

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Die Untersuchung von frontal-extrazerebraler transkranieller
Gleichstromstimulation auf die funktionelle Magnetresonanztomographie
Konnektivität (fcMRT) bei gesunden Probanden.
Eine doppelverblindete placebokontrollierte Studie**

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

vorgelegt von
Elisa Johanna Funk

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr. Daniel Keeser
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Landgrebe

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1. Einleitung.....	1
1.1 Ein historischer Überblick über Gehirnstimulationsverfahren	1
1.1.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)	1
1.1.2 Die Vagusnervstimulation	2
1.1.3 Die tiefe Hirnstimulation	2
1.1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	3
2. Transkranielle Gleichstromstimulation	5
2.1 Historisches	5
2.2 Funktionsweise.....	5
2.2.1 Die Polarität.....	7
2.2.2 Die Intensität der Stromstärke	8
2.2.3 Die Dauer	9
2.2.4 Die Lokalisation	11
2.3 Langezeitpotenzierung.....	12
2.4 Vorteile des Verfahrens.....	13
2.5 Sicherheit des Verfahrens	14
2.6 Effekte der tDCS	15
2.6.1 Motorkortex	15
2.6.2 Visueller Kortex	16
2.6.3 Somatosensorischer Kortex	17
2.6.4 Dorsolateraler präfrontaler Kortex und Kognition.....	17
2.7 Therapeutische Effekte	19

2.7.1	Depression.....	19
3.	Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)	21
3.1	Historisches	21
3.2	Physikalische Grundmechanismen.....	21
3.2.1	Das Magnetische Dipolmoment.....	21
3.2.2	Ausrichtung in einem externen Magnetfeld	22
3.2.3	Entstehung eines Gesamtmagnetisierungsvektors.....	23
3.2.4	Aussenden eines Hochfrequenzimpulses	23
3.2.5	Entstehung des MR-Signals	24
3.2.6	Bildkontrast	25
3.3	Gerätetechnik.....	25
3.4	Bilderzeugung.....	26
3.5	Sicherheit des Verfahrens	26
3.6	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	27
3.6.1	Physiologische Grundlagen	27
3.6.1.1	Hämoglobin	27
3.6.1.2	Der BOLD-Effekt	27
3.6.1.3	Echo Planar Imaging	30
3.6.1.4	Studiendesign	30
3.6.1.5	Positive Aspekte der funktionellen MRT	32
4.	Funktionelle Konnektivität	33
4.1	Historisches	33
4.2	Datenanalyse.....	33
4.3	Geeignete bildgebende Verfahren.....	35
4.3.1	Positronen Emissions Tomographie (PET).....	35
4.3.2	Elektroenzephalographie (EEG).....	35

4.3.3	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	35
4.4	Resting-State fMRT (R-fMRT)	35
4.5	Die Analyse von unabhängigen Komponenten (ICA-Analyse)	38
5.	Der Präfrontale Kortex	40
5.1	Historisches	40
5.2	Anatomie	40
5.2.1	Die exekutiven Sprachareale, die dorsolateralen und polaren Kontrollareale, die Orbitalrinde	41
5.3	Strukturelle Konnektivität	41
5.3.1	Afferenzen	41
5.3.2	Efferenzen	43
5.4	Funktionen	43
6.	Methode	45
6.1	Erklärung	45
6.2	Teilnehmer	45
6.2.1	Einschlusskriterien.....	45
6.2.2	Ausschlusskriterien.....	45
6.2.3	Patientenkollektiv.....	45
6.2.4	Fragebögen.....	45
6.3	Design der Studie	46
6.4	Durchführung der Studie.....	46
6.4.1	tDCS	46
6.4.2	MRT	49
6.4.3	Datenverarbeitung	49
6.4.4	Statistische Auswertung.....	50
7.	Ergebnisse.....	51
7.1	Statistik.....	51

7.2	Graphische Darstellung in Tabelle 1-3	57
7.2.1	Tabelle 1: Area 9/46D.....	57
7.2.2	Tabelle 2: Area 9.....	59
7.2.3	Tabelle 3: Area 10.....	61
7.2.4	Überblick über die signifikanten Effekte nach transkranieller Gleichstromstimulation dieser Studie.....	64
7.2.5	Tabelle 4: Überblick über die signifikanten Effekte (p-Werte) nach anodaler, kathodaler und Placebostimulation auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex	64
8.	Diskussion	66
8.1	Methodendiskussion	66
8.2	Ergebnisdiskussion	68
8.2.1	Kathodale transkranielle Gleichstromstimulation	68
8.2.2	Anodale transkranielle Gleichstromstimulation	68
8.2.3	Placebo Stimulation.....	70
8.2.4	GoNoGo Task.....	70
9.	Ausblick und Zusammenfassung	71
	Literaturverzeichnis Bücher.....	72
	Literaturverzeichnis	73
	Danksagung	86
	Affidavit	87
	Übereinstimmungserklärung	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anodale Stimulation	8
Abbildung 2: Kathodale Stimulation	8
Abbildung 3: Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation	10
Abbildung 4: Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation (Intensität und Dauer).....	11
Abbildung 5: Gesamtdrehimpuls des Atomkerns	22
Abbildung 6: Ausweichbewegung des Spins	22
Abbildung 7: Längsmagnetisierung der Spins	23
Abbildung 8: 90°-Impuls	24
Abbildung 9: BOLD-Effekt.....	28
Abbildung 10: Relaxationsrate in Bezug auf die Hämoglobinkonzentration	29
Abbildung 11: Blockdesign	31
Abbildung 12: Event-Related-Design	31
Abbildung 13: Funktionelle Konnektivität.....	34
Abbildung 14: Durchgehende BOLD-Signal Messung	36
Abbildung 15: Aufgabenbezogene BOLD-Signal Messung.....	36
Abbildung 16: Korrelation des BOLD-Signal zum kontralateralen Kortex.....	37
Abbildung 17: Resting state networks	39
Abbildung 18: Strukturelle Konnektivität.....	42
Abbildung 19: DC-Stimulator.....	47
Abbildung 20: Stimulationsbedingungen	47
Abbildung 21: Platzierung der Elektroden	48
Abbildung 22: Stimulierte Areale	49
Abbildung 23: Left Hemisphere Area 9/46D	57
Abbildung 24: Left Hemisphere Area 9/46D	57
Abbildung 25: Left Hemisphere Area 9/46D	57
Abbildung 26: Right Hemisphere Area 9/46D	58
Abbildung 27: Right Hemisphere Area 9/46D	58
Abbildung 28: Right Hemisphere Area 9/46D	58
Abbildung 29: Left Hemisphere Area 9	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 30: Left Hemisphere Area 9	59
Abbildung 31: Left Hemisphere Area 9	59
Abbildung 32: Right Hemisphere Area 9	60
Abbildung 33: Right Hemisphere Area 9	60
Abbildung 34: Right Hemisphere Area 9	60
Abbildung 35: Left Hemisphere Area 10	61
Abbildung 36: Left Hemisphere Area 10	61
Abbildung 37: Left Hemisphere Area 10	61
Abbildung 38: Right Hemisphere Area 10	62
Abbildung 39: Right Hemisphere Area 10	62
Abbildung 40: Right Hemisphere Area 10	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistische Ergebnisse	51
Tabelle 2: Überblick signifikanter Effekte	64

Abkürzungsverzeichnis

10^{12} : *Eine Billion*

BART: *Balloon Analog Risk Task*

BDI: *Beck Depressions Inventors*

BOLD: *Blood Oxygen Level Dependence*

cAMP: *cyclisches Adenosinmonophosphat*

CSD: *Cortical spreading depression*

DLPFC: *Dorsolateraler Präfrontaler Kortex*

DMN: *Default Mode Netzwerk*

EEG: *Elektroenzephalographie*

EEG: *Elektroenzephalographie*

EKT: *Elektrokonvulsionstherapie*

EPI: *Echoplanare Bildgebung*

fMRT: *Funktionelle Magnetresonanztomographie*

GABA: *gamma-Aminobutyric acid*

HRSD: *Hamilton Rating Skala für Depression*

Hz: *Hertz*

IC: *Independent component*

ICA: *Independent component analysis*

ICA: *Independent Component Analysis*

ICSNs: *Intrinsic Connectivity Networks*

mA: *Milliampere*

Abkürzungsverzeichnis

MEP: *Motor Evoziertes Potential*

MRT: *Magnet Resonanz Tomographie*

NSE: *Neuronenspezifische Enolase*

PCL: *Probablistic classification Test*

PET: *Positronen Emissions Tomographie*

PET: *Positronen-Emissions-Tomographie*

pICA: *Probablistic component analysis*

QST: *Quantitativ sensorischer Test*

rCBF: *Regional Cerebral Blood Flow*

RfMRT: *Resting-State fMRT*

ROIs: *Regions of Interest*

RSNs: *Resting State Networks*

rTMS: *Repetitive Transkranielle Magnetstimulation*

SEP: *Somatosensorisch evozierte Potentiale*

SWS: *Slow-Wave-Sleep*

T: *Tesla*

TCES: *Kraniale transcutane elektrische Stimulation*

tDCS: *Transcranial direct current stimulation*

TMS: *Transkranielle Magnetstimulation*

VAS: *Visual Analogue Scale*

VEP: *Visuell evozierte Potentiale*

1. Einleitung

1.1 Ein historischer Überblick über Gehirnstimulationsverfahren

Das wachsende Wissen um die funktionellen und strukturellen Zusammenhänge des Gehirns werfen die Frage auf, inwieweit verschiedene Hirnstimulationsverfahren, neben psychotherapeutischen und pharmakologischen Behandlungsmethoden, als zusätzliche therapeutische Erweiterung in Betracht gezogen werden können.

In dieser Studie wird das Verfahren der transkraniellen Gleichstromstimulation näher untersucht und beschrieben. Besonders für die klinische Anwendung sind neue Alternativen zur pharmakologischen Therapie sinnvoll, da die medikamentöse Therapie häufig unzureichend ist und mit starken Nebenwirkungen und konsekutiv schlechterer Compliance einhergehen. In dieser experimentellen Studie erforschen wir die transkranielle Gleichstromstimulation auf den präfrontalen Kortex. Es ist eine doppelverblindete placebokontrollierte Studie an gesunden Probanden.

Im Folgenden ein kurzer Einblick über die einzelnen Verfahren wie das funktionelle MRT und die transkranielle Gleichstromstimulation, welche Bestandteil dieser Arbeit sind, sowie ein kurzer Überblick über die anatomischen relevanten Bereiche dieser Studie.

Zu Beginn eine kurze Darstellung der verschiedenen Hirnstimulationsverfahren.

1.1.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Die Elektrokonvulsionstherapie oder Elektrokrampftherapie wurde in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts eingeführt und ist damit das am längsten in klinischer Behandlung angewandte Hirnstimulationsverfahren. Besonders bei therapierefraktärer Depression, aber auch anderen psychiatrischen Störungen wie zum Beispiel der Schizophrenie, findet dieses Verfahren Anwendung (Lehnhardt, Konkol et al. 2012). Während einer Kurznarkose mit Muskelrelaxation und Beatmung wird ein starker Stromfluss appliziert. Durch Auslösung von Aktionspotentialen wird ein künstlicher, generalisierter, sich selbst limitierender Krampfanfall ausgelöst. Vermutlich wird dadurch der therapeutische Effekt, welcher depressive Symptomatik lindert, erreicht. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch unklar (Zhuo and Yu 2014). Vermutlich werden zahlreiche Neurotransmittersysteme beeinflusst, insbesondere ein

Einleitung

Anstieg der GABA-Konzentration und eine Erhöhung des serotonergen Systems (Geretsegger 1986, Lisanby 2007, Oudman 2012). Es wird auch in zahlreichen Studien diskutiert, ob es durch dieses Hirnstimulationsverfahren zu neuroplastischen Effekten mit einer Zunahme der grauen Hirnsubstanz kommt (Camilleri, Hoffstaedter et al. 2020).

1.1.2 Die Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist ein Therapieverfahren, welches sich seit über 30 Jahren in der experimentellen Anwendung befindet (Yoshino, Okamoto et al. 2022). Durch einen implantierten Schrittmacher am Hals wird der Vagusnerv stimuliert. So werden die afferenten Fasern, die zu Regionen der Amygdala, den Raphe-Kernen und dem Hippocampus projizieren, stimuliert, mit möglicherweise positivem Einfluss auf die Stimmung des Patienten (Broncel, Bocian et al. 2020). Durch diese VNS-Behandlung von Patienten mit therapieresistenter Depression konnte anhand von bildgebenden Verfahren gezeigt werden, dass es zu einer Normalisierung der hyperaktiven Areale (s.o.) kommt (Bajbouj and Heuser 2005, Merkl, Brakemeier et al. 2007, Schlaepfer, Frick et al. 2008). Die VNS stellt eine sichere und gut verträgliche Therapieoption dar (Mobius and Welkoborsky 2022). Neben der invasiven Vagusnervstimulation (VNS) wurde in der Vergangenheit auch die transkutane VNS entwickelt, welche weniger invasiv den Vagusnerv stimuliert (Choudhary, Elliott et al. 2023) (Agarwal, Kaushik et al. 2023).

1.1.3 Die tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation ist ein invasives, wissenschaftlich gut erforschtes Verfahren, welches auf pathologische Prozesse in tieferen Hirnstrukturen einwirkt. Bereits seit Anfang der 90er Jahre wird dieses Verfahren mit Erfolg zur Behandlung und Therapie eingesetzt (Benninger and Schubach 2018). Besonders bei Parkinson, Tremor und Epilepsie stellt dieses Verfahren eine gute Alternative zur medikamentösen Therapie dar und wird teilweise bereits routinemäßig eingesetzt (Benninger and Schubach 2018) (Benninger and Schubach 2018) (Schlapfer, Volkmann et al. 2014). Im Rahmen einer stereotaktischen Operation werden Elektroden in betroffene und genau definierte Zielregionen eingesetzt. Subkutan, subclavikulär oder abdominal, werden diese Elektroden mit einem Pulsgenerator verbunden, der transkutan programmiert werden kann. Es bewirkt eine vielversprechend positive Wirkung, insbesondere bei Bewegungsstörungen, therapierefraktärer Depression und

Einleitung

Zwangsstörungen (Klebe and Coenen 2021). Der genaue Wirkmechanismus konnte noch nicht vollständig geklärt werden, vermutlich werden zentrale, pathologisch neuronale Netzwerke neu moduliert (Schlapfer and Kayser 2012) (Klebe and Coenen 2021).

1.1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bereits in den 80er Jahren wurde die transkranielle Magnetstimulation eingeführt und findet seitdem weltweit klinische Anwendung. Besonders für die unipolare Depression wurde dieses Verfahren sogar in die S3-Leitlinie als Therapieoption aufgenommen (Burger, Zwanzger et al. 2016). Dieses Stimulationsverfahren beruht auf einer nichtinvasiven Aktivierung kortikaler Neurone. Eine Spule ist an der Kopfoberfläche positioniert, in welcher ein Stromfluss erzeugt wird und somit ein Magnetfeld entsteht. Das Magnetfeld induziert im Gehirn wiederum ein elektrisches Feld, welches zur Depolarisation von Nervenzellen führt und somit ein Aktionspotential auslöst (Siebner, Ziemann 2007, S.41, 28). Die repetitive TMS (rTMS) hat eine therapeutische Wirkung. Bei diesem Verfahren werden täglich 10-20 Hz für 20 Minuten appliziert. Durch Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex ist dieses Verfahren besonders zur Behandlung der therapierefraktären Depression geeignet (Alino, Jimenez et al. 2010, Barel 2010) (Burger, Zwanzger et al. 2016).

Auf Grund der gleichzeitigen somatosensorischen und akustischen Reize der transkraniellen Magnetstimulation ist es erschwert, ein placebokontrolliertes Studiendesign durchzuführen (Siebner, Ziemann 2007, S. 541). Im Gegensatz zur TMS zeigt die transkranielle Gleichstromstimulation auch geringere Nebenwirkungen (Tendler, Gersner et al. 2023) und eignet sich besser für ein doppelverblindetes Studiendesign (Klaus and Schutter 2018).

Invasive Hirnstimulationsverfahren haben häufig ein höheres Nebenwirkungsprofil. Für die Durchführung der Elektrokrampftherapie zum Beispiel ist eine Anästhesie notwendig, welche besonders für ältere Patienten ein Risiko darstellen kann (Mollenberg 1997). Auch die tiefe Hirnstimulation ist eine Methode mit zuvor einhergehender Operation mit Anästhesie und ist somit risikoreicher als andere Hirnstimulationsverfahren.

Alternativen der pharmakologischen Therapie genauer zu untersuchen ist sinnvoll, da diese Behandlung häufig nebenwirkungsreich ist (Kinzl 2009). Um eine Verbesserung der klinischen Behandlung zu gewährleisten, sollte die Invasivität von Hirnstimulationsverfahren reduziert werden bzw. neue Verfahren als Alternative weiter untersucht werden. Die transkranielle

Einleitung

Gleichstromstimulation ist ein nicht invasives Stimulationsverfahren, welches sowohl klinisch als auch im „home-treatment“ einfach anwendbar ist und ein nebenwirkungsarmes Verfahren darstellt (Melendez, Satorres et al. 2023).

Im nächsten Abschnitt folgt ein Überblick der transkraniellen Gleichstromstimulation als ein nicht invasives Hirnstimulationsverfahren. Es wird diskutiert, ob dieses Verfahren eine signifikante Wirkung auf die Neuroplastizität des Gehirns und somit auf das Verhalten ausüben kann (Malathi, Dhananjoy et al. 2023).

Für eine zukünftige klinische Einbeziehung in die therapeutische Behandlung muss die Effektivität durch multizentrische Studien und experimentelle mechanistische Studien, wie diese Doktorarbeit, weiter untersucht werden.

2. Transkranielle Gleichstromstimulation

2.1 Historisches

Transcranial direct current stimulation (tDCS) oder Transkranielle Gleichstromstimulation ist eine Methode der nicht invasiven Hirnstimulation. Die elektrische Stimulation des Gehirns, um Aktivitätsmuster zu modulieren, ist ein sehr altes Verfahren, welches bereits vor über 200 Jahren beschrieben wurde (Nitsche, Cohen et al. 2008). Der italienische Forscher Luigi Rolando unternahm bereits im 18. Jahrhundert erste Stimulationsversuche mit galvanischem Strom an Haustieren. Die Methode erschien allerdings fraglich, da seine Versuche starke kortikale Läsionen verursachten (Siebner, Ziemann 2007, S.4). Gustav Fritsch und Eduard Hitzig widerlegten dies durch Stimulation am offenen Gehirn von Hunden mit konsekutiver motorischer Reaktion und schufen somit eine Grundlage für die elektrische Stimulation (Fritsch u. Hitzig 1870).

Anfang des 19. Jahrhunderts wurde erstmals von den Forschern Bartholow, Sciamanna und Alberti die menschliche Großhirnrinde elektrisch stimuliert. Diese forschten bei Patienten mit Tumoren oder Schädelhirntraumata mit Gleichstromstimulation (Zago, Ferrucci et al. 2008). 1954 wurde von den Forschern Gualtierotti und Paterson am Affen und später am Menschen untersucht, inwieweit bipolare Elektroden auf der Kopfoberfläche transkranielle Effekte im Gehirn erzeugen (Gualtierotti and Paterson 1954). In den 1960er Jahren wurden mehrere Tierexperimente durchgeführt. An Ratten konnte gezeigt werden, dass Hirnstimulation zu einer Steigerung bzw. Hemmung kortikaler Erregbarkeit führen kann (Bindman, Lippold et al. 1964).

2.2 Funktionsweise

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist eine vielversprechende Methode zur Erforschung der Modulation neuronaler Aktivität und der Neuroplastizität. Es handelt sich um ein schmerzfreies, selektives, fokales, nicht invasives und reversibles Modulationsverfahren des Kortex (Nitsche, Liebetanz et al. 2002). Über Oberflächenelektroden erzeugt die transkranielle Gleichstromstimulation ausreichenden intrakraniellen Stromfluss (Nitsche, Liebetanz et al. 2002). Es werden zwei Schwammelektroden (am meisten benutzte Größe in aktuellen Studien: 25-35cm²) an die Kopfoberfläche angebracht und mit einer Stromstärke

Transkranielle Gleichstromstimulation

von 1-2 mA, in neueren Studien 3 – 4 mA (Leow, Jiang et al. 2024) (Razza, De Smet et al. 2024), einzelne Areale im Gehirn durch Gleichstrom stimuliert (Nitsche and Paulus 2000). Die Stromintensität wird hierbei online durch ein Voltmeter kontrolliert. In früheren Studien wurde dabei meist eine Elektrode über dem Motorkortex und eine zweite über der kontralateralen Orbitalregion positioniert (Nitsche and Paulus 2000). Als Stromquelle dient ein Gleichstromstimulator mit konstanter Stromstärke, der z.B. mit einer Stimulationselektrode über dem primärmotorischen Kortex und einer Referenzelektrode kontralateral supraorbital verbunden ist (Nitsche, Liebetanz et al. 2002). Dabei stellt die eine Elektrode eine Anode (+), die andere eine Kathode (-) dar. Der Strom fließt vom Minus- zum Pluspol und ändert dabei nicht die Stromrichtung (Gleichstrom) (Harten 1999, S. 221). Die Wirkung dieser elektrischen Impulse beruht auf einer Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials. Daher kann das Auftreten spontaner Aktionspotentiale gesteigert bzw. gesenkt werden und somit wird eine Veränderung der neuroplastischen kortikalen Erregbarkeit induziert (Boros, Poreisz et al. 2008).

