerdem sank bei kathodaler tDCS über F3 mit der Anode über dem rechten Musculus deltoideus die Anzahl falsch erinnelter Inhalte (Zwissler et al., 2014). Dockery et al. konnten zeigen, dass eine kathodale tDCS über F3 mit der Anode supraorbital rechts die Leistung in einem Planungstest verbesserte, wenn sie während des Erwerbs und der frühen Festigung neuer Fertigkeiten appliziert wurde. Allerdings musste sie, um effektiv zu sein, auch vor anodaler tDCS erfolgen (Dockery et al., 2009). Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Stimulationen werden in dieser Dissertation durch ausreichende Zeitabstände zwischen den Stimulationen vermieden (vgl. 1.1.2). Interessant sind auch die Ergebnisse von Chryssikou et al., die feststellten, dass Probanden während kathodaler tDCS des linken DLPFC von einer geringeren kognitiven Kontrolle in einer Aufgabe zu flexiblem Denken profitierten (Chryssikou et al., 2013). Außerdem zeigten Probanden während tDCS mit der Kathode über F3 und der Anode über F4 ein geringeres Risikoverhalten (Cheng & Lee, 2016, Fecteau et al., 2007, Luo,

Ye et al., 2017, Ota et al., 2019) und legten größeren Wert auf soziale Gerechtigkeit (Luo, Chen et al., 2017). Wurde aber die Kathode über F4 gewählt, verhielt es sich teilweise gegensätzlich. So fanden Knoch et al. während kathodaler tDCS mit der Kathode über F4 und einer supraorbital links angebrachten Anode eine größere Neigung, zum eigenen Vorteil unfaire Angebote anzunehmen (Knoch et al., 2008) und Weidacker et al. sahen mit derselben Kathodenposition und der Anode auf dem linken Bizeps insbesondere eine Leistungsverbesserung bei Probanden mit erhöhten Psychopathiewerten (Weidacker et al., 2016). Jedoch ließ sich ebenso eine positive Auswirkung einer kathodalen tDCS über F4 hinsichtlich eines geringeren abrufinduzierten Vergessens eruieren, sowohl mit der Anodenanordnung wie bei Knoch (Penolazzi et al., 2014) als auch ähnlich wie bei Weidacker (Valle et al., 2020).

Bei Betrachtung der im Text erwähnten Elektrodenpositionen lässt sich eine große Vielfalt erkennen. Teilweise wurden zwar dieselben Anordnungen, aber in einem anderen Kontext verwendet, z. B. bei Forschung zu kognitiver Kontrolle und zu Sozialverhalten. Gleichzeitig gilt es zu bedenken, dass beide Elektroden Einfluss auf die Ergebnisse haben (vgl. 1.1.2). Um sicher isolierte Funktionen der kathodalen Stimulation aufzuklären, darf nur die Kathode an der Kopfhaut angebracht werden, während sich die Anode extrazephal befinden sollte (Colombo et al., 2015, Zmigrod et al., 2016, Zwissler et al., 2014). Hinzu kommt, dass die Aktivität innerhalb eines Hirnareals nicht ausschließlich durch die tDCS, sondern zu einem großen Teil durch die entsprechende kognitive Aufgabe mitbeeinflusst wird. Es lässt sich spekulieren, dass eine inhibitorische kathodale tDCS ein bereits aktives Areal manchmal nicht mehr hemmen kann, während eine aktivierende anodale tDCS zu einer weiteren Zunahme von Aktionspotentialen führt und entsprechende Effekte hat (Jacobson et al., 2012). Insgesamt fällt eine einheitliche Darstellung der Studien zu kathodaler tDCS deshalb schwer und es finden sich bezogen auf kognitive Funktionen deutlich weniger Studien als zu anodaler tDCS (Brasil-Neto, 2012).

Letztendlich wird das Erheben replizierbarer behavioraler Daten zu kognitiven Funktionen, sowohl bezogen auf anodale als auch kathodale Stimulationen, durch eine Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Tests erschwert. Beim Lösen ist nicht nur ein Hirngebiet, sondern viele verschiedene aktiv und vorbestehende Persönlichkeitseigenschaften gehen mitunter ein. All dies ist beim Motorcortex nicht der Fall, da Ergebnisse z. B. standardisiert über MEPs gemessen werden können (Jacobson et al., 2012). Wichtig ist daher bei der Evaluation kognitiver Funktionen auch die direkte Messung der Aktivität im Gehirn. Hierfür eignet sich neben dem EEG die fMRT.

1.5 tDCS am PFC bei der Verwendung von fMRT

Esmailpour et al. beschäftigten sich 2020 in einer Übersichtsstudie mit der Kombination aus tDCS und fMRT. Als Gründe für die Verwendung der fMRT sahen sie die Messung des kognitiven Aktivitätsniveaus vor der tDCS, das Erkennen aktivierter Hirnregionen zur Optimierung der Stimulationspositionen sowie die Messung der funktionellen Antwort auf die tDCS (Esmailpour et al., 2020). Letzteres hatten über 80% der 118 Einzelstudien, die Esmailpour et al. betrachteten, zum Ziel, indem sie sich auf Stimulationseffekte im Bereich der Elektroden und in weiter entfernt gelegenen Hirnregionen zeitgleich mit oder nach der tDCS konzentrierten (Esmailpour et al., 2020). Chan et al. untersuchten in einer weiteren Übersichtsstudie die Auswirkung der tDCS auf eine pathologische Hirnaktivität im Rahmen von neuropsychiatrischen Erkrankungen. Hierbei schien anodale tDCS am präfrontalen Cortex eine abnormale Aktivität bei Schizophrenie und Substanzmissbrauch zu normalisieren (Chan & Han, 2020). Zudem wurde nach präfrontaler, anodaler tDCS ein Anstieg des BOLD-Signals direkt unter der Elektrode und in weiter entfernten Hirnregionen wie u. a. dem Precuneus, dem linken prämotorischen und supplementärmotorischen Cortex bei Jugendlichen mit ADHS (Sotnikova et al., 2017) oder dem posterioren parietalen Cortex bei Depression (Nord et al., 2019) beobachtet (Chan & Han, 2020).

Die folgenden Abschnitte bieten einen Überblick über Studien am PFC, in denen fMRT verwendet wurde und beschränken sich, aus den im vorangegangenen Punkt 1.4 erläuterten Gründen, auf placebokontrollierte Studien an Gesunden, bei denen die Anode und/oder Kathode über dem DLPFC gewählt wurde.

Wie soeben erwähnt, zielte ein Großteil der Studien darauf ab, die funktionelle Antwort auf die tDCS zu messen. Einige Studien maßen entsprechende Auswirkungen in Form einer erhöhten Konnektivität zwischen Hirnarealen. Die Konnektivität kann einerseits im Ruhezustand des Gehirns und andererseits aufgabenbezogen verändert sein.

Eine Veränderung während des Ruhezustands wurde zwischen DLPFC und rechter Hemisphäre (Park et al., 2013), zwischen Thalamus, Temporallappen und linkem Caudatum (Dalong et al., 2020) oder in ganzen Netzwerken wie dem sog. Ruhezustandsnetzwerk (Abellaneda-Perez et al., 2019, Keeser et al., 2011, Pena-Gomez et al., 2012) gefunden. Die Anode wurde bei Dalong et al. über F4 und die Kathode auf dem linken Mastoid angebracht. In den anderen genannten Studien wurde die Anode über dem linken DLPFC und die Kathode supraorbital rechts angeordnet, analog zu einer in dieser Dissertation gewählten Stimulationsposition.

Ein erstes Beispiel für eine aufgabenbezogen veränderte Konnektivität bei der zuletzt genannten Elektrodenanordnung ist offline nach tDCS zwischen der linken posterioren Inselrinde und dem linken DLPFC bei einem Test zu Kritikkompetenz (Dedoncker et al., 2019). Auch die Konnektivität zwischen dem linken DLPFC und dem linken VLPFC nahm zeitgleich mit der Ausführung einer 2-back-Aufgabe während aktiver tDCS mit der Anode bei F4 und der Kathode bei F3 zu (Nissim et al., 2019). Ebenfalls mit der Anode bei F4, aber der Kathode im Bereich der linken Wange, fand sich nach einer fünftägigen tDCS eine Leistungssteigerung online in einer n-back-Arbeitsgedächtnisaufgabe, welche mit der Zunahme der Konnektivität zu dem anterioren cingulären Cortex korrelierte (Cerreta et al., 2020). Darüber hinaus führte eine nach der tDCS, mit der Kathode über F4 und der Anode Nähe Fp1/ Fp2, gesteigerte Konnektivität zwischen dem VMPFC und Mittelhirn zu positiveren Bewertungen in einem Test zu Gesichtsattraktivität (Chib et al., 2013).

Abgesehen von Konnektivitätsunterschieden kann tDCS auch die Aktivität direkt im DLPFC aufgabenbezogen beeinflussen. So wurde ein Zusammenhang zwischen anodaler tDCS, erhöhter BOLD-Aktivität im linken DLPFC und vermehrten Spielerfehlschlüssen gefunden, wobei sich die Anode zwischen F3, F7, T3 und C3 und die Kathode auf der linken Wange befand (Xue et al., 2012). Eine weitere Studie ergab eine gesteigerte Perfusion des linken PFC bei gleichzeitig stimulationsbedingtem Rückgang von Grübeln und Selbstaufmerksamkeit (Baeken et al., 2017). Hier wurde die Anode über dem linken DLPFC und die Kathode supraorbital rechts angebracht (Baeken et al., 2017). Auch ließ sich eine Korrelation zwischen gesteigerter Aktivität im rechten DLPFC, Zunahme von Schuldgefühlen und tDCS, mit der Anode über dem rechten DLPFC und der Kathode über Oz, beobachten (Nihonsugi et al., 2015). Außerdem beschreiben Weber et al. bei kathodaler tDCS, mit der Kathode über F3 und der Anode über F4, eine Interaktion zwischen tDCS, Aktivitätsanstieg im rechten DLPFC und Niederlagen in einer Risikoaufgabe (Weber et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der heterogenen Anzahl an Studien zu fMRT und tDCS am DLPFC Faserverbindungen zu anderen Hirnarealen und Funktionen des DLPFC eine wichtige Rolle spielen. Je genauer diesbezügliche Informationen vorliegen, desto effektiver kann eine tDCS eingesetzt werden. Hiermit beschäftigten sich auch die nachfolgenden zwei Studien. Woods et al. führten fMRT während kognitiver Tests vorab zur tDCS durch, um aktivierte Hirnregionen zu erkennen und spezifische Stimmulationspositionen für die anschließende tDCS zu identifizieren (Woods et al., 2014). Albizu et al. gelang es anhand wiederkehrender Muster in während der tDCS erhobenen fMRT-Daten ein Ansprechen auf die

tDCS und eine damit einhergehende Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung mit 86%iger Genauigkeit vorherzusagen (Albizu et al., 2020).

Insgesamt gilt es zu beachten, ob eine Interaktion zwischen den drei Faktoren, gemessene Aktivität in der fMRT, tDCS und behaviorale Änderung, besteht oder jeweils zwischen zweien. Entsprechende Interaktionen können in unterschiedliche Richtungen gehen. Zum Beispiel führte in der Studie von Abellana-Perez et al. eine präfrontale, anodale tDCS online zu einer erhöhten funktionellen Konnektivität, jedoch offline nach der tDCS zu einer reduzierten medial-frontalen Aktivität, welche wiederum mit einer schnelleren Reaktionszeit in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe einherging (Abellana-Perez et al., 2019). Zudem fanden Nissim et al. zwar eine erhöhte Konnektivität im Zusammenhang mit der tDCS und der Arbeitsgedächtnisaufgabe, jedoch gleichzeitig keine signifikante Leistungssteigerung (Nissim et al., 2019).

Im Rahmen dieser Arbeit wird aufgabenbezogen die Aktivität in der fMRT in drei ausgewählten Regionen in Interaktion mit der tDCS und einer Arbeitsgedächtnisaufgabe betrachtet. Behaviorale Daten wie die Leistung der Probanden wurden in der Studie miterhoben (vgl. 2.2), sind aber Bestandteil einer anderen Arbeit.

1.6 Hintergrund, Ziel und Relevanz der Dissertation

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen einer großangelegten placebokontrollierten Doppelblindstudie über vier Jahre. Die Studie ist Teil des Projekts Workpackage WP5 des German Center for Brain Stimulation (GCBS), gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Ziel der Dissertation ist es, die positiven Effekte einer transkraniellen Gleichstromstimulation über dem dorsolateralen präfrontalen Cortex hinsichtlich einer Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung insbesondere im Zusammenhang mit kognitiver Kontrolle und emotionaler Distraction nachzuweisen. Hierbei geht es vor allem darum, eine bereits bei Depressiven erprobte Arbeitsgedächtnisaufgabe zur kognitiven Kontrolle (Plewnia et al., 2015) durch Daten einerseits an Gesunden und andererseits aus der fMRT zu ergänzen. Darüber hinaus liegt der Fokus darauf, verschiedene der bisher uneinheitlichen Elektrodenpositionierungen, wie unter 1.4 und 1.5 erläutert, standardisiert zu vergleichen. Die Replizierbarkeit und Stabilität positiver Effekte sind ein essentieller Faktor, um tDCS in der Zukunft erfolgreich bei Patienten anwenden zu können. Der Erkenntnisgewinn durch die direkte Messung der Aktivitätsänderung im Gehirn sowie einheitliche, wirksame Stimulationsprotokolle sind wichtige Schritte auf dem Weg dorthin.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität gebilligt. Es wurden 32 gesunde Männer im Alter von 21 bis 33 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren getestet. Frauen wurden ausgeschlossen, um geschlechtsbedingte Einflüsse (vgl. 1.4) auf die Ergebnisse zu verhindern. Die Auswahl der Probanden erfolgte anhand eines Fragebogens, in dem neurologische, internistische oder psychiatrische Erkrankungen, das Gehirn betreffende Operationen oder Unfälle sowie Rauchen oder Drogenkonsum als Ausschlusskriterien galten. Alle Probanden wurden gleichermaßen über den Ablauf der Studie aufgeklärt und willigten vor Beginn schriftlich in die Teilnahme ein. Bei den Probanden handelte es sich nach dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971) um Rechtshänder ($M = +98,21$; $SD = 4,76$). Das EHI umfasst zehn Fragen zu Alltagstätigkeiten wie Schreiben, Zeichnen, Werfen, Zähneputzen etc., bei denen die Versuchsperson jeweils angeben muss, ob sie diese mit der rechten, linken oder mit beiden Händen ausführt. Ein reiner Rechtshänder erreicht einen Wert von +100, ab +80 ist eine Linkshändigkeit praktisch nicht möglich (Oldfield, 1971). Ziel war es, durch die Händigkeit bedingte Hemisphärenunterschiede zu vermeiden.

Ein Proband erwies sich im Nachhinein als umgewöhnter Linkshänder, weswegen er nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurde. Ein anderer Proband konnte aufgrund einer wiederholt zu hohen Impedanz während der tDCS und zwei weitere Probanden aufgrund technischer Probleme bei der Aufzeichnung der fMRT-Daten nicht mit eingeschlossen werden. Somit gingen am Ende die Daten von 28 Probanden als Stichprobe in die weitere Analyse ein.

2.2 Studienaufbau

Wir führten eine placebokontrollierte Doppelblindstudie durch. Jeder Proband nahm an vier Messterminen teil, wobei drei verschiedene Elektrodenmontagen und eine Placebostimulation getestet wurden, wie sie unter 2.2.1 beschrieben werden. Die einzelnen Messtermine lagen mindestens sieben Tage und maximal vier Wochen auseinander, um gleiche Bedingungen zu schaffen. Außerdem fanden die Messungen jeweils ungefähr zur selben Uhrzeit statt, sodass tageszeitliche Schwankungen der Hirnaktivität vermieden wurden. Die Probanden wurden angewiesen, am Vortag keinen Alkohol und am Morgen vor den Messungen kein Koffein zu sich zu nehmen.

Der Ablauf jedes Messtags war identisch. Der Proband füllte zunächst die Fragebögen Edinburgh Handedness Inventory (EHI), Becks Depression Index (BDI), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) zu State und Trait, State Trait Anxiety Inventory (STAI) und Fünf-Faktoren-Inventar (FFI) aus. Nach der rechtlichen Aufklärung und der schriftlichen Einwilligung in die Durchführung der MRT erfolgte das Anbringen der Elektroden entsprechend der jeweiligen Versuchsbedingungen (vgl. 2.2.1). Zusätzlich wurden drei EKG-Elektroden und ein Atemgurt zur Aufzeichnung von EKG und Atmung angebracht, um mögliche Korrelationen des BOLD-Signals mit Kreislaufparametern zu erkennen. Im Anschluss nahm der Proband auf der Liege des MRT-Geräts Platz, wobei der Kopf zusätzlich durch Kissen stabilisiert wurde, sodass Bewegungsartefakte minimiert werden konnten.

Im MRT wurden hintereinander folgende sechs Messungen durchgeführt:

1. Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) zur anatomischen Orientierung
2. 10 Minuten prä-tDCS-Ruhezustandsmessung zur Erhebung des Ausgangszustands
3. 20 Minuten tDCS
4. 10 Minuten post-tDCS-Ruhezustandsmessung
5. ca. 20 Minuten Arbeitsgedächtnisaufgabe mit zeitverzögerter Wiedergabe
6. Diffusion-weighted Imaging (DWI) Sequenz zum Ausschluss zerebraler Pathologien

Gleichzeitig mit 2. bis 5. wurde fMRT aufgezeichnet. Während 2., 3. und 4. wurde der Proband dazu aufgefordert, sich nicht zu bewegen, die Augen geschlossen zu halten, nicht einzuschlafen und an nichts Bestimmtes zu denken, mit dem Ziel das Gehirn in den Ruhezustand zu bringen. Sämtliche Anweisungen an den Probanden während der Messungen wurden von einem Zettel abgelesen (vgl. Anhang A), um bei jedem Probanden identische Bedingungen zu schaffen. Nach Beendigung der Messungen im MRT-Gerät wurden die Elektroden abgenommen und der Proband füllte abschließend die Fragebögen Comfort Rating Questionnaire (CRQ) und PANAS zu State aus.

Im Folgenden wird nur auf Aspekte der Elektrodenpositionierung, der tDCS und der Arbeitsgedächtnisaufgabe eingegangen. Weder die Daten der Ruhezustandsmessungen, der Fragebögen noch der Aufzeichnung von EKG und Atmung sind Inhalte dieser Dissertation.

2.2.1 Positionierung der Elektroden

Zunächst wurde der Kopfumfang gemessen, um die passende EEG-Haube in den Größen 58 cm, 60 cm oder 62 cm auszuwählen. Auf der Mitte der Verbindungslinie zwischen Nasion und Inion wurde Cz im 10-20-EEG-System (Jasper, 1958) ausgemacht und eine speziell

angefertigte EEG-Haube korrekt positioniert. Mit der EEG-Haube wurden die Positionen F3 und F4 bestimmt und analog zu Padberg et al. mit einem Stift auf der Kopfhaut markiert (Padberg et al., 2017). Bei supraorbitaler Position der Kathode wurde nur F3 markiert. Nun wurden zwei mit NaCl-getränkte Schwammelektroden der Größe $7 \times 5 \text{ cm}^2$ mit zwei 1 cm breiten Gummibändern auf der Kopfhaut fixiert. Wichtig war, dass die Elektroden mindestens 6 cm voneinander entfernt lagen, um einen bei geringeren Abständen auftretenden Nebenschluss über die Kopfhaut zu vermeiden (Miranda et al., 2006). Aus demselben Grund wurde das Gebiet zwischen den zwei Elektroden, insbesondere nach Anbringen der nassen Elektroden, sorgfältig trocken gehalten. Auch wurden extra o. g. Gummibänder verwendet, die keine Flüssigkeiten in sich aufnehmen, um andere Nebenschlüsse zu verhindern.

Folgende Elektrodenpositionen wurden im Rahmen der Dissertation getestet:

1. a-tDCS-A (anodale tDCS Variante A): die Anode befand sich über F3, die Kathode über F4 (Abbildung 6 links)
2. a-tDCS-B (anodale tDCS Variante B): die Anode befand sich über F3, die Kathode supraorbital direkt über der rechten Augenbraue (Abbildung 6 Mitte)
3. c-tDCS (kathodale tDCS): die Kathode befand sich über F3, die Anode über F4 (Abbildung 6 rechts)
4. Placebo-tDCS: die Elektrodenpositionen wurden entweder wie bei a-tDCS-A, a-tDCS-B oder c-tDCS gewählt



Abbildung 6: Elektrodenpositionen bei den Stimulationsbedingungen a-tDCS-A (links), a-tDCS-B (Mitte) und c-tDCS (rechts) im 10-20-EEG-System (Schema nach Paszkiel, 2020). Für die Anode wurde eine rote Schwammelektrode, für die Kathode eine blaue verwendet.

2.2.2 Durchführung der tDCS

Zur Stimulation benutzten wir einen (f)MRT-kompatiblen Direct Current Stimulator, den DC-Stimulator MR von neuroConn (neuroCare Group GmbH, München, Deutschland). Die Impedanz wurde automatisch gemessen, wobei Werte über 10 k Ω zu einem automatischen Abbrechen des Geräts führten. Stimuliert wurde 20 Minuten lang mit einer Stromstärke von 2 mA und einer An- und Abschwelphase von jeweils 15 Sekunden. Bei der Placebostimulation wurde ebenfalls eine 15-sekündige An- und Abschwelphase verwendet, um die Empfindungen einer Verum-tDCS nachzuahmen, zwischendrin schaltete sich das Gerät automatisch in einen Modus mit minimalen Impulsen von 100–200 μ A alle 400–550 ms (Palm et al., 2013). Die Initiierung der Stimulation erfolgte über die Eingabe eines fünfstelligen Codes aus einer Randomisierungsliste. Weder Untersucher noch Proband konnten so die Placebo- von einer Verumstimulation unterscheiden (Gandiga et al., 2006), sodass es sich um eine Doppelblindstudie handelte.