Es ist anzunehmen, dass die kortikale Aktivierung durch kathodale Stimulation im Summeneffekt vermindert, sowie durch die anodale Stimulation erhöht wird. So führt die kathodale Stimulation zu einer Hyperpolarisation und die anodale Stimulation zu einer Depolarisation im Neuron (Purpura and McMurtry 1965) (Baudewig, Nitsche et al. 2001). Dies belegen mehrere Arbeiten am Motorkortex. Hier wurden meistens motorisch evozierte Potentiale (MEP) gemessen, um den Effekt der Polarität zu evaluieren. Dies geschah in früheren Arbeiten am häufigsten mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) (Rossini, Barker et al. 1994) (Nitsche and Paulus 2000). Auch durch Bildgebungsverfahren können diese Effekte nachgewiesen werden (Baudewig, Nitsche et al. 2001). Der Ort der Stimulation, die Dauer sowie die Intensität und auch die Polarität haben einen großen Einfluss auf die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation (Nitsche and Paulus 2000).

Um die Effekte der tDCS im Rahmen von Studien zu untersuchen, dient das funktionelle MRT in Kombination mit der tDCS für ein besseres Verständnis (s.u.) um aktivierte Hirnareale graphisch zu identifizieren (Worsching, Padberg et al. 2017). Mit Hilfe der functional connectivity MRI (fcMRI) (s.u.) kann die Aktivität zwischen den aktivierten Arealen gemessen werden. Diese funktionelle Konnektivität stellt eine zentrale Rolle der gesunden Gehirnfunktion dar (Worsching, Padberg et al. 2017).

2.2.1 Die Polarität

Die Modulation der Polarität tiefliegender Pyramidenzellen kann wie folgt entstehen. Eine starke Anode kann zu einer Depolarisation führen, wohingegen eine Kathode zu einer Hyperpolarisation des Kortex führen kann (Purpura and McMurtry 1965). Bei Tierexperimenten mit Summenpotentialableitungen an den Somata von Pyramidenbahnneuronen und an nicht-pyramidalen kortikalen Neuronen konnte gezeigt werden, dass es depolarisierende Auswirkungen nach anodaler Polarisierung und hyperpolarisierende Effekte nach kathodaler Polarisierung erreicht (Nitsche, Liebetanz et al. 2002).

Diese gemessene Potentialverschiebung der Nervenzelle ist inhomogen und darauf zurückzuführen, dass diese abhängig ist von der angewandten Stromstärke, der räumlichen Orientierung der Neuronen und der kortikalen Schicht (Nitsche, Liebetanz et al. 2002). Eine Veränderung der neuronalen Aktivität durch ein elektrisches Gleichspannungsfeld konnte anhand von in vitro Hippocampuschnitten von Ratten nachgewiesen werden (Bikson, Inoue et al. 2004). Durch orthodrome Stimulation ($<40 \text{ mV mm}^{-1}$) konnte die neuronale Erregbarkeit moduliert werden, indem die Schwelle des Aktionspotentials verändert und der Ort der Depolarisationsentstehung vom Neuronensoma hin zu den apikalen Dendriten verlagert wurde (Bikson, Inoue et al. 2004). Bikson et al. zeigen in ihrem Experiment, dass vermutlich große elektrische Felder neuronale Entladungen und epileptiforme Aktivitäten auslösen können und langfristige ($>1\text{s}$) Veränderungen neuronaler Aktivität induzieren können (Bikson, Inoue et al. 2004). Die Auswirkung der tDCS wurde in einem Tierexperiment an Ratten durch die Untersuchung der „cortical spreading depression“ (CSD) untersucht. Die CSD wird beschrieben als elektrophysiologische Welle im Gehirn, wobei die Neuronen erst hyperpolarisiert werden und sich dann eine Welle der Depolarisation anschließt (Wikipedia, freie Enzyklopädie). Die tDCS bewirkte eine Veränderung der Ausbreitung der CSD (Liebetanz, Fregni et al. 2006). Gemessen wurde die Ausbreitungsgeschwindigkeit der CSD, nachdem die Ratten eine kathodale, anodale oder Placebostimulation erhielten (Liebetanz, Fregni et al. 2006). Es zeigte sich hier nach anodaler Stimulation ein deutlicher Effekt, indem eine Zunahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der elektrophysiologischen Welle verzeichnet werden konnte (Liebetanz, Fregni et al. 2006).

Transkranielle Gleichstromstimulation

Bereits 1964 haben Bindman et al. die Polarisation der Elektroden erforscht. Sie untersuchten anhaltende Effekte der kortikalen Gleichstromstimulation im primären sensorischen Kortex anästhesierter Ratten (Bindman, Lippold et al. 1964).

Abb.1: Nach zweimaliger anodaler Stimulation wird eine Zunahme der neuronalen Spontanaktivität, im Vergleich zur neuronalen Spontanaktivität vor der Stimulation, beobachtet. Die Nacheffekte halten für einige Zeit an. Stimuliert wurde mit $0,25 \mu\text{A}$ für die Dauer von 20 Minuten (Bindman, Lippold et al. 1964).

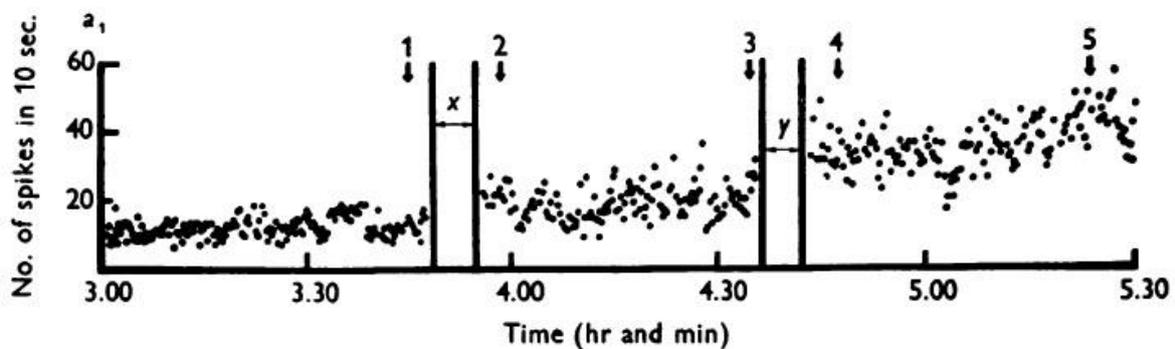


Abbildung 1: Anodale Stimulation

Abb.2: Nach einmaliger kathodaler Stimulation über eine Zeitdauer von mehr als 10 Minuten wurde eine mehrstündige Hemmung der neuronalen Spontanaktivität beobachtet. Benutzt wurde ein Gleichstrom von $0,3 \mu\text{A}$ für die Dauer von 12 Minuten (Bindman, Lippold et al. 1964).

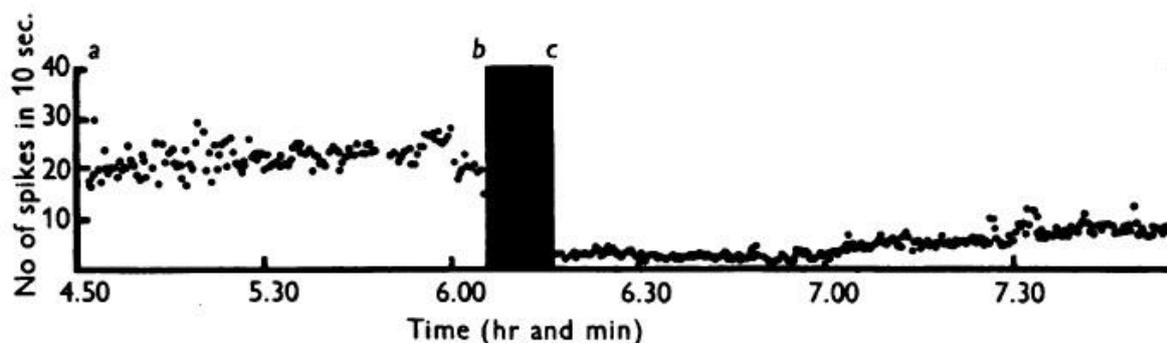


Abbildung 2: Kathodale Stimulation

2.2.2 Die Intensität der Stromstärke

Entscheidend ist die Stromdichte, welche die induzierte elektrische Feldstärke bestimmt und somit für die Änderung der Membranpolarität eine große Rolle spielt (Nitsche, Cohen et al.

Transkranielle Gleichstromstimulation

2008). Diese wird berechnet aus dem Quotienten der Stromstärke und der Elektrodenfläche; Stimulationsstärke (A) / Elektrodenfläche (cm²) (Nitsche, Cohen et al. 2008). In den meisten publizierten Studien variierte die verwendete Stromdichte zwischen 0,029 und 0,08 mA/cm² (Nitsche, Cohen et al. 2008). Nitsche et al. zeigten, dass der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation stärker ist, wenn eine größere Stromdichte verwendet wird (Nitsche and Paulus 2000). Eine größere Stromdichte erhöht die Tiefe des elektrischen Feldes relevant und dadurch wird die Erregbarkeit kortikaler Neurone modifiziert (Nitsche, Cohen et al. 2008). Nachteilig entsteht dann eine höhere Schmerzempfindung, da vermutlich verschiedene Populationen von Neuronen erregt werden (Nitsche, Cohen et al. 2008). Bei erwünschten länger anhaltenden Nacheffekten sollte daher die Stimulationsdauer und nicht die Stromdichte erhöht werden (Nitsche, Cohen et al. 2008). Auch zeigen einzelne kortikale Neurone unterschiedliche Reaktionen auf eine identische Stromdichte, insbesondere kortikale Interneurone zeigen bereits Effekte, wohingegen Pyramidenzellen auf die gleiche Stromdichte noch keine Veränderung zeigen (Purpura and McMurtry 1965).

Die Stromdichte in der Kopfhaut ist am größten nahe der Elektrode und das elektrische Potential ist einheitlich im zentralen Bereich direkt unter der Schwammelektrode (Miranda, Lomarev et al. 2006). Darüber hinaus zeigen Foramina und Schädelnähte niedrigeren Widerstand zum Gehirn und so kann je nach individueller Ausprägung des Schädels die Stromdichte lokal variieren (Miranda, Lomarev et al. 2006). Auch die Stromflussrichtung spielt eine erhebliche Rolle in Bezug auf die Effektivität der tDCS. Der größte Effekt wird erzielt, indem der Stromfluss in Längsrichtung des Neurons erzeugt wird, sodass es zu einer Potentialverschiebung entlang der Längsachse des Neurons kommt (Siebner, Ziemann 2007, S. 535). Bei einem Stromfluss quer zur Ausrichtung des Neurons kommt es nur in einem bestimmten Bereich zu einer Polarisierung, zusätzlich heben sich die Effekte an benachbarten Ein- und Austrittsort des Stroms gegenseitig auf (Siebner, Ziemann 2007, S. 535).

2.2.3 Die Dauer

Die Stimulationsdauer hat einen großen Einfluss auf die Langzeitwirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation. So konnten Nacheffekte für mehrere Stunden bei einer Stimulation von über 5 Minuten beobachtet werden und bei kürzerer Stimulationsdauer hingegen zeigten sich keine signifikanten Nacheffekte (Bindman, Lippold et al. 1964). Auch Nitsche und Mitarbeiter zeigten, dass nach einer 5-minütigen Stimulation eine Erregbarkeitserhöhung von

Transkranielle Gleichstromstimulation

initial 40% nach anodaler Stimulation festzustellen war, mit einer entsprechenden Erregbarkeitsverminderung nach kathodaler Stimulation (Nitsche, Liebetanz et al. 2002). Eine Stimulation von 9 Minuten und länger zeigte, dass die Dauer der Nacheffekte überproportional zunahm (Nitsche, Liebetanz et al. 2002).

Abb.3: Mit Hilfe der motorischen Summenaktionspotentiale lassen sich die Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation veranschaulichen. Die ausgefüllten Symbole veranschaulichen den signifikanten Unterschied zwischen MEP-Amplitude nach Stimulation und Baseline (Nitsche and Paulus 2001).

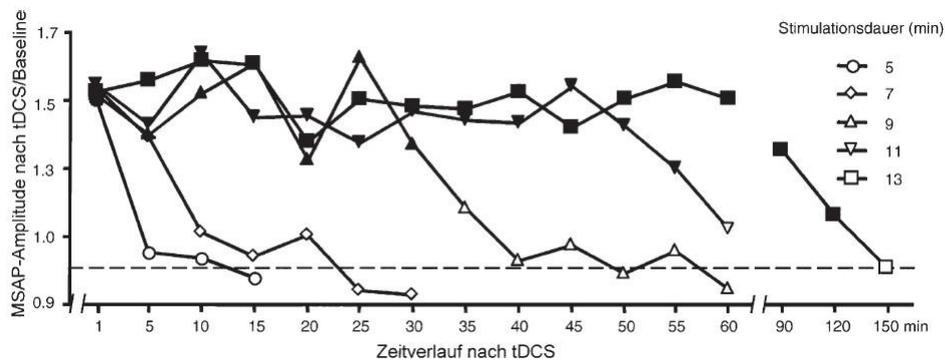


Abbildung 3: Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation

Abb.4: Für die effektive Anwendung der schwachen anodalen Gleichstromstimulation beim Menschen sind Intensität (A) und Dauer (B) von großer Bedeutung. Besonders um Effekte zu induzieren, welche die Dauer der Stimulation überdauern. Die MEP-Amplituden (y-Achse) sind im Vergleich zur Baseline gegen die Zeit (x-Achse) dargestellt. Die ausgefüllten Symbole zeigen signifikante Unterschiede zu der niedrigsten Stimulationsintensität von 0,2 Milliampere (mA) (A) oder der kürzesten Stimulationsdauer von 1 Min. (B) (Nitsche and Paulus 2000).

Transkranielle Gleichstromstimulation

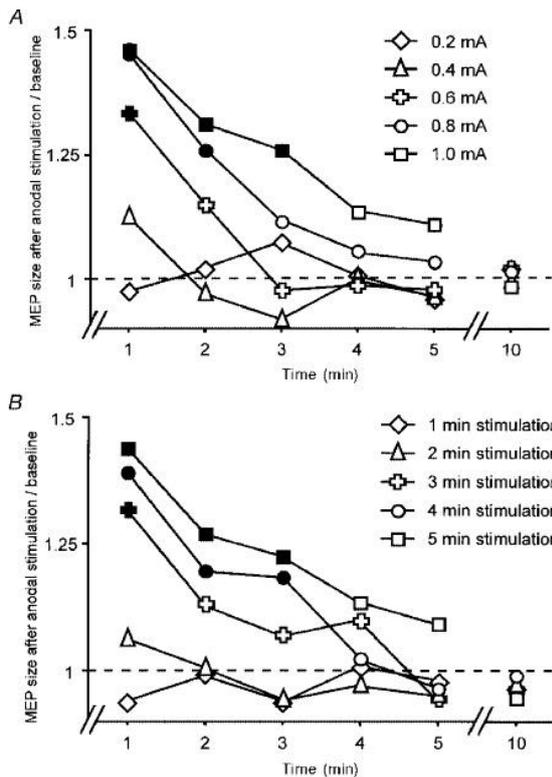


Abbildung 4: Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation (Intensität und Dauer)

Eine minimale Stromstärke von 0,6 mA oder eine Mindeststimulationsdauer von 3 Minuten waren erforderlich, um Nachwirkungen der Gleichstromstimulation zu erzielen (Nitsche and Paulus 2000).

2.2.4 Die Lokalisation

In früheren Studien wurde meist der Motorkortex als Stimulationsort verwendet, denn dort ließen sich die durch TMS (Transkranielle Magnetstimulation) ausgelösten motorevozierten Potentiale (MEP) am besten erfassen und somit ein neurophysiologischer Nachweis erbringen (Nitsche and Paulus 2000). Miranda und Mitarbeiter beschrieben, dass die applizierte Stromdichte im Gehirn z.B. im Motorkortex reduziert ist, wenn die Elektrode in einem Bereich mit darüberliegender dicker Kalotte platziert wird. In gleicher Studie wird empfohlen, eine Modellarstellung der Hautoberfläche zu benutzen, wenn die Elektroden entfernt von der Kalotte platziert werden, zum Beispiel über der mastoiden Region (EEG-Punkt Cz gem. dem internationalen 10-20 System), dem Kinn oder der Schulter (Miranda, Lomarev et al. 2006).

Wenn die Elektroden auf entgegengesetzten Seiten der Schädeldecke liegen, erreichen ca. 45% des Stroms das Gehirn (Rush and Driscoll 1968). Eine andere Studie besagt, dass bis zu 35% des applizierten Stroms das Gehirn erreicht, wenn die Elektroden 8cm voneinander

Transkranielle Gleichstromstimulation

entfernt platziert sind. Bis zu 60% hingegen werden erreicht, wenn der Abstand zwischen den Elektroden über 20cm ist (Faria, Hallett et al. 2011). 10% der tiefer liegenden Strukturen des Gehirns werden erreicht, wenn die Elektroden 20° zueinander positioniert sind, bei einer Platzierung von 30° zueinander werden 25% erreicht (Stecker 2005). Die Studienlage von 1998 bis 2008 beschreibt die transkranielle Gleichstromstimulation bei einer zusätzlichen Stimulierung des primären somatosensorischen-, dorsolateralen präfrontalen-, tempoparietalen- und visuellen Kortex (Nitsche, Cohen et al. 2008).

2.3 Langezeitpotenzierung

Ziel und Forschungsansatz der tDCS sind die nach Stimulationsende durch Langzeitpotenzierung erreichten Nacheffekte. Diese induzierten Nacheffekte sind abhängig von der Stimulationsdauer und der Stimulationsstärke. Die Dauer der Post-Stimulations-Effekte hängen besonders von dem stimulierten Hirnareal ab. So zeigte Nitsche und Mitarbeiter, dass Änderungen der Erregung im visuellen Kortex von kürzerer Dauer sind als im Motorkortex (Nitsche, Cohen et al. 2008). In einer TMS Studie konnte anhand der motorevozierten Potentiale gezeigt werden, dass die Erregbarkeit des Motorkortex, 90 Minuten nach Stimulation, um 150 % über dem Baselinewert ansteigt (Nitsche and Paulus 2001). Antal und Mitarbeiter zeigten einen signifikanten Effekt nach Stimulation auf den visuellen Kortex. Nach der anodalen Stimulation über dem okzipitalen Kortex kam es zu einer deutlichen Erhöhung der N70 Amplitude der visuell evozierten Potentiale (VEP). Die Stimulation mit einer Kathode hingegen reduzierte diese Komponente (Antal, Kincses et al. 2004).

Auch eine Änderung der Erregung nach Stimulation des Motorkortex wurde im Hinblick auf somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) gemessen. Nach Stimulation mit einer Anode wurde für 60 Minuten ein signifikanter Anstieg der SEP- Komponenten gemessen. Dagegen trat nach Stimulation mit einer Kathode kein Effekt auf (Matsunaga, Nitsche et al. 2004). Ardolino und Mitarbeiter zeigten sogar eine Erhöhung der Theta- und Deltawellen im EEG nach kathodaler Stimulation über 10 Minuten (Ardolino, Bossi et al. 2005).

Eine Veränderung der Proteinsynthese über mehrere Stunden nach kortikaler Stimulation mit einer Anode konnte in Tierversuchen gezeigt werden (Gartside 1968). Moriwaki und Mitarbeiter zeigten eine Erhöhung von cAMP (Noradrenalin sensitiven zyklischen

Transkranielle Gleichstromstimulation

Adenosinmonophosphat) durch anodische Polarisierung und erzielen dadurch lang anhaltende Nacheffekte (Moriwaki 1991). Auch Calcium wird als Schlüsselrolle im Hinblick auf die Nacheffekte nach anodaler tDCS angesehen. So zeigten Versuche an Ratten eine Akkumulation von Calcium nach Polarisierung mit einer Anode von bis zu 72 Stunden (Islam, Aftabuddin et al. 1995). Nach Stimulation des frontalen Kortex konnte die neuronale Aktivität gesteigert werden. Anhand von EEG-Ergebnissen konnte dies bewiesen werden, da Theta- und Deltawellen nach Verum Stimulation eine signifikante Reduktion in der Aktivität zeigten, im Vergleich zu der Placebokontrolle (Keeser, Padberg et al. 2011).

2.4 Vorteile des Verfahrens

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist ein Verfahren, welches viele Vorteile bietet.

Da die tDCS im Gegensatz zur TMS die kortikale Erregbarkeit und Spontanaktivität moduliert, aber nicht unterbricht, kann die tDCS problemlos während einer Aufgabendurchführung angewendet werden. Im Vergleich zur TMS handelt es sich bei der tDCS um ein einfach durchzuführendes Verfahren zur akuten und anhaltenden Modulation neuronaler Aktivität (Siebner, Ziemann 2007, S. 541). Zum Nachweis und bestätigend für ein gutes Studienergebnis kann die Wirkung der tDCS im Vergleich zu einer Placebostimulation beurteilt werden. Von den meisten Probanden wird zu Beginn der Stimulation lediglich in den ersten Sekunden ein Juckreiz wahrgenommen. Oftmals wird der Reiz als stechend wahrgenommen (Poreisz, Boros et al. 2007). In der Placebogruppe kann durch kurzzeitiges Hochfahren eines Scheinstimulators ein ähnliches Kribbeln der Haut erzeugt werden und kann somit nicht mehr von der Verumgruppe unterschieden werden (Nitsche, Cohen et al. 2008). In einer hierzu durchgeführten Studie konnten nur 17% der Probanden zwischen Verum und Placebo tDCS unterscheiden (Poreisz, Boros et al. 2007). In einer doppelblinden Studie von Gandiga und Mitarbeiter bewerteten Patienten Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzempfindung während der Stimulation anhand einer visuellen Analogskala. Verum und Placebogruppen zeigten hierbei keine Unterschiede (Gandiga, Hummel et al. 2006). Dies lässt schlussfolgern, dass die transkranielle Gleichstromstimulation sehr gut geeignet ist für placebokontrollierte Doppelblindstudien.

2.5 Sicherheit des Verfahrens

Obgleich die transkranielle Gleichstromstimulation eine Methode ist, welche noch nicht lange angewandt wird, gibt es eine gute Studienlage bezüglich der Sicherheit des Verfahrens. In einem Review wurden 567 tDCS-Behandlungen in einem Zeitraum von zwei Jahren zusammengefasst. 102 dieser Probanden füllten einen Fragebogen zu folgenden möglichen Nebenwirkungen während und nach tDCS aus: Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Stimmungsveränderungen, Sehstörungen und Missempfindungen im Bereich der Elektrode wie Schmerzen, Kribbeln, Jucken oder Brennen. Die meisten Teilnehmer waren gesunde Probanden aber auch Migräne-, Schlaganfall- und Tinnitus-Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung waren ein leichtes Kribbeln (70,6%), Müdigkeit (35,3%) und ein leichter Juckreiz unter der Elektrode bei 30,4%. Nach der Behandlung berichteten 11,8% über Kopfschmerzen und 2,9% über Übelkeit und 0,98% über Schlaflosigkeit. Die Häufigkeit von Kribbeln und Jucken unter der Elektrode war während der Stimulation bei den gesunden Probanden signifikant höher als bei den Patienten. Über Kopfschmerzen nach der Stimulation wurde von der Patientengruppe signifikant öfter berichtet als bei den gesunden Probanden (Poreisz, Boros et al. 2007).

Durch wassergetränkte Schwammelektroden sollten chemische Reaktionen an der Elektroden-Haut-Schnittstelle verringert werden. Trotzdem ist es zu empfehlen, den Zustand der Haut vor und nach der Stimulation zu kontrollieren (Nitsche, Cohen et al. 2008), da es bei vielen Probanden zu einer Hautrötung im Bereich der Elektroden kommen kann. Dabei handelt es sich nicht um einen direkten Hautschaden, sondern um eine vermutlich durch neuronale Erregung verursachte Vasodilatation (Durand, Fromy et al. 2002). Agnew und Mitarbeiter beschrieben 1987 die Entstehung neuronaler Schäden nach kontinuierlicher Hirnstimulation über mehrere Stunden (Agnew and McCreery 1987). Diese Nebenwirkungen wurden von Nitsche und Mitarbeiter ca. 20 Jahre später widerlegt. Transkranielle Gleichstromstimulation bewirkt demzufolge keine erregungstoxischen Schäden, da die Stimulation einen geringen Effekt auf Kationen-Kanäle hat und keine Zellen erregt werden können, welche nicht schon spontan aktiv sind. Auch kann die Erregung dieser Zellen physiologisch nur gering gesteigert werden (Nitsche, Cohen et al. 2008). Die transkranielle Gleichstromstimulation verursacht keine epileptischen Anfälle und reduziert auch nicht die Krampfschwelle. Dies erforschten Liebetanz und Mitarbeiter an einem Tierexperiment mit

Transkranielle Gleichstromstimulation

Ratten. Es wurde beobachtet, dass tDCS sogar einen antikonvulsiven Effekt nach der Anwendung von kathodaler Stimulation hat (Liebetanz, Klinker et al. 2006). Epileptische Anfälle scheinen somit kein Risiko für gesunde Probanden darzustellen, allerdings trifft dies wahrscheinlich nicht für erkrankte Patienten zu (Nitsche, Cohen et al. 2008). In einer Studie von Nitsche und Mitarbeiter wurde mittels MRT gezeigt, dass transkranielle Gleichstromstimulation keine Ödeme des Hirngewebes oder Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke zur Folge hat (Nitsche, Niehaus et al. 2004). Zusätzlich war nach tDCS die neuronenspezifische Enolase (NSE) als neuronaler Destruktionsmarker nicht erhöht. Auch wurden durch MRT und EEG keine pathologischen Veränderungen nach der Stimulation gezeigt (Nitsche, Liebetanz et al. 2003). Um gewisse Sicherheiten für die Behandlung für Probanden und Patienten zu gewährleisten, beschreiben Nitsche und Mitarbeiter Ausschlusskriterien wie Epilepsie oder akute Ekzeme und Metallimplantationen im Bereich der Elektroden (Nitsche, Cohen et al. 2008). Schlussfolgernd kann die transkranielle Gleichstromstimulation als ein sicheres Verfahren betrachtet werden, welches keine neuronalen Schäden verursacht und nur sehr geringe Nebenwirkungen hat.

2.6 Effekte der tDCS

2.6.1 Motorkortex

Um die Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation zu erforschen, wurde in den meisten Studien der Motorkortex als Stimulationsort gewählt. Körperliches Training kann bereits eine Veränderung des kortikalen Netzwerks bewirken (Classen, Liepert et al. 1998). Diese Veränderung ist vermutlich auf einen funktionellen synaptischen Mechanismus zurückzuführen (Rosenkranz, Nitsche et al. 2000). Sanes und Donghue zeigten, dass Prozesse vorhandene kortikokortikale Verbindungen neu organisieren können und so die Wirksamkeit einer synaptischen Verbindungen verändert werden kann (Sanes and Donoghue 1997). Rosenkranz und Mitarbeiter untersuchten, inwieweit tDCS in Hinblick auf körperliches Training Einfluss auf die Plastizität des Motorkortex hat. Die Stimulation mit einer Anode verursachte eine Aktivierung des schon existierenden dominanten Netzwerkes, während kathodale Stimulation nachhaltig die Aktivierung des bestimmten Areals verringerte (Rosenkranz, Nitsche et al. 2000).

Transkranielle Gleichstromstimulation

Lang und Kollegen zeigten, dass Nacheffekte der tDCS über im Balken verlaufende Interneurone die kontralaterale Hemisphäre beeinflussen können (Lang, Nitsche et al. 2004). Quartarone und Mitarbeiter untersuchten die Modulation der Erregbarkeit eines Hirnareals mittels motorischer Imagination („motor imagery“). Dies ist ein Verfahren, bei welchem ein Individuum eine bestimmte Aktion nur geistig simuliert und dennoch als dynamischer Zustand definiert wird. In dieser Studie konnten nur Effekte der kathodalen Stimulation verzeichnet werden. Die tDCS könnte demnach ein wirksames Instrument zur Modulation der Erregbarkeit motorischer Areale darstellen und so eine kortikale Übererregbarkeit mittels kathodaler Stimulation reduzieren (Quartarone, Morgante et al. 2004). Eine placebokontrollierte PET-Studie von Lang und Mitarbeiter zeigte, dass es im Gegensatz zur kathodalen Stimulation nach anodaler Stimulation zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses kommt und die tDCS somit einen Einfluss auf neuronale Aktivität in den stimulierten Hirnarealen hat (Lang, Siebner et al. 2005).

2.6.2 Visueller Kortex

Die Funktion des visuellen Kortex wird mit den visuell evozierten Potentialen (VEPs) gemessen. Studien zeigten, dass die transkranielle Gleichstromstimulation dessen Amplitude verändern kann. Antal und Kollegen zeigten, dass die Stimulation des okzipitalen Kortex die N70 Komponente erhöht, nach kathodaler Stimulation hingegen erniedrigt wurde. Die Amplitude der P100 Komponente hingegen wurde durch Stimulation mit einer Kathode erhöht, die Stimulation mit einer Anode hatte hier keinen Effekt auf die evozierten Komponenten (Antal, Kincses et al. 2004). In einer früheren Studie von Antal und Mitarbeiter wurde die Auslösung von Phosphenen durch tDCS untersucht. Phosphene sind Lichtwahrnehmungen, welche nicht durch Licht, sondern durch andere Stimuli, in dieser Studie mittels TMS, ausgelöst werden. Es wurde herausgefunden, dass die Schwelle zur Auslösung von Phosphenen durch anodale Stimulation herabgesetzt wird. Nach kathodaler Stimulation wurde der entgegengesetzte Effekt beobachtet (Antal, Kincses et al. 2003). Zudem zeigten Studien, dass die transkranielle Gleichstromstimulation die Kontrastempfindlichkeit verbessert (Antal, Nitsche et al. 2001). Auch die visuomotorische Koordination wird durch die transkranielle Stimulation beeinflusst. Antal und Kollegen zeigten in einer Studie mit Stimulation über V5 eine deutliche Verbesserung, vermutlich der Bewegungsperezeption im Kortex, bei einem Zeichentest der Probanden nach anodaler Stimulation. (Antal, Nitsche et al. 2004).

2.6.3 Somatosensorischer Kortex

In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie wurden die Effekte der tDCS auf den primär sensorischen Kortex analysiert. Beurteilt wurden die thermische und mechanische Wahrnehmung in Bezug auf einen quantitativen sensorischen Test (QST). Nach kathodaler Stimulation war die Detektionsschwelle für Kälte und Wärme erhöht (Grundmann, Rolke et al. 2011). In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob tDCS Einfluss auf die Erregbarkeit des somatosensorischen Kortex hat. Die somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) des „Nervus medianus“ wurden nach Stimulation des somatosensorischen Kortex mit Anode oder Kathode aufgezeichnet. Nach kathodaler Stimulation wurde eine signifikante Reduktion der N20 Amplitude beobachtet, während kein Effekt nach anodaler Stimulation beobachtet wurde (Dieckhofer, Waberski et al. 2006). Auch Matsunaga und Mitarbeiter zeigte nach anodaler Stimulation des Nervus medianus einen deutlichen Effekt auf die SEPs. Die Stimulation mit einer Kathode zeigte keine Auswirkungen. (Matsunaga, Nitsche et al. 2004). In einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 13 Probanden wurde nach Stimulation des somatosensorischen Kortex (C4) mit einer Kathode eine Abnahme der Diskriminierung taktiler Reize beobachtet. Die anodale Stimulation und Placebokontrolle hatte im Gegensatz dazu keinen Effekt auf die Wahrnehmungsschwelle vibratorischer Stimuli (Rogalewski, Breitenstein et al. 2004). Dieckhöfer und Mitarbeiter zeigten nach Stimulation mit einer Kathode mit 1 mA des somatosensorischen Kortex, dass die N20 Amplitude der SEP signifikant reduziert war, die N30 Amplitude hingegen nicht beeinflusst wurde. Es gab keine Effekte nach Stimulation mit einer Anode (Dieckhofer, Waberski et al. 2006).

2.6.4 Dorsolateraler präfrontaler Kortex und Kognition

Im besonderen Fokus dieser Arbeit steht das Frontalhirn, insbesondere der dorsolaterale präfrontale Kortex. Diesem Bereich wird auch die Kognition zugeordnet. Mehrere Studien untersuchten die Modulation auf die Kognition und das Lernverhalten durch transkranielle Gleichstromstimulation auf diesen Kortexbereich. Kincses und Mitarbeiter überprüften, ob durch Stimulation des präfrontalen Kortex „probabilistic classification learning (PCL)“ modifiziert werden kann. PCL stellt spezifische Aufgaben dar, um Aufmerksamkeit und Kognition zu eruieren. So wurden 22 gesunde Probanden, während sie eine PCL-Aufgabe zu lösen hatten, elektrisch stimuliert. Es zeigte sich eine Leistungsverbesserung des impliziten Lernens nach anodaler tDCS des linken präfrontalen Kortex (Kincses, Antal et al. 2004).

Transkranielle Gleichstromstimulation

Marshall und Mitarbeiter fanden in einer placebokontrollierten Studie heraus, dass die bilaterale tDCS des präfrontalen Kortex mit einer Anode während des Schlafes (slow-wave-sleep SWS) die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnis steigern kann (Marshall, Molle et al. 2004). In einer weiteren placebokontrollierten Studie wurden Effekte der tDCS auf Kognition nach Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) untersucht. Getestet wurden 15 Probanden, die auf einem Computerbildschirm alle zwei Sekunden wechselnde Bilder wiedererkennen (three-back test) und anschließend einen Knopf drücken sollten. Die Ergebnisse zeigten, dass es nach anodaler Stimulation des DLPFC zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses kommt, während es bei der Kontrollgruppe mit kathodaler Stimulation und auch bei Placebostimulation zu keiner Änderung führte. Auch eine Stimulation des primären motorischen Kortex zeigte sich als wirkungslos (Fregni, Boggio et al. 2005). Boggio und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation auf das Arbeitsgedächtnis. Hierfür wurden 15 Probanden in einer placebokontrollierten Studie am dorsolateralen präfrontalen Kortex stimuliert. Getestet wurde mittels des three-back test. Auch hier zeigte sich nach Stimulation mit einer Anode eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnis, hingegen zeigte sich keine Veränderung nach kathodaler oder Placebostimulation. (Fregni, Boggio et al. 2005). Die Effekte der tDCS auf Kognition durch Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex wurden auch von Fecteau und Mitarbeiter untersucht. In dieser placebokontrollierten Studie wurde das Verhalten in Risikosituationen untersucht. 35 Probanden sollten die Balloon Analog Risk Task (BART) auf einem Computerbildschirm lösen. BART ist ein Maß für das Verhalten von Risikobereitschaft, welches konvergente Validität mit realen Risikosituationen hat. Das Experiment zeigte eine Reduktion von Risikoverhalten in unklaren Entscheidungssituationen nach anodaler Stimulation. (Fecteau, Pascual-Leone et al. 2007). Eine weitere Studie zeigte eine Verbesserung der verbalen Sprachflüssigkeit nach anodaler Stimulation des DLPFC mit 2mA, nach kathodaler Stimulation verminderte sich diese sogar leicht (Iyer, Mattu et al. 2005). In einer placebokontrollierten Studie von Zaehle und Mitarbeiter zeigte sich eine signifikante Besserung der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnis nach anodaler Stimulation des linken präfrontalen Kortex (Zaehle, Sandmann et al. 2011). Auch konnte eine Verbesserung der Reaktionszeit nach anodaler Stimulation des linken präfrontalen Kortex gezeigt werden (Hecht, Walsh et al. 2010).

Transkranielle Gleichstromstimulation

In diesem Bereich des Frontalhirns haben auch psychiatrische Erkrankungen wie die Depression ihren somatischen Ursprung. Eine mögliche Modulation dieses Hirnareals ist somit von besonderem klinischem Interesse, um Alternativen der pharmakologischen Therapie zu bieten.

2.7 Therapeutische Effekte

Grundsätzlich kommt die transkranielle Gleichstromstimulation als Behandlung für eine Reihe neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder in Betracht. Insbesondere bei solchen, mit pathologischer Veränderung der Erregbarkeit der Hirnrinde. So könnte tDCS auch bei Krankheiten wie Morbus Parkinson, Dystonien, der Frühphase von Schlaganfall oder Migräne, bei welchen nachweislich die Erregbarkeit der Hirnrinde erhöht ist, eine durch Stimulation erzeugte kortikale Erregungsminderung zur Milderung der Symptomatik führen (Nitsche, Liebetanz et al. 2002). In dieser Arbeit wird hierauf nicht genauer eingegangen.

Im besonderen Fokus dieser Arbeit steht der präfrontale dorsolaterale Kortex.

2.7.1 Depression

Dem Krankheitsbild Depression liegt vermutlich ein funktionelles Defizit des präfrontalen Kortex zugrunde (Mayberg, Liotti et al. 1999). Dies scheint mit einer verringerten Aktivität des linken und einer gesteigerten Aktivität des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex verbunden zu sein (Bench, Friston et al. 1993, Bench, Frackowiak et al. 1995, George, Wassermann et al. 1995, Eschweiler, Wegerer et al. 2000). Diese frontale Dysfunktion der Aktivität des frontalen Gehirns lässt vermuten, dass eine Stimulation dieses Areals eine positive Beeinflussung der Symptome bewirken kann (Nitsche 2002). Anodale Stimulation kann depressive Symptome vermutlich abschwächen (Costain, Redfearn et al. 1964), während eine kathodale Stimulation die manischen Symptome verringern kann (Carney 1969). In einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie von Fregni und Mitarbeiter wurden 10 Patienten mit einer Major Depression über fünf Tage stimuliert. Es wurde eine signifikante Reduktion der Symptomatik der verumstimulierten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet. (Fregni, Boggio et al. 2006). Boggio und Mitarbeiter zeigten in einer weiteren doppelblinden placebokontrollierten Studie eine Besserung der Leistungsfähigkeit und des Arbeitsgedächtnisses der verumstimulierten Gruppe, es konnte allerdings keine Korrelation mit Stimmungsveränderungen nachgewiesen werden (Boggio,

Transkranielle Gleichstromstimulation

Bermpohl et al. 2007). Jedoch ein Jahr später konnte eine signifikante Reduktion depressiver Symptomatik nach anodaler Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex beobachtet werden (Boggio, Rigonatti et al. 2008). Rigonatti und Mitarbeiter verglichen tDCS mit der medikamentösen Therapie von Fluoxetin bei depressiven Patienten. Nach anodaler Stimulation zeigte sich ein schnellerer Wirkungseintritt der Symptomlinderung. Erst nach sechs Wochen ergaben sich für beide Behandlungsmethoden die gleichen Werte (Rigonatti, Boggio et al. 2008). In einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie von Palm und Mitarbeiter zeigte sich ein signifikanter Anstieg positiver Emotionen nach aktiver tDCS, welche bei der Placebogruppe nicht nachweislich waren (Palm, Schiller et al. 2012). In einer weiteren Studie wurden Patienten, die an einer Major Depression litten und als therapierefraktär galten, mit transkranieller Gleichstromstimulation am dorsolateralen präfrontalen Kortex stimuliert. Bereits nach fünf Tagen zeigte sich eine signifikante Reduktion der Werte der HDRS (Hamilton Rating Scale) und BDI (Beck Depression Inventory) um 30%. Eine signifikante Verbesserung der Stimmung, Motivation und des Schlafes wurden bis zu einem Monat nach Stimulation mit der VAS (Visual Analogue Scale) gemessen (Ferrucci, Bortolomasi et al. 2009).

Um eine Objektivierung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach Stimulation zu erzielen, wird häufig wie auch in dieser Studie die funktionelle Magnetresonanztomographie verwendet. So können Schnittbilder des Gehirns vor und nach Stimulation verglichen werden. Anhand der funktionellen MRT kann die funktionelle Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die einzelnen Areale bildmorphologisch dargestellt werden.

3. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

3.1 Historisches

In der diagnostischen Radiologie ist die Magnetresonanztomographie ein Verfahren, Schnittbilder in einer frei wählbaren Raumebene zu erzeugen, ohne dabei Röntgenstrahlen zu verwenden.