2.2.3 Arbeitsgedächtnisaufgabe mit zeitverzögerter Wiedergabe

Die Arbeitsgedächtnisaufgabe nach dem Vorbild Plewnias (Plewnia et al., 2015) bestand aus den Teilen Enkodierung (Umsetzen von physikalischer Information, hier visuell, in einen neuronalen Code (Gazzaniga, 2014, S. 313)), emotionaler Distraction und forced-choice-Abruf (Auswahl der richtigen Antwort aus vorgegebenen Antwortmöglichkeiten im Gegensatz zu freiem Antworten (Schmidt-Atzert et al., 2012, S. 240)). Zunächst wurde dem Probanden eine Buchstabenreihe mit sechs Buchstaben gezeigt, die er sich einprägen und wiederholen sollte (Enkodierungsphase), wobei die Buchstaben willkürlich aus dem Alphabet ausgewählt waren und jeder Buchstabe jeweils nur einmal vorkommen durfte. Die Buchstabenreihe wurde für 3 Sekunden horizontal auf einem schwarzen Bildschirm präsentiert, den die Probanden über einen Spiegel im MRT sehen konnten. Anschließend wurde auf dem Bildschirm für 5 Sekunden ein Bild aus dem International Affective Picture System (IAPS) eingeblendet (Distraktionsphase). Das IAPS wurde von Lang et al. entwickelt (Lang et al., 1993, Lang et al., 2008). Es umfasst über 1800 Fotografien, die von großen Stichproben getestet wurden und standardisiert Emotionen auslösen. In unserer Studie wurden Bilder verwendet, die entweder neutrale Emotionen auslösten, wie z. B. von einer Landschaft, oder die negative Emotionen auslösten, wie z. B. von Leichen und Schwerverletzten. Die Probanden wurden angewiesen, stets auf das Bild zu schauen, auch wenn sie den Inhalt abstoßend fanden, und währenddessen die Buchstabenreihe im Kopf zu wiederholen. Die Unterscheidung zwischen negativen und neutralen Bildern in der Distraktionsphase wird im Folgenden als Bildvalenz bezeichnet.

Im Anschluss an das Distraktionsbild wurde dreimal in Folge für je 2 Sekunden ein Buchstabe in Grün auf dem Bildschirm gezeigt (Abrufphase). Die Probanden mussten bei jedem Buchstaben sofort mittels eines Antwortsystems, das sie in der Hand hielten und bei dem Zeige- und Mittelfinger auf zwei Tasten lagen, so schnell und so genau wie möglich angeben, ob der grüne Buchstabe in der roten Buchstabenreihe enthalten gewesen war oder nicht. Ob die Taste für „war enthalten“ sich unterhalb des Zeigefingers oder Mittelfingers befand, wurde im Voraus festgelegt. Es wurden die Reaktionszeit und die Antwort als „korrekt“, „falsch“ oder „verpasst“ aufgezeichnet. Nach jeder dieser Abfolge von Enkodierung, Distraction und Abruf folgte eine Pause zwischen 4 bis 12 Sekunden mit einem zusätzlichen variablen Störintervall von einer Zeit zwischen 0 und 0,99999 Sekunden. Währenddessen wurde auf dem Bildschirm ein weißes Kreuz eingeblendet. Insgesamt wurden pro Messtermin einem Probanden 60 Abfolgen von Enkodierung, Distraction und Abruf gezeigt, was insgesamt ca. 20 Minuten dauerte. Die Hälfte der 60 Abfolgen enthielt dabei ein negatives, die andere Hälfte ein neutrales Bild.

Die Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde mittels Presentation 18.0 (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA) dargeboten und aufgezeichnet. Sie wurde automatisch durch das sechste geladene Volumen der dazugehörigen fMRT-Sequenz gestartet.

Beim ersten Versuchstermin übten die Probanden die Arbeitsgedächtnisaufgabe einmal am PC außerhalb des Magnetresonanztomographen, wobei ihnen zehn Abfolgen von Enkodierung, Distraction und Abruf mit ausschließlich neutralen Distraktionsbildern gezeigt wurden.

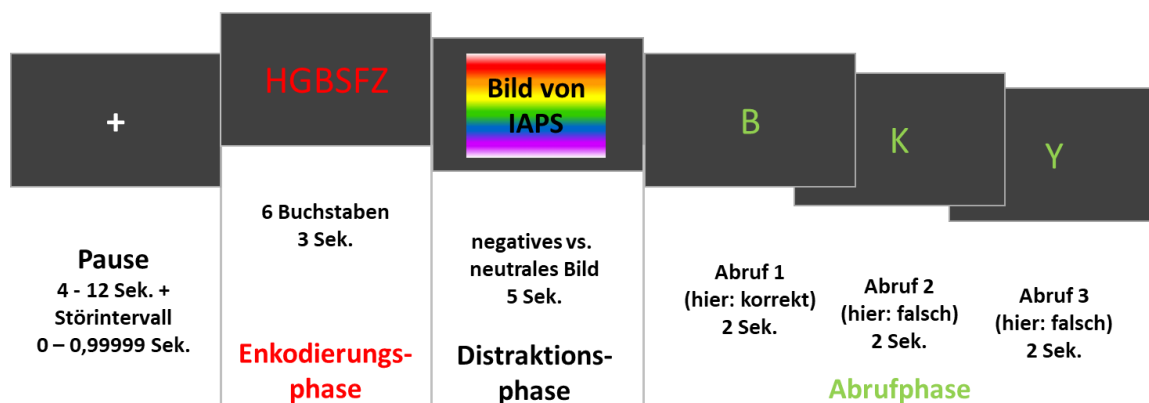


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung einer Abfolge von Enkodierungs-, Distraktions- und Abrufphase der Arbeitsgedächtnisaufgabe

2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

2.3.1 fMRT-Datenerhebung

Die Bildgebung des Gehirns wurde auf einem 3 Tesla MRT-Scanner (Magnetom SKYRA der Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit einer 20-Kanal-Kopfspule ausgeführt. Für die funktionelle MRT wurde ein T2-gewichtetes Echo Planar Imaging (EPI) mit einer Repetitionszeit von 200 ms, einer Echozeit von 30 ms, einem Anregungswinkel von 80° während der Ruhemodi und 87° während der Arbeitsgedächtnisaufgabe, einer räumlichen Auflösung von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, einer 64×64 Bildmatrix, einem $192 \times 192 \text{ mm}^2$ großen Sichtfeld, 36 Schichten und folgenden Voxeln verwendet: 250 während der prä-tDCS-Ruhezustandsmessung, 620 während der tDCS, 250 während der post-tDCS-Ruhezustandsmessung und 625 während der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Zur anatomischen Orientierung wurde ein hochauflösendes MPRAGE mit folgenden Parametern gefahren: Repetitionszeit von 14 ms, Echozeit von 7,61 ms, Anregungswinkel von 20° , 160 Schichten, Sichtfeld von $256 \times 240 \text{ mm}^2$ und einer räumlichen Auflösung von $0,8 \times 0,8 \times 0,8 \text{ mm}^3$.

2.3.2 fMRT-Datenauswertung

Zur Aufbereitung für die weitere Analyse wurden die Rohdaten der fMRT-Bilder mit der Funktion FMRI Expert Analysis Tool (FEAT) in der FMRIB Software Library (FSL) 5.0.9. (Jenkinson et al., 2012, Smith et al., 2004) präprozessiert. Dabei wurde bei allen Zeitreihendaten der Zusammenhang der Schichten mit der Zeit korrigiert, sie wurden neu ausgerichtet, Bewegungsunschärfe wurde korrigiert, sie wurden linear und nichtlinear räumlich an die Standard-EPI-Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) angepasst und mit einem Gauß-Filter mit 5 mm Halbwertsbreite räumlich geglättet.

Anschließend wurden die fMRT-Bilder ebenfalls mit FEAT in FSL 5.0.9. weiterverarbeitet. Hierfür wurde die Funktion canonical hemodynamic response function (HRF) in FSL verwendet, bei der mithilfe einer Gammaverteilung die Form des BOLD-Signals abgebildet werden soll (Lazar, 2008, S. 81). Jede der drei Phasen Enkodierung, Distraction und Abruf wurde für jede der 60 Abfolgen als eigenes Ereignis betrachtet, jeweils getrennt für die zwei Stufen der Bildvalenz, neutrale oder negative Bilder. Mit einem General Linear Model (GLM) in FSL wurden die sich ergebenden Parameterschätzungen für zwei Voxels innerhalb jeder Region of Interest (ROI) berechnet. Für weitere Analysen wurden mit FEATQuery standardisierte z-Werte innerhalb jeder ROI gewonnen.

2.3.3 Regions of Interest

Es wurden dieselben drei ROIs in der rechten wie in der linken Hemisphäre gewählt. Hierbei wurden Region 9, Region 9/46 dorsal und Region 10 verwendet, wie sie von Sallet et al. in einer Studie zum Aufbau des dorsalen frontalen Cortex bei Menschen und Makaken beschrieben werden (Sallet et al., 2013). Sallet et al. hatten hierfür diffusionsgewichtete MRT-Bilder mittels Traktographie parzelliert (Sallet et al., 2013). Die drei gewählten Regionen liegen im Bereich des DLPFC und DMPFC und sind auf der folgenden Abbildung 8 dargestellt.

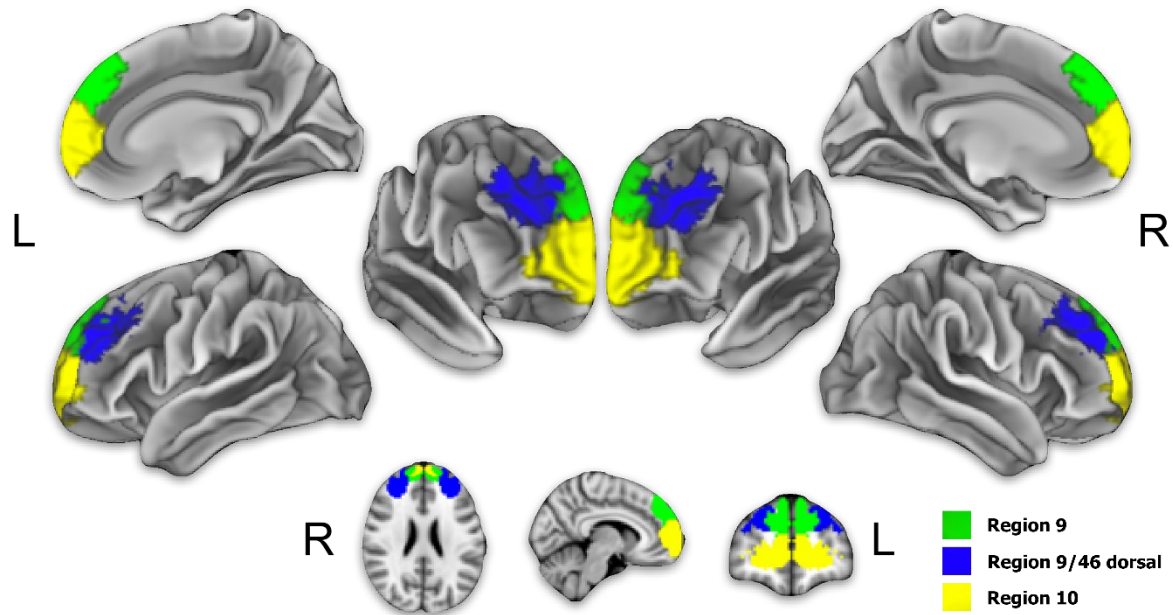


Abbildung 8: Regions of Interest. Region 9 in Grün, Region 9/46 dorsal in Blau und Region 10 in Gelb entsprechend der Ergebnisse von Sallet (Sallet et al., 2013) und wie in unserer wissenschaftlichen Publikation (Wörsching et al., 2018). Die Schnittebene der untersten Reihe liegt transversal bei $z=24$, sagittal bei $x=8$ und koronar bei $y=52$ des MNI-Koordinatensystems.

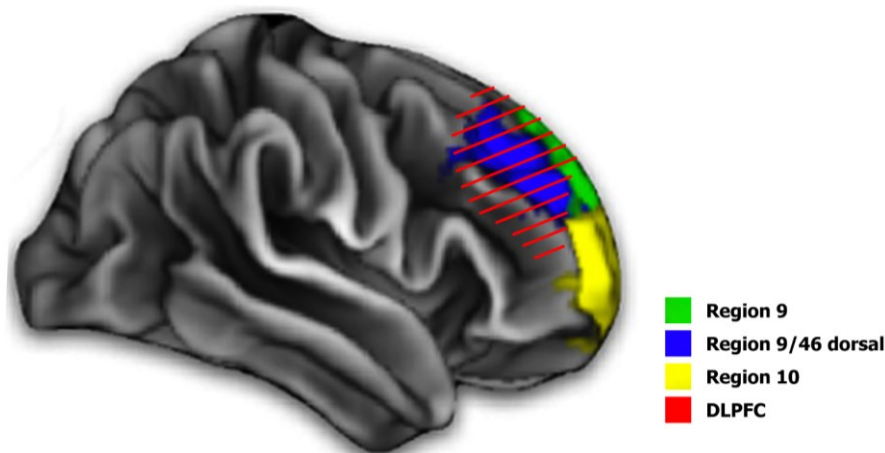


Abbildung 9: Lage der ROIs im Verhältnis zum DLPFC. Die ROIs sind in lateraler Ansicht in Grün, Blau und Gelb dargestellt (nach Sallet et al., 2013, Wörsching et al., 2018), der DLPFC ist rot schraffiert eingezeichnet (Eigene Darstellung analog zu den in Abbildung 5 gezeigten topographischen Grenzen bei Ray und Zald (Ray & Zald, 2012)).

Ziel war es, Regionen auszuwählen, die entweder direkt unterhalb der Schwammelektroden liegen oder in denen die Stromdichte basierend auf verschiedenen Computermodellen als besonders hoch angenommen wird (DaSilva et al., 2015, Nelson et al., 2014, Seibt et al., 2015). In Abbildung 9 ist die Lage der ausgewählten drei Regionen bezogen auf den DLPCF dargestellt, da in bisherigen Studien zu kognitiver Kontrolle der hauptsächliche Fokus auf dem DLPCF lag.

2.4 Statistische Auswertung

Mit den gewonnenen z-Werten der FEATQuery wurde anschließend in SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22 und 27) eine multifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung oder Englisch „Analysis of Variance“ (ANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt. Hierbei soll der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen, bezeichnet als Faktoren, auf die Mittelwerte der wiederholt gemessenen abhängigen Variabel getestet werden, wobei die Varianz in den Ergebnissen in Varianz der einzelnen Faktoren und Varianz der Interaktionen der Faktoren aufgegliedert wird (Backhaus et al., 2018, S. 178ff). Abhängige Variable war die mittlere Aktivität innerhalb eines Hirnareals.

Zunächst wurden ANOVA mit Messwiederholung getrennt für jede der insgesamt sechs ROIs jeweils für jede der drei Phasen der Arbeitsgedächtnisaufgabe, Enkodierungs-, Distraktions- und Abrufphase, durchgeführt. Dies waren in Summe 18 ANOVA mit Messwiederholung. Als unabhängige Variablen gingen der Faktor Stimulationsbedingung mit vier Stufen (a-tDCS-A, a-tDCS-B, c-tDCS und Placebo-tDCS) sowie der Faktor Bildvalenz mit zwei Stufen (negativ und neutral) ein. Um den Einfluss weiterer Variablen auf die mittlere Hirnaktivität zu untersuchen, wurde anschließend eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, in der auch die Faktoren Hemisphäre, Region und Phase berücksichtigt wurden. Hierfür wurden die Daten aus allen ROIs und Phasen verwendet. Es gingen der Faktor Hemisphäre mit zwei Stufen (links- und rechtshemisphärisch), der Faktor Region mit drei Stufen (Region 9, Region 9/46 dorsal und Region 10), der Faktor Phase mit drei Stufen (Enkodierungsphase, Distraktionsphase und Abrufphase) sowie die Stimulationsbedingung mit vier Stufen (a-tDCS-A, a-tDCS-B, c-tDCS und Placebo-tDCS) bei neutraler Bildvalenz als unabhängige Variablen ein. Um ebenfalls den Faktor Bildvalenz zu integrieren, wurden in eine weitere ANOVA mit Messwiederholung nur die Distraktions- und die Abrufphase in allen ROIs eingeschlossen.

Nach den ANOVA wurden außerdem Kontraste, Post-hoc-Tests wie Bonferroni und t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt, um spezifische Informationen zu erhalten, welche Mittelwerte sich unterscheiden.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden nur signifikante Ergebnisse berichtet, wobei Ergebnisse, wie in wissenschaftlichen Arbeiten verbreitet (Andrade, 2019), bei einem p-Wert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant und bei einem Wert von $p < 0,1$ als signifikanter Trend gewertet werden. Um eine höhere Aussagekraft zu erzielen, werden zusätzlich zum p-Wert der F-Wert F und die Effektstärke η_p^2 angegeben.

Der F-Wert ist der Quotient aus der systematischen Varianz, die durch das Modell erklärt werden kann, und der unsystematischen Varianz (Field, 2009, S. 358). Somit zeigt ein $F < 1$ einen nicht-signifikanten Effekt an (Field, 2009, S. 359). Ähnlich zum F-Wert wird bei t-Tests ein t-Wert t angegeben.

Die Effektstärke dient als Maß, wie weit Ergebnisse von der Nullhypothese abweichen (Wetzels et al., 2011). In SPSS wird die Effektstärke für ANOVA als partielles eta im Quadrat η_p^2 angegeben. Dabei meint η_p^2 den Anteil der gesamten Varianz einer abhängigen Variable, der durch die unabhängige Variable, aber nicht durch eine andere Variable, erklärt wird. Im Gegensatz zu η^2 werden bei η_p^2 andere Variablen herausgerechnet (Field, 2009, S. 415). Im Sonderfall von nur zwei Vergleichsgruppen gilt für die Effektstärken $\eta_p^2 = \eta^2 = r^2$ (Cohen, 1988, S. 280, Richardson, 2011). Ab $\eta_p^2 = 0,0588$ spricht man von einem mittleren Effekt und ab $\eta_p^2 = 0,1379$ von einem starken Effekt (Cohen, 1988, S. 287, Richardson, 2011). η_p^2 wird für ANOVA wie folgt berechnet (Richardson, 2011):

$$\eta_p^2 = \frac{df_M \times F}{df_M \times F + df_R}$$

In t-Tests wird die Effektstärke r angegeben, wobei ab $r = 0,3$ ein mittlerer Effekt und ab $r = 0,5$ ein starker Effekt besteht und r folgendermaßen berechnet wird (Field, 2009, S. 332):

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}}$$

df entspricht hierbei der Anzahl der Freiheitsgrade, von Englisch „degree of freedom“. Bei ANOVA sind die Anzahl der Freiheitsgrade des Modells mit $df_M = k - 1$ und die Anzahl der Freiheitsgrade des Fehlers bzw. Rests mit $df_R = n - k$ definiert, das heißt df_M als die Anzahl der Faktorstufen k minus eins und df_R als die Stichprobengröße n minus der Anzahl der Faktorstufen k (Field, 2009, S. 358, S. 466). Für t-Tests ist der Freiheitsgrad die Stichprobengröße n minus eins, sprich $df = n - 1$ (Field, 2009, S. 331).

Unter 3.1 und 3.2 werden für jede der sechs ROIs separat die signifikanten Ergebnisse aus den 18 ANOVA zu den Faktoren Stimulationsbedingung und Bildvalenz beschrieben. Unter 3.3 werden regionen- und phasenübergreifende signifikante Ergebnisse berichtet. Die Effektstärken werden mit Freiheitsgraden in Klammern als $F(df_M, df_R)$ und $t(df)$ angegeben. Graphisch dargestellt sind alleinig Haupteffekte und Interaktionseffekte zwischen zwei Faktoren mit Fehlerbalken der Standardfehler. Graphiken zu Interaktionseffekten zwischen drei Faktoren und zu Ergebnissen der Enkodierungsphase befinden sich im Anhang B.

3.1 Linke Hemisphäre

3.1.1 Region 9

Es besteht ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildvalenz in der Distraktionsphase innerhalb der linkshemisphärischen Region 9 ($F(1,27)=10,082$; $p=0,004$; $\eta_p^2=0,272$). Hierbei ist die mittlere Aktivität bei allen Stimulationsbedingungen bei negativer Bildvalenz höher als bei neutraler Bildvalenz (s. Abbildung 10). t-Tests zeigen diese höhere mittlere Aktivität bei negativer Bildvalenz als statistisch signifikant nur bei a-tDCS-A ($t(27)=2,110$; $p=0,044$; $r=0,376$) und bei a-tDCS-B ($t(27)=2,332$; $p=0,027$; $r=0,409$).

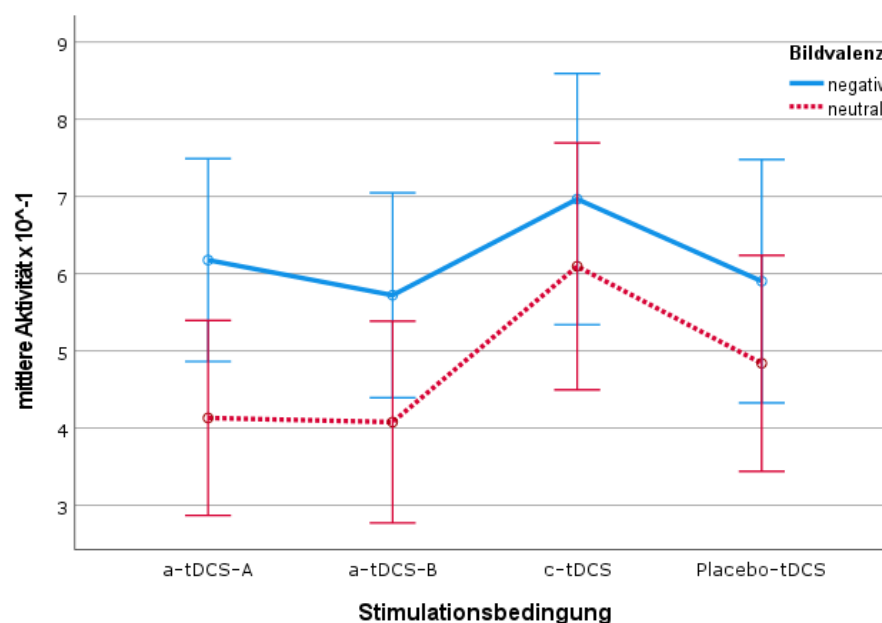


Abbildung 10: Linkshemisphärische Region 9 während der Distraktionsphase

In der Abrufphase besteht bei neutraler Bildvalenz ein signifikanter Trend bezüglich einer höheren mittleren Aktivität nach c-tDCS als nach Placebo-tDCS ($t(27)=1,976$; $p=0,058$; $r=0,355$).

3.1.2 Region 9/46 dorsal

In der Enkodierungsphase zeigt sich ein signifikanter Trend bezüglich einer höheren mittleren Aktivität nach a-tDCS-A im Vergleich zu a-tDCS-B ($F(1,27)=2,939$; $p=0,098$; $\eta_p^2=0,098$).

Es besteht ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildvalenz in der Distraktionsphase innerhalb der linkshemisphärischen Region 9/46 dorsal ($F(1,27)=5,211$; $p=0,031$; $\eta_p^2=0,162$). Dabei ist die mittlere Aktivität bei allen Stimulationsbedingungen bei neutraler Bildvalenz höher als bei negativer Bildvalenz (s. Abbildung 11). In t-Tests besteht diesbezüglich ein signifikanter Trend ausschließlich bei c-tDCS ($t(27)=-1,928$; $p=0,064$; $r=0,348$) und a-tDCS-B ($t(27)=-1,723$; $p=0,096$; $r=0,315$).

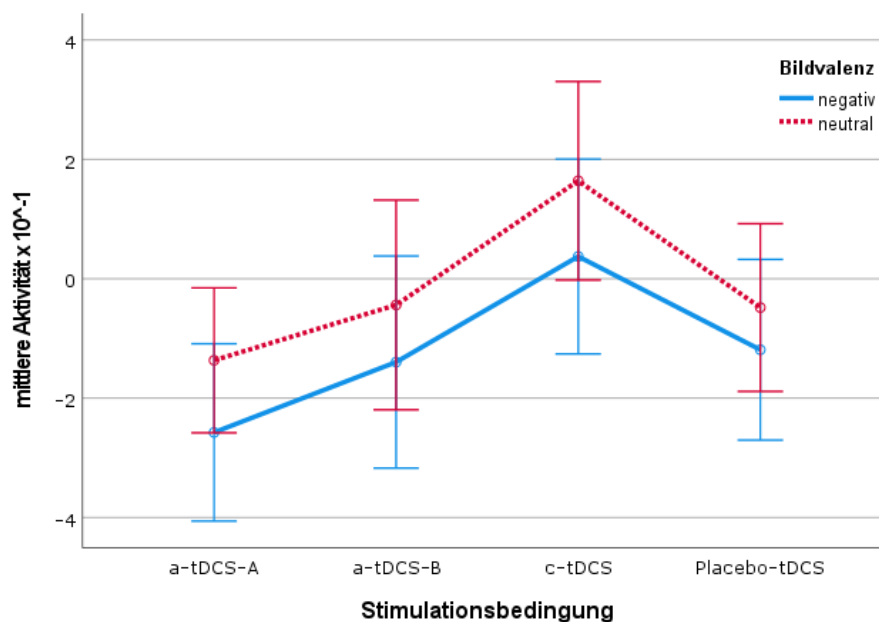


Abbildung 11: Linkshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Distraktionsphase

In der Abrufphase findet sich ein signifikanter Trend hinsichtlich eines Haupteffekts für den Faktor Bildvalenz in der linkshemisphärischen Region 9/46 dorsal ($F(1,27)=3,815$; $p=0,061$; $\eta_p^2=0,124$). Hierbei ist die mittlere Aktivität bei negativer Bildvalenz jeweils höher als bei neutraler Bildvalenz (s. Abbildung 12). Ein signifikanter Trend bezüglich dieses Aktivitätsunterschieds besteht in t-Tests nur für Placebo-tDCS ($t(27)=1,886$; $p=0,070$; $r=0,341$).

Für die negative Bildvalenz erhält man außerdem in der Abrufphase einen signifikanten Trend bezüglich einer niedrigeren mittleren Aktivität nach c-tDCS verglichen mit Placebo-tDCS ($t(27)=-1,733$; $p=0,095$; $r=0,316$), wie ebenfalls in Abbildung 12 zu erkennen.

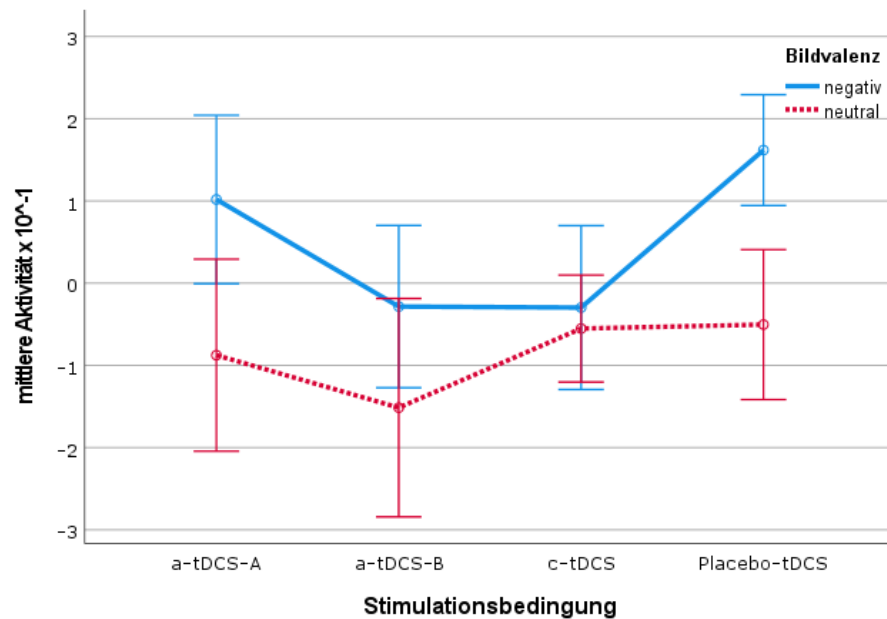


Abbildung 12: Linkshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Abrufphase

3.1.3 Region 10

In der Enkodierungsphase findet sich ein signifikanter Trend zu einer höheren mittleren Aktivität nach c-tDCS verglichen mit a-tDCS-B ($F(1,27)=3,734$; $p=0,064$; $\eta_p^2=0,121$).

In der Abrufphase zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt der Bildvalenz ($F(1,27)=6,156$; $p=0,020$; $\eta_p^2=0,186$). Die mittlere Aktivität ist bei a-tDCS-A, a-tDCS-B und Placebo-tDCS jeweils bei negativer Bildvalenz höher als bei neutraler Bildvalenz (s. Abbildung 13). In t-Tests ist dies allein für Placebo-tDCS statistisch signifikant ($t(27)=3,129$; $p=0,004$; $r=0,516$).

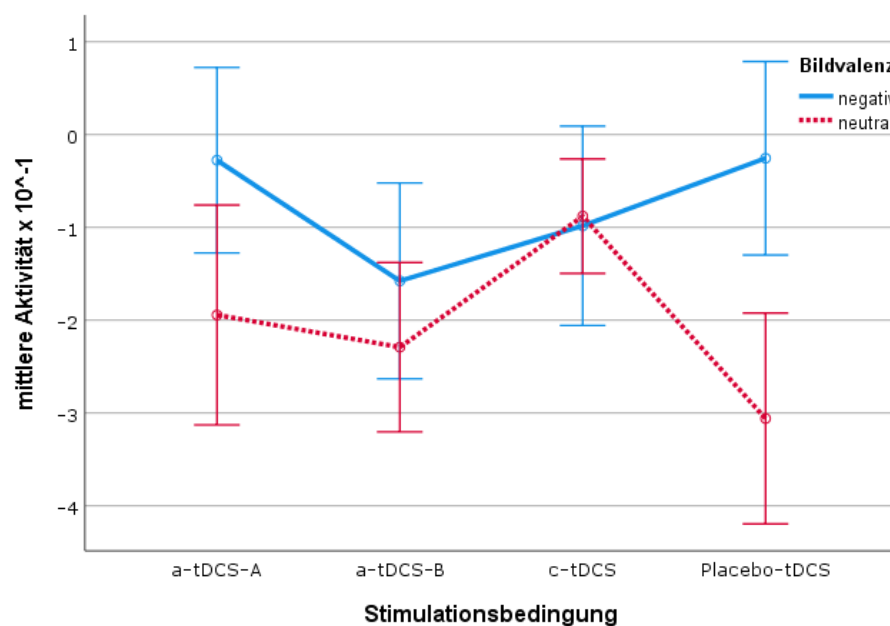


Abbildung 13: Linkshemisphärische Region 10 während der Abrufphase

Bei neutraler Bildvalenz besteht ein Trend hinsichtlich eines signifikanten Unterschieds zwischen c-tDCS und Placebo-tDCS ($t(27)=2,038$; $p=0,051$; $r=0,365$).

Auffällig ist, dass sich die Graphen in Abbildung 13 bei c-tDCS kreuzen, was auf einen Interaktionseffekt hinweisen kann (vgl. Field, 2009, S. 445). Entsprechend ergibt sich in den Kontrasten für c-tDCS mit Placebo-tDCS ein signifikanter Interaktionseffekt ($F(1,27)=4,991$; $p=0,034$; $\eta_p^2=0,156$).

3.2 Rechte Hemisphäre

3.2.1 Region 9

In der Enkodierungsphase zeigt sich eine signifikant höhere Aktivität nach a-tDCS-A als nach a-tDCS-B ($F(1,27)=4,661$; $p=0,040$; $\eta_p^2=0,147$). Außerdem findet sich ein signifikanter Trend zu einer höheren Aktivität nach c-tDCS im Vergleich zu a-tDCS-B ($F(1,27)=3,659$; $p=0,065$; $\eta_p^2=0,121$).

Es besteht ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildvalenz in der Distraktionsphase innerhalb der rechtshemisphärischen Region 9 ($F(1,27)=13,542$; $p=0,001$, $\eta_p^2=0,334$). Die mittlere Aktivität ist bei negativer Bildvalenz bei a-tDCS-A, a-tDCS-B und Placebo-tDCS höher als bei neutraler Bildvalenz (s. Abbildung 14). In t-Tests ist die höhere mittlere Aktivität bei negativer Bildvalenz statistisch signifikant nur bei a-tDCS-A ($t(27)=2,376$; $p=0,025$; $r=0,416$) und a-tDCS-B ($t(27)=3,533$; $p=0,002$; $r=0,562$).

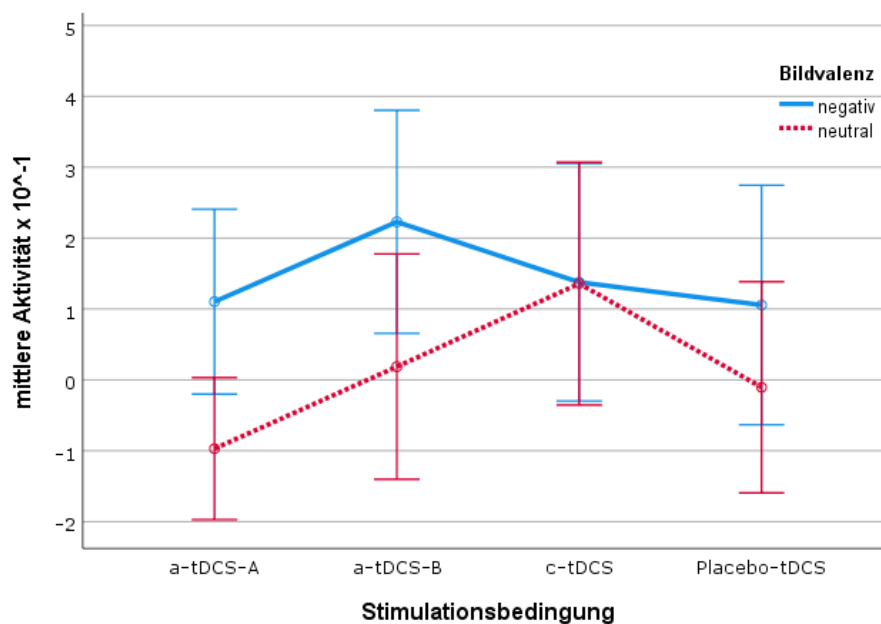


Abbildung 14: Rechtshemisphärische Region 9 während der Distraktionsphase

Wie in Abbildung 14 erkennbar, zeigen sich bei c-tDCS fast identische Mittelwerte. Untersucht man dies im Hinblick auf Interaktionseffekte, erhält man in Kontrasten einen signifikanten Interaktionseffekt für a-tDCS-B mit c-tDCS ($F(1,27)=4,375$; $p=0,046$; $\eta_p^2=0,139$) sowie einen signifikanten Trend hinsichtlich eines Interaktionseffekts für a-tDCS-A mit c-tDCS ($F(1,27)=3,000$; $p=0,095$; $\eta_p^2=0,100$).

In der Abrufphase ergibt sich bei neutraler Bildvalenz ein signifikanter Trend hinsichtlich einer höheren mittleren Aktivität nach c-tDCS im Vergleich zu Placebo-tDCS ($t(27)=-1,848$; $p=0,076$; $r=0,335$).

3.2.2 Region 9/46 dorsal

Es findet sich in der Enkodierungsphase ein signifikanter Trend zu einer höheren mittleren Aktivität nach Placebo-tDCS im Vergleich zu a-tDCS-B ($F(1,27)=2,957$; $p=0,097$; $\eta_p^2=0,099$).

In der Distraktionsphase besteht ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildvalenz innerhalb der rechtshemisphärischen Region 9/46 dorsal ($F(1,27)=6,983$; $p=0,014$; $\eta_p^2=0,205$). Dabei ist die mittlere Aktivität bei allen Stimulationsbedingungen bei neutraler Bildvalenz jeweils höher als bei negativer Bildvalenz (s. Abbildung 15). t-Tests ergeben eine signifikant höhere mittlere Aktivität bei neutraler Bildvalenz nur bei c-tDCS ($t(27)=-2,387$; $p=0,024$; $r=0,417$) und bei a-tDCS-B ($t(27)=-2,048$; $p=0,050$; $r=0,367$).

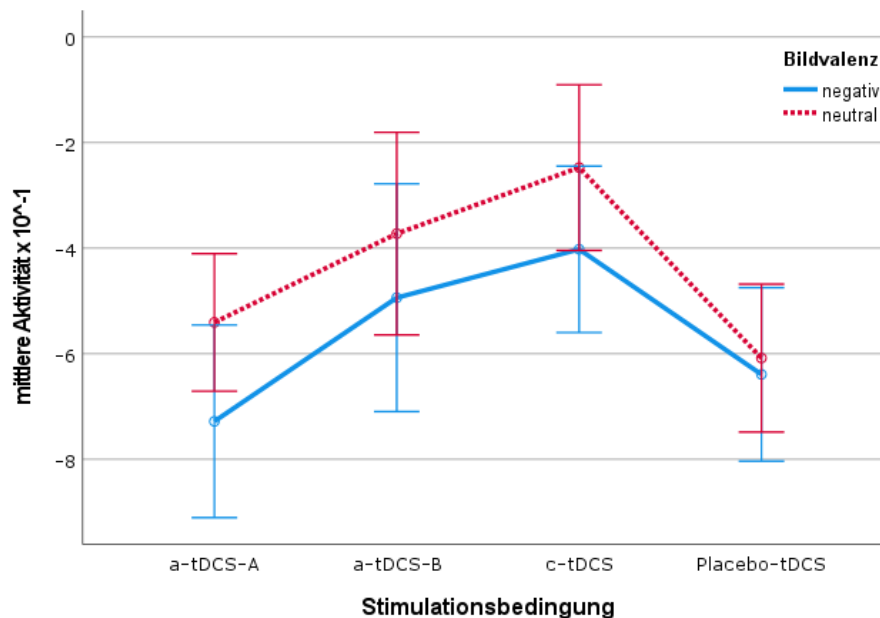


Abbildung 15: Rechtshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Distraktionsphase

Zusätzlich findet sich in der Distraktionsphase in Kontrasten eine signifikant höhere mittlere Aktivität für die Stimulationsbedingung c-tDCS verglichen mit Placebo-tDCS ($F(1,27)=5,264$; $p=0,030$; $\eta_p^2=0,163$) ebenso wie ein signifikanter Trend für eine höhere mittlere Aktivität nach c-tDCS im Vergleich zu a-tDCS-A ($F(1,27)=3,041$; $p=0,093$; $\eta_p^2=0,101$).

In der Abrufphase ergibt sich ein signifikanter Trend bezüglich eines Haupteffekts des Faktors Bildvalenz ($F(1,27)=3,424$; $p=0,075$; $\eta_p^2=0,113$). Die mittlere Aktivität ist bei allen Stimulationsbedingungen bei negativer Bildvalenz jeweils höher (s. Abbildung 16). In t-Tests findet sich keine Signifikanz.

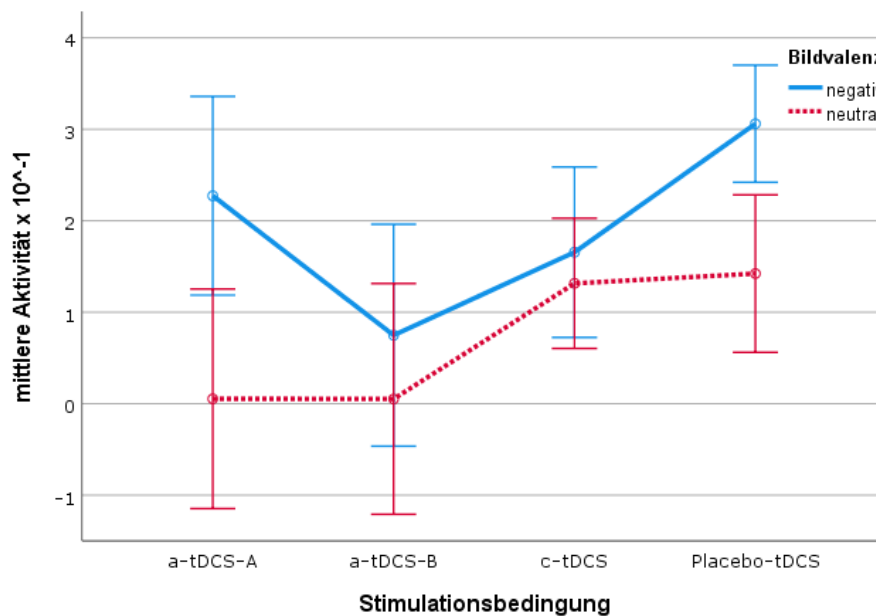


Abbildung 16: Rechtshemisphärische Region 9/46 dorsal während der Abrufphase

3.2.3 Region 10

In der Enkodierungsphase besteht ein signifikanter Trend bezüglich einer höheren mittleren Aktivität nach a-tDCS-A im Vergleich zu a-tDCS-B ($F(1,27)=4,167$; $p=0,051$; $\eta_p^2=0,134$) sowie bezüglich einer höheren mittleren Aktivität nach Placebo-tDCS verglichen mit a-tDCS-B ($F(1,27)=3,094$; $p=0,090$; $\eta_p^2=0,103$).

Es ergibt sich ein signifikanter Haupteffekt der Stimulationsbedingung in der Distraktionsphase innerhalb der rechtshemisphärischen Region 10 ($F(3,25)=4,089$; $p=0,017$, $\eta_p^2=0,329$), der in Abbildung 17 dargestellt ist. In Post-hoc-Tests ist nach c-tDCS die mittlere Aktivität signifikant höher als nach Placebo-tDCS ($F(1,27)=8,797$; $p=0,006$; $\eta_p^2=0,246$). Ebenso ist in Post-hoc-Tests die mittlere Aktivität nach c-tDCS signifikant höher als nach a-tDCS-A ($F(1,27)=5,727$; $p=0,024$; $\eta_p^2=0,175$).