Seit Anfang 1980 wird die MRT als diagnostisches Hilfsmittel von Chemikern und Physikern eingesetzt. Das Verfahren wurde ursprünglich 30 Jahre zuvor als Durchflussmessung an Kraftstoffleitungen von Satellitenraketen genutzt. Lange Zeit wurde dieses Verfahren in der Medizin als nicht brauchbar angesehen. In die Medizin führte C. Lauterbur 1973 diese Methode ein. 1976 etablierte Sir Peter Mansfield dieses Verfahren durch Aufnahmen am lebenden Menschen. Beide erhielten 2003 für ihren wissenschaftlichen „Lebensbeitrag“ den Nobelpreis (Kauffmann et al. 2011, S.79). Damals stellte die Anfertigung eines einzigen Bildes am Menschen einen Aufwand von bis zu fünf Stunden dar. Mittlerweile besitzen fast alle Krankenhäusern MRT-Geräte, welche eine ganze Bildserie in wenigen Minuten erstellen können (Jackson, Thomas 2009, S.57).

3.2 Physikalische Grundmechanismen

3.2.1 Das Magnetische Dipolmoment

Die Basis der MRT beruht auf der Eigenschaft eines Gesamtdrehimpulses (Spin) des Atomkerns. Wasserstoffatome besitzen im Kern nur ein einziges Proton, um welches das Elektron der Hülle kreist. Das Atom kann als insgesamt elektrisch-neutral bezeichnet werden. Das Wasserstoffatom ist das am häufigsten vorkommende Atom im menschlichen Organismus. Ca. 60% der Zellen im menschlichen Körper bestehen aus Wasser (Weishaupt et al. 2009, S.1).

Abb.1: (adaptiert aus Weishaupt et al. 2009, S.1)

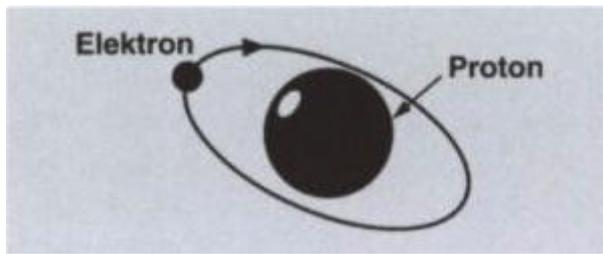


Abbildung 5: Gesamtdrehimpuls des Atomkerns

Die Grundeigenschaft der Elementarteilchen ist der Spin. Dieser Eigendrehimpuls führt zu einem magnetischen Dipolmoment, da durch die Rotation der elektrischen Ladung ein Magnetfeld erzeugt wird (Weishaupt et al. 2009, S.2).

3.2.2 Ausrichtung in einem externen Magnetfeld

Das ubiquitär vorkommende Wasserstoffatom (10^{27}) liegt normalerweise ungeordnet im menschlichen Körper vor und somit wirken die Dipole nicht magnetisch (Kauffmann et al. 2011, S.81). Ein externes Magnetfeld B_0 kann die Spins entlang des Feldes longitudinal ausrichten. Die Lage der Rotationsachse wird in Form einer Ausweichbewegung, der Präzessionsbewegung, verändert (Weishaupt et al. 2009, S.3).

Abb.2: (adaptiert aus Weishaupt et al. 2009, S. 3)

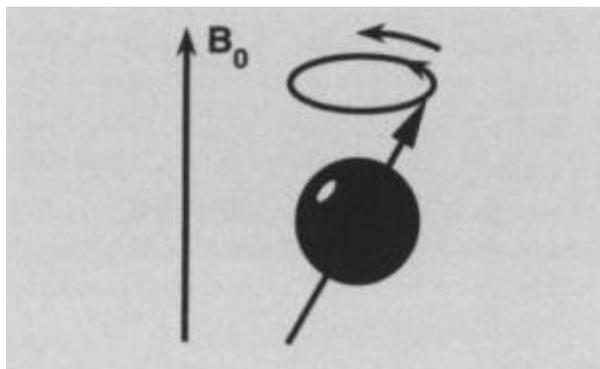


Abbildung 6: Ausweichbewegung des Spins

Die Ausweichbewegung der Spins wird in der Larmorfrequenz angegeben. Diese ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 (Weishaupt et al. 2009, S. 2).

Durch folgende Larmorgleichung: $\omega = \gamma \times B_0$ lässt sich die Larmorfrequenz mit 63,9 MHz bei 1,5 Tesla (T) für Protonen berechnen.

Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

ω = Präzessionsfrequenz B_0 = Stärke des äußeren Magnetfeldes, gemessen in T

γ = gyromagnetisches Verhältnis, für Protonen 42,5 MHz/T

(Kauffmann et al. 2011, S.82)

3.2.3 Entstehung eines Gesamtmagnetisierungsvektors

Durch das externe Magnetfeld entsteht eine Längsmagnetisierung M_z . Die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren sich. Die Ausrichtung der Spins geschieht parallel (energetisch besser) oder antiparallel. Je stärker das Magnetfeld ist, desto stärker ist der Energieunterschied der Ausrichtungen der Spins und somit der messbaren Längsmagnetisierung M_z (Weishaupt et al. 2009, S.3).

Abb.3:

a) Die Spins rotieren um ihre eigene Achse in beliebiger Richtung.

b) Die Spins sind zum Großteil in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 ausgerichtet, dies äußert sich als Längsmagnetisierung M_z (adaptiert aus Weishaupt et al. 2009, S. 4).

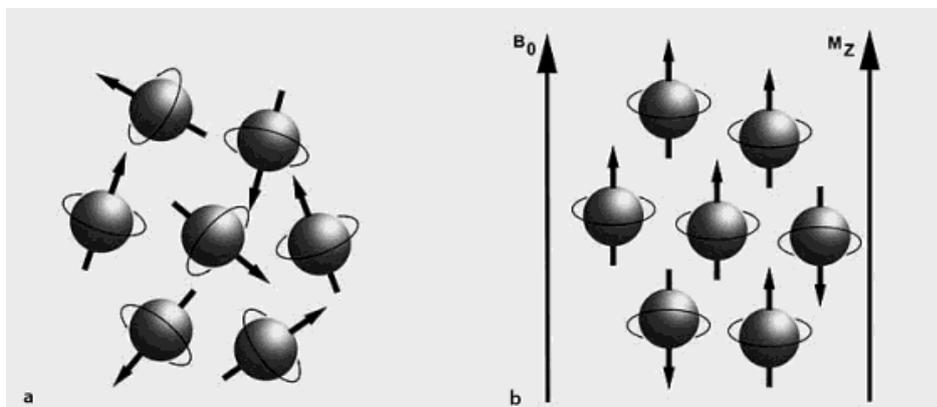


Abbildung 7: Längsmagnetisierung der Spins

3.2.4 Aussenden eines Hochfrequenzimpulses

Die Resonanz, ein Mitschwingen der Spins, wird durch Einstrahlen eines Hochfrequenz (HF)-Impulses auf das Untersuchungsobjekt verursacht. Dabei sollte die eingebrachte Energie genau der Larmorfrequenz (42,5 MHz/Tesla) entsprechen. Zwei Vorgänge werden ausgelöst:

- 1) Anregung: Parallel ausgerichtete Protonen werden in den antiparallelen Zustand überführt.
- 2) Synchronisierung: Die Protonen werden in eine einheitliche Spin-Bewegung gebracht.

(Kauffmann et al. 2011, S. 82).

Abb.4: Mit dem HF-Impuls der richtigen Leistung kann eine Auslenkung um 90° erreicht werden (90° -Impuls). So wird die Magnetisierung M_z in eine XY-Ebene gekippt (Weishaupt et al. 2009, S.4).

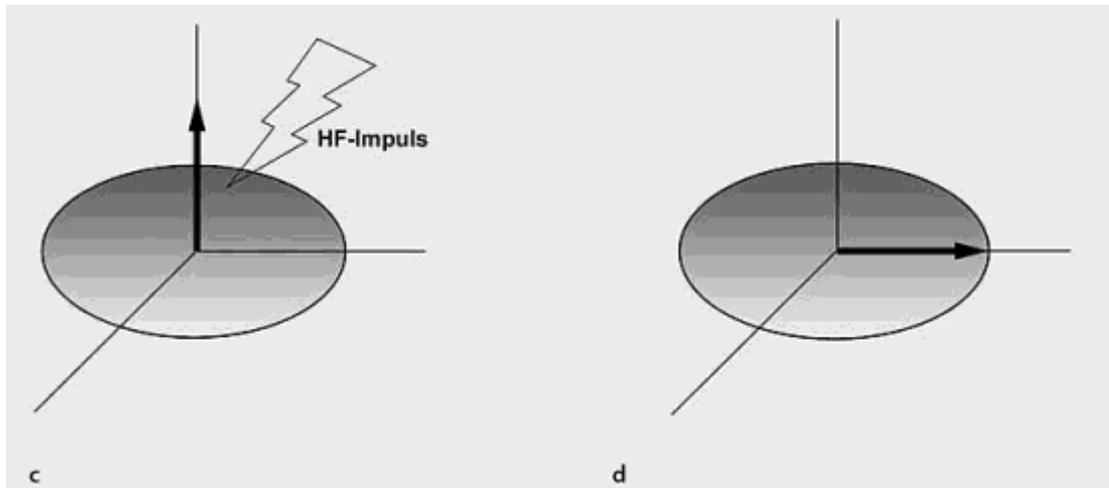


Abbildung 8: 90° -Impuls

Durch Einstrahlen des HF-Impulses wird der Gesamtmagnetisierungsvektor ausgelenkt.

3.2.5 Entstehung des MR-Signals

Nach Ende des Hochfrequenzimpulses wird der Vektor wieder in seinen Ausgangszustand zurückbewegt. Durch das Zurückfallen der antiparallelen Protonen in den parallelen Zustand (Längsrelaxation) und der Dephasierung (Querrelaxation) der Spins entsteht ein Hochfrequenzsignal, welches die entscheidende Information für das MRT-Bild liefert (Kauffmann et al. 2011, S.82). Dieses Antwortsignal, MR-Signal, induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung. Diese wird für die Bildgebung mit Hilfe von Computern und Verstärkern weiterverarbeitet (Weishaupt et al. 2009, S. 4). Die Relaxationsvorgänge unterscheiden sich stark von Gewebe zu Gewebe. So sind Fett und Wasser oder graue Hirnsubstanz (große Zellen) und weiße Hirnsubstanz (Faserverbindungen) diesbezüglich voneinander abzugrenzen.

T_1 (Längsrelaxation): 63% der Protonen kehren wieder in ihre Ausgangsposition zurück. Diese Komponente wird dadurch bestimmt, wie schnell die aufgenommene Energie der Protonen wieder abgegeben wird. Dies ist von der Gewebestruktur (Gitter) abhängig, auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet.

T₂ (Querrelaxation): Abhängig von der Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes und von der Beeinflussung der Spins untereinander, Spin-Spin-Relaxation. In Wasser können sich die Spins freier bewegen und bleiben so länger in Phase, was zu einer längeren T₂-Zeit führt (Kauffmann et al. 2011, S.84).

Die T₁ und T₂ Relaxation und deren Geschwindigkeit sind somit von der Gewebestruktur abhängig. Durch diesen Unterschied entstehen die Signalintensität und der Bildkontrast verschiedener Körpergewebe (Jackson, Thomas 2009, S.60).

3.2.6 Bildkontrast

Um ein Bild in der MRT zu erhalten, muss der gewünschte Schnittbereich oft nacheinander angeregt und anschließend gemessen werden. Bei diesem Verfahren, werden zwei Größen unterschieden:

1) TR (Repetitionszeit): entspricht der Zeit, welche zwischen zwei Anregungen mit einem Hochfrequenzsignal derselben Schicht liegt.

Diese beeinflusst signifikant die gewebetypische Zeitkonstante T₁ auf den Bildkontrast. Ein kurzes TR (unter 600msec.) bedeutet eine starke T₁ -Gewichtung. So erscheint das Bild bei Geweben mit kurzem T₁ hell. Bei Geweben mit langem T₁ hingegen erscheint das Bild dunkel. Bei einem langen TR (über1500msec.) kommt es zu einer geringen T₁ -Gewichtung (Weishaupt et al. 2009).

2) TE (Echozeit): entspricht der Zeit, welche zwischen der Anregung und der Messung des MR-Signals liegt.

Dies bestimmt signifikant den Einfluss von der gewebetypischen Zeitkonstante T₂ auf den Bildkontrast. Der Effekt von T₂ auf den Bildkontrast ist dem von T₁ entgegengesetzt. Wird eine kurze Echozeit (unter 30 msec.) gewählt, erhält man eine geringe T₂-Gewichtung, das Bild erscheint dunkel. Bei langer Echozeit (über 60 msec.) hingegen erhält man eine starke T₂ -Gewichtung und das Bild erscheint hell (Weishaupt et al. 2009).

3.3 Gerätetechnik

Für die Erzeugung eines großen homogenen Magnetfeldes werden supraleitende Magnete verwendet. Durch ein mit flüssigem Helium versorgtes Kühlsystem wird die Temperatur des

Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Magneten nahe zum absoluten Nullpunkt (-260°C) gebracht. Dadurch verlieren die Materialien ihren elektrischen Widerstand und nach einmaliger Energiezufuhr nehmen Stromfluss und Feldstärke nicht ab (Reiser et al. 2011, S.80). Das äußere Magnetfeld hat eine Stärke von ca. 1,5-3 T. Es werden Messequenzen von drei Gradientenspulen mit einer Feldstärke von ca.1-1,5 mT überlagert, welche in den drei Raumebenen (X/Y/Z) ausgerichtet sind (Reiser et al. 2011, S.80). Mobile Hochfrequenzspulensysteme, welche dicht an die Körperoberfläche angebracht sind, dienen der Signalerzeugung und dem Signalempfang. Die Spule nimmt das von den Protonen emittierte Signal auf und gibt es an ein Rechensystem weiter, welches dann der Bildkonstruktion dient (Reiser et al. 2011, S.80).

3.4 Bilderzeugung

Anhand von gewebespezifischen Zeitkonstanten werden die Relaxationsvorgänge (T_1/T_2) der Protonen mathematisch beschrieben. Die gemessenen Signale werden elektronisch verarbeitet und gemittelt (Averaging) (Reiser et al. 2011, S. 81). Zur Ortskodierung magnetischer Impulse wird das Magnetfeld durch Gradientenfelder überlagert. Dies bewirkt, dass Protonen einer Schicht von einem HF-Impuls angeregt werden (Reiser et al. 2011, S.81). Durch ein bestimmtes mathematisches Verfahren, der Fourier-Transformation, kann die Ortsinformation dann entschlüsselt werden und so in ein MRT-Bild umgewandelt werden (Reiser et al. 2011, S. 81).

3.5 Sicherheit des Verfahrens

Eine Reihe von Faktoren sollte vor dem Einsatz eines MRT-Geräts beachtet werden:

- Verletzungsgefahr durch unbefestigte Metalle
- Gefahr der Dislokation von Implantaten wie Herzschrittmacher, Cochleaimplantat, Herzklappen, Kave-Schirme, Aneurysmaclips, Endoprothesen
- Funktionsstörung elektrischer Implantate
- Schwangerschaft
- Tattoos (mit metallischer Farbe)
- Ggf. Spirale
- Klaustrophobie
- Geräusche (Patient muss Hörschutz tragen)

Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

- Quenching-Effekt (durch Austritt von Stickstoff/Helium kann es zu Luftnot kommen)
- Erhöhung der Körpertemperatur (um 3°C durch die HF-Impulse)

(Kauffmann et al. 2011, S. 83; Jackson, Thomas 2009, S.67)

3.6 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches aktivierte Areale im Gehirn darstellen kann. Dieses Verfahren untersucht die hämodynamische Anpassung (Durchblutung/Stoffwechsellage) des Hirngewebes auf Veränderungen neuronaler Aktivität.

3.6.1 Physiologische Grundlagen

3.6.1.1 Hämoglobin

Hämoglobin ist ein tetrameres Protein. Jede Kette besitzt einen Häm-Ring mit einem Fe^{2+} -Atom, daran können vier Sauerstoffatome gebunden werden. Lagert sich ein O_2 -Molekül an, so ist die Aufnahme der restlichen drei Bindungsstellen erleichtert. Im Gewebe geben die Hämoglobin-Untereinheiten Sauerstoff ab und durch einen Anstieg von 2,3-Bisphosphoglycerat in Erythrozyten, einem sinkenden pH, einer steigenden Temperatur und einem erhöhten pCO_2 kommt es zu einer Affinitätsabnahme des Hämoglobins. Im Organismus liegen Hämoglobin-Moleküle entweder oxygeniert oder desoxygeniert vor (Huppelsberg, Walter 2005, S.114). Pauling und Kollegen zeigten, dass in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrad die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin variieren. Desoxygeniertes Hämoglobin ist durch die Eisenatome paramagnetisch und oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch, da die Eisenatome durch den Sauerstoff maskiert werden (Pauling and Coryell 1936).

3.6.1.2 Der BOLD-Effekt

Die fMRT misst das „Blood Oxygenation Level Dependent Signal“, welche hämodynamischen Veränderungen lokaler Hirnregionen wiedergibt. Ogawa und Mitarbeiter beschrieben erstmals den BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependence), welcher das Bildsignal in Abhängigkeit von der Durchblutung des Gewebes und den Sauerstoffgehalt der Erythrozyten angibt (Ogawa, Lee et al. 1990). Lokal erhöhte Hirnaktivität, provoziert durch spezielle

Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Aufgaben oder Stress, führt zu einer Steigerung der regionalen Hirndurchblutung und einem erhöhten Metabolismus (Bryan 1990). Diese erhöhte regionale Hirnaktivität wird besonders von dem noradrenergen System gesteuert und führt zu einer Erhöhung des lokalen Blutflusses (Siesjo 1978). Zudem kommt es lokal zu einem vermehrten Glukoseverbrauch, wenn bestimmte Areale im Gehirn vermehrt durchblutet werden (Sokoloff 1977). Vor allem folgt ein erhöhter Sauerstoffbedarf bzw. Verbrauch, welcher dann durch die folgend erhöhte Durchblutung kompensiert wird. Dieser erhöhte regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) schafft ein Überangebot an oxygeniertem Blut. Somit wird das Verhältnis von desoxygenierten zu oxygeniertem Hämoglobin, in Regionen erhöhter Hirnaktivität, verschoben (Fox and Raichle 1986).

Abb.1: Grafik zum BOLD-Effekt (Amaro and Barker 2006)

Dip= Anstieg des desoxygenierten Hämoglobins
Undershoot= MR-Signal geht zurück zur Baseline

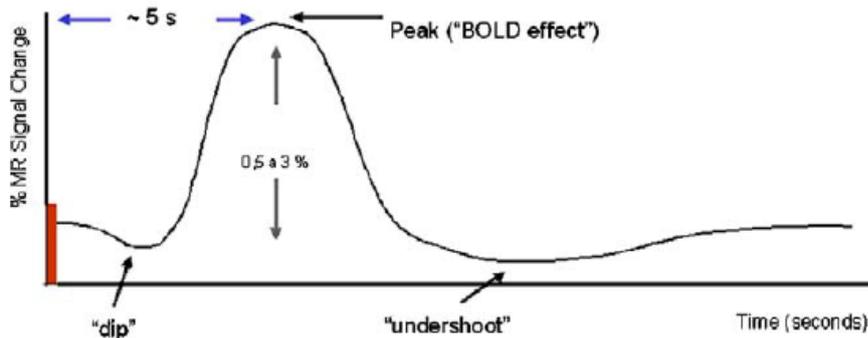


Abbildung 9: BOLD-Effekt

Ogawa und Mitarbeiter erforschten an Tierexperimenten, dass bei hohen Magnetfeldern das Gehirn sichtbar gemacht werden kann, wenn die Blutoxygenierung abgesenkt wird (Ogawa and Lee 1990). So können die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins genutzt werden, um die Gehirnaktivität kontrastmittelfrei darzustellen (Ogawa, Lee et al. 1990). Thulborn und Mitarbeiter fanden heraus, dass die transversale Relaxation T_2^* der Wasserprotonen im Blut in erster Linie durch den Oxygenierungsgrad des Hämoglobins bestimmt wird. So wurde eine verkürzte T_2^* Relaxation in der Umgebung des desoxygenierten Hämoglobins beobachtet, wodurch der Kontrast des Bildes verändert wird. Hinzukommt, dass die Desoxygenierung die Magnetisierbarkeit der Erythrozyten erhöht und somit lokale Feldgradienten um diese Zellen entstehen (Thulborn, Waterton et al. 1982). Das paramagnetische desoxygenierte Hämoglobin verursacht Magnetfeldinhomogenitäten im Gewebe (Yoshida, Cheng et al. 1992, Hoppel, Weisskoff et al. 1993, Stehling, Schmitt et al. 1993, Prielmeier, Nagatomo et al. 1994).

In der Umgebung von Gefäßen kommt es zu lokalen Magnetfeldgradienten. Dies resultiert in Signalunterschieden, welche mit der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Zusammenhang stehen (Yoshida, Cheng et al. 1992, Hoppel, Weisskoff et al. 1993, Stehling, Schmitt et al. 1993, Prielmeier, Nagatomo et al. 1994).