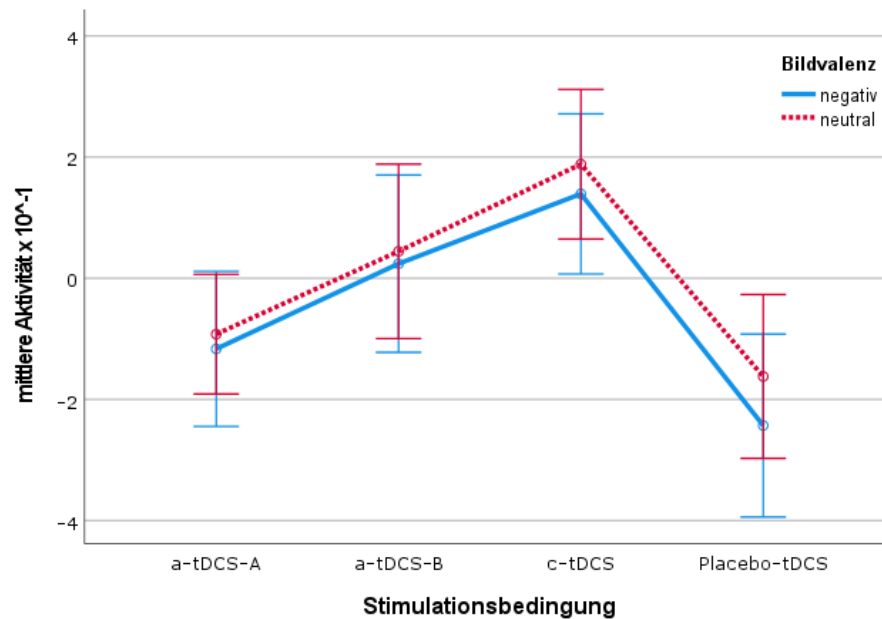


Abbildung 17: Rechtshemisphärische Region 10 während der Distraktionsphase

3.3 Regionen- und phasenübergreifende Effekte

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der multifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung berichtet, in welche die Daten aus allen ROIs und allen Phasen eingehen und die Faktoren Hemisphäre, Region, Phase, Stimulationsbedingung und Bildvalenz einbezogen werden.

3.3.1 Haupteffekte

Es besteht ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Region ($F(2,26)=8,071$; $p=0,002$; $\eta_p^2=0,383$) (s. Abbildung 18). Zwischen Region 9 und Region 10 ($F(1,27)=13,547$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,334$) sowie zwischen Region 9 und Region 9/46 dorsal ($F(1,27)=13,599$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,335$) zeigen Kontraste signifikante Unterschiede.

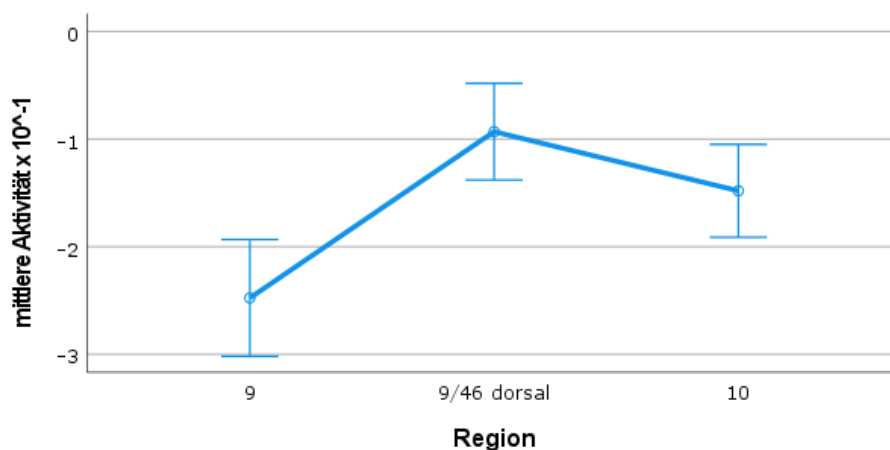


Abbildung 18: Phasenübergreifender Haupteffekt des Faktors Region

Auch für den Faktor Phase findet sich ein signifikanter Haupteffekt ($F(2,26)=9,670$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,427$) (s. Abbildung 19). Kontraste ergeben signifikante Unterschiede zwischen der Enkodierungs- und der Distraktionsphase ($F(1,27)=18,198$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,403$) sowie zwischen der Enkodierungs- und der Abrufphase ($F(1,27)=15,837$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,370$).

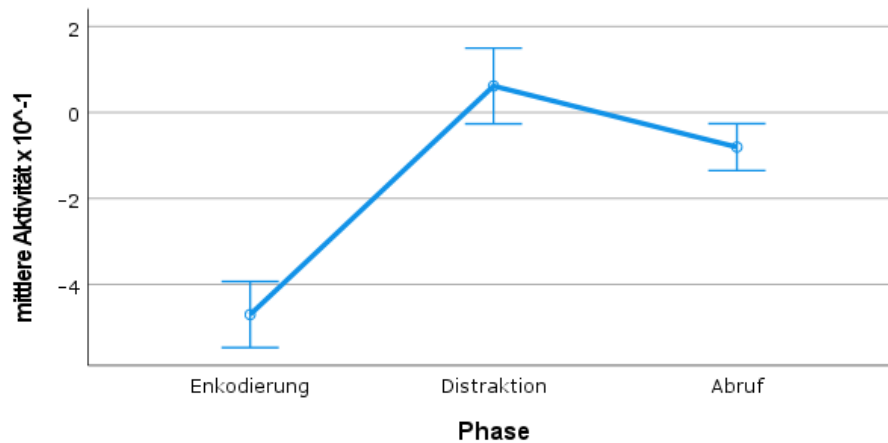


Abbildung 19: Regionenübergreifender Haupteffekt des Faktors Phase

Es besteht ein signifikanter Trend hinsichtlich eines Haupteffekts des Faktors Stimulationsbedingung ($F(3,25)=2,423$; $p=0,090$; $\eta_p^2=0,225$) (s. Abbildung 20). Kontraste zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen c-tDCS und a-tDCS-B ($F(1,27)=5,243$; $p=0,030$; $\eta_p^2=0,163$) sowie zwischen c-tDCS und Placebo-tDCS ($F(1,27)=4,372$; $p=0,047$; $\eta_p^2=0,139$).

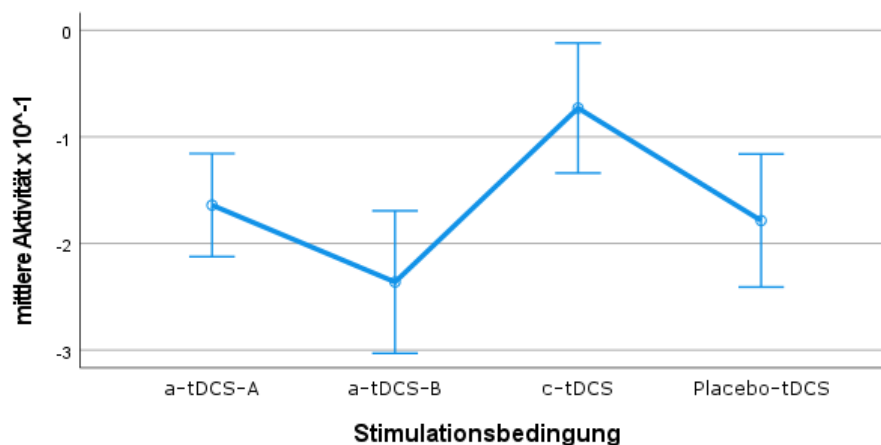


Abbildung 20: Regionen- und phasenübergreifender Haupteffekt des Faktors Stimulationsbedingung

Unter Berücksichtigung des Faktors Bildvalenz in der Distraktions- und Abrufphase erhält man neben den gerade genannten Effekten einen Trend hinsichtlich eines signifikanten Haupteffekts des Faktors Bildvalenz ($F(1,27)=2,938$; $p=0,098$; $\eta_p^2=0,098$). Die mittlere Aktivität bei negativen Bildern ist über alle Regionen gemittelt signifikant höher als bei neutralen Bildern.

Entscheidender als dieser Trend sind allerdings die signifikanten Interaktionen mit der Bildvalenz.

3.3.2 Interaktionseffekte

Es findet sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Region und Phase ($F(4,24)=23,432$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,796$). Kontraste ergeben eine signifikante Interaktion zwischen sämtlichen Regionen und Phasen (s. Abbildung 21).

Eine signifikante Interaktion besteht:

- 1.) beim Vergleich von Region 9 mit Region 9/46 dorsal bezogen auf die Enkodierungs- mit der Distraktionsphase ($F(1,27)=80,359$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,749$), die Enkodierungs- verglichen mit der Abrufphase ($F(1,27)=68,445$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,717$) und die Distraktions- verglichen mit der Abrufphase ($F(1,27)=41,961$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,608$),
- 2.) beim Vergleich von Region 9 mit Region 10 bezogen auf die Enkodierungs- mit der Distraktionsphase ($F(1,27)=39,561$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,594$), die Enkodierungs- verglichen mit der Abrufphase ($F(1,27)=40,564$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,600$) und die Distraktions- verglichen mit der Abrufphase ($F(1,27)=6,211$; $p=0,019$; $\eta_p^2=0,187$),
- 3.) beim Vergleich von Region 9/46 dorsal mit Region 10 bezogen auf die Enkodierungs- mit der Distraktionsphase ($F(1,27)=40,425$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,600$), die Enkodierungs- verglichen mit der Abrufphase ($F(1,27)=34,031$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,558$) und die Distraktions- verglichen mit der Abrufphase ($F(1,27)=32,659$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,547$).

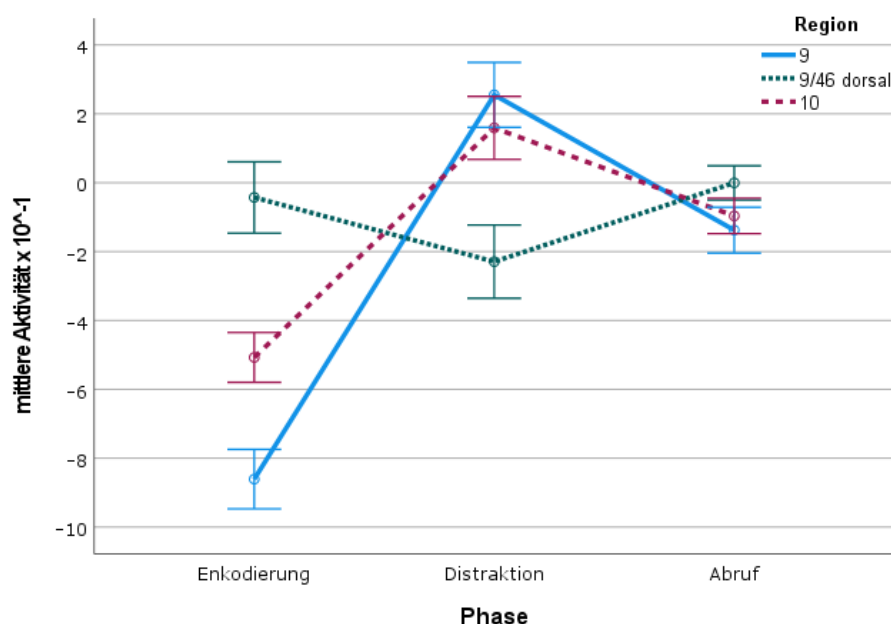


Abbildung 21: Interaktion zwischen Region und Phase

Ein signifikanter Interaktionseffekt ergibt sich ebenfalls zwischen Hemisphäre und Phase ($F(2,26)=24,072$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,649$) (s. Abbildung 22). Kontraste zeigen diese Interaktion als signifikant an für die Enkodierungs- mit der Distraktionsphase ($F(1,27)=33,256$; $p=0,000$; $\eta_p=0,552$) sowie für die Distraktions- mit der Abrufphase ($F(1,27)=49,189$; $p=0,000$; $\eta_p=0,646$). Wenn die Hemisphärenunterschiede in Post-hoc-Tests für jede der drei Phasen getrennt betrachtet werden, ergeben sich durchgehend signifikante Unterschiede für die Enkodierungsphase ($F(1,27)=12,112$; $p=0,002$; $\eta_p=0,310$), für die Distraktionsphase ($F(1,27)=48,628$; $p=0,000$; $\eta_p=0,643$) und für die Abrufphase ($F(1,27)=37,653$; $p=0,000$; $\eta_p=0,582$).

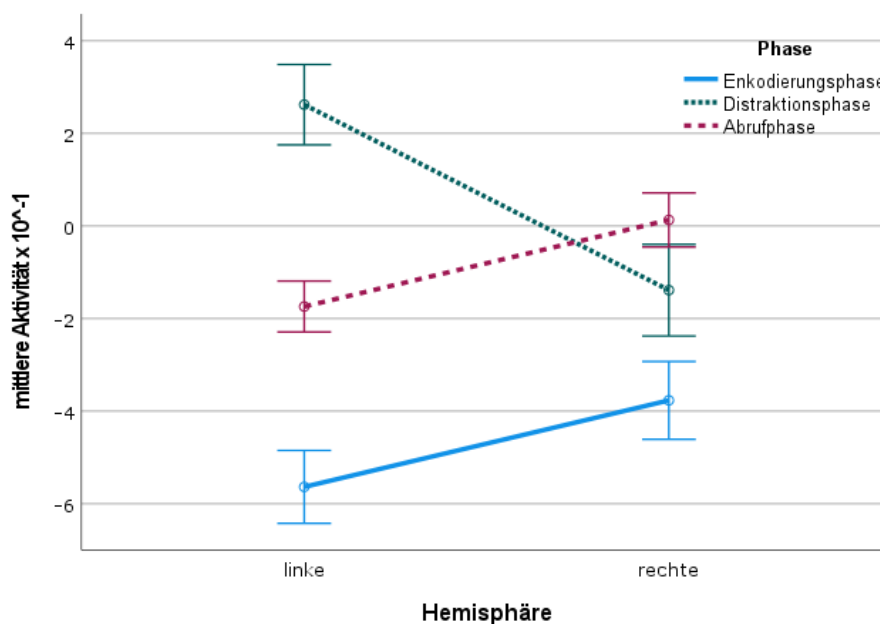


Abbildung 22: Interaktion zwischen Hemisphäre und Phase

Darüber hinaus besteht ein Trend hinsichtlich eines signifikanten Interaktionseffekts zwischen Hemisphäre, Region und Phase ($F(4,24)=2,338$; $p=0,084$; $\eta_p^2=0,280$). Anhand der Kontraste ist in der rechten Hemisphäre verglichen mit der linken Hemisphäre der Aktivitätsanstieg in der Enkodierungsphase im Vergleich zur Abrufphase in Region 9/46 dorsal signifikant ausgeprägter als in Region 10 ($F(1,27)=7,598$; $p=0,010$; $\eta_p^2=0,220$). Die entsprechenden Graphen finden sich in Abbildung 30, Anhang B.

Unter Berücksichtigung des zusätzlichen Faktors Bildvalenz ergeben sich weitere signifikante Interaktionseffekte. Zu beachten gilt es, dass hierbei für den Faktor Phase nur die Distraktions- und Abrufphase eingehen, da in der Enkodierungsphase keine Bildvalenz erhoben wurde.

Ein signifikanter Interaktionseffekt besteht zwischen Hemisphäre und Bildvalenz ($F(1,27)=5,665$; $p=0,025$; $\eta_p^2=0,173$) (s. Abbildung 23). Da beide Faktoren zwei Stufen besitzen, wird die Interaktion nicht weiter aufgeschlüsselt.

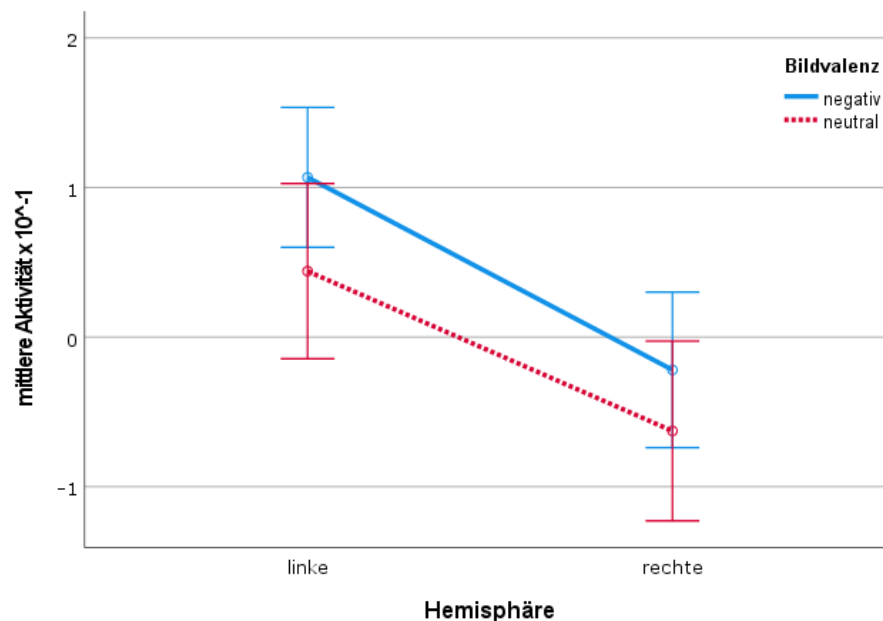


Abbildung 23: Interaktion zwischen Hemisphäre und Bildvalenz

Außerdem findet sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Region und Bildvalenz ($F(2,26)=9,244$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,416$) (s. Abbildung 24). Anhand der Kontraste ergeben sich beim Vergleich der neutralen mit der negativen Bildvalenz signifikante Unterschiede zwischen Region 9 und Region 9/46 dorsal ($F(1,27)=13,827$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,339$) sowie zwischen Region 9 und Region 10 ($F(1,27)=14,343$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,347$).

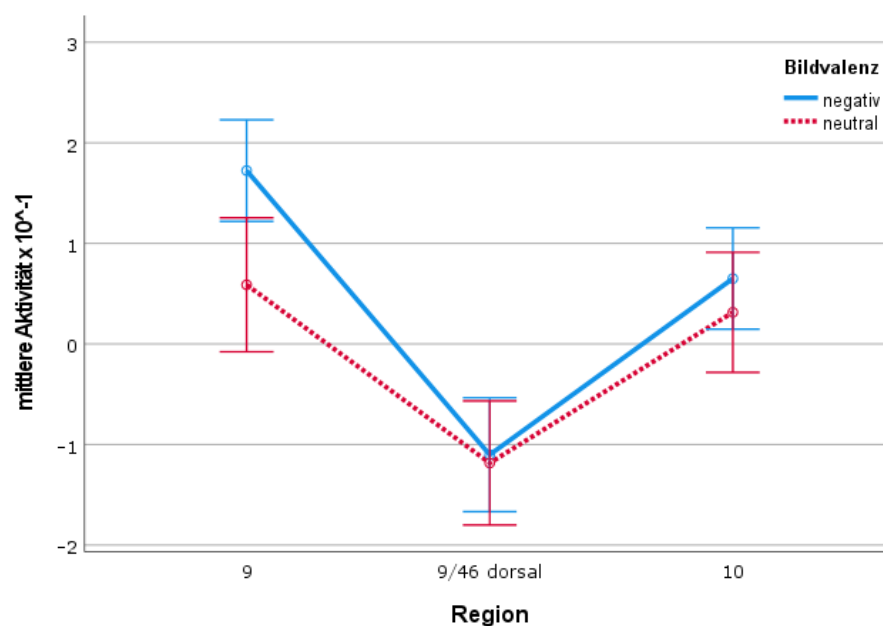


Abbildung 24: Interaktion zwischen Region und Bildvalenz

Ein signifikanter Interaktionseffekt ergibt sich auch zwischen Hemisphäre, Region und Bildvalenz ($F(2,26)=3,515$; $p=0,045$; $\eta_p^2=0,213$). Kontraste zeigen die Interaktion zwischen den drei Faktoren lediglich als signifikant beim Vergleich von Region 9 mit Region 10 ($F(1,27)=6,687$; $p=0,015$; $\eta_p^2=0,199$). Die dazugehörigen Graphen sind in Abbildung 31, Anhang B dargestellt.

Zudem besteht ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Region, Phase und Bildvalenz ($F(2,26)=12,759$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,495$), wobei wie oben erklärt nur die Distraktions- und Abrufphase eingeht. Kontraste ergeben eine signifikante Interaktion zwischen sämtlichen Faktorstufen mit einer Interaktion zwischen den drei Faktoren bezogen auf Region 9 mit Region 9/46 dorsal ($F(1,27)=23,644$; $p=0,000$; $\eta_p^2=0,467$), Region 9 mit Region 10 ($F(1,27)=14,841$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,355$) und Region 9/46 dorsal mit Region 10 ($F(1,27)=5,425$; $p=0,028$; $\eta_p^2=0,167$). Die entsprechenden Graphen finden sich in Abbildung 29, Anhang B.

In Kontrasten findet sich außerdem ein signifikanter Interaktionstrend zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz beim Vergleich von c-tDCS mit Placebo-tDCS ($F(1,27)=3,084$; $p=0,090$; $\eta_p^2=0,103$) und von c-tDCS mit a-tDCS-A ($F(1,27)=3,192$; $p=0,085$; $\eta_p^2=0,106$) (s. Abbildung 25).

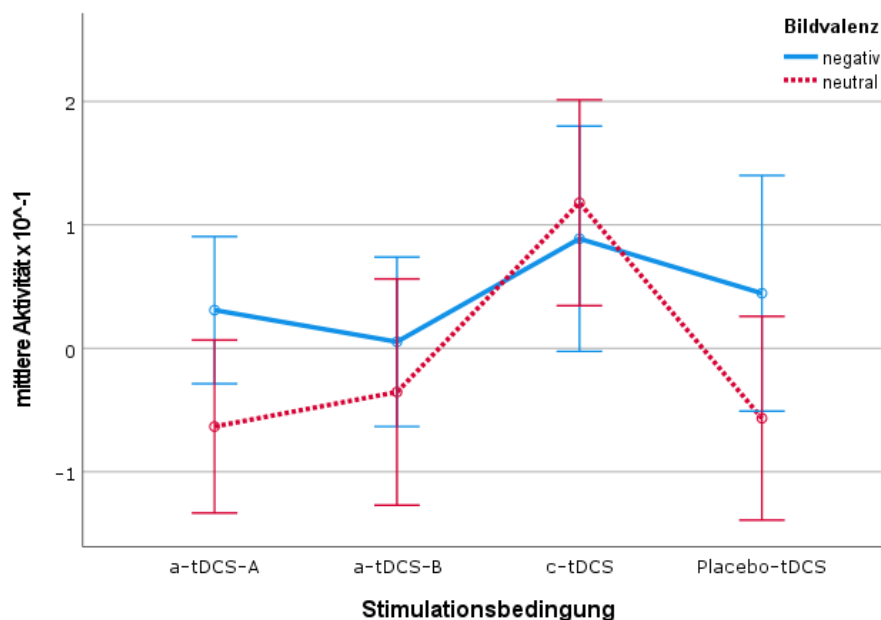


Abbildung 25: Regionen- und phasenübergreifende Interaktion zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz

3.4 Zusammenfassung

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst. Die Reihenfolge der Zusammenfassung wird auch im anschließenden Diskussionsteil verwendet.

3.4.1 Haupteffekte der Bildvalenz

Distraktionsphase

In den Regionen 9 und 9/46 dorsal bestehen jeweils in beiden Hemisphären in der Distraktionsphase signifikante Haupteffekte der Bildvalenz. Dabei ist die mittlere Aktivität in Region 9 bihemisphärisch bei negativer Bildvalenz höher, während sie in Region 9/46 dorsal bihemisphärisch bei neutraler Bildvalenz höher ist.

Abrufphase

Für die Abrufphase erhält man in der linkshemisphärischen Region 10 einen signifikanten Haupteffekt der Bildvalenz sowie in Region 9/46 bihemisphärisch einen entsprechenden signifikanten Trend.

3.4.2 Haupteffekte der Stimulationsbedingung

Enkodierungsphase

In der Enkodierungsphase ergibt sich in sämtlichen untersuchten Regionen außer der linkshemisphärischen Region 9 eine signifikant niedrigere mittlere Aktivität nach a-tDCS-B verglichen mit einer der drei anderen Stimulationsbedingungen oder ein entsprechender signifikanter Trend. Gleichzeitig zeigt sich nach a-tDCS-A mehrfach im Vergleich zu a-tDCS-B eine signifikant höhere mittlere Aktivität.

Distraktionsphase

Der einzige signifikante Haupteffekt der Stimulationsbedingung findet sich während der Distraktionsphase in der rechtshemisphärischen Region 10. Kontraste zeigen in dieser Region und der rechtshemisphärischen Region 9/46 dorsal eine signifikant höhere mittlere Aktivität nach c-tDCS verglichen mit Placebo-tDCS und verglichen mit a-tDCS-A.

Regionen- und phasenübergreifend

Über alle Regionen und Phasen hinweg findet sich ein signifikanter Trend hinsichtlich eines Haupteffekts des Faktors Stimulationsbedingung mit einem signifikanten Unterschied zwischen c-tDCS verglichen mit Placebo-tDCS und c-tDCS verglichen mit a-tDCS-B in den Kontrasten.

3.4.3 Haupteffekte der Region und Phase

Es finden sich signifikante Haupteffekte der Faktoren Phase und Region, wobei in Kontrasten die Unterschiede zwischen Enkodierungs- und Distraktionsphase sowie zwischen Enkodierungs- und Abrufphase und zwischen Region 9 und Region 10 sowie zwischen Region 9 und Region 9/46 dorsal signifikant sind.

3.4.4 Interaktionseffekte

Interaktionen zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz

Eine Interaktion zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz lässt sich für c-tDCS mit a-tDCS-A und für c-tDCS mit a-tDCS-B in der rechtshemisphärischen Region 9 während der Distraktionsphase ermitteln. Außerdem ergibt sie sich für c-tDCS mit Placebo-tDCS in der linkshemisphärischen Region 10 während der Abrufphase. Über alle Regionen gemittelt findet sich ebenfalls ein signifikanter Trend hinsichtlich einer Interaktion zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz für c-tDCS mit Placebo-tDCS und für c-tDCS mit a-tDCS-A.

Interaktionen mit Region und Phase

Eine Interaktion besteht zwischen Region und Phase, zwischen Region und Bildvalenz und zwischen den drei Faktoren.

Interaktionen mit der Hemisphäre

Eine Interaktion ergibt sich zwischen Hemisphäre und Phase, zwischen Hemisphäre und Bildvalenz, zwischen Hemisphäre, Region und Phase sowie zwischen Hemisphäre, Region und Bildvalenz.

4 Diskussion

4.1 Haupteffekte der Bildvalenz

Auswirkungen der Bildvalenz, sprich Aktivitätsunterschiede in Abhängigkeit davon, ob ein negatives oder ein neutrales Bild als Distraktor gewählt wurde, können sowohl in der Distraktionsphase als auch der Abrufphase eruiert werden. Für die Enkodierungsphase, da diese zeitlich vor der Präsentation des Distraktors liegt, sind diesbezüglich keine Aussagen möglich.

4.1.1 Distraktionsphase

In den Regionen 9 und 9/46 dorsal bestehen jeweils in beiden Hemisphären in der Distraktionsphase signifikante Haupteffekte der Bildvalenz. Es ist wenig verwunderlich, dass der Zeitpunkt, zu dem der Distraktor gezeigt wird, direkte Auswirkungen auf die Aktivität innerhalb der ROIs hat (Kanske et al., 2011, Wessa et al., 2013). Wie in Kapitel 3 beschrieben, fällt hierbei auf, dass in Region 9 bihemisphärisch negative Bilder als Distraktor eine höhere mittlere Aktivität hervorrufen, während in Region 9/46 dorsal bihemisphärisch die Aktivität bei der Präsentation von neutralen Bildern höher ist. Dies lässt sich im Sinne zweier unterschiedlicher Systeme im PFC erklären: ein System, das zuständig ist für „kalte“ exekutive Funktionen, zu dem u. a. der DLPFC, so auch Region 9/46 dorsal, gehören und ein anderes System, das an „heißer“ emotionaler Verarbeitung beteiligt ist, in dem sich medialer PFC und damit Region 9 wiederfinden (Davidson & Irwin, 1999, Dolcos & McCarthy, 2006, Drevets & Raichle, 2010, Phan et al., 2002). Während in dem System der emotionalen Verarbeitung und hiermit Region 9 ein emotionaler Distraktor eine starke Emotion und damit Aktivität hervorruft, wird zeitgleich das System der exekutiven Funktionen und damit Region 9/46 dorsal herunterreguliert (Dolcos & McCarthy, 2006). Deshalb lässt sich in Region 9 eine höhere mittlere Aktivität, hingegen in Region 9/46 dorsal eine niedrigere mittlere Aktivität bei Präsentation des negativen Distraktors, verglichen mit dem neutralen, beobachten. Je nach ROI hat die Bildvalenz in der Distraktionsphase also einen signifikant unterschiedlichen Effekt.

4.1.2 Abrufphase

Für die Abrufphase erhält man in der linkshemisphärischen Region 10 einen signifikanten Haupteffekt der Bildvalenz sowie in Region 9/46 dorsal in beiden Hemisphären einen entsprechenden signifikanten Trend. Bei allen Stimulationsbedingungen in allen drei Regionen, mit Ausnahme der c-tDCS in der linkshemisphärischen Region 10, worauf später eingegangen wird, ist die mittlere Aktivität bei negativer Bildvalenz höher als bei neutraler.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der Distraktionsphase, lässt sich für die Regionen 9/46 dorsal in beiden Hemisphären Folgendes erkennen: Während die mittlere Aktivität in der Distraktionsphase bei negativer Bildvalenz signifikant niedriger war, ist sie nun in der Abrufphase bei negativer Bildvalenz signifikant höher als bei neutraler Bildvalenz. Es handelt sich somit nicht um einen fortbestehenden Effekt, der noch durch den Distraktor an sich bedingt ist. Vielmehr findet sich ein für die Abrufphase spezifischer, neuer Effekt. Unter der Annahme, dass die Regionen 9/46 dorsal zu einem „kalten“ exekutiven System gehören (Dolcos & McCarthy, 2006), kann man schließen, dass zum Abruf von Information nun dieses System aktiv ist und sich dort deshalb eine signifikant höhere Aktivität beobachten lässt. Insbesondere bei störenden, negativen Bildern, auf die das exekutive, auf Informationsverarbeitung konzentrierte System zuvor mit einer herunterregulierten Aktivität reagiert hatte, ist nun besonders viel Aktivität zum Abruf der Information notwendig (Wessa et al., 2013).

In der linkshemisphärischen Region 10 hat die Bildvalenz keinen klaren Einfluss in der Distraktionsphase, sodass zum Vergleich mit der Abrufphase isoliert die Ergebnisse mit negativem Distraktor betrachtet werden. Hier lässt sich, anders als in den Regionen 9/46 dorsal, in der Abrufphase eine signifikant niedrigere Aktivität als in der Distraktionsphase erkennen. Wenn man die Lage von Region 10 im Bereich des frontoparen Cortex sieht, würde oben erwähnte Funktion, mehrere Ziele gleichzeitig geistig zu verfolgen (Dreher et al., 2008, Mansouri et al., 2017) während der Distraktionsphase zutreffen und eine in dieser Phase im Verhältnis zur Abrufphase gesteigerte Aktivität erklären. Auf weitere Aspekte der Beobachtungen zu Region 10 und Region 9/46 dorsal wird auch unter 4.4.2 eingegangen.

4.2 Haupteffekte der Stimulationsbedingung

Signifikante Aktivitätsunterschiede in Abhängigkeit davon, ob es sich um eine a-tDCS-A, a-tDCS-B, c-tDCS oder Placebo-tDCS handelte, sind prinzipiell in jeder der drei Phasen der Arbeitsgedächtnisaufgabe möglich. Isolierte signifikante Haupteffekte der Stimulationsbedingung in der Abrufphase waren allerdings nicht zu beobachten, weshalb im Folgenden zwischen Auswirkungen in der Enkodierungsphase, in der Distraktionsphase sowie regionen- und phasenübergreifend unterschieden wird.

4.2.1 Enkodierungsphase

Die mittleren Aktivitäten innerhalb der sechs ROIs in der Enkodierungsphase sind in Abbildungen 26–28, Anhang B dargestellt. In der Enkodierungsphase ergibt sich in sämtlichen untersuchten Regionen außer der linkshemisphärischen Region 9 eine signifikant niedrigere

mittlere Aktivität nach a-tDCS-B verglichen mit einer der drei anderen Stimulationsbedingungen. Gleichzeitig zeigt sich nach a-tDCS-A mehrfach im Vergleich zu a-tDCS-B eine signifikant höhere mittlere Aktivität. Auch in der linkshemisphärischen Region 9 ist die Aktivität nach a-tDCS-A am höchsten und nach a-tDCS-B am niedrigsten, wengleich dies nicht signifikant ist. Die Erkenntnisse sind aus vielen Gründen interessant. Zunächst einmal hat in der Enkodierungsphase noch keine Distraction stattgefunden, d. h. die Aktivitätsunterschiede können nicht durch die Bildvalenz mit hervorgerufen worden sein. Dies bedeutet, sie werden entweder durch den Akt der Enkodierung bedingt oder es handelt sich um Auswirkungen der tDCS, die über die Zeit der post-tDCS-Ruhezustandsmessung hinaus messbar sind, wie sie auch in anderen Studien gefunden wurden (Esmailpour et al., 2017, Nitsche & Paulus, 2001). Die Enkodierung als Ursache der Aktivitätsunterschiede zwischen Stimulationsbedingungen müsste durch eine signifikante Interaktion zwischen Phase und Stimulationsbedingung in der statistischen Auswertung erkennbar sein. Diese besteht jedoch nicht (vgl. Ergebnisse). Die Aktivitätsunterschiede können also auf signifikant unterschiedliche Auswirkungen der verschiedenen Stimulationsbedingungen hinweisen. Hierbei unterscheiden sich besonders die Effekte von a-tDCS-A und a-tDCS-B. Der messbare Unterschied zwischen diesen beiden Stimulationsbedingungen stimmt damit überein, dass auch der Ort der Kathode entscheidend ist (Bikson et al., 2010, Moliadze et al., 2010). Bei beiden Bedingungen befindet sich die Anode identisch über F3, der Ort der Kathode variiert von F4 zu einer supraorbitalen Position. Bei der a-tDCS-B handelt es sich um eine asymmetrische Elektrodenanordnung, bei der a-tDCS-A um eine symmetrische Positionierung der Stimulationselektroden. Wie von einigen Autoren anhand von Computermodellen beschrieben und in Abbildung 1 sowie Abbildung 2 erkennbar, führen asymmetrische Elektrodenanordnungen eher zu einseitigen Verteilungen des elektrischen Felds, während symmetrische Anordnungen vergleichbare Feldverteilungen in beiden Hemisphären bedingen (Csifcsák et al., 2018, Miranda et al., 2006, Parazzini et al., 2015). Eine im Seitenvergleich ausschließlich nach a-tDCS-B asymmetrisch verteilte Aktivität war trotz einiger entsprechender Ergebnisse nicht signifikant zu erkennen. Vielmehr scheint es so zu sein, dass bei asymmetrischer Elektrodenanordnung insgesamt die mittleren Aktivitäten geringer waren. Dennoch wurden auf behavioraler Ebene häufig gute Stimulationseffekte bei einer Elektrodenanordnung wie bei a-tDCS-B erzielt (DaSilva et al., 2011, Dedoncker et al., 2019). Allerdings wurde selten gleichzeitig die Aktivität im Gehirn bestimmt. Wenn die Hirnaktivität gemessen wurde, konnte mitunter ebenfalls eine reduzierte Aktivität in Teilen des PFC nach einer a-tDCS-B-Stimulation gefunden werden und mit einer gesteigerten Leistungsfähigkeit einhergehen (Abellaneda-Perez et al., 2019).

4.2.2 Distraktionsphase

In der rechtshemisphärischen Region 10 findet sich der einzige signifikante Haupteffekt der Stimulationsbedingung in der Distraktionsphase. Nach c-tDCS besteht hier die höchste mittlere Aktivität. Sie ist signifikant höher als nach Placebo-tDCS und als nach a-tDCS-A. Ebenso ist die mittlere Aktivität in der rechtshemisphärischen Region 9/46 dorsal in der Distraktionsphase signifikant höher nach c-tDCS als nach Placebo-tDCS und als nach a-tDCS-A. In beiden ROIs ist die Aktivität nach einer kathodalen tDCS signifikant gegenüber einer Placebo- und einer anodalen tDCS gesteigert. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit früheren Berichten aus Tierstudien und Beobachtungen am Motorcortex überein, dass sich eine anodale tDCS aktivierend, eine kathodale tDCS jedoch deaktivierend auswirkt (Bindman et al., 1964, Creutzfeldt et al., 1962, Nitsche & Paulus, 2000, Purpura & McMurtry, 1965). Aber auch in anderen Studien wurden bereits aktivierende Effekte bei kathodaler tDCS am Motorcortex (Antal et al., 2012, Batsikadze et al., 2011, Shilo & Lavidor, 2019) und im Tiermodell (Braun et al., 2016) beobachtet. Moos et al. beschreiben sogar, dass nach kathodaler tDCS die selektive Aufmerksamkeit gesteigert war und ein Distraktor nicht mehr die Leistung einschränkte (Moos et al., 2012). Ihre Beobachtung passt sehr gut mit der hier erkennbaren, höheren mittleren Aktivität nach kathodaler tDCS in der Distraktionsphase zusammen.

Die c-tDCS betreffenden Unterschiede lassen sich aber nicht nur in der Distraktionsphase, sondern auch regionen- und phasenübergreifend erkennen, worauf im nächsten Punkt eingegangen wird.

4.2.3 Regionen- und phasenübergreifend

Über alle ROIs hinweg findet sich ein signifikanter Trend hinsichtlich eines Haupteffekts des Faktors Stimulationsbedingung mit einer signifikant höheren mittleren Aktivität nach c-tDCS verglichen mit Placebo-tDCS und verglichen mit a-tDCS-B. Die niedrigste Aktivität nach a-tDCS-B stimmt mit den Ergebnissen aus der Enkodierungsphase überein. Die höchste Aktivität nach c-tDCS im Vergleich zur Placebo-tDCS wurde bereits im vorherigen Punkt sowie in vielen weiteren Ergebnissen, insbesondere in Kontrasten und t-Tests der Distraktions- und Abrufphase, aber auch in der Enkodierungsphase beschrieben. Offensichtlich wirkt in diesen Fällen im Besonderen eine kathodale tDCS exzitatorisch. Wie bereits in der Einleitung und im letzten Abschnitt ausgeführt, sind aus Studien am Motorcortex eher anodale exzitatorische und kathodale inhibitorische Effekte bekannt. Dies ist allerdings auf Studien zu kognitiven Funktionen nicht direkt übertragbar (Jacobson et al., 2012). Bei kognitiven Funktionen konnte zwar mitunter ein anodaler aktivierender Einfluss gefunden werden,

jedoch war ein inhibitorischer kathodaler Effekt sehr viel seltener nachweisbar (Brückner & Kammer, 2017, Jacobson et al., 2012). Jacobson et al. schreiben in ihrer Metaanalyse zur Polarität der tDCS von einer Wahrscheinlichkeit von nur 16%, einen anodalen exzitatorischen und kathodalen inhibitorischen Effekt zu finden, im Vergleich zu einer Wahrscheinlichkeit von 67% am Motorcortex (Jacobson et al., 2012). Eine mögliche Ursache einer exzitatorischen Wirkung der kathodalen Gleichstromstimulation ergibt sich über die verwendete Stimulationsintensität (Moos et al., 2012). So soll eine kathodale tDCS bei einer Stromstärke von 1 mA eine inhibitorische, hingegen bei 2 mA eine exzitatorische Wirkung haben (Batsikadze et al., 2011, Pirulli et al., 2014). Laut Batsikadze et al. könnte ein bei größerer Stromintensität gesteigerter Calcium-Einstrom verantwortlich sein (Batsikadze et al., 2011). Außerdem lässt sich vermuten, dass durch eine kathodale tDCS das Verhältnis von Signal zu „Rauschen“ verbessert wird und durch diese Filterung letztendlich die kognitive Leistung gesteigert wird (Moos et al., 2012, Weiss & Lavidor, 2012). Genau wie in den genannten Studien wurde im Rahmen dieser Dissertation eine Stromstärke von 2 mA verwendet. Hinzu kommt, dass Hirnaktivitäten stets dynamisch zu sehen sind. Durch die Reaktivität des Gehirns auf die Stimulation kann sich genauso eine ursprünglich inhibitorische Stimulation als exzitatorisch darstellen (Pirulli et al., 2014).

Ebenso können sich durch die Interaktion mit weiteren Faktoren zusätzliche Aktivitätsveränderungen ergeben (vgl. 4.4.1). Der kommende Abschnitt befasst sich zunächst mit Faktoren, die unabhängig von Interaktionseffekten die Aktivität in ROIs beeinflussen, bevor unter 4.4 auf Interaktionen eingegangen wird.

4.3 Haupteffekte der Region und Phase

Es besteht ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Region und für den Faktor Phase. Wie Abbildung 18 zu entnehmen ist, scheint Region 9 im Vergleich zu Region 10 und im Vergleich zu Region 9/46 dorsal weniger aktiv zu sein. Genauso wirkt die mittlere Aktivität in der Enkodierungsphase geringer als in den anderen beiden Phasen, wie in Abbildung 19 erkennbar. Es lässt sich spekulieren, dass Region 9 als emotional verarbeitende Region über die gesamte Zeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe gemittelt weniger aktiv ist als die anderen beiden Regionen, da abgesehen von der Distraktionsphase, in der auch emotionale Regionen angesprochen werden, exekutive Funktionen überwiegen (Dolcos & McCarthy, 2006, Drevets & Raichle, 2010, Phan et al., 2002). Zusätzlich kann man annehmen, dass für die Enkodierung weniger Aktivität erforderlich ist als für die anderen beiden Phasen. Andere Autoren fanden ebenfalls eine höhere Aktivität während des Abrufs verglichen mit der Enkodierung im anterioren und

dorsolateralen PFC (Jahani et al., 2017, Mandzia et al., 2004, Ranganath et al., 2004, Spaniol et al., 2009). Grund könnte die Notwendigkeit größerer kognitiver Ressourcen beim Abruf sein (Mandzia et al., 2004). Zudem beschreiben einige Studien eine Veränderung der Aktivität während Enkodierung und Abruf in Region 9 und Region 10 sowie im DLPFC in Abhängigkeit davon, ob es sich um korrekte oder inkorrekte Antworten handelte (Cansino et al., 2002, Lepage et al., 2003, Mandzia et al., 2004). Dieser Frage könnte im Zusammenhang mit den behavioralen Daten nachgegangen werden. Zu bedenken gilt es, dass zwischen sämtlichen Regionen und Phasen Interaktionen bestehen, was Inhalt des folgenden Abschnitts ist.

4.4 Interaktionseffekte

4.4.1 Interaktionen zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz

Ein Interaktionseffekt lässt sich für c-tDCS mit a-tDCS-A und mit a-tDCS-B in der rechtshemisphärischen Region 9 während der Distraktionsphase ermitteln. Ebenso ergibt sich ein Interaktionseffekt für c-tDCS mit Placebo-tDCS in der linkshemisphärischen Region 10 während der Abrufphase. Über alle Regionen hinweg zeigt sich ein signifikanter Interaktionstrend zwischen Stimulationsbedingung und Bildvalenz für c-tDCS mit Placebo-tDCS und für c-tDCS mit a-tDCS-A. In allen Fällen scheint durch die vorangegangene kathodale tDCS die mittlere Aktivität im Gehirn bei negativer Bildvalenz deutlich geringer anzusteigen als anhand der Vergleichsbedingungen zu erwarten wäre. Wie in den unter 4.2.3 diskutierten Ergebnissen, finden sich auch hier insbesondere signifikante Unterschiede im Vergleich zur kathodalen tDCS. Im Gegensatz zu den Haupteffekten manifestieren sich die Interaktionen allerdings durch eine niedrigere mittlere Aktivität im Zusammenhang mit der c-tDCS. Offenbar wird durch die kathodale Stimulation die neuronale Antwort auf beunruhigende, negative Bilder unterdrückt. Hierbei könnte eine inhibitorische, filternde Wirkung eine Rolle spielen, die es ermöglicht, sich auf Sinnvolles zu fokussieren, statt sich stark ablenken zu lassen. Dies würde auch zu dem oben beschriebenen verbesserten Verhältnis von Signal zu „Rauschen“ passen (Moos et al., 2012, Weiss & Lavidor, 2012). Bezogen auf die Distraktionsphase könnte eine kathodale Inhibition in Region 9, die wie oben beschrieben zum emotional verarbeitenden System gehört (Dolcos & McCarthy, 2006), mit einer geringeren Ablenkbarkeit einhergehen. Weitere Auswirkungen auf das Verhalten, zum Beispiel während der Abrufphase, lassen sich vermuten. Behaviorale Daten sind jedoch nicht Teil dieser Dissertation.