Abb.2: Die Relaxationsrate ändert sich linear mit dem Quadrat der Hämoglobinkonzentration. Bei zunehmender Hämoglobinkonzentration nimmt die Relaxationsrate zu und die Relaxationszeit T_2^* ab (Thulborn, Waterton et al. 1982).

T_2^{-1} (●) and T_1^{-1} (○),

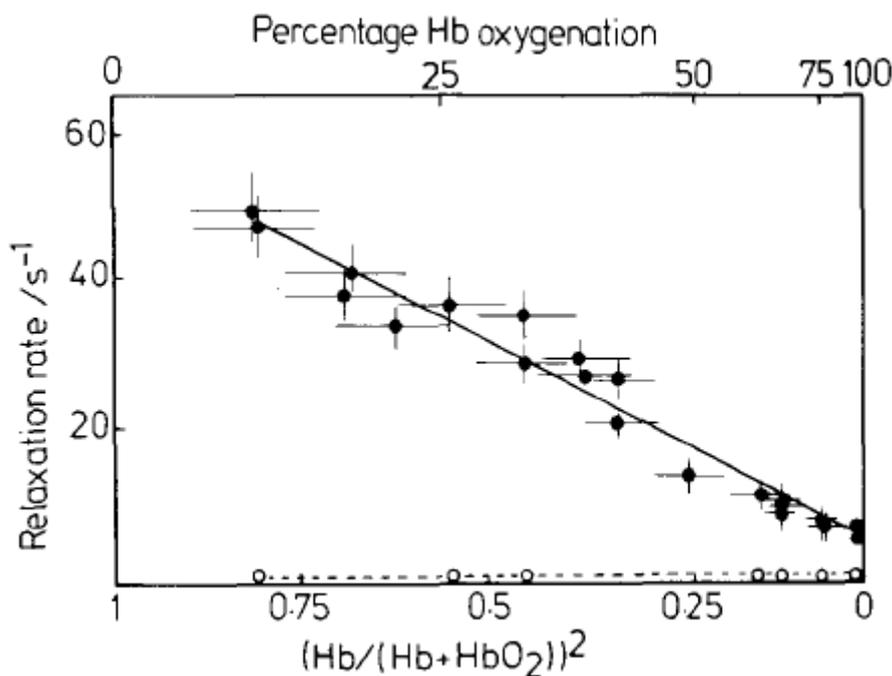


Abbildung 10: Relaxationsrate in Bezug auf die Hämoglobinkonzentration

1992 wurden die ersten funktionellen MRT-Bilder veröffentlicht, die durch Nutzung der intrinsischen Signaländerung, dem BOLD-Signal, entstanden sind (Ogawa, Tank et al. 1992). Signale der fMRT werden wahrscheinlich durch Veränderungen des Energieverbrauchs, wie die Ausbreitung synaptischer Ströme und Aktionspotentiale, dominiert. So verbrauchen Aktionspotentiale und postsynaptische Effekte von Glutamat einen Großteil der Energie (47%), im Vergleich zu einem Ruhemembranpotential (13%) und der Glutamat-Wiederverwertung (3%). Der Energieverbrauch hängt stark von der Aktionspotentialrate ab. So zeigte eine Erhöhung eines Aktionspotentials/kortikalen Neurons eine Erhöhung des Sauerstoffgehalts von 145ml/100g graue Substanz (Attwell and Laughlin 2001).

3.6.1.3 Echo Planar Imaging

Verschiedene Gewebe besitzen eine unterschiedliche Magnetisierbarkeit der Materie. Die Grenze zwischen zwei Gewebearten, wie z.B. Blutgefäß zu umliegende Gewebe, weist einen höheren Kontrast auf bei einem Gradienten-Echo-Bild im Vergleich zu einem Spin-Echo-Bild. Dieser hohe Bildkontrast ist sensitiv gegenüber der Blutoxygenierung (Ogawa, Lee et al. 1990). Turner et al. beschreibt auch den Einsatz des Gradienten-Echo-Bildes, um Veränderungen der Oxygenierung im Gehirn zu überwachen bzw. darzustellen (Turner, Le Bihan et al. 1991).

Die echoplanare Bildgebung (EPI) stellt die heute am weitesten verbreitete Messtechnik bei fMRT-Experimenten dar. Dies ist eine der Techniken, welche am schnellsten Bilddaten akquirieren kann. Diese Methode stellt ein Verfahren mit hoher zeitlicher Auflösung dar und so kann ein Bild innerhalb von 100ms entstehen. So kann die Messzeit im Vergleich zu anderen Techniken um 50% reduziert werden (Nitz et al. 2005, S.84)(Stehling, Turner et al. 1991). Bei der echoplanaren Bildgebung entstehen hochwertige Bilder, vergleichbar mit herkömmlichen MR-Bildern. Die Vorteile der EPI sind eine verkürzte Belichtungszeit, verminderte Bewegungsartefakt und die Fähigkeit, schnelle physiologische Prozesse des menschlichen Körpers abzubilden. Bei der EPI kann das gesamte Gehirn mit nur 20 Bildern innerhalb von zwei Sekunden abgebildet werden (Poustchi-Amin, Mirowitz et al. 2001).

3.6.1.4 Studiendesign

Die Wahl eines geeigneten Paradigmas ist zu Beginn jeder Studie essenziell. Ein Paradigma stellt ein geeignetes Verfahren dar, welches im Zusammenhang mit der gestellten Aufgabe am besten die Daten der Bildgebung misst bzw. wiedergibt (Amaro and Barker 2006). Die Aktivierung eines Areals im Gehirn zeigt einen sehr geringen Signalanstieg. Daher wird meist ein experimentelles Studiendesign gewählt, welches die Bedingungen wiederholen kann und anschließend mittelt. Dies erfolgt oft mit einem Subtraktionsdesign. Hierbei wird ein Kontrollbild von dem Bild, welches bei Stimulation entstanden ist, subtrahiert. Dabei entsteht ein Bild, welches das gewünschte aktivierte Areal im Gehirn abbildet (Posner, Petersen et al. 1988). Dieses Studiendesign wird jedoch oft als nicht aussagekräftig angesehen, obgleich es in vielen fMRT-Studien Verwendung findet (Amaro and Barker 2006). In den ersten Jahren dominierten die sogenannten Blockdesigns bei fMRT-Studien. Dies ist ein zeitlich festgelegtes Design mit statischer Abfolge von Aktivierungsbedingungen und Ruhebedingungen (Kontrollbedingungen), welche miteinander nicht interagieren (Amaro and Barker 2006).

Abb.3: Blockdesign (Amaro and Barker 2006)

T=Task; C=Controll

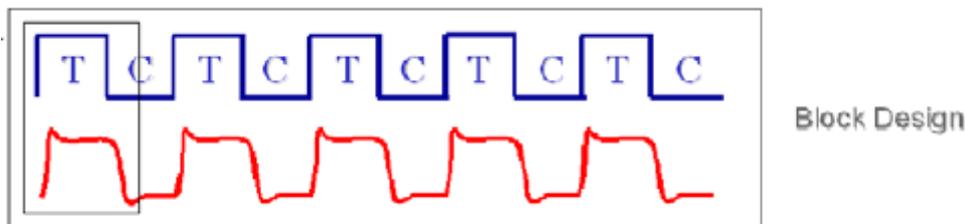


Abbildung 11: Blockdesign

Seit Mitte der 90er Jahre gibt es das „Event-Related Design“, dies beinhaltet die Entstehung schnellerer Bildaufnahmen und eine Steigerung der zeitlichen Auflösung. Der Stimulationsablaufs ist flexibel in seiner Gestaltung und weist kurze identische Einzelaktivierungen auf (Amaro and Barker 2006). Vorteile dieses Studiendesigns sind randomisierte Präsentationen der Studie, Möglichkeiten verhaltensorientierte Maßnahmen treffen zu können, zeitlich trennbare Komponenten der Studie zu untersuchen und zeitliche Unterschiede der Entstehung neuronaler Aktivität zu messen (D'Esposito, Zarahn et al. 1999). Dies bedeutet, dass bei diesem Studiendesign jede individuell hämodynamische Reaktion auf einen Stimulus im Detail analysiert werden kann (Amaro and Barker 2006).

Abb.4: Event-Related-Design (Amaro and Barker 2006)

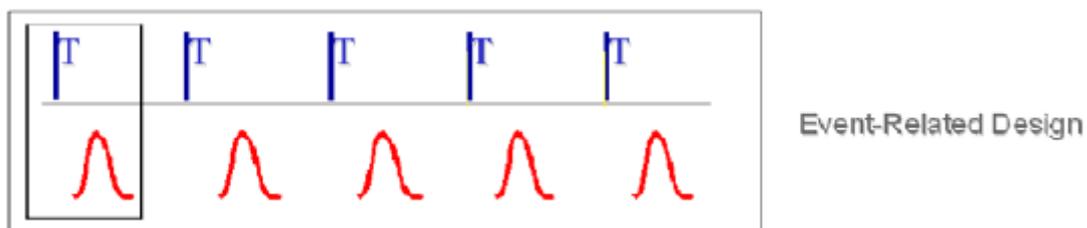


Abbildung 12: Event-Related-Design

Die Wahl des geeigneten Studiendesigns bzw. Paradigmas richtet sich nach der Fragestellung des Experiments und sollte individuell festgelegt werden. In dieser Arbeit wurde Schwerpunkt auf drei häufig verwendete Paradigmas gesetzt, es gibt jedoch noch weitere relevante Studiendesigns, welche in der Arbeit von (Amaro and Barker 2006) beschrieben sind, aber an dieser Stelle nicht weiter erörtert werden.

3.6.1.5 Positive Aspekte der funktionellen MRT

Verschiedene Studien berichten darüber, dass fMRT eine geeignete Bildgebung darstellt, um Aktivierungen verschiedener Areale im Gehirn zu untersuchen. Die funktionelle Bildgebung besitzt ein großes Potential, normale Prozesse von pathologischen zu unterscheiden (Ernst and Hennig 1994). Zur Darstellung von Weichteilstrukturen zeichnet sich die MRT durch eine hohe örtliche Auflösung aus, was bei der Darstellung des Gehirns von großer Bedeutung ist. Zusätzlich ist beim MRT die Sensitivität signifikant höher als bei dem CT (Kauffmann et al. 2011, S.91). Bei der MRT kommt es nicht zum Einsatz von ionisierender Strahlung und bisher kann auf Grund der Studienlage geschlossen werden, dass die Magnetfelder oder die HF-Pulse keine signifikanten Schäden auf den Organismus verursachen (Jackson, Thomas 2009, S. 66). Weishaupt und Mitarbeiter weisen darauf hin, dass keine relevanten gesundheitsschädlichen Bedenken für Patienten bestehen, die mit einer Feldstärke von 8,0 T untersucht werden. Dabei wird darauf hingewiesen, dass in der klinischen MR-Bildgebung eine Feldstärke von 0,2-3,0 T verwendet wird. Bei Fragestellungen in der Forschung, wird teilweise eine Feldstärke von 7,0 oder 8,0 T eingesetzt (Weishaupt et al. 2009, S.137). Die Magnetresonanztomographie ist eine sichere Methode zur Bildgebung, wenn die Untersuchung fachgerecht durchgeführt wurde. Es sind bisher keine Langzeitschäden oder biologisch irreversible Effekte dokumentiert worden (Price 1999).

Im folgenden Abschnitt wird die funktionelle Konnektivität beschrieben. Diese kann durch Daten der MRT, insbesondere den BOLD-Signalen, veranschaulicht werden. Es ist eine Darstellung von Arealen des Gehirns, welche im Informationsaustausch untereinanderstehen und auf welche die transkranielle Gleichstromstimulation vermutlich einen Einfluss hat.

4. Funktionelle Konnektivität

4.1 Historisches

Funktionelle Konnektivität ist definiert als die zeitliche Abhängigkeit neuronaler Aktivitätsmuster von anatomisch getrennten Hirnregionen. Es ist die zeitliche Korrelation zwischen neurophysiologischen, funktionellen Messungen verschiedener Areale des Gehirns (Friston, Frith et al. 1993). In mehreren Studien wurden bereits 50 eindeutige funktionelle Regionen des Gehirns ausgemacht, welche ca. eine Billion (10^{12}) Neuronen beinhalten. Ein umfangreiches Netzwerk verschiedener Fasern und Bahnen verbindet diese Regionen untereinander (Lowe, Mock et al. 1998). Jede Region unterscheidet sich in seiner spezifischen Aufgabe und Funktion. Dennoch tauschen diese unterschiedlichen Hirnregionen kontinuierlich Informationen untereinander aus. Diese funktionelle Kommunikation spielt vermutlich eine Schlüsselrolle in komplexen kognitiven Prozessen (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010). Biswal und Mitarbeiter gehörten zu den ersten Forschern, welche beweisen konnten, dass in Ruhe Regionen des rechten und linken primärmotorischen Netzwerks nicht inaktiv sind, sondern im Gegensatz dazu eine hohe Korrelation des BOLD-Signals aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass in Ruhe eine ständige Verarbeitung von Informationen stattfindet und somit eine funktionelle Konnektivität verschiedener Gehirnareale für den laufenden Informationsaustausch sorgen (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010). Um die funktionelle Konnektivität zu bestimmen, werden verschiedene Areale im Gehirn hinsichtlich ihres Aktivitätsmusters miteinander verglichen. Auf Grund von Fluktuationen des BOLD-Signals verschiedener Hirnareale ist es möglich, zu bestimmen, welche Areale miteinander kommunizieren (Biswal, Yetkin et al. 1995). Die funktionelle Konnektivität ist die zeitliche Abhängigkeit neuronaler Aktivität anatomisch unterschiedlicher Hirnareale und wird durch die Messung des Zusammenhangs von Ruhezustands fMRT-Zeitreihen erforscht (van den Heuvel, Stam et al. 2008).

4.2 Datenanalyse

Funktionelle Netzwerke des Gehirns können als Graphen dargestellt werden. Dies hat sich bereits in vielen Studien als sehr sinnvoll herausgestellt. Die Daten können so als ein Netzwerk aus Punkten/Knoten und Verbindungen dazwischen ausgelegt werden. Die Punkte dieses

Funktionelle Konnektivität

Netzwerke können als Teil kortikaler Regionen angesehen werden (z.B. Brodmann Areale), die auf fMRT-Voxel basieren. Die Verbindungsstrecken zwischen den Punkten reflektieren den Grad der Korrelation der zwei Hirnareale in ihrer Aktivität (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

Abb.1: Die funktionell verbundenen Hirnregionen können als Graph präsentiert werden, welcher aus Punkten und Verbindungen dazwischen besteht (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

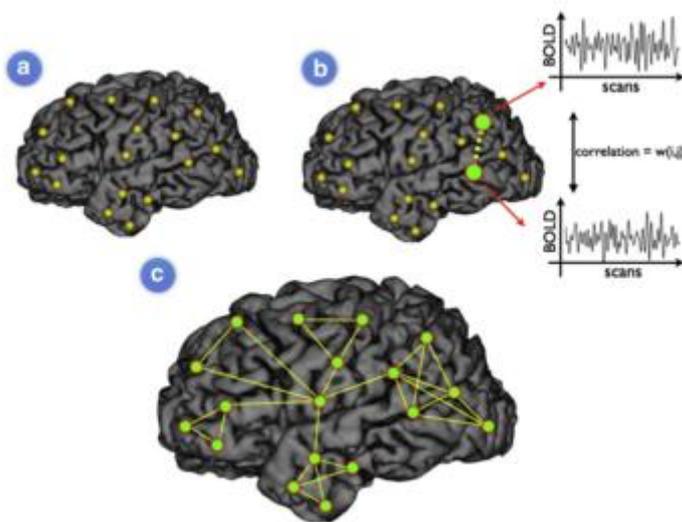


Abbildung 13: Funktionelle Konnektivität

Die Bestimmung der funktionellen Konnektivität erfolgt in drei wichtigen Schritten (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

- Zuallererst werden die Knotenpunkte definiert, welche Teile von einem Brodmann-Areal oder funktionell relevante Regionen im Gehirn darstellen (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).
- Als zweites sollten die funktionellen Verbindungen zwischen den Punkten des gesamten Netzwerkes definiert werden, welche den Grad der Wechselwirkungen zwischen den Hirnregionen abbilden. Die Höhe der Aktivierung (Koaktivierung) zweier Hirnregionen beschreibt die Konnektivität dieser Areale. Dies ist definiert durch das Maß an Korrelation von Ruhezustands fMRT-Zeitreihen (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).
- Schließlich kann eine Verbindung zwischen zwei Punkten bestimmt werden, wenn der Grad der funktionellen Konnektivität einen bestimmten vordefinierten Grenzwert überschreitet. Dieses Modell des funktionellen Netzwerkes beinhaltet Verbindungen

zwischen Hirnregionen, welche funktionell miteinander verknüpft sind (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

4.3 Geeignete bildgebende Verfahren

4.3.1 Positronen Emissions Tomographie (PET)

Die funktionelle Konnektivität wurde zuallererst durch das PET-Verfahren analysiert und hat sich später durch weitere bildgebende Verfahren weiter entwickelt (Fair, Schlaggar et al. 2007).

4.3.2 Elektroenzephalographie (EEG)

Die Elektroenzephalographie wurde in vielen Studien dazu genutzt, die funktionelle Konnektivität unterschiedlicher Regionen des menschlichen Gehirns im Ruhezustand zu untersuchen (Lowe, Mock et al. 1998). Zusätzlich zeigt das EEG eine sehr hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich (Michel and Murray 2012).

4.3.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT ist ein geeignetes Medium um die funktionelle Konnektivität zu messen, da dies ein Verfahren mit hoher Sensitivität darstellt und auch eine hohe zeitliche Auflösung, welche im Sekunden Bereich liegt, beinhaltet (Lowe, Mock et al. 1998).

4.4 Resting-State fMRT (R-fMRT)

Das menschliche Gehirn nimmt 2% der gesamten Körpermasse in Anspruch. Dennoch ist es für 20% des gesamten Sauerstoffverbrauchs des Körpers verantwortlich. Im ruhenden Wachzustand werden 80% der Energie, welche das Gehirn verwendet, für neuronale Signalübertragung und das Recycling von Transmittern wie Glutamat oder GABA verbraucht (Shulman, Rothman et al. 2004). Für die Berechnung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand werden sehr niedrige Frequenzen (0,01-0,1 Hz) des BOLD-Signals gemessen, welche in Regionen des Gehirns in Ruhe auftreten. Diese geringen BOLD-Fluktuationen werden spontaner neuronaler Aktivität zugeschrieben (Fair, Schlaggar et al. 2007).

Funktionelle Konnektivität

Resting-State fMRT ist vergleichbar mit der herkömmlichen funktionellen Magnetresonanztomographie. Der Unterschied besteht darin, dass das gemessene BOLD-Signal im Ruhezustand entsteht und nicht während einer speziellen zielgerichteten Aufgabe oder durch einen externen Stimulus, welcher eine spezifische neuronale Antwort auslöst. Biswal und Mitarbeiter erforschten, dass sehr niedrige Frequenzen ($<0,1$ Hz) des MRT-Signals im Ruhezustand des menschlichen Gehirns nachweisbar sind (Biswal, Yetkin et al. 1995). Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation niedriger Fluktuationen für eine Manifestation funktioneller Konnektivität des Gehirns spricht (Biswal, Yetkin et al. 1995). Diese niedrigen Fluktuationen im BOLD-Signal lassen sich von respiratorischen (0,1-0,5 Hz) und kardiovaskulären (0,6-1,2 Hz) Artefakten abgrenzen (Cole, Smith et al. 2010).

Abb.2: Resting-state fMRT-Studien basieren auf der Erfassung der Korrelation zwischen spontanen Aktivitätsmustern bestimmter Hirnregionen. Die Probanden werden gebeten, ihre Augen zu schließen und sich gedanklich mit nichts bestimmten zu beschäftigen, ohne dabei einzuschlafen (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

- 1) Im Experiment werden die BOLD-Signale durchgehend gemessen.

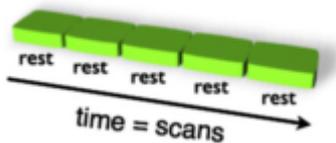


Abbildung 14: Durchgehende BOLD-Signal Messung

- 2) Ähnlich dem herkömmlichen fMRT können Aufgaben bezogen, Regionen im Gehirn sichtbar gemacht werden, welche den Untersucher interessieren.



Abbildung 15: Aufgabenbezogene BOLD-Signal Messung

- 3) Um die funktionelle Konnektivität zwischen der ausgewählten Hirnregion und dem kontralateralen Kortex zu messen, werden die Zeitreihen des Ruhezustands fMRT der einen Kortexseite in Korrelation mit den Zeitreihen des Ruhezustands der kontralateralen Seite gesetzt.

Funktionelle Konnektivität

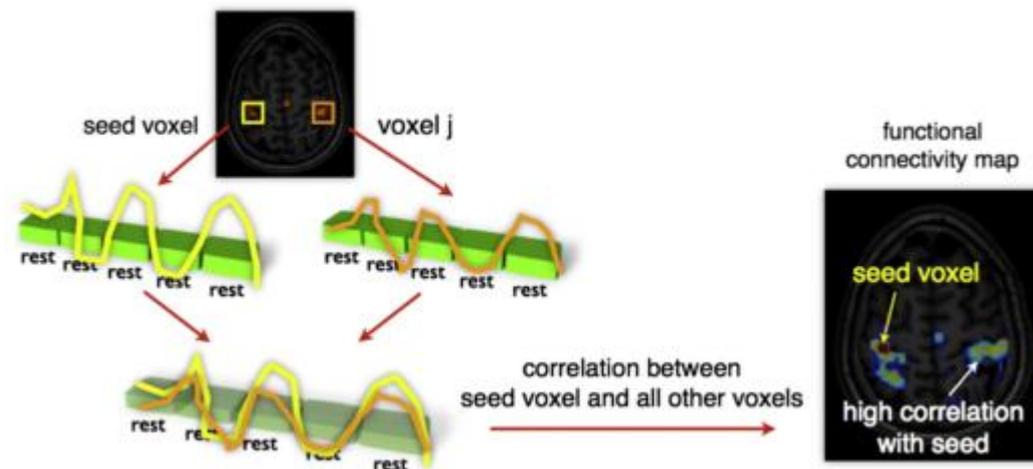


Abbildung 16: Korrelation des BOLD-Signal zum kontralateralen Kortex

Eine hohe zeitliche Korrelation dieser beider Regionen weist auf eine hohe funktionelle Konnektivität hin. Zusätzlich kann eine Karte funktioneller Konnektivität erstellt werden. Hierbei werden alle Regionen im Gehirn in zeitliche Korrelation zu dem untersuchten Areal gesetzt. Diese Karte zeigt dann die funktionelle Konnektivität des gesamten Gehirns zu dem bestimmten Areal an (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

In mehreren fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass die niedrigen Fluktuationen im BOLD-Signal (0,01-0,05 Hz) des ruhenden Gehirns zu funktionell relevanten „Resting State Networks“ (RSNs) gehören (De Luca, Beckmann et al. 2006). Diese setzen sich aus mehreren „Regions of Interest“ (ROIs) zusammen, welche über den gesamten Kortex verteilt vorliegen (Cole, Smith et al. 2010). Diese RSNs sind Netzwerke, welche Interaktionen kognitiv relevanter funktioneller Netzwerke widerspiegeln. Somit können Regionen mit kohärenten Fluktuationen zu Resting-State-Netzwerken gezählt werden (De Luca, Beckmann et al. 2006).

Diese Regionen können auch als intrinsische Konnektivitätsnetzwerke „Intrinsic connectivity networks“ (ICSNs) bezeichnet werden (Seeley, Menon et al. 2007). Diese liegen vermutlich sensorischen, motorischen und kognitiven Funktionen zugrunde (Seeley, Menon et al. 2007). Zusätzlich können diesen Netzwerken höhere kognitive Funktionen zugeordnet werden (Mantini, Perrucci et al. 2007). RSNs stellen eigenständige, weit verteilte Netzwerke des Gehirns dar, welche topographisch organisiert vorliegen und während aktiven Verhaltensaufgaben moduliert werden (Mantini, Perrucci et al. 2007).

Resting-State-Netzwerke sind aktiv, wenn sich das gesamte Gehirn im Ruhezustand befindet (Seeley, Menon et al. 2007). Somit befindet sich das ruhende Gehirn niemals in einem wirklichen Ruhezustand (Seeley, Menon et al. 2007).

4.5 Die Analyse von unabhängigen Komponenten (ICA-Analyse)

Die Analyse von unabhängigen Komponenten bzw. „Independent component analysis“ (ICA) gehört zu der sog. multivariaten Statistik. Dies ist eine Methode, welche mehrere Variablen gleichzeitig untersuchen kann und somit auch Zusammenhangs- und Abhängigkeitsstrukturen erkennt. Die ICA ist eine Methode, um fMRT-Daten zu analysieren (McKeown, Makeig et al. 1998). Das Wirkprinzip der ICA ist das Zerlegen der zweidimensionalen erhaltenen Datenmatrix in die Zeitverläufe und in die dazugehörige räumliche Karte der zugrundeliegenden versteckten Signale (Cole, Smith et al. 2010). Verschiedene Studien zeigen, dass die ICA ein geeignetes Verfahren darstellt und sogar weitgehend überlappende räumliche Prozesse ermitteln kann (Beckmann, DeLuca et al. 2005). Das Ziel der ICA ist es, eine lineare Darstellung von nicht Gaußschen-Daten zu finden, sodass die verschiedenen Komponenten statistisch unabhängig vorliegen (Hyvarinen and Oja 2000).

Die ICA analysiert Ruhezustands-fMRT-Daten ohne vorangegangene Hypothese und kann angewendet werden, um Voxel-basierte Daten des gesamten Gehirns zu untersuchen (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010).

Mit Hilfe der ICA konnten „resting state networks“ ausgemacht werden.

Abb.3: Acht der am weitesten verbreiteten und beständigen RNSs, identifiziert durch ICA (Beckmann, DeLuca et al. 2005).

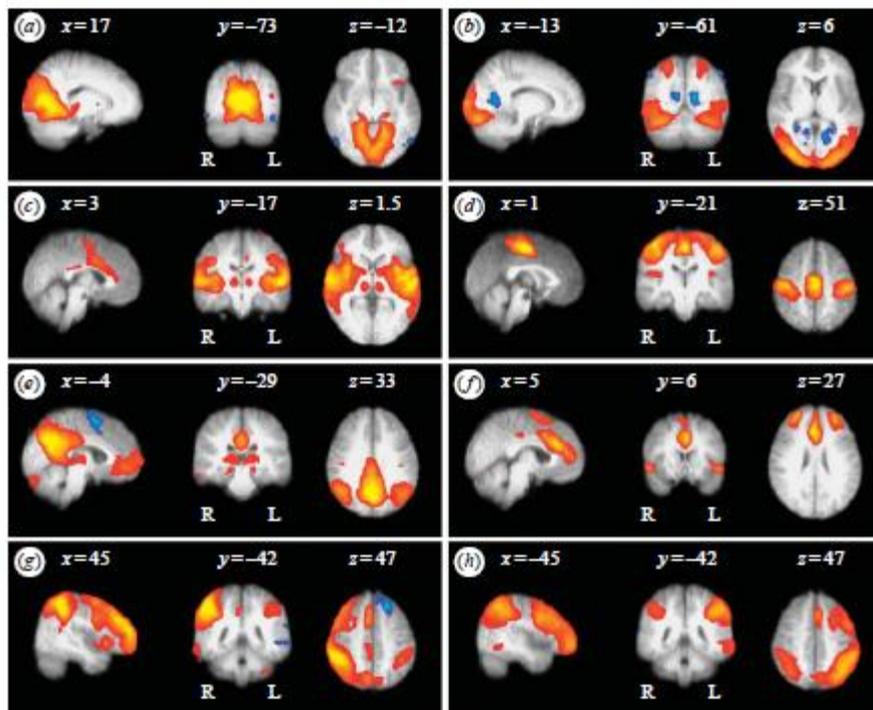


Abbildung 17: Resting state networks

- (a) RSN, lokalisiert in dem primär visuellen Kortex
- (b) Lokalisiert im extrastriären visuellen Kortex
- (c) Der auditorische Kortex und sensorische Assoziationskorticices
- (d) Der somatosensorische Kortex
- (e) Der „Standard Modus“ oder „default mode“ Netzwerk (DMN), dieses ist während anspruchsvollen kognitiven Prozessen deaktiviert und an episodischen Gedächtnisprozessen und während selbstreferentiellen mentalen Prozessen beteiligt
- (f) Ein Netzwerk, welches an der exekutiven Kontrolle und vorrangigen Prozessen beteiligt ist
- (g) Zwei rechts und links lateralisierte frontoparietale RSNs, diese sind dem bilateralen dorsalen Aufmerksamkeits-Netzwerk ähnlich und beim Arbeitsgedächtnis und kognitiven Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt
- (h) Siehe (g)

(Cole, Smith et al. 2010)

In dieser Studie wird der präfrontale dorsolaterale Kortex stimuliert. Im Folgenden wird dieses Hirnareal genauer beschrieben.

5. Der Präfrontale Kortex

5.1 Historisches

Klinische Beobachtungen und Erkenntnisse des präfrontalen Kortex reichen bis in das Jahr 1315 zurück. Oftmals wurden Charakterveränderungen anatomischen Ursprungs nach Kopfverletzungen beobachtet (Förstl, 2005, S.5). Der Stirnlappen wurde als übergeordnetes Zentrum angesehen, bei dessen Verletzung der Wille verloren gehen kann (Förstl, 2005, S.3). Das Denken, die Vorstellung und das Gedächtnis wurden 1740 durch Swedenborg in den vorderen Abschnitt des Gehirns lokalisiert (Förstl, 2005, S.3). Auch der Größenunterschied des Frontallappens zwischen Mensch und Tier wurde als signifikant gedeutet und 1854 von Gratiolet beschrieben (Förstl, 2005, S.2). Ein Nachlassen der intellektuellen Leistung nach operativer Entfernung oder experimenteller Läsion des Präfrontalkortex im Tierexperiment wurde in den darauffolgenden Jahren beobachtet und so wurde der Präfrontalkortex als Ort des Denkens, der Intelligenz, der Aufmerksamkeit mit Beteiligung der Gedächtnisleistung angesehen (Förstl, 2005, S.6).

5.2 Anatomie

Das Gehirn wurde erstmals 1807 von Chaussier in vier Hirnlappen unterteilt und der Begriff Präfrontalkortex wurde verwendet (Förstl, 2005, S.2). Allgemein kann der Frontalkortex funktionell und anatomisch in den motorischen Kortex, den anterioren Cingulum und den hauptsächlich in dorsolateral und orbital präfrontalen Kortex gegliederten und unterteilt werden (Bösel, 2006, S.199, 232). Diese Teile übernehmen Kontrollfunktionen für Strategie und Handlungen und können als exekutiver Teil der Großhirnrinde angesehen werden (Bösel, 2006, S.199, 232). Durch Beobachtungen am Frontalkortex wurde die Hypothese einer Hemisphärenspezialisierung aufgestellt (Bösel, 2006, S.202). Sie besagt, dass die linke Hemisphäre räumlich lokale Informationen und Syntax verarbeitet und die rechte hingegen für Globalinformationen und episodisches Wissen zuständig ist (Bösel, 2006, S.202). Die relative Größe des präfrontalen Kortex beim Menschen beträgt ein Drittel des gesamten Neokortex (Fuster, 2008, S.43).

5.2.1 Die exekutiven Sprachareale, die dorsolateralen und polaren Kontrollareale, die Orbitalrinde

Der präfrontale Kortex wird untergliedert in die exekutiven Sprachareale, die dorsolateralen und polaren Kontrollareale und die Orbitalrinde (Bösel, 2006).

Die exekutiven Sprachareale, nach Brodmann Area 44 und 45 (Broca Areal), sind in beiden Hemisphären beim Menschen vorhanden, die linke verzeichnet ein größeres Volumen (Bösel, 2006, S.206). Dieses Areal übt eine Kontrollfunktion über posterior geschaltete Hirnregionen (zum Beispiel Wernicke Areal) aus, Signalmuster können gespeichert sowie zeitliche Abfolgen überwacht werden (Bösel, 2006), S.208). Satzbau und Satzanalyse haben hier ihren Sitz und es stellt ein Assoziationsareal für die posterior gelegene Motorik dar (Bösel, 2006, S.208).

Die dorsolateralen und polaren Kontrollareale umfassen die Areale 8, 9, 10, 46 und 47 (Bösel, 2006, S.209). Hier werden Augenbewegungen strategisch geplant und vermutlich die „innere Perspektive“ bestimmt (Bösel, 2006, S.210). Auch das räumliche Denken, das Planen von Aufgaben und Absichten, das induktive Denken als auch höhere Intelligenzleistungen wie zum Beispiel die Verbindung der augenblicklichen Reizsituation mit eigenen Gedanken werden hier vermutet (Bösel, 2006, S.210/212/214).

Die Orbitalrinde (Orbitofrontalkortex) umfasst Areal 11, 12, 13 und 14 (Bösel, 2006, S.217). Das Zusammenwirken benachbarter Regionen und Kategorien sowie der Gebrauch von Regeln und Lernen durch soziales Feedback haben hier ihren Sitz (Bösel, 2006, S.217).

Das Gehirn ist ein komplexes Zusammenwirken verschiedener Hirnareale, welche nicht immer direkt in anatomischer Nachbarschaft liegen. Die funktionelle MRT zeigt Aktivitätsmuster verschiedener Hirnareale auf, welche funktionell zusammenwirken. Dies wird als strukturelle Konnektivität bezeichnet.

5.3 Strukturelle Konnektivität

5.3.1 Afferenzen

Die wichtigsten afferenten Faserzüge, welche topographisch organisiert sind, erhält der präfrontale Kortex aus dem mediodorsalen Nucleus des Thalamus (Fuster, 2008, S.28).

Der Präfrontale Kortex

Abb:1: Projektionen des mediodorsalen Nucleus zu dem präfrontalen Kortex eines Affen (Fuster, 2008, S.29)

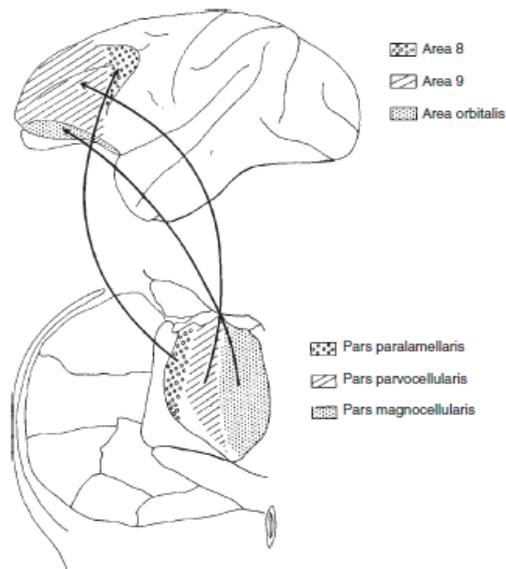


Abbildung 18: Strukturelle Konnektivität

Sowohl der mediale als auch der laterale Teil des mediodorsalen Nucleus erhalten Afferenzen von der „Substantia nigra“, „Pars reticularis“, „Cerebellum“ und dem „Globus Pallidum“ (Fuster, 2008, S.29). Der mediale Teil erhält Afferenzen von dem Mesencephalon, dem Temporallappen, Kortex „prepiriformis“ und der Amygdala (Fuster, 2008, S.29). Im Gegensatz zum lateralen Teil des Nucleus, welcher die meisten Afferenzen von dem Präfrontalkortex selbst erhält (Fuster, 2008, S.29). Auch andere Kerngebiete des Thalamus projizieren in den präfrontalen Kortex, wohingegen der mediodorsale Nucleus mit über 80% den wichtigsten darstellt (Fuster, 2008, S.30).

Zudem erhält der präfrontale Kortex auch Afferenzen aus anderen Regionen des Gehirns. Direkte Afferenzen von dem Temporal-, Parietallappen und limbischen System (Fuster, 2008, S.36). Als auch aus dem Tegmentum des Mittelhirns, Pons, Hypothalamus, Amygdala, Cerebellum und dem Limbischen System (Fuster, 2008, S.30). Der Präfrontalkortex ist zusätzlich mit anderen Kortexregionen über kortiko-kortikale Faserzüge verbunden, welche sensorische Informationen (Sehen, Fühlen, Hören, Schmecken, Riechen) tragen und eine wichtige Rolle für die Wahrnehmung und das Gedächtnis spielen (Fuster, 2008, S.31/34). Tierexperimente an Affen zeigten, dass zuerst Faserzüge aus einem sensorischen Areal in ein Assoziationsareal ziehen und von dort in ein Areal des frontalen Kortex weitergeleitet werden

Der Präfrontale Kortex

(Fuster, 2008, S.31). Es erfolgt meist eine rückkoppelnde Antwort aus dem präfrontalen Kortex zurück in das zu Anfang projizierende Areal (Fuster, 2008, S.31).

Die Funktion des lateralen Präfrontalkortex ist das Ansammeln sensorischer Afferenzen und die Organisation zielgerichteter Handlungen (Fuster, 2008, S.35). Der orbitomediale Kortex hingegen sammelt Sinneseindrücke für ein emotionales Verhalten (Fuster, 2008, S.35).

5.3.2 Efferenzen

Der präfrontale Kortex sendet zu fast allen Strukturen im Gehirn Faserzüge zurück, welche dort als Afferenzen eingehen (Fuster, 2008, S.37). Zudem finden sich Efferenzen zum Beispiel in den Basalganglien und anderen subkortikalen Strukturen (Fuster, 2008, S.38). Eine der wichtigsten efferenten Faserverbindungen, stellt auch hier der mediodorsale Nucleus dar (Fuster, 2008, S.38). Es gibt auch Efferenzen zu den ventralen und intrathalamischen Kernen als auch zu dem Orbitalkortex, Hypothalamus, Subthalamus, Septum, Mesencephalon und Pons (Fuster, 2008, S.38). Der Präfrontalkortex stellt eines der einzigen Gebiete im Gehirn dar, welches direkte Bahnen zu diesen Strukturen besitzt (Fuster, 2008, S.38). In Tierexperimenten hat LeDoux gezeigt, dass Efferenzen des Kortex, insbesondere zu emotional relevanten Regionen wie der Amygdala und Hippocampus, die Kontrolle über emotionale Reize in der Umwelt ausüben und diese somit bewerten (LeDoux, Sakaguchi et al. 1984). Der präfrontale Kortex nimmt an der Organisation globaler, abstrakter und schematischer Verhaltensformen teil (Fuster, 2008, S.42). Besonders der laterale präfrontale Kortex, welcher mit dem lateralen Thalamus, dem dorsalen Nucleus caudatus und dem Neokortex Verbindungen besitzt, ist bedeutsam für exekutive kognitive Funktionen und das Verhalten (Fuster, 2008, S.44). Zudem sind efferente Verbindungen des präfrontalen Kortex zu dem medialen Thalamus, dem Hypothalamus, der Amygdala, dem limbischen System und dem medialen Temporallappen wichtig für das emotionale, affektive und instinktive Verhalten (Fuster, 2008, S.44).

5.4 Funktionen

Unterschiedliche Verhaltensfunktionen lassen sich verschiedenen präfrontalen Regionen zuordnen. So ist der dorsolaterale Teil des Präfrontalkortex vermutlich zuständig für eine zielorientierte Planung des Verhaltens und für das Arbeitsgedächtnis, der Orbitalkortex hingegen für Selbstkontrolle und den Einbezug zukünftiger Konsequenzen des Verhaltens. Dem medio-ventralen Präfrontalkortex wird emphatisches Verhalten zugeschrieben (Schmidt,

Der Präfrontale Kortex

Schaible, 2006, S.460). In der Literatur werden verschiedene funktionelle Modelle des präfrontalen Kortex beschrieben, welche sich anatomisch nicht von benachbarten Arealen unterscheiden lassen (Anderson et al. 2008, S.46). Zu diesen gehören die Planung, das Arbeitsgedächtnis, Affekte und die Aufmerksamkeit (Förstl, 2005, S. 42, 43, 44) (Anderson et al. 2008, S. 38, 39, 40, 42, 51).

6. Methode

6.1 Erklärung

Die folgende Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt.

6.2 Teilnehmer

Es nahmen zwanzig freiwillige Probanden an der Studie teil. Die Teilnehmer unterzeichneten eine schriftliche Einwilligung, in der sie ausführlich über die Studie informiert wurden. Für die Teilnahme erhielten alle Probanden eine Aufwandsentschädigung.

6.2.1 Einschlusskriterien

- Männlich
- Alter zwischen 20-30 Jahre
- Rechtshänder

6.2.2 Ausschlusskriterien

- Neurologische Erkrankungen
- Psychiatrische Erkrankungen
- Internistische Erkrankungen
- Klaustrophobie
- Metallimplantate

6.2.3 Patientenkollektiv

n=20, Altersrange: 20-30, Durchschnitt: 25,4 Jahre

6.2.4 Fragebögen

Vor Beginn der Studie erhielten die Probanden einen Fragebogen zur Ermittlung der jeweiligen Händigkeit. Zudem wurde nach den Untersuchungen das Schmerzempfinden mittels Analogscala erhoben, mit 10 als stärksten jemals empfundenen Schmerz und 1 als schwächsten.