4.4.2 Interaktionen mit Region und Phase

Weitere Interaktionseffekte wie zwischen Region und Phase oder zwischen Region und Bildvalenz entsprechen den Erwartungen und bestätigen bereits diskutierte Inhalte. Wie beschrieben, haben sowohl die Phase als auch die Bildvalenz deutlich andere Auswirkungen in Abhängigkeit davon, ob es sich zum Beispiel um eine Region mit vorwiegend exekutiven Funktionen oder eine Region des emotionalen Verarbeitens handelt. Im Zusammenhang mit einem negativen und neutralen Distraktor bedingt dies signifikant andere Aktivitäten in Region 9 als in Region 9/46 dorsal und als in Region 10. So lässt sich in Region 9 eine signifikant stärkere Reaktion auf negative Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern beobachten als in den anderen beiden Regionen. Dies passt mit Erkenntnissen zu den Regionen aus anderen Studien zusammen (Davidson & Irwin, 1999, Dolcos & McCarthy, 2006, Drevets & Raichle, 2010, Phan et al., 2002).

Hinsichtlich der Interaktion zwischen Region und Phase findet sich in Region 9 unabhängig von der Stimulationsbedingung und Bildvalenz der größte Aktivitätsanstieg in der Distraktionsphase, während in Region 9/46 dorsal die mittlere Aktivität in der Enkodierungs- und Abrufphase höher ist. Gleichzeitig scheint Region 9/46 dorsal aufgrund der Beanspruchung exekutiver Funktionen während der gesamten Zeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe in allen Phasen aktiv zu sein, worauf auch die Ergebnisse von Amiez et al. und Pochon et al. hindeuten (Amiez & Petrides, 2007, Pochon et al., 2002). Region 10 nimmt eine Zwischenrolle ein. Phasenabhängige Unterschiede fallen in Region 10 stärker aus als in Region 9/46 dorsal, aber geringer als in Region 9. Auch Gilbert et al. finden in einer Metanalyse zu Region 10 eine Beteiligung an einer „großen Vielzahl von Aufgaben“, die eine Aktivierung sowohl bei der Emotionsverarbeitung als auch bei kognitiven Funktionen nahelegt (Gilbert et al., 2006, Phan et al., 2002).

Darüber hinaus ist die Interaktion zwischen allen drei Faktoren für sämtliche Faktorstufen signifikant. Das bedeutet, dass die Interaktion der Phase mit der Bildvalenz für jede der drei Regionen signifikant anders ist. Betrachtet man die graphische Darstellung, ist genau dies erkennbar (vgl. Anhang B, Abbildung 29). In Region 9 rufen durchgehend negative Bilder eine höhere Aktivität hervor als neutrale, was wie bereits erwähnt für eine Beteiligung an der Emotionsverarbeitung spricht (Dolcos & McCarthy 2006, Drevets & Raichle 2010). In Region 10 und 9/46 dorsal ist die mittlere Aktivität in der Distraktionsphase jeweils bei neutraler Bildvalenz höher als bei negativer, in der Abrufphase genau umgekehrt nach neutralen Bildern niedriger als nach negativen. Dies ist in den beiden Regionen ähnlich. Jedoch ist in

Region 9/46 dorsal für negative und neutrale Bilder ein Aktivitätsanstieg in der Abrufphase im Vergleich zur Distraktionsphase zu sehen, in Region 10 jeweils ein Aktivitätsabfall. Die Ursachen für die Beobachtungen hinsichtlich Region 9/46 dorsal stimmen mit bisherigen Erläuterungen überein (vgl. 4.1.2). Die Gründe für die Unterschiede könnten einerseits eine Aktivierung von Region 9/46 dorsal bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisinhalten, wie sie in der Abrufphase erforderlich ist, im Gegensatz zu einer Aktivierung von Region 10 bei der Aufrechterhaltung von Arbeitsgedächtnisinhalten, wie sie in der Distraktionsphase notwendig ist, sein (Tsukiura et al., 2001). Andererseits könnte die Ursache sein, dass Region 10 nur unter stärker herausfordernden Bedingungen aktiv wird (Pochon et al., 2002).

4.4.3 Interaktionen mit der Hemisphäre

Zum Schluss soll auf die Interaktionen mit der Hemisphäre eingegangen werden. Hierbei fallen Hemisphärenunterschiede insbesondere im Zusammenhang mit der emotionalen Distraction auf. So scheinen negative Bilder in der rechten Hemisphäre eine signifikant geringere neuronale Reaktion hervorzurufen als in der linken. Passend hierzu zeigt sich in der rechten Hemisphäre eine deutlich gesunkene Aktivität in der Distraktionsphase im Gegensatz zu den anderen zwei Phasen. Diese Beobachtungen im Sinne einer größeren Beteiligung des linken DLPFC an einer negativen emotionalen Distraction stimmen mit einigen Ergebnissen aus anderen Studien überein. Laut Grimshaw et al. wird durch eine Aktivierung des linken DLPFC die Fähigkeit gesteigert, Distraction durch negative Stimuli zu verhindern. Durch Aktivierung des rechten DLPFC wird die Fähigkeit verbessert, Distraction durch positive Stimuli zu unterdrücken (Grimshaw & Carmel, 2014). Denkova et al. fanden in der fMRT eine gesteigerte Aktivität im linken lateralen PFC, die positiv mit der Arbeitsgedächtnisleistung korrelierte, sowie eine reduzierte Aktivität im rechten lateralen PFC, die negativ mit der berichteten Furcht korrelierte (Denkova et al., 2010). Probanden schienen so besser mit irrelevanten Stimuli zurechtzukommen (Denkova et al., 2010).

Auch Hemisphärenunterschiede bei Interaktionen zwischen zwei Faktoren wie zwischen Region und Bildvalenz sowie zwischen Region und Phase (vgl. Anhang B, Abbildung 30 und 31) können Hinweise geben z. B. auf eine vermehrte Aktivität der rechtshemisphärischen Region 9/46 dorsal in der Enkodierungsphase oder der linkshemisphärischen Region 10 in der Distraktionsphase jeweils im Verhältnis zur Vergleichsbedingung. Betrachtet man Hemisphärenunterschiede separat für jede der drei Phasen der Arbeitsgedächtnisaufgabe, sind diese wie erwähnt durchgehend signifikant. In der Distraktionsphase ist in allen Regionen jeweils die mittlere Aktivität in der linken Hemisphäre höher. In der Enkodierungs- und in der

Abrufphase ist hingegen die mittlere Aktivität in allen Regionen in der rechten Hemisphäre höher (vgl. auch Abbildung 22). Dies stimmt mit einigen Studien überein, die eine Dominanz der rechten Hemisphäre bei der Enkodierung und dem Abruf nonverbaler Informationen fanden (Evans & Federmeier, 2009, Kelley et al., 1998). Lateralisation im Detail zu betrachten könnte Bestandteil weiterer Untersuchungen sein.

5 Limitationen und Ausblick

Durch Verblindung, Randomisierung und eine Placebo-tDCS als Kontrollintervention wurde die Studienqualität sichergestellt. Zudem wurden in den Ergebnissen mögliche Einflussfaktoren zusätzlich zur Stimulationsbedingung und Bildvalenz berücksichtigt. Dennoch gilt es einige Limitationen des Studiendesigns zu bedenken.

Zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse könnte das Zusammenfassen jeweils aller 60 Wiederholungen einer Phase der Arbeitsgedächtnisaufgabe geführt haben, da über den Verlauf der 20 Minuten der Arbeitsgedächtnisaufgabe ggf. Aktivitätsänderungen innerhalb der drei Phasen stattfanden. Dies zu untersuchen ist eine denkbare Zielsetzung einer weiteren Datenauswertung.

Darüber hinaus wurde als Placebostimulation nur eine der drei Optionen a-tDCS-A, a-tDCS-B oder c-tDCS wiederholt. Hierdurch konnte einerseits der Untersucher die Möglichkeit der Placebostimulation auf zwei der vier Stimulationstermine eingrenzen. Dies hatte aus meiner Erfahrung als Untersucherin jedoch wenig störenden Einfluss, da die Kommunikation mit den Probanden an den Messterminen standardisiert ablief (vgl. Anhang A). Andererseits waren Probanden bei der Placebo-tDCS mit unterschiedlichen Elektrodenanordnungen auf der Kopfhaut konfrontiert, womit diese unterschiedlich gut zurechtkamen. Für eine Vereinheitlichung der Placebo-tDCS wäre eine Paarung zwischen jeweils einer der drei Verumstimulationen und einer Placebostimulation mit derselben Elektrodenpositionierung und somit insgesamt sechs Messterminen sinnvoll. Allerdings würde dadurch ein erhöhter Zeitaufwand entstehen.

Ein weiterer Aspekt ist die Positionierung der Elektroden. Wie beschrieben, erfolgte diese standardisiert mit einer speziell angefertigten EEG-Haube. Je nach Kopfgröße und -form mussten die Elektrodenpositionen jedoch bei Verwendung der supraorbitalen Kathode erneut justiert werden, um einen Abstand von 6 cm zwischen beiden Elektroden zu gewährleisten. Dadurch ergaben sich bei der a-tDCS-B leicht veränderte Stimulationsareale. Alternativ zu diesem Vorgehen wäre es möglich gewesen, geringere Abstände zwischen den Elektroden zu tolerieren. Dies erscheint allerdings nicht sinnvoll, da idealerweise der Abstand zwischen den Elektroden noch größer als die von uns gewählten 6 cm sein sollte, um Nebenschlüsse zu vermeiden und einen möglichst großen Stromfluss im Gehirn zu erzielen (Faria et al., 2011). Ein Ansatz, optimale probandenspezifische Elektrodenpositionen zu finden, wäre, vorab durch MRT-basierte Kopfmodelle die genaue Verteilung des elektrischen Feldes unter den Elektroden

zu simulieren. Eine entsprechende Methode wurde z. B. von Mosayebi-Samani et al. untersucht (Mosayebi-Samani et al., 2021), wäre aber mit erheblichem Aufwand verbunden.

Insgesamt können durch das Messen der Hirnaktivität, wie in dieser Dissertation, genaue Auswirkungen der tDCS auf neuronaler Ebene verstanden und Ursachen für Therapieerfolge erkannt werden. In größeren Dimensionen gedacht, ist tDCS ein vielversprechendes Element bei der Behandlung von kognitiven Funktionsstörungen. Es ließ sich deutlich zeigen, dass tDCS die Hirnaktivität positiv beeinflusst. Insbesondere im Bereich der Neurorehabilitation sowie Depressionsbehandlung ist die tDCS als Methode in der Zukunft vorstellbar, da nachteilige Auswirkungen weder im Gehirn im Sinne von Kurzzeitgedächtnisstörungen, wie bei der Elektrokrampftherapie, noch in anderen Organen, wie bei einer Behandlung mit Psychopharmaka, zu befürchten sind. Hierfür ist auch künftig Forschung im Bereich der Elektrodenpositionierungen sowie Hirnaktivitätsänderungen erforderlich. Anhand der Ergebnisse dieser Studie sollte weiterführende Forschung insbesondere im Bereich der kathodalen tDCS betrieben werden.

Literaturverzeichnis

- Abellaneda-Perez, K., Vaque-Alcazar, L., Perellon-Alfonso, R., Bargallo, N., Kuo, M. F., Pascual-Leone, A., Nitsche, M. A. & Bartres-Faz, D. (2019). Differential tDCS and tACS Effects on Working Memory-Related Neural Activity and Resting-State Connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 1440.
- Adams, G. (1799). *An essay on electricity*. London: J. Dillon and Company for, and sold by, W. and S. Jones.
- Albizu, A., Fang, R., Indahlastari, A., O'Shea, A., Stolte, S. E., See, K. B., Boutzoukas, E. M., Kraft, J. N., Nissim, N. R., & Woods, A. J. (2020). Machine learning and individual variability in electric field characteristics predict tDCS treatment response. *Brain Stimulation*, *13*(6), 1753-1764.
- Amiez, C. & Petrides, M. (2007). Selective involvement of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in the coding of the serial order of visual stimuli in working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(34), 13786-13791.
- Andrade, C. (2019). The P Value and Statistical Significance: Misunderstandings, Explanations, Challenges, and Alternatives. *Indian journal of psychological medicine*, *41*(3), 210-215.
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, *4*(2), 84-89.
- Antal, A., Kovacs, G., Chaieb, L., Cziraki, C., Paulus, W. & Greenlee, M. W. (2012). Cathodal stimulation of human MT+ leads to elevated fMRI signal: a tDCS-fMRI study. *Restorative neurology and neuroscience*, *30*(3), 255-263.
- Arnsten A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, *10*(6), 410-422.
- Backhaus, K., Erichson, B. & Plinke, W. (2018). *Multivariate Analysemethoden*. Berlin; Heidelberg: Springer Gabler.
- Baddeley, A. D. (2007). *Working memory, thought, and action*. Oxford [u.a.]: Oxford University Press.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*, 1-29.
- Baeken, C., Remue, J., Vanderhasselt, M. A., Brunoni, A. R., De Witte, S., Duprat, R., Koster, E. H. W., De Raedt, R. & Wu, G. R. (2017). Increased left prefrontal brain perfusion after MRI compatible tDCS attenuates momentary ruminative self-referential thoughts. *Brain Stimulation*, *10*(6), 1088-1095.
- Baetens, K. L. M. R., Ma, N. & Van Overwalle, F. (2017). The Dorsal Medial Prefrontal Cortex Is Recruited by High Construal of Non-social Stimuli. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *11*(44).
- Balconi, M. & Canavesio, Y. (2014). The contribution of dorsolateral prefrontal cortex and temporoparietal areas in processing instrumental versus functional semantic violations in action representation. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *36*(7), 701-715.
- Barbey, A. K., Koenigs, M. & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex, a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *49*(5), 1195-1205.
- Batsikadze, G., Kuo, M. F., Moliadze, V., Paulus, W. & Nitsche, M. (2011). P19.18 Intracortical and corticospinal effect of 2 mA direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *122*, S145.

- Besson, P., Cabibel, V., Muthalib, M. & Perrey, S. (2019). The Use of Online/Offline Terminology for Transcranial Direct Current Stimulation Can Bring Confusion. In H. Ayaz & F. Dehais (Eds.), *Neuroergonomics: The Brain at Work and in Everyday Life* (S. 153-155). London [u.a.]: Elsevier/Academic Press.
- Bikson, M., Datta, A., Rahman, A. & Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(12), 1976-1978.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M. A., Reis, J., Richardson, J. D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P. E. & Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, 9(5), 641-661.
- Bikson, M., Esmaeilpour, Z., Adair, D., Kronberg, G., Tyler, W. J., Antal, A., Datta, A., Sabel, B. A., Nitsche, M. A., Loo, C., Edwards, D., Ekhtiari, H., Knotkova, H., Woods, A. J., Hampstead, B. M., Badran, B. W. & Peterchev, A. V. (2019). Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulation*, 12(6), 1349-1366.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. & Redfearn, J. W. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*, 172, 369-382.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., Mendlewicz, J. & Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 36(6), 381-388.
- Boggio, P. S., Rocha, R. R., da Silva, M. T. & Fregni, F. (2008). Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females. *Neuroscience letters*, 447(2-3), 101-105.
- Boggio, P. S., Zaghi, S. & Fregni, F. (2009). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 47(1), 212-217.
- Brasil-Neto, J. P. (2012). Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 80.
- Braun, R., Klein, R., Walter, H. L., Ohren, M., Freudenmacher, L., Getachew, K., Ladwig, A., Luelling, J., Neumaier, B., Endepols, H., Graf, R., Hoehn, M., Fink, G. R., Schroeter, M. & Rueger, M. A. (2016). Transcranial direct current stimulation accelerates recovery of function, induces neurogenesis and recruits oligodendrocyte precursors in a rat model of stroke. *Experimental neurology*, 279, 127-136.
- Brodmann, K. (1925). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Brody, A. L., Saxena, S., Mandelkern, M. A., Fairbanks, L. A., Ho, M. L. & Baxter, L. R. (2001). Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 50(3), 171-178.
- Brückner, S. & Kammer, T. (2017). Both anodal and cathodal transcranial direct current stimulation improves semantic processing. *Neuroscience*, 343, 269-275.
- Brunoni, A., Fregni, F., Priori, A., Ferrucci, R. & Boggio, P. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation: Challenges, Opportunities, and Impact on Psychiatry and Neurorehabilitation. *Frontiers in Psychiatry*, 4(19).
- Brunoni, A., Nitsche, M. & Loo, C. (2016). *Transcranial direct current stimulation in neuropsychiatric disorders: Clinical principles and management*. Schweiz: Springer International Publishing.

- Cansino, S., Maquet, P., Dolan, R. J. & Rugg, M. D. (2002). Brain Activity Underlying Encoding and Retrieval of Source Memory. *Cerebral Cortex*, 12(10), 1048-1056.
- Cappon, D., Jahanshahi, M. & Bisiacchi, P. (2016). Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. *Frontiers in neuroscience*, 10, 157.
- Cerreta, A. G. B., Mruzeczek, R. E. B., & Berryhill, M. E. (2020). Predicting Working Memory Training Benefits From Transcranial Direct Current Stimulation Using Resting-State fMRI. *Frontiers in Psychology*, 11, 570030.
- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I. & Abdullah, J. M. (2018). Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Frontiers in psychology*, 9, 401-401.
- Chaieb, L., Antal, A. & Paulus, W. (2008). Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Visual neuroscience*, 25, 77-81.
- Chan, M. M. Y., & Han, Y. M. Y. (2020). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the Normalization of Brain Activation in Patients with Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review of Neurophysiological and Neuroimaging Studies. *Neural Plasticity*, 2020, 8854412.
- Chang, C. C., Kao, Y. C., Chao, C. Y., Tzeng, N. S. & Chang, H. A. (2020). Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 96, 109715.
- Chen, W., Zhang, S., Turel, O., Peng, Y., Chen, H. & He, Q. (2019). Sex-based differences in right dorsolateral prefrontal cortex roles in fairness norm compliance. *Behavioural brain research*, 361, 104-112.
- Cheng, G. L. & Lee, T. M. (2016). Altering risky decision-making: Influence of impulsivity on the neuromodulation of prefrontal cortex. *Social Neuroscience*, 11(4), 353-364.
- Chib, V. S., Yun, K., Takahashi, H. & Shimojo, S. (2013). Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Translational Psychiatry*, 3, e268.
- Chrysikou, E. G., Hamilton, R. H., Coslett, H. B., Datta, A., Bikson, M. & Thompson-Schill, S. L. (2013). Noninvasive transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex facilitates cognitive flexibility in tool use. *Cognitive Neuroscience*, 4(2), 81-89.
- Clemens, B., Jung, S., Zvyagintsev, M., Domahs, F., & Willmes, K. (2013). Modulating arithmetic fact retrieval: a single-blind, sham-controlled tDCS study with repeated fMRI measurements. *Neuropsychologia*, 51(7), 1279-1286.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, New Jersey [u.a.]: Erlbaum.
- Colombo, B., Bartsaghi, N., Simonelli, L. & Antonietti, A. (2015). The combined effects of neurostimulation and priming on creative thinking. A preliminary tDCS study on dorsolateral prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 403.
- Cosman, J. D., Atreya, P. V. & Woodman, G. F. (2015). Transient reduction of visual distraction following electrical stimulation of the prefrontal cortex. *Cognition*, 145, 73-76.
- Cowan, N. (1999). An Embedded-Processes Model of Working Memory. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* (pp. 62-101). Cambridge: Cambridge University Press.
- Cowan, N. (2014). Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educational psychology review*, 26(2), 197-223.

- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H. & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5, 436-452.
- Csifcsák, G., Boayue, N. M., Puonti, O., Thielscher, A. & Mittner, M. (2018). Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. *Journal of Affective Disorders*, 234, 164-173.
- Curtis, C. E. & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in cognitive sciences*, 7(9), 415-423.
- Dalong, G., Jiyuan, L., Ying, Z., Lei, Z., Yanhong, H., & Yongcong, S. (2020). Transcranial direct current stimulation reconstructs diminished thalamocortical connectivity during prolonged resting wakefulness: a resting-state fMRI pilot study. *Brain Imaging and Behavior*, 14(1), 278-288.
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M. & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of visualized experiments: JoVE* (51), 2744.
- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A. & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in neuroanatomy*, 9, 89.
- Datta, A., Baker, J. M., Bikson, M. & Fridriksson, J. (2011). Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain Stimulation*, 4(3), 169-174.
- Davidson, R. J. & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in cognitive sciences*, 3(1), 11-21.
- De Putter, L., Vanderhasselt, M.-A., Baeken, C., De Raedt, R. & Koster, E. (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, 1-12.
- De Witte, S., Klooster, D., Dedoncker, J., Duprat, R., Remue, J. & Baeken, C. (2018). Left prefrontal neuronavigated electrode localization in tDCS: 10-20 EEG system versus MRI-guided neuronavigation. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 274, 1-6.
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C. & Vanderhasselt, M. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimulation*, 9(4), 501-517.
- Dedoncker, J., Vanderhasselt, M. A., Remue, J., De Witte, S., Wu, G. R., Hooley, J. M., De Raedt, R. & Baeken, C. (2019). Prefrontal TDCS attenuates medial prefrontal connectivity upon being criticized in individuals scoring high on perceived criticism. *Brain Imaging and Behavior*, 13(4), 1060-1070.
- Denkova, E., Wong, G., Dolcos, S., Sung, K., Wang, L., Coupland, N. & Dolcos, F. (2010). The impact of anxiety-inducing distraction on cognitive performance: a combined brain imaging and personality investigation. *PLoS One*, 5(11), e14150-e14150.
- Dmochowski, J. P., Datta, A., Huang, Y., Richardson, J. D., Bikson, M., Fridriksson, J. & Parra, L. C. (2013). Targeted transcranial direct current stimulation for rehabilitation after stroke. *Neuroimage*, 75, 12-19.
- Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N. & Plewnia, C. (2009). Enhancement of Planning Ability by Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(22), 7271-7277.
- Dolcos, F. & McCarthy, G. (2006). Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(7), 2072-2079.
- Dreher, J.-C., Koechlin, E., Tierney, M. & Grafman, J. (2008). Damage to the fronto-polar cortex is associated with impaired multitasking. *PLoS One*, 3(9), e3227-e3227.