6.3 Design der Studie

Die Studie wurde doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt und die Daten von zwanzig gesunden, männlichen Probanden an drei aufeinanderfolgenden Wochenenden erhoben. Es wurde entweder mit einer Anode, Kathode oder Placebo (Sham) stimuliert. Die Messungen der einzelnen Probanden fanden immer zur gleichen Tageszeit für jeweils eine Stunde statt. Die Teilnehmer wurden gebeten, vor der Untersuchung keine koffeinhaltigen Getränke zu konsumieren.

Die 21 Probanden wurden wie folgt auf drei Stimulationsbedingungen randomisiert:

- A) F3: Anode, Fp2 Kathode
- B) Fp2: Anode, F3 Kathode
- C) Sham

Um eine Doppelverblindung zu gewährleisten, wurden die verschiedenen Stimulationsbedingungen durch Codes gesteuert, sodass auch der Untersucher nicht wusste, welche Art der Stimulation folgte.

Am Ende jeder Messung, noch im MRT-Scanner, bekamen die Probanden eine kurze Entscheidungsaufgabe gestellt, eine sogenannte GoNogo-Task. Hier bekamen die Probanden ein Plus (+)-Zeichen oder ein Minus (-)-Zeichen auf einem Monitor gezeigt. Erschien das Pluszeichen mussten die Probanden so schnell und exakt wie möglich einen Knopf drücken. Bei einem Minuszeichen sollten sie den Knopf nicht drücken. Die Datenerhebung zu diesem Abschnitt der Studie ist als second outcome zu betrachten. Im Ergebnisteil wird über die signifikanten Ergebnisse berichtet.

6.4 Durchführung der Studie

6.4.1 tDCS

Es wurde mit einem konstanten Gleichstrom von 2mA für 20 Minuten der präfrontale Kortex erregt. Verwendet wurde der DC-Stimulator der Firma Edith, dieser ist für medizinische Zwecke zugelassen.

Abb.1: DC-Stimulator (1), Elektroden (7)

Methode

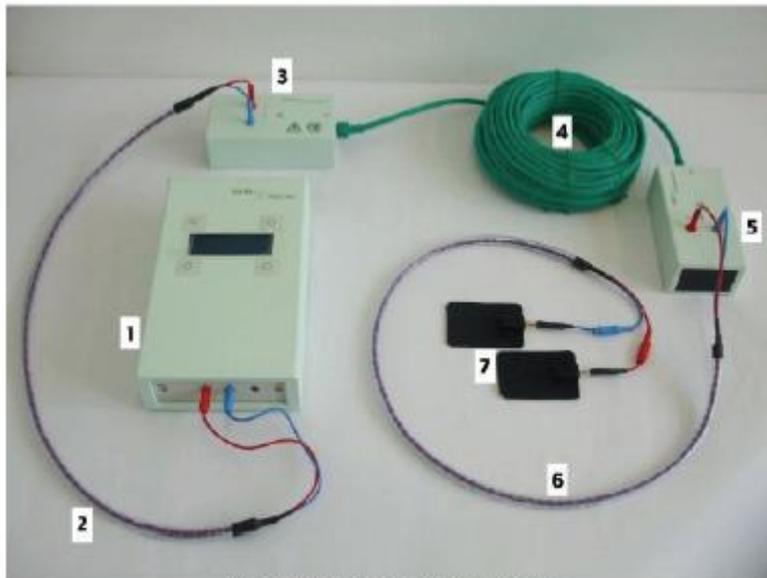


Illustration 69: General setup for DC-STIMULATOR MR
(1 - DC-STIMULATOR MR, 2 - STIMULATOR CABLE, 3 - OUTER BOX, 4 - BOX CABLE, 5 - INNER BOX, 6 - ELECTRODE CABLE, 7 - MR-compatible electrodes)

Abbildung 19: DC-Stimulator

Für die Stimulation wurden zwei Schwammelektroden (35cm^2) verwendet, welche mit einem Gummiband am Kopf befestigt wurden. Zu Beginn wurden die Elektroden mit 0,9%NaCl getränkt, um die Impedanz zu senken und Begleiterscheinungen wie Hautrötung und Kribbeln zu vermeiden.

Je nach Art der Stimulation wurde entweder Anode oder Kathode über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) platziert. Dieser Punkt entspricht dem linken EEG-Punkt F3. Die jeweils andere Elektrode wurde über dem rechten supraorbitalen Kortex, gemäß dem EEG-Punkt Fp2, platziert. Fixiert wurde das Elektrodenpaar mit zwei Gummibändern.

Abb.2: Stimulationsbedingungen

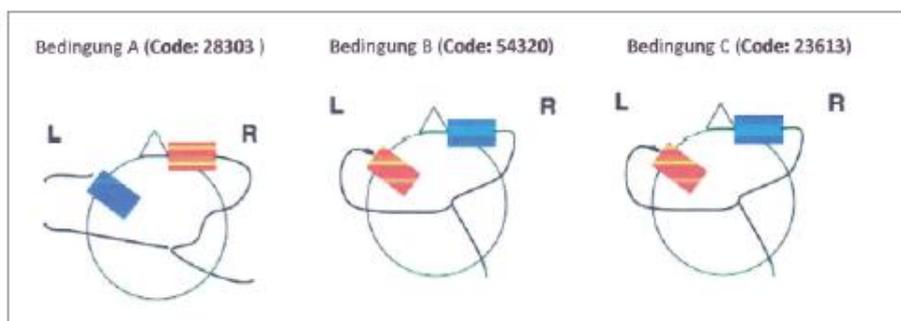


Abbildung 20: Stimulationsbedingungen

Abb.3: Platzierung der Elektroden am Kopf eines Probanden

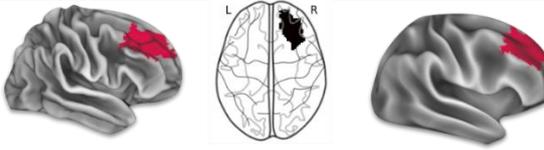
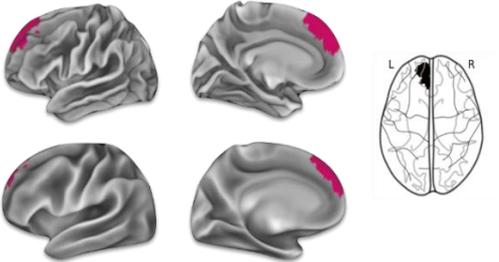
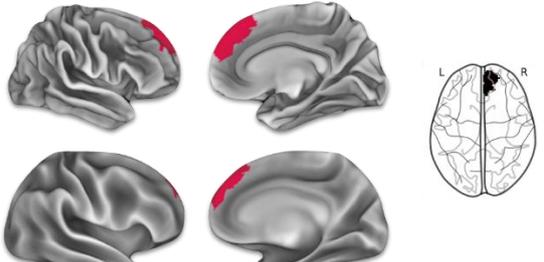
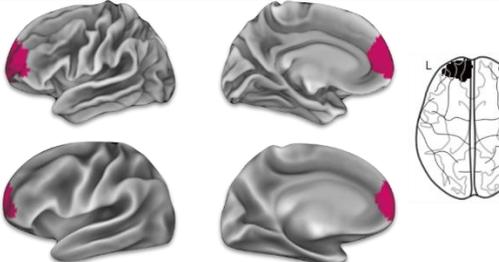
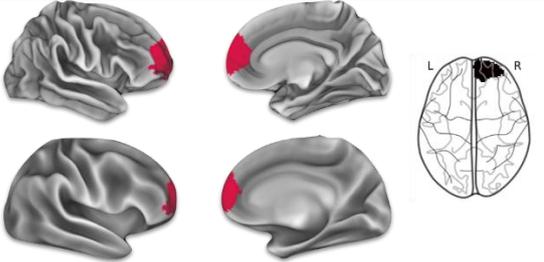
Methode



Abbildung 21: Platzierung der Elektroden

Stimuliert wurden die Areale 9/46D, 9 und 10 des präfrontalen Kortex gemäß dem Sallet-Atlas (Sallet, Mars et al. 2013).

Abb.4:

Area	Left	Right
9/46 D		
9		
10		

Methode

Abbildung 22: Stimulierte Areale

6.4.2 MRT

Die Stimulation der Probanden erfolgte in einem MR-Tomographen. Vor, während und nach der Stimulation erfolgte eine Bildgebung der funktionellen Kernspintomographie.

Vor Beginn jeder Messung wurde der komplette Ablauf mit jedem Probanden außerhalb des MRT besprochen. Um die lauten Scannergeräusche zu reduzieren (ca. 80dB), erhielt jeder Proband einen Ohrschutz. Kopfbewegungen konnten vermieden werden durch seitliche Fixierung mit kleinen Polstern. Die Teilnehmer wurden gebeten, während der Messung keine speziellen Gedanken zu fokussieren.

Die Erfassung der Daten erfolgte in dem MR-Tomographen (Siemens Magnetom Skyra 3T).

Für die strukturelle MRT-Aufnahme (ca. 10 Minuten) wurde zu Beginn die Localizer-Sequenz angefertigt und ein sagittales, axiales und koronales Schnittbild aufgenommen, für die weitere Planung der zu messenden Hirnschichten. Nach dieser Planung wurde die weitere Anatomie in T1-Gewichtung gemessen, gefolgt von der „Gradient Field Mapping“-Sequenz.

Vor der transkraniellen Gleichstromstimulation wurde 10 Minuten eine Baseline fMRT-Bildgebung angefertigt, auf welche dann die tDCS für 20 Minuten mit paralleler fMRT folgte. Nach der Stimulation wurde erneut für 10 Minuten eine fMRT-Bildgebung angefertigt.

6.4.3 Datenverarbeitung

Die Datenvorverarbeitung erfolgte mit FSL 6.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>), AFNI (<https://afni.nimh.nih.gov/>) Version 18 und eigenen Skripten (Kirsch, Keeser et al. 2017). Die für das ROI-basierte Brain Parceling verwendeten Skripte sind unter NAMNIs: Neuromodulation and Multimodal Neuroimaging software (code) (<https://zenodo.org/records/4547565>) zu finden. Advanced Normalization Tools (ANTs, <https://github.com/ANTsX/ANTs>) wurden für die strukturelle Vorverarbeitung der Gehirnextraktion verwendet und FAST (Smith and Mathias 2002) wurde für die Binarisierung und Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor verwendet. Die lineare und nichtlineare Registrierung von funktionellen MRT-Daten (fMRI) zur individuellen strukturellen T1-Anatomie wurde mit FLIRT und FNIRT durchgeführt (Jenkinson, Bannister et al. 2002). Die räumliche Glättung wurde mit 6 mm FWHM-Gaußkern und Hochpassfilterung (Gauß-

Methode

gewichtet, kleinste Quadrate, Geradenausgleich mit $\sigma = 50$ s) durchgeführt. Später wurden die Bilder auf das jeweilige individuelle Deformations-Template verzerrt und es wurden normalisierte Bilder im standardisierten MNI-Raum erhalten.

Für die ROI-basierten Analysen wurde `fsstats` verwendet, um den Mittelwert der rsfcMRI-Zeitverläufe der drei Netzwerke zu extrahieren, nach Kreuzkorrelation mit `3dfim`, z-Score-Normalisierung mit `3dcalc` und Normalisierung auf den MNI-Raum mit `applywarp`. Für diese Berechnungen der einzelnen rsfcMRI-ROIs verwendeten wir `3dfim` von AFNI. Auf Subjektebene verwendeten wir nur die Aktivierungen der grauen Substanz (GM) WM, CSF wurde ebenso wie die Bewegungsparameter regressiert. Dann wurde eine Fisher z-Transformation mit der folgenden Formel durchgeführt: $\log((1+a)/(1-a))/2$.

Die Anzahl der signifikant aktivierten Voxel ($z > 3$) wurde mit `fsmaths` berechnet. Nur aktivierte Voxel aus der grauen Substanz wurden mittels FAST-Segmentierung extrahiert. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Berechnungsschritte finden Sie hier: <https://zenodo.org/record/3530897#.XhSiFBdKglU>.

Für das rsfcMRI wurde DABEST (Ho, Tumkaya et al. 2019) mit Python 3.7 verwendet. Die Anzahl der signifikanten aktivierten Voxel aus den jeweiligen ROIs wurde für die statistische Analyse verwendet und die ersten Basislinienmessungen dienten als gemeinsame Referenz für alle weiteren Aufzeichnungen. Es wurden 5000 Bootstrap-Samples genommen. Das Konfidenzintervall ist verzerrungskorrigiert und wurde beschleunigt. Die p-Werte sind Wahrscheinlichkeiten zur Beobachtung der Effektgrößen, wenn die Nullhypothese der Nulldifferenz gegeben ist.

6.4.4 Statistische Auswertung

Die finalen statistischen Auswertungen wurden mit der `dabest` Python Toolbox berechnet (Ho, Tumkaya et al. 2019). Ein common reference approach wurde verwendet, wie bei Ho et al. beschrieben (Ho, Tumkaya et al. 2019). Als Referenz wurden die rsfMRI Baselinemessungen verwendet, die jeweils vor den unterschiedlichen tDCS-Konditionen erhoben wurden. Unterschiedliche brain states werden damit berücksichtigt und die Stabilität der Baselinemessung erhöht. Zusätzlich werden auch die Baselinemessungen gegenüber der common reference dargestellt. Es wurden 5000 Bootstrap-Stichproben verwendet unter Berücksichtigung des verzerrungskorrigierten Konfidenzintervalls.

Ergebnisse

Der jeweils angegebene p-Wert stellt die Wahrscheinlichkeit für die Beobachtung der Effektgröße da. Für jeden p-Wert wurden 5000 Umschichtungen der Kontroll- und Testlabels durchgeführt. Ein p-Wert wurde für $p > 0.05$ als signifikant angesehen.

7. Ergebnisse

7.1 Statistik

Die statistischen Ergebnisse wurden mit Hilfe der dabest Python Toolbox berechnet (Ho, Tumkaya et al. 2019).

Alle Ergebnisse sind in Tabelle 7.1 dargestellt.

Tabelle 1: Statistische Ergebnisse

Brain Area	experimentelle Bedingung		Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS Baseline		674,830	-1163,470	2965,034	-0,630	0,530
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS during		-1874,663	-3892,448	743,755	1,671	0,099
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS post		865,251	-1455,245	3623,492	-0,734	0,465
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS GNG		1361,304	-1478,520	6033,905	-0,958	0,341
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS Baseline		784,525	-1341,216	2629,851	-0,692	0,491
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS during		-83,899	-2100,190	4045,825	0,067	0,946
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS post		3706,836	-270,634	13618,624	-1,855	0,067
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS GNG		1382,975	-2535,847	9250,994	-0,760	0,449
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS Baseline		-1446,450	-3624,373	853,667	1,281	0,204
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS during		-2784,149	-5278,897	220,616	2,245	0,028
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS post		-2026,686	-4164,490	99,529	1,817	0,073
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS GNG		1295,372	-1681,314	4857,588	-0,974	0,333

Brain Area	experimentelle Bedingung		Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS Baseline		674,830	-1163,470	2965,034	-0,630	0,530
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS during		-1874,663	-3892,448	743,755	1,671	0,099
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS post		865,251	-1455,245	3623,492	-0,734	0,465
Area9 46D L	Baseline-all vs. atDCS GNG		1361,304	-1478,520	6033,905	-0,958	0,341
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS Baseline		784,525	-1341,216	2629,851	-0,692	0,491
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS during		-83,899	-2100,190	4045,825	0,067	0,946

Ergebnisse

Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS post	3706,836	-270,634	13618,624	-1,855	0,067
Area9 46D L	Baseline-all vs. ctDCS GNG	1382,975	-2535,847	9250,994	-0,760	0,449
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS Baseline	-1446,450	-3624,373	853,667	1,281	0,204
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS during	-2784,149	-5278,897	220,616	2,245	0,028
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS post	-2026,686	-4164,490	99,529	1,817	0,073
Area9 46D L	Baseline-all vs. stDCS GNG	1295,372	-1681,314	4857,588	-0,974	0,333

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS Baseline	998,832	-789,264	3322,996	-0,930	0,355
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS during	-2367,608	-4972,136	583,944	1,917	0,059
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS post	-120,325	-2256,766	2747,957	0,104	0,917
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS GNG	-1840,535	-5354,863	4780,656	1,061	0,292
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	62,980	-2671,107	2663,533	-0,050	0,959
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS during	-2212,470	-4536,695	989,240	1,776	0,080
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS post	4607,168	-1469,456	22247,104	-1,483	0,142
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS GNG	-2630,345	-6071,528	3988,708	1,575	0,120
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS Baseline	-860,984	-2646,533	896,384	0,813	0,418
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS during	-4869,470	-7417,013	-2738,015	4,175	0,000
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS post	-2290,278	-4279,748	-287,241	2,092	0,040
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS GNG	-1703,514	-4462,979	1356,005	1,354	0,180

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS Baseline	0,250	-0,238	0,810	-0,930	0,355
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS during	-0,526	-1,142	0,201	1,917	0,059
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS post	-0,028	-0,568	0,632	0,104	0,917
Area9 46D R	Baseline-all vs. atDCS GNG	-0,286	-1,130	0,676	1,061	0,292
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	0,014	-0,655	0,682	-0,050	0,959
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS during	-0,510	-1,136	0,283	1,776	0,080
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS post	0,407	-0,386	1,117	-1,483	0,142
Area9 46D R	Baseline-all vs. ctDCS GNG	-0,452	-1,350	0,651	1,575	0,120
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS Baseline	-0,228	-0,720	0,259	0,813	0,418
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS during	-1,199	-1,780	-0,598	4,175	0,000
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS post	-0,587	-1,118	-0,046	2,092	0,040
Area9 46D R	Baseline-all vs. stDCS GNG	-0,380	-1,069	0,341	1,354	0,180

Ergebnisse

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS Baseline	670,944	-1251,885	2623,305	-0,598	0,551
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS during	-2242,984	-4417,022	-74,696	1,845	0,069
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS post	-1757,887	-4570,437	1006,497	1,338	0,184
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS GNG	1572,796	-1844,387	6974,436	-0,957	0,341
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	-1261,884	-3830,162	1400,442	0,936	0,352
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS during	3230,724	-3136,772	25812,277	-1,004	0,318
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS post	512,571	-3195,515	4640,180	-0,331	0,741
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS GNG	205,911	-3653,803	3196,054	-0,139	0,889
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS Baseline	284,613	-2342,161	3375,667	-0,209	0,834
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS during	-3384,713	-6790,982	460,180	2,237	0,028
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS post	-379,621	-3065,814	2255,516	0,288	0,774
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS GNG	-958,750	-4196,756	2393,296	0,655	0,514

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS Baseline	0,154	-0,303	0,625	-0,598	0,551
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS during	-0,503	-0,992	0,008	1,845	0,069
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS post	-0,357	-0,937	0,230	1,338	0,184
Area9 L	Baseline-all vs. atDCS GNG	0,255	-0,390	0,949	-0,957	0,341
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	-0,273	-0,861	0,348	0,936	0,352
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS during	0,286	-0,660	1,330	-1,004	0,318
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS post	0,090	-0,607	0,796	-0,331	0,741
Area9 L	Baseline-all vs. ctDCS GNG	0,039	-0,690	0,660	-0,139	0,889
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS Baseline	0,058	-0,516	0,701	-0,209	0,834
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS during	-0,638	-1,321	0,159	2,237	0,028
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS post	-0,080	-0,668	0,511	0,288	0,774
Area9 L	Baseline-all vs. stDCS GNG	-0,191	-0,864	0,520	0,655	0,514

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS Baseline	970,223	-1442,676	3413,086	-0,752	0,454
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS during	-2960,212	-6022,508	-39,978	2,065	0,042
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS post	-2987,753	-5219,788	184,918	2,212	0,030
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS GNG	-2,701	-3592,078	6088,165	0,001	0,998
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	-867,957	-3911,353	2225,902	0,573	0,568
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS during	2733,196	-3562,348	25063,298	-0,850	0,397
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS post	373,398	-3465,229	4439,745	-0,230	0,818

Ergebnisse

Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS GNG	289,634	-4029,671	3925,860	-0,176	0,860
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS Baseline	-432,667	-2845,715	2458,525	0,310	0,756
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS during	-5411,428	-8855,626	-1662,468	3,433	0,001
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS post	-873,314	-4094,432	2385,893	0,582	0,561
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS GNG	-674,023	-3421,928	3220,624	0,434	0,665