- Drevets, W. & Raichle, M. (2010). Suppression of Regional Cerebral Blood during Emotional versus Higher Cognitive Implications for Interactions between Emotion and Cognition. *Cognition and Emotion* 12(3), 353-385.
- Engle, R. & Kane, M. (2003). Executive Attention, Working Memory Capacity, and a Two-Factor Theory of Cognitive Control. *Psychology of Learning and Motivation*, 44, 145-199.
- Esmailpour, Z., Schestatsky, P., Bikson, M., Brunoni, A. R., Pellegrinelli, A., Piovesan, F. X., Santos, M. M., Menezes, R. B. & Fregni, F. (2017). Notes on Human Trials of Transcranial Direct Current Stimulation between 1960 and 1998. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 71.
- Esmailpour, Z., Shereen, A. D., Ghobadi-Azbari, P., Datta, A., Woods, A. J., Ironside, M., O'Shea, J., Kirk, U., Bikson, M., & Ekhtiari, H. (2020). Methodology for tDCS integration with fMRI. *Human Brain Mapping*, 41(7), 1950-1967.
- Evans, K. M. & Federmeier, K. D. (2009). Left and right memory revisited: electrophysiological investigations of hemispheric asymmetries at retrieval. *Neuropsychologia*, 47(2), 303-313.
- Farhat, L. C., Carvalho, A. F., Solmi, M., & Brunoni, A. R. (2020). Evidence-based Umbrella Review of Cognitive Effects of Prefrontal tDCS. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, nsaa084. Advance online publication.
- Faria, P., Hallett, M., & Miranda, P. C. (2011). A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *Journal of Neural Engineering*, 8(6), 066017.
- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P. & Pascual-Leone, A. (2007). Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(46), 12500-12505.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. Los Angeles [u.a.]: Sage.
- Filmer, H. L., Mattingley, J. B. & Dux, P. E. (2013). Improved multitasking following prefrontal tDCS. *Cortex*, 49(10), 2845-2852.
- Filmer, H. L., Dux, P. E. & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in neurosciences*, 37(12), 742-753.
- Franklin, T. B., Silva, B. A., Perova, Z., Marrone, L., Masferrer, M. E., Zhan, Y., Kaplan, A., Greetham, L., Verrechia, V., Halman, A., Pagella, S., Vyssotski, A. L., Illarionova, A., Grinevich, V., Branco, T. & Gross, C. T. (2017). Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. *Nature Neuroscience*, 20(2), 260-270.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Paulus, W. & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*, 166(1), 23-30.
- Friebs, M. A. & Frings, C. (2019). Cathodal tDCS increases stop-signal reaction time. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 19(5), 1129-1142.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G. & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C. & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845-850.
- Gartside, I. B. (1968). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature*, 220(5165), 382-383.

- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B. & Mangun G. R. (2014). *Cognitive neuroscience the biology of the mind*. New York, NY [u.a.]: Norton.
- Giglia, G., Brighina, F., Rizzo, S., Puma, A., Indovino, S., Maccora, S., Baschi, R., Cosentino, G. & Fierro, B. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task. *Functional Neurology*, 29(3), 189-193.
- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Steele, J. D., Lawrie, S. M., Frith, C. D. & Burgess, P. W. (2006). Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(6), 932-948.
- Gilbert, S. J. & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18(3), R110-114.
- Gladwin, T. E., den Uyl, T. E., Fregni, F. F. & Wiers, R. W. (2012). Enhancement of selective attention by tDCS: interaction with interference in a Sternberg task. *Neuroscience letters*, 512(1), 33-37.
- Godinho, M. M., Junqueira, D. R., Castro, M. L., Loke, Y., Golder, S. & Neto, H. P. (2017). Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016. *Brain Stimulation*, 10(5), 983-985.
- Gómez-Ariza, C. J., Martín, M. C. & Morales, J. (2017). Tempering Proactive Cognitive Control by Transcranial Direct Current Stimulation of the Right (but Not the Left) Lateral Prefrontal Cortex. *Frontiers in neuroscience*, 11(282).
- Gonzalez-Escamilla, G., Chirumamilla, V. C., Meyer, B., Bonertz, T., von Grotthus, S., Vogt, J., Stroh, A., Horstmann, J.-P., Tüscher, O., Kalisch, R., Muthuraman, M. & Groppa, S. (2018). Excitability regulation in the dorsomedial prefrontal cortex during sustained instructed fear responses: a TMS-EEG study. *Scientific Reports*, 8(1), 14506.
- Grimshaw, G. M. & Carmel, D. (2014). An asymmetric inhibition model of hemispheric differences in emotional processing. *Frontiers in psychology*, 5, 489-489.
- Grözinger, M., Conca, A., Nickl-Jockschat, T. & Di Pauli, J. (2013). *Elektrokonvulsionstherapie kompakt*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Hamani, C., Holtzheimer, P., Lozano, A. M. & Mayberg, H. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Hoboken, United Kingdom: John Wiley & Sons, Incorporated.
- Handels, H. (2009). *Medizinische Bildverarbeitung*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner.
- Harding, I. H., Yucel, M., Harrison, B. J., Pantelis, C. & Breakspear, M. (2015). Effective connectivity within the frontoparietal control network differentiates cognitive control and working memory. *Neuroimage*, 106, 144-153.
- He, Z., Lin, Y., Xia, L., Liu, Z., Zhang, D. & Elliott, R. (2018). Critical role of the right VLPFC in emotional regulation of social exclusion: a tDCS study. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(4), 357-366.
- Hesse, F. W. & Spies, K. (1993). Possibilities for integration of emotions in theoretical principles of cognitive psychology. *Zeitschrift für Psychologie mit Zeitschrift für angewandte Psychologie*, 201(4), 351-373.
- Hill, A. T., Fitzgerald, P. B. & Hoy, K. E. (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 Stimulation*, 9(2), 197-208.
- Hiser, J. & Koenigs, M. (2018). The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biological Psychiatry*, 83(8), 638-647.
- Imburgio, M. J., & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156-166.
- Isoda, M. & Noritake, A. (2013). What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Frontiers in neuroscience*, 7, 232-232.

- Jackson, M. P., Truong, D., Brownlow, M. L., Wagner, J. A., McKinley, R. A., Bikson, M. & Jankord, R. (2017). Safety parameter considerations of anodal transcranial Direct Current Stimulation in rats. *Brain, behavior, and immunity*, 64, 152-161.
- Jacobson, L., Koslowsky, M. & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental brain research*, 216(1), 1-10.
- Jahani, S., Fantana, A. L., Harper, D., Ellison, J. M., Boas, D. A., Forester, B. P. & Yücel, M. A. (2017). fNIRS can robustly measure brain activity during memory encoding and retrieval in healthy subjects. *Scientific reports*, 7(1), 9533.
- Jasper, H. H. (1958). The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W. & Smith, S. M. (2012). FSL. *Neuroimage*, 62(2), 782-790.
- Jimura, K., Chushak, M. S., Westbrook, A. & Braver, T. S. (2018). Intertemporal Decision-Making Involves Prefrontal Control Mechanisms Associated with Working Memory. *Cerebral Cortex*, 28(4), 1105-1116.
- Jost, K., Wendt, M., Luna-Rodriguez, A., Low, A. & Jacobsen, T. (2017). Strategic control over extent and timing of distractor-based response activation. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, 43(2), 326-333.
- Kadosh, R. C. (2014). *The Stimulated Brain: Cognitive Enhancement Using Non-Invasive Brain Stimulation*. Amsterdam, Boston [u.a.]: Elsevier/Academic Press.
- Kang, P., Lee, J., Sul, S. & Kim, H. (2013). Dorsomedial prefrontal cortex activity predicts the accuracy in estimating others' preferences. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 686-686.
- Kanske, P., Heissler, J., Schonfelder, S., Bongers, A. & Wessa, M. (2011). How to regulate emotion? Neural networks for reappraisal and distraction. *Cerebral Cortex*, 21(6), 1379-1388.
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., Brunelin, J., Möller, H. J., Reiser, M. & Padberg, F. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(43), 15284-15293.
- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z. & Petersen, S. E. (1998). Hemispheric Specialization in Human Dorsal Frontal Cortex and Medial Temporal Lobe for Verbal and Nonverbal Memory Encoding. *Neuron*, 20(5), 927-936.
- Khadka, N., Borges, H., Paneri, B., Kaufman, T., Nassis, E., Zannou, A. L., Shin, Y., Choi, H., Kim, S., Lee, K., & Bikson, M. (2020). Adaptive current tDCS up to 4 mA. *Brain Stimulation*, 13(1), 69-79.
- Kim, S., Stephenson, M. C., Morris, P. G. & Jackson, S. R. (2014). tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage*, 99, 237-243.
- Knoch, D., Nitsche, M. A., Fischbacher, U., Eisenegger, C., Pascual-Leone, A. & Fehr, E. (2008). Studying the neurobiology of social interaction with transcranial direct current stimulation--the example of punishing unfairness. *Cerebral Cortex*, 18(9), 1987-1990.
- Koechlin, E., Ody, C. & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302(5648), 1181-1185.
- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymond, V., Tranel, D. & Grafman, J. (2008). Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(47), 12341-12348.

- 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.
- Krause, M. R., Zanos, T. P., Csorba, B. A., Pilly, P. K., Choe, J., Phillips, M. E., Datta, A., & Pack, C. C. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Facilitates Associative Learning and Alters Functional Connectivity in the Primate Brain. *Current Biology*, 27(20), 3086-3096.e3083.
- Kuo, M. F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport*, 17(16), 1703-1707.
- Kuo, H. I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M. F. & Nitsche, M. A. (2013). Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 x 1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimulation*, 6(4), 644-648.
- Kuo, M. F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85 Pt 3, 948-960.
- Kuzmanovic, B., Rigoux, L. & Tittgemeyer, M. (2018). Influence of vmPFC on dmPFC Predicts Valence-Guided Belief Formation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(37), 7996-8010.
- Lally, N., Nord, C. L., Walsh, V. & Roiser, J. P. (2013). Does excitatory fronto-extracerebral tDCS lead to improved working memory performance? *F1000Research*, 2, 219.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M. & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30(3), 261-273.
- Lang, P. J., M Bradley, M. & Cuthbert, B. (2008). *International Affective Picture System (IAPS): Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual Technical Report A-8*. Gainesville: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lazar, N. A. (2008). *The statistical analysis of functional MRI data*. New York, NY: Springer.
- Lepage, M., Brodeur, M. & Bourgouin, P. (2003). Prefrontal cortex contribution to associative recognition memory in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 346(1), 73-76.
- Levitt, P. (2003). Patricia Goldman-Rakic: The quintessential multidisciplinary scientist. *PLoS Biology*, 1(2), e38.
- Levy, R. & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(12), 5149-5158.
- Liebetanz, D., Nitsche, M., Tergau, F. & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain: a journal of neurology*, 125(Pt 10), 2238-2247.
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., Konig, F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1161-1167.
- Luo, J., Chen, S., Huang, D., Ye, H. & Zheng, H. (2017). Whether Modulating the Activity of the Temporalparietal Junction Alters Distribution Decisions within Different Contexts: Evidence from a tDCS Study. *Frontiers in psychology*, 8, 224.
- Luo, J., Ye, H., Zheng, H., Chen, S. & Huang, D. (2017). Modulating the activity of the dorsolateral prefrontal cortex by tDCS alters distributive decisions behind the veil of ignorance via risk preference. *Behavioural Brain Research*, 328, 70-80.
- Lupyan, G., Mirman, D., Hamilton, R. & Thompson-Schill, S. L. (2012). Categorization is modulated by transcranial direct current stimulation over left prefrontal cortex. *Cognition*, 124(1), 36-49.

- Mancuso, L. E., Ilieva, I. P., Hamilton, R. H., & Farah, M. J. (2016). Does Transcranial Direct Current Stimulation Improve Healthy Working Memory?: A Meta-analytic Review. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(8), 1063-1089.
- Mandzia, J. L., Black, S. E., McAndrews, M. P., Grady, C. & Graham, S. (2004). fMRI differences in encoding and retrieval of pictures due to encoding strategy in the elderly. *Human Brain Mapping*, 21(1), 1-14.
- Mansouri, F. A., Koechlin, E., Rosa, M. G. P. & Buckley, M. J. (2017). Managing competing goals - a key role for the frontopolar cortex. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(11), 645-657.
- Manteghi, F., Nasehi, M. & Zarrindast, M. R. (2017). Precondition of right frontal region with anodal tDCS can restore the fear memory impairment induced by ACPA in male mice. *EXCLI Journal*, 16, 1-13.
- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., Player, M. J., Sachdev, P. & Loo, C. K. (2013). Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(9), 1927-1936.
- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M. & Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental brain research*, 232(10), 3345-3351.
- Miranda, P. C., Lomarev, M. & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623-1629.
- Miranda, P. C., Faria, P. & Hallett, M. (2009). What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clinical Neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1183-1187.
- Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2165-2171.
- Monai, H., Ohkura, M., Tanaka, M., Oe, Y., Konno, A., Hirai, H., Mikoshiba, K., Itohara, S., Nakai, J., Iwai, Y. & Hirase, H. (2016). Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature communications*, 7, 11100.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of neurophysiology*, 103(4), 1735-1740.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432.
- Moos, K., Vossel, S., Weidner, R., Sparing, R. & Fink, G. R. (2012). Modulation of top-down control of visual attention by cathodal tDCS over right IPS. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(46), 16360-16368.
- Mosayebi-Samani, M., Jamil, A., Salvador, R., Ruffini, G., Haueisen, J., & Nitsche, M. A. (2021). The impact of individual electrical fields and anatomical factors on the neurophysiological outcomes of tDCS: A TMS-MEP and MRI study. *Brain Stimulation*, 14(2), 316-326.

- Mulquiney, P. G., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2384-2389.
- Mylius, V., Ayache, S. S., Ahdab, R., Farhat, W. H., Zouari, H. G., Belke, M., Brugieres, P., Wehrmann, E., Krakow, K., Timmesfeld, N., Schmidt, S., Oertel, W. H., Knake, S. & Lefaucheur, J. P. (2013). Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage*, 78, 224-232.
- Nelson, J. T., McKinley, R. A., Golob, E. J., Warm, J. S. & Parasuraman, R. (2014). Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*, 85 Pt 3, 909-917.
- Nihonsugi, T., Ihara, A. & Haruno, M. (2015). Selective increase of intention-based economic decisions by noninvasive brain stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(8), 3412-3419.
- Nissim, N. R., O'Shea, A., Indahlastari, A., Telles, R., Richards, L., Porges, E., Cohen, R. & Woods, A. J. (2019). Effects of in-Scanner Bilateral Frontal tDCS on Functional Connectivity of the Working Memory Network in Older Adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 51.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3 (Pt 3), 633-639.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, 553(Pt 1), 293-301.
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C. & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600-604.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., Lang, N., Henning, S., Paulus, W. & Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *The European journal of neuroscience*, 19(10), 2720-2726.
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W. & Meyer, B. U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2419-2423.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223.
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental neurology*, 219(1), 14-19.
- Noetscher, G. M., Yanamadala, J., Makarov, S. N. & Pascual-Leone, A. (2014). Comparison of cephalic and extracephalic montages for transcranial direct current stimulation--a numerical study. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 61(9), 2488-2498.

- Nord, C. L., Halahakoon, D. C., Limbachya, T., Charpentier, C., Lally, N., Walsh, V., Leibowitz, J., Pilling, S., & Roiser, J. P. (2019). Neural predictors of treatment response to brain stimulation and psychological therapy in depression: a double-blind randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(9), 1613-1622.
- Ochsner, K. N. & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in cognitive sciences*, 9(5), 242-249.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868-9872.
- Ohn, S. H., Park, C. I., Yoo, W. K., Ko, M. H., Choi, K. P., Kim, G. M., Lee, Y. T. & Kim, Y. H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*, 19(1), 43-47.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Oostendorp, T. F., Hengeveld, Y. A., Wolters, C. H., Stinstra, J., van Elswijk, G. & Stegeman, D. F. (2008). Modeling transcranial DC stimulation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2008*, 4226-4229.
- Ota, K., Shinya, M. & Kudo, K. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Risk-Attitude in Motor Decision-Making. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 297.
- Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P., Carpenter, T. A., Minhas, P. S., Turkheimer, F. E., Williams, E. J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Petrides, M. & Pickard, J. D. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *The European journal of neuroscience*, 11(2), 567-574.
- Padberg, F., Kumpf, U., Mansmann, U., Palm, U., Plewnia, C., Langguth, B., Zwanzger, P., Fallgatter, A., Nolden, J., Burger, M., Keeser, D., Rupprecht, R., Falkai, P., Hasan, A., Egert, S. & Bajbouj, M. (2017). Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression: study design and methodology of a multicenter triple blind randomized placebo controlled trial (DepressionDC). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 267(8), 751-766.
- Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M.-F., Pogarell, O., Leicht, G., Mulert, C., Nitsche, M. A. & Padberg, F. (2013). Evaluation of Sham Transcranial Direct Current Stimulation for Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Brain Stimulation*, 6(4), 690-695.
- Parazzini, M., Fiocchi, S., Liorni, I. & Ravazzani, P. (2015). Effect of the Interindividual Variability on Computational Modeling of Transcranial Direct Current Stimulation. *Computational intelligence and neuroscience*, 2015, 963293.
- Park, C. H., Chang, W. H., Park, J. Y., Shin, Y. I., Kim, S. T. & Kim, Y. H. (2013). Transcranial direct current stimulation increases resting state interhemispheric connectivity. *Neuroscience letters*, 539, 7-10.
- Paszkiel, S. (2020). *Analysis and Classification of EEG Signals for Brain-Computer Interfaces*. Cham: Springer International Publishing.
- Pena-Gomez, C., Vidal-Pineiro, D., Clemente, I. C., Pascual-Leone, A. & Bartres-Faz, D. (2011). Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: effects of personality characteristics. *PLoS One*, 6(7), e22812.
- Pena-Gomez, C., Sala-Lonch, R., Junque, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargallo, N., Falcon, C., Valls-Sole, J., Pascual-Leone, A. & Bartres-Faz, D. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation*, 5(3), 252-263.

- Penolazzi, B., Stramaccia, D., Braga, M., Mondini, S. & Galfano, G. (2014). Human Memory Retrieval and Inhibitory Control in the Brain: Beyond Correlational Evidence. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 34, 6606-6610.
- Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H. & Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48(1), 46-57.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331-348.
- Pirulli, C., Fertonani, A. & Miniussi, C. (2014). Is neural hyperpolarization by cathodal stimulation always detrimental at the behavioral level? *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 226.
- Plewnia, C. & Padberg, F. (2012). [Transcranial and invasive brain stimulation for depression]. *Nervenarzt*, 83(8), 1006-1012.
- Plewnia, C., Schroeder, P. A. & Wolkenstein, L. (2015). Targeting the biased brain: non-invasive brain stimulation to ameliorate cognitive control. *Lancet Psychiatry*, 2(4), 351-356.
- Pochon, J. B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J. B., Pillon, B., Le Bihan, D. & Dubois, B. (2002). The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(8), 5669-5674.
- Pope, P. A., Brenton, J. W. & Miall, R. C. (2015). Task-Specific Facilitation of Cognition by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4551-4558.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*, 72(4-6), 208-214.
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(4), 589-595.
- Purpura, D. P. & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 28, 166-185.
- Ranganath, C., Cohen, M. X., Dam, C. & D'Esposito, M. (2004). Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(16), 3917-3925.
- Ranieri, F., Podda, M. V., Riccardi, E., Frisullo, G., Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Di Lazzaro, V. & Grassi, C. (2012). Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *Journal of neurophysiology*, 107(7), 1868-1880.
- Ray, R. D. & Zald, D. H. (2012). Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 479-501.
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A. & Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1590-1595.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C. & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(1), 174-187.

- Richardson, J. T. E. (2011). Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educational Research Review*, 6(2), 135-147.
- Rohan, J. G., Carhuatanta, K. A., McInturf, S. M., Miklasevich, M. K. & Jankord, R. (2015). Modulating Hippocampal Plasticity with In Vivo Brain Stimulation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(37), 12824-12832.
- Roth, B. J. (1994). Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Critical reviews in biomedical engineering*, 22(3-4), 253-305.
- Rothwell, J. (2018). Transcranial brain stimulation: Past and future. *Brain and neuroscience advances*, 2, 2398212818818070.
- Roy, A., Baxter, B., & He, B. (2014). High-definition transcranial direct current stimulation induces both acute and persistent changes in broadband cortical synchronization: a simultaneous tDCS-EEG study. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 61(7), 1967-1978.
- Rush, S. & Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and analgesia*, 47(6), 717-723.
- Sadacca, B. F., Wikenheiser, A. M. & Schoenbaum, G. (2017). Toward a theoretical role for tonic norepinephrine in the orbitofrontal cortex in facilitating flexible learning. *Neuroscience*, 345, 124-129.
- Sadleir, R. J., Vannorsdall, T. D., Schretlen, D. J. & Gordon, B. (2010). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage*, 51(4), 1310-1318.
- Sallet, J., Mars, R. B., Noonan, M. P., Neubert, F. X., Jbabdi, S., O'Reilly, J. X., Filippini, N., Thomas, A. G. & Rushworth, M. F. (2013). The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(30), 12255-12274.
- Sandrini, M., Fertonani, A., Cohen, L. G. & Miniussi, C. (2012). Double dissociation of working memory load effects induced by bilateral parietal modulation. *Neuropsychologia*, 50(3), 396-402.
- Santarnecchi, E., Feurra, M., Galli, G., Rossi, A. & Rossi, S. (2013). Overclock your brain for gaming? Ethical, social and health care risks. *Brain Stimulation*, 6(5), 713-714.
- Sarkis, R., Kaur, N. & Camprodon, J. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Modulation of Executive Function in Health and Disease. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1, 74-85.
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D., Sturm, W. (2009). *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Schmidt-Atzert, L. & Amelang, M. (2012). *Psychologische Diagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schneider, F., Fink G. R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Seibt, O., Brunoni, A. R., Huang, Y. & Bikson, M. (2015). The Pursuit of DLPFC: Non-neuronavigated Methods to Target the Left Dorsolateral Pre-frontal Cortex With Symmetric Bicephalic Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 590-602.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Berger, B. D. & Aharon-Peretz, J. (2003). Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 15(3), 324-337.
- Shilo, G. & Lavidor, M. (2019). Non-linear effects of cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex on implicit motor learning. *Experimental brain research*, 237(4), 919-925.

- Shiozawa, P., Fregni, F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., Cordeiro, Q. & Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(9), 1443-1452.
- Smith, E. E., Jonides, J. & Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6(1), 11-20.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M. & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-219.
- Sotnikova, A., Soff, C., Tagliazucchi, E., Becker, K., & Siniatchkin, M. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topography*, 30(5), 656-672.
- Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M. & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8), 1765-1779.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., Morris, P. G., Matthews, P. M. & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), 5202-5206.
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53.
- Stalnaker, T. A., Cooch, N. K. & Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature neuroscience*, 18(5), 620-627.
- Talsma, L. J., Kroese, H. A. & Slagter, H. A. (2017). Boosting Cognition: Effects of Multiple-Session Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 29(4), 755-768.
- Teffer, K. & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. *Progress in brain research*, 195, 191-218.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Tsukiura, T., Fujii, T., Takahashi, T., Xiao, R., Inase, M., Iijima, T., Yamadori, A. & Okuda, J. (2001). Neuroanatomical discrimination between manipulating and maintaining processes involved in verbal working memory; a functional MRI study. *Brain research. Cognitive brain research*, 11(1), 13-21.
- Ugurbil, K. (2012). Development of functional imaging in the human brain (fMRI); the University of Minnesota experience. *Neuroimage*, 62(2), 613-619.
- Valle, T. M., Bajo, M. T. & Gomez-Ariza, C. J. (2020). Cathodal transcranial direct current stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex cancels out the cost of selective retrieval on subsequent analogical reasoning. *Neuropsychologia*, 141, 107431.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Brunoni, A. R., Campanha, C., Baeken, C., Remue, J. & Boggio, P. S. (2013). tDCS over the left prefrontal cortex enhances cognitive control for positive affective stimuli. *PLoS One*, 8(5), e62219.
- Wagner, T., Fregni, F., Fecteau, S., Grodzinsky, A., Zahn, M. & Pascual-Leone, A. (2007). Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*, 35(3), 1113-1124.
- Weber, M. J., Messing, S. B., Rao, H., Detre, J. A. & Thompson-Schill, S. L. (2014). Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: a tDCS-fMRI study. *Human brain mapping*, 35(8), 3673-3686.

- Weidacker, K., Weidemann, C. T., Boy, F. & Johnston, S. J. (2016). Cathodal tDCS improves task performance in participants high in Coldheartedness. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(9), 3102-3109.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. & Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?* Berlin [u.a.]: Springer.
- Weiss, M. & Lavidor, M. (2012). When less is more: evidence for a facilitative cathodal tDCS effect in attentional abilities. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(9), 1826-1833.
- Wessa, M., Heissler, J., Schonfelder, S. & Kanske, P. (2013). Goal-directed behavior under emotional distraction is preserved by enhanced task-specific activation. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(3), 305-312.
- Wetzels, R., Matzke, D., Lee, M. D., Rouder, J. N., Iverson, G. J. & Wagenmakers, E. J. (2011). Statistical Evidence in Experimental Psychology: An Empirical Comparison Using 855 t Tests. *Perspectives on psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 6(3), 291-298.
- Wörsching, J., Padberg, F., Goerigk, S., Heinz, I., Bauer, C., Plewnia, C., Hasan, A., Ertl-Wagner, B., & Keeser, D. (2018). Testing assumptions on prefrontal transcranial direct current stimulation: Comparison of electrode montages using multimodal fMRI. *Brain Stimulation*, 11(5), 998-1007.
- Woods, A. J., Hamilton, R. H., Kranjec, A., Minhaus, P., Bikson, M., Yu, J., & Chatterjee, A. (2014). Space, time, and causality in the human brain. *Neuroimage*, 92, 285-297.
- Wolkenstein, L. & Plewnia, C. (2013). Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biological psychiatry*, 73(7), 646-651.
- Wurzman, R., Hamilton, R. H., Pascual-Leone, A. & Fox, M. D. (2016). An open letter concerning do-it-yourself users of transcranial direct current stimulation. *Annals of neurology*, 80(1), 1-4.
- Xue, G., Juan, C. H., Chang, C. F., Lu, Z. L. & Dong, Q. (2012). Lateral prefrontal cortex contributes to maladaptive decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(12), 4401-4406.
- Yang, Y. & Raine, A. (2009). Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 174(2), 81-88.
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jancke, L. & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience*, 12, 2.
- Zmigrod, S., Zmigrod, L. & Hommel, B. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the right dorsolateral prefrontal cortex affects stimulus conflict but not response conflict. *Neuroscience*, 322, 320-325.
- Zwissler, B., Sperber, C., Aigeldinger, S., Schindler, S., Kissler, J. & Plewnia, C. (2014). Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(11), 4022-4026.

Anhang A

Ausschnitt aus den standardisierten Instruktionen an die Probanden:

1. Vor der prä-tDCS-Ruhezustandsmessung:

Wir führen nun eine Ruhemessung ohne Stimulation durch. Die dauert 10 Minuten. Währenddessen ist es wichtig, dass du die Augen geschlossen hältst, aber nicht einschläfst, an nichts Bestimmtes denkst und dich nicht bewegst.

2. Vor Beginn der tDCS:

Wir starten nun die eigentliche Stimulation. Dabei kann es zu Beginn sein, dass du ein leichtes Kribbeln oder Brennen am Kopf spürst. Das sollte aber nicht sonderlich stark sein und auch nach kurzer Zeit wieder verschwinden. Wenn es für dich subjektiv zu stark ist, kannst du jederzeit die Klingel drücken. Ganz am Anfang lassen wir auch noch die Gegensprechanlage an, damit du uns mitteilen kannst, wenn's zu unangenehm ist. Aber wenn wir in den ersten Sekunden nichts von dir hören, dann starten wir den Scanner. Sobald du das Scanner-Geräusch hörst, ist es wieder wichtig, dass du die Augen geschlossen hältst, nicht einschläfst, an nichts Bestimmtes denkst und dich nicht bewegst. Die ganze Stimulation dauert jetzt 20 Minuten.

3. Nach der tDCS und vor der post-tDCS-Ruhezustandsmessung:

Alles klar bei dir? Auf einer Schmerzskala von 0 bis 10, wo 10 der schlimmste vorstellbare Schmerz und 0 gar kein Schmerz ist, wie schmerzhaft war die Stimulation gerade?

Nun kommt wieder eine Ruhemessung ohne Stimulation. Diese dauert 10 Minuten. Es ist wie gehabt, es ist wichtig, dass du die Augen geschlossen hältst, nicht einschläfst, an nichts Bestimmtes denkst und dich so wenig wie möglich bewegst.

4. Vor Beginn der Arbeitsgedächtnisaufgabe:

Wir beginnen nun mit dem Konzentrationstest. Über dir siehst du den schwarzen Bildschirm mit der weißen Schrift. Lies dir die Instruktion auf dem Bildschirm genau durch. Sobald du sie weggeklickt hast, gehen wir davon aus, dass du keine Fragen mehr hast und starten den Scanner. Wichtig ist vor allem, dass du bei dem Konzentrationstest so schnell wie möglich aber auch so genau wie möglich antwortest.

Anhang B

Weitere Graphiken:

Graphiken der Enkodierungsphase:

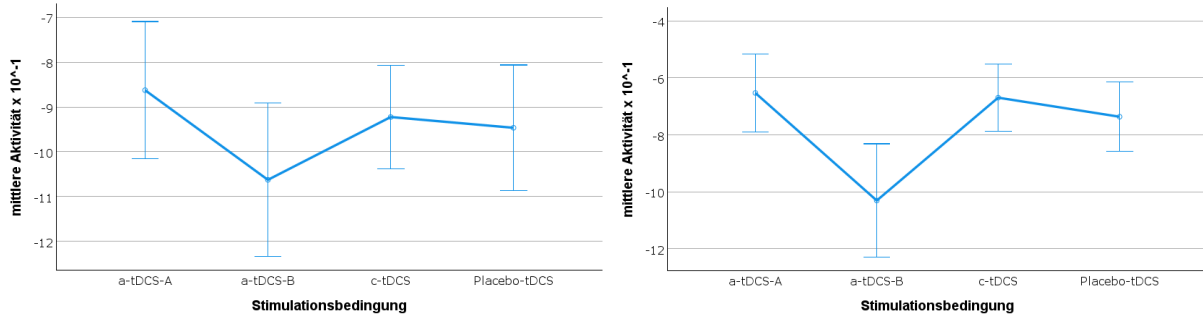


Abbildung 26: Linkshemisphärische (links) und rechtshemisphärische (rechts) Region 9 während der Enkodierungsphase

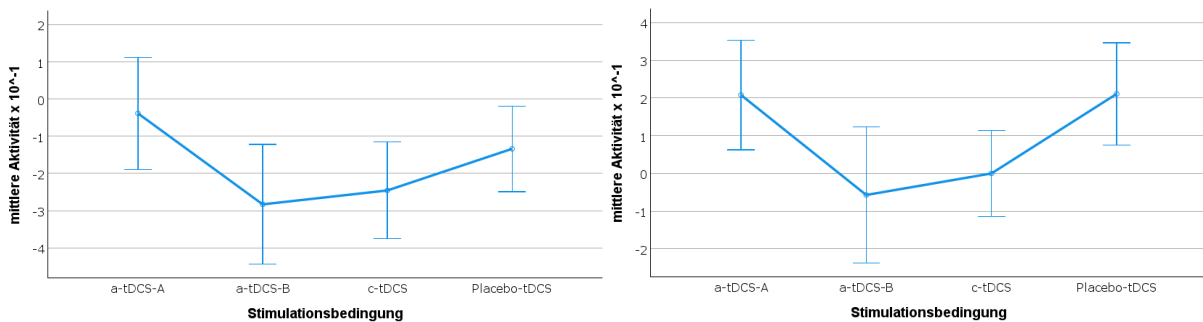


Abbildung 27: Linkshemisphärische (links) und rechtshemisphärische (rechts) Region 9/46 dorsal während der Enkodierungsphase

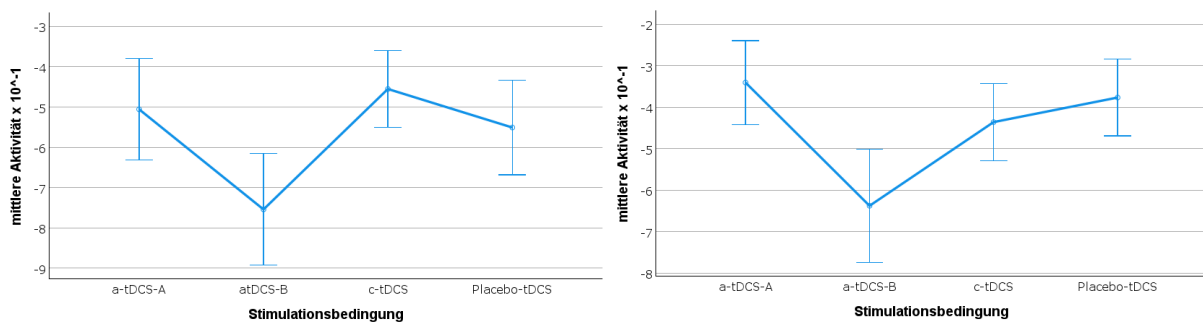


Abbildung 28: Linkshemisphärische (links) und rechtshemisphärische (rechts) Region 10 während der Enkodierungsphase

Graphiken der Interaktion zwischen Region, Phase und Bildvalenz:

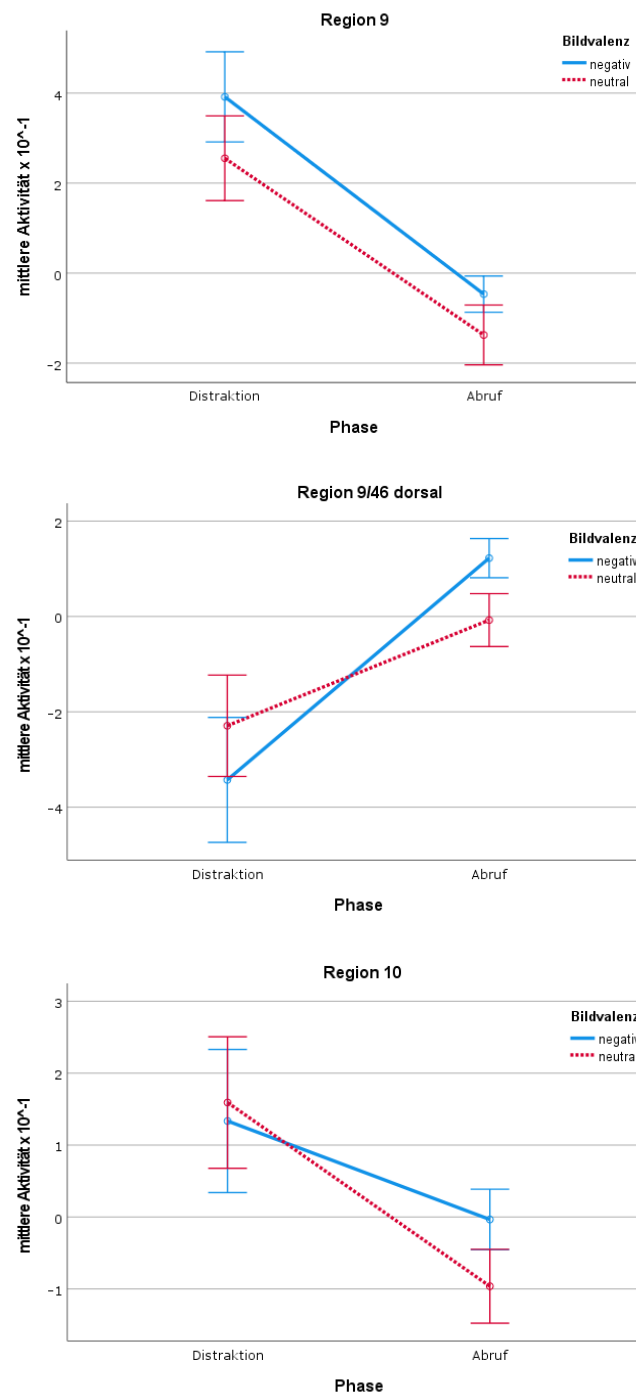


Abbildung 29: Interaktion zwischen Region, Phase und Bildvalenz

Graphiken der Interaktion zwischen Hemisphäre, Region und Phase:

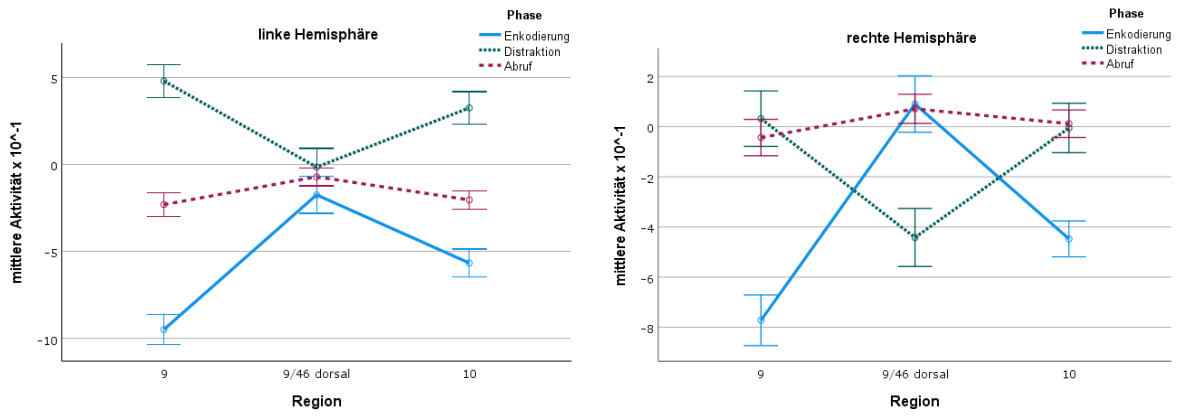


Abbildung 30: Interaktion zwischen Hemisphäre, Region und Phase

Graphiken der Interaktion zwischen Hemisphäre, Region und Bildvalenz:

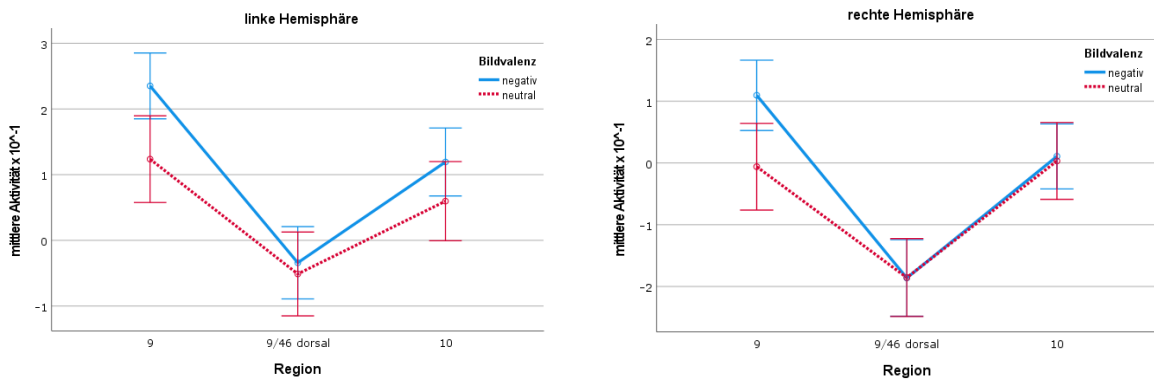


Abbildung 31: Interaktion zwischen Hemisphäre, Region und Bildvalenz

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Frank Padberg bedanken für die Aufnahme als Doktorandin und die freundliche sowie kollegiale Umgangsweise. Gleichermäßen möchte ich mich bei Dr. hum. biol. Daniel Keeser als meinem Betreuer für seine Unterstützung und seine fachliche Expertise, die mir sehr weitergeholfen haben, bedanken.

Ein großes Dankeschön außerdem an Dr. rer. biol. hum. Jana Werle für die Einarbeitung und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Vielen Dank ebenfalls an Univ. Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, MHBA und das Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität für die Möglichkeit über ein Jahr lang fast jeden Samstag zehn Stunden meine fMRT-Daten erheben zu dürfen.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Probanden, die zuverlässig und pünktlich zu allen Messterminen erschienen sind und bei kleineren Schwierigkeiten mit der Impedanz oder der Aufzeichnung der Arbeitsgedächtnisaufgabe geduldig waren, sodass diese Arbeit überhaupt erst möglich war.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung, auf die ich immer vertrauen konnte, und meinem Partner für sein stets offenes Ohr und die vielen Ratschläge auf dem Weg zur Promotion.

Veröffentlichungsliste

Wissenschaftliche Publikation:

Wörsching, J., Padberg, F., Goerigk, S., Heinz, I., Bauer C., Plewnia, C., Hasan, A., Ertl-Wagner, B., & Keeser, D. (2018).

Testing assumptions on prefrontal transcranial direct current stimulation: Comparison of electrode montages using multimodal fMRI.

Brain Stimulation 11(5), 998-1007.

Wissenschaftliche Poster:

Wörsching, J.*, Padberg, F.*, Heinz, I., Bauer, C., Ertl-Wagner, B., & Keeser, D. (2017). Effects of different prefrontal-tDCS electrode-montages on resting-state connectivity and cognitive control.

2nd European Conference on Brain Stimulation in Psychiatry (ECBSP), München: Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University.

Wörsching, J., Heinz, I., Padberg, F., & Keeser, D. (2015).

Introducing a novel delayed working memory task with emotional distraction for fMRI studies of the German Center for Brain Stimulation (GCBS).

Research Festival, München: Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University.

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Heinz, Irmgard

Name, Vorname

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

*Vergleich von Elektrodenpositionen bei der Anwendung
transkranieller Gleichstromstimulation am präfrontalen Cortex:
Eine fMRT-Studie an Gesunden*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.03.2023

Ort, Datum

Irmgard Heinz

Unterschrift Doktorandin/ Doktorand