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS Baseline	0,194	-0,302	0,709	-0,752	0,454
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS during	-0,563	-1,150	0,027	2,065	0,042
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS post	-0,591	-1,083	0,085	2,212	0,030
Area9 R	Baseline-all vs. atDCS GNG	-0,000	-0,640	0,822	0,001	0,998
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	-0,167	-0,770	0,457	0,573	0,568
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS during	0,242	-0,709	1,340	-0,850	0,397
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS post	0,062	-0,601	0,745	-0,230	0,818
Area9 R	Baseline-all vs. ctDCS GNG	0,050	-0,699	0,751	-0,176	0,860
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS Baseline	-0,086	-0,600	0,503	0,310	0,756
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS during	-0,979	-1,612	-0,209	3,433	0,001
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS post	-0,162	-0,790	0,462	0,582	0,561
Area9 R	Baseline-all vs. stDCS GNG	-0,127	-0,693	0,622	0,434	0,665

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area10 L	Baseline-all vs. atDCS Baseline	547,324	-2224,341	3286,909	-0,398	0,691
Area10 L	Baseline-all vs. atDCS during	-3868,445	-6906,674	-1048,010	2,637	0,010
Area10 L	Baseline-all vs. atDCS post	-1794,425	-4552,442	1403,377	1,232	0,222
Area10 L	Baseline-all vs. atDCS GNG	-27,214	-4008,075	5151,949	0,015	0,987
Area10 L	Baseline-all vs. ctDCS Baseline	-416,256	-2805,517	2182,264	0,281	0,778
Area10 L	Baseline-all vs. ctDCS during	1905,568	-5081,570	26443,941	-0,547	0,586
Area10 L	Baseline-all vs. ctDCS post	-44,167	-4041,164	4310,227	0,025	0,979
Area10 L	Baseline-all vs. ctDCS GNG	-1730,119	-5825,923	1856,498	1,044	0,300
Area10 L	Baseline-all vs. stDCS Baseline	-308,821	-3107,660	2996,912	0,205	0,837
Area10 L	Baseline-all vs. stDCS during	-5035,244	-8612,847	-1133,362	3,059	0,003
Area10 L	Baseline-all vs. stDCS post	-1682,586	-4766,651	1558,239	1,100	0,275
Area10 L	Baseline-all vs. stDCS GNG	-2052,923	-4880,018	1102,896	1,334	0,186

Brain Area	experimentelle Bedingung	Voxel-Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
-------------------	---------------------------------	------------------------	---------------	----------------	---------------	---------------

Ergebnisse

Area10 L	Baseline-all atDCS Baseline	vs.	0,102	-0,421	0,642	-0,398	0,691
Area10 L	Baseline-all atDCS during	vs.	-0,719	-1,283	-0,165	2,637	0,010
Area10 L	Baseline-all atDCS post	vs.	-0,329	-0,883	0,284	1,232	0,222
Area10 L	Baseline-all atDCS GNG	vs.	-0,004	-0,662	0,730	0,015	0,987
Area10 L	Baseline-all ctDCS Baseline	vs.	-0,082	-0,572	0,457	0,281	0,778
Area10 L	Baseline-all ctDCS during	vs.	0,156	-0,889	1,273	-0,547	0,586
Area10 L	Baseline-all ctDCS post	vs.	-0,007	-0,659	0,687	0,025	0,979
Area10 L	Baseline-all ctDCS GNG	vs.	-0,297	-0,969	0,368	1,044	0,300
Area10 L	Baseline-all stDCS Baseline	vs.	-0,057	-0,605	0,588	0,205	0,837
Area10 L	Baseline-all stDCS during	vs.	-0,872	-1,498	-0,092	3,059	0,003
Area10 L	Baseline-all stDCS post	vs.	-0,306	-0,884	0,316	1,100	0,275
Area10 L	Baseline-all stDCS GNG	vs.	-0,390	-0,948	0,245	1,334	0,186

Brain Area	experimentelle Bedingung		Voxel- Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area10 R	Baseline-all atDCS Baseline	vs.	1468,980	-828,017	3903,025	-1,156	0,251
Area10 R	Baseline-all atDCS during	vs.	-3412,980	-6335,320	-626,987	2,408	0,018
Area10 R	Baseline-all atDCS post	vs.	-2341,450	-5343,762	875,932	1,610	0,111
Area10 R	Baseline-all atDCS GNG	vs.	-1593,135	-4782,797	2752,361	1,017	0,312
Area10 R	Baseline-all ctDCS Baseline	vs.	-39,724	-3041,751	3259,331	0,026	0,979
Area10 R	Baseline-all ctDCS during	vs.	3249,637	-3673,912	28057,870	-0,919	0,361
Area10 R	Baseline-all ctDCS post	vs.	-840,868	-4916,188	2955,156	0,513	0,609
Area10 R	Baseline-all ctDCS GNG	vs.	-771,924	-4918,987	3455,212	0,456	0,649
Area10 R	Baseline-all stDCS Baseline	vs.	-1779,571	-4385,253	820,408	1,280	0,204
Area10 R	Baseline-all stDCS during	vs.	-5838,987	-9529,971	-1618,283	3,545	0,000
Area10 R	Baseline-all stDCS post	vs.	-2523,512	-6096,910	875,436	1,620	0,109
Area10 R	Baseline-all stDCS GNG	vs.	-2092,657	-4574,548	1264,558	1,410	0,163

Brain Area	experimentelle Bedingung		Voxel- Differenz	CI-low	CI-high	t-Wert	p-Wert
Area10 R	Baseline-all atDCS Baseline	vs.	0,298	-0,194	0,799	-1,156	0,251
Area10 R	Baseline-all atDCS during	vs.	-0,657	-1,240	-0,089	2,408	0,018
Area10 R	Baseline-all atDCS post	vs.	-0,430	-1,019	0,194	1,610	0,111
Area10 R	Baseline-all atDCS GNG	vs.	-0,272	-0,873	0,502	1,017	0,312
Area10 R	Baseline-all ctDCS Baseline	vs.	-0,007	-0,611	0,641	0,026	0,979
Area10 R	Baseline-all ctDCS during	vs.	0,262	-0,722	1,281	-0,919	0,361
Area10 R	Baseline-all ctDCS post	vs.	-0,140	-0,820	0,530	0,513	0,609
Area10 R	Baseline-all ctDCS GNG	vs.	-0,130	-0,821	0,625	0,456	0,649

Ergebnisse

Area10 R	Baseline-all vs. stDCS Baseline		-0,356	-0,882	0,184	1,280	0,204
Area10 R	Baseline-all vs. stDCS during		-1,011	-1,705	-0,150	3,545	0,000
Area10 R	Baseline-all vs. stDCS post		-0,451	-1,104	0,200	1,620	0,109
Area10 R	Baseline-all vs. stDCS GNG		-0,412	-0,947	0,267	1,410	0,163

Area 9 46 D left (siehe Abb. 1a): MD=mean difference; CI=confidence interval, p=statistischer p-Wert, Cohens D=Effektstärke. Die experimentellen Konditionen wurden jeweils zu allen Baseline-Werten verglichen (common reference).

Area 9 46 D right (siehe Abb. 1b): MD=mean difference; CI=confidence interval, p=statistischer p-Wert, Cohens D=Effektstärke. Die experimentellen Konditionen wurden jeweils zu allen Baseline-Werten verglichen (common reference).

Area 9 left (siehe Abb. 2a): MD=mean difference; CI=confidence interval, p=statistischer p-Wert, Cohens D=Effektstärke. Die experimentellen Konditionen wurden jeweils zu allen Baseline-Werten verglichen (common reference).

Area 9 right (siehe Abb. 2b): MD=mean difference; CI=confidence interval, p=statistischer p-Wert, Cohens D=Effektstärke. Die experimentellen Konditionen wurden jeweils zu allen Baseline-Werten verglichen (common reference).

Area 10 left (siehe Abb. 3a): MD=mean difference; CI=confidence interval, p=statistischer p-Wert, Cohens D=Effektstärke. Die experimentellen Konditionen wurden jeweils zu allen Baseline-Werten verglichen (common reference).

Area 10 right (siehe Abb. 3b): MD=mean difference; CI=confidence interval, p=statistischer p-Wert, Cohens D=Effektstärke. Die experimentellen Konditionen wurden jeweils zu allen Baseline-Werten verglichen (common reference).

Ergebnisse

Die Ergebnisse mit graphischer Darstellung sind in den folgenden Tabellen 1-3 zu sehen.

7.2 Graphische Darstellung in Tabelle 1-3

7.2.1 Tabelle 1: Area 9/46D

Abb. 1a

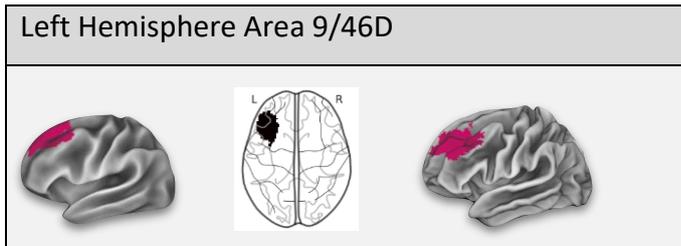


Abbildung 23: Left Hemisphere Area 9/46D

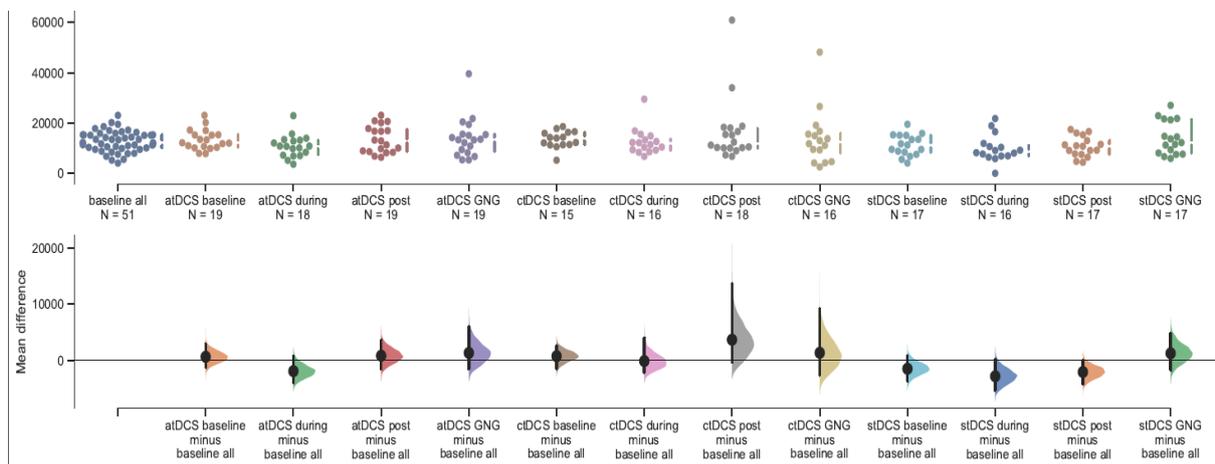


Abbildung 24: Left Hemisphere Area 9/46D

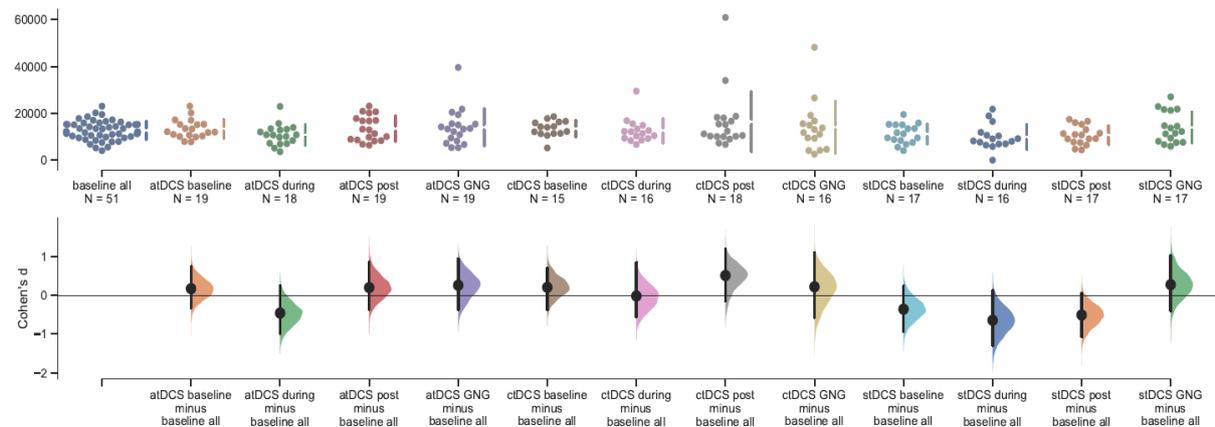


Abbildung 25: Left Hemisphere Area 9/46D

Ergebnisse

Abb. 1a: Vergleich der tDCS-Effekte vor, während und nach frontaler tDCS-Stimulation.

atDCS = anodal tDCS, Anode F3, Kathode Fp2, ctDCS = cathodal tDCS, Kathode F3, Anode Fp2, Sham = Sham tDCS, Sham F3, Sham Fp2. GNG=GoNoGo-task. Cohen's d = Effektstärke der Vergleiche zu baseline_all. baseline_all = Baseline Resting State Aufzeichnungen über die Konditionen hinweg. y-Achse = Anzahl signifikant aktivierter Voxel

Abb. 1b

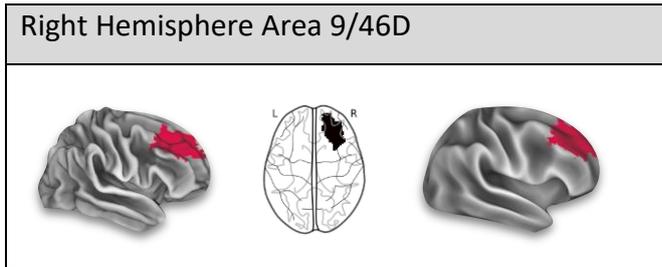


Abbildung 26: Right Hemisphere Area 9/46D

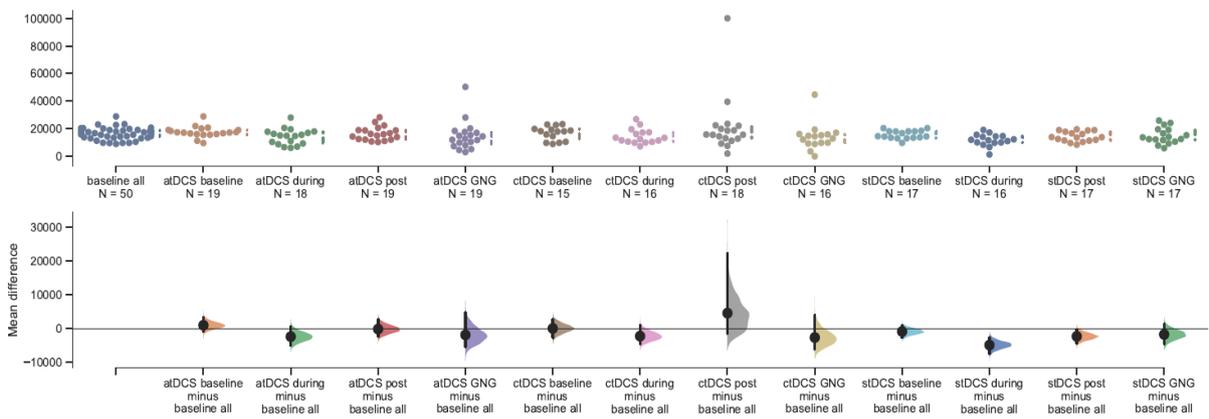


Abbildung 27: Right Hemisphere Area 9/46D

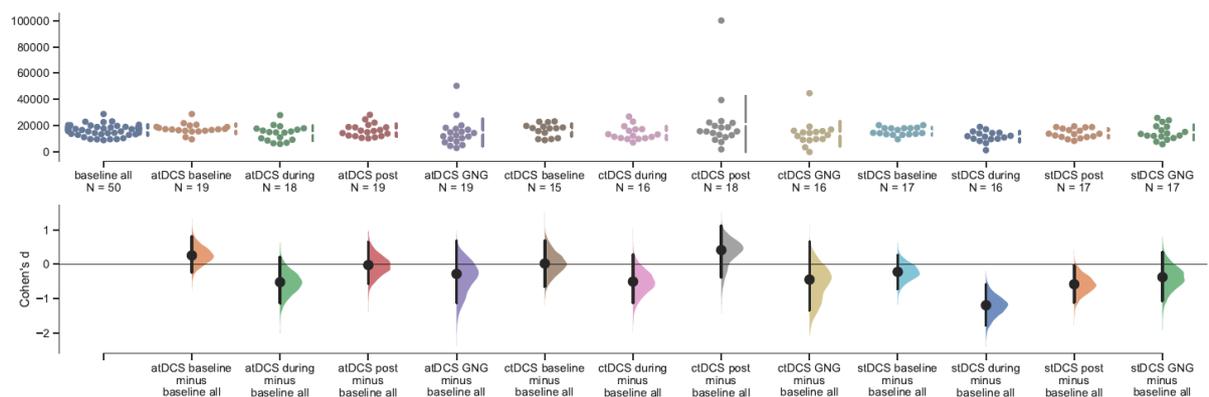


Abbildung 28: Right Hemisphere Area 9/46D

Abb. 1b: Vergleich der tDCS-Effekte vor, während und nach frontaler tDCS-Stimulation.

atDCS = anodal tDCS, Anode F3, Kathode Fp2, ctDCS = cathodal tDCS, Kathode F3, Anode Fp2, Sham = Sham tDCS, Sham F3, Sham Fp2. GNG=GoNoGo-task. Cohen's d = Effektstärke der

Ergebnisse

Vergleiche zu baseline_all. baseline_all = Baseline Resting State Aufzeichnungen über die Konditionen hinweg. y-Achse = Anzahl signifikant aktivierter Voxel

7.2.2 Tabelle 2: Area 9

Abb. 2a

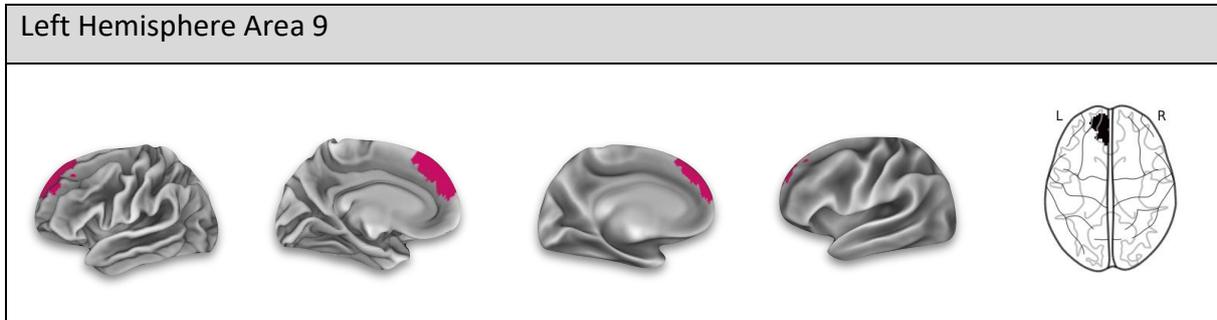


Abbildung 29: Left Hemisphere Area 9

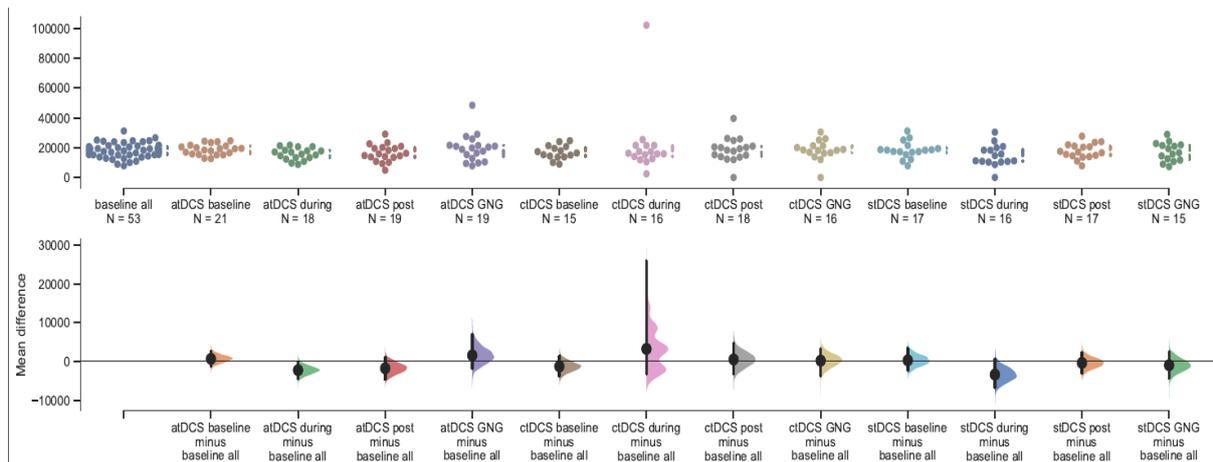


Abbildung 30: Left Hemisphere Area 9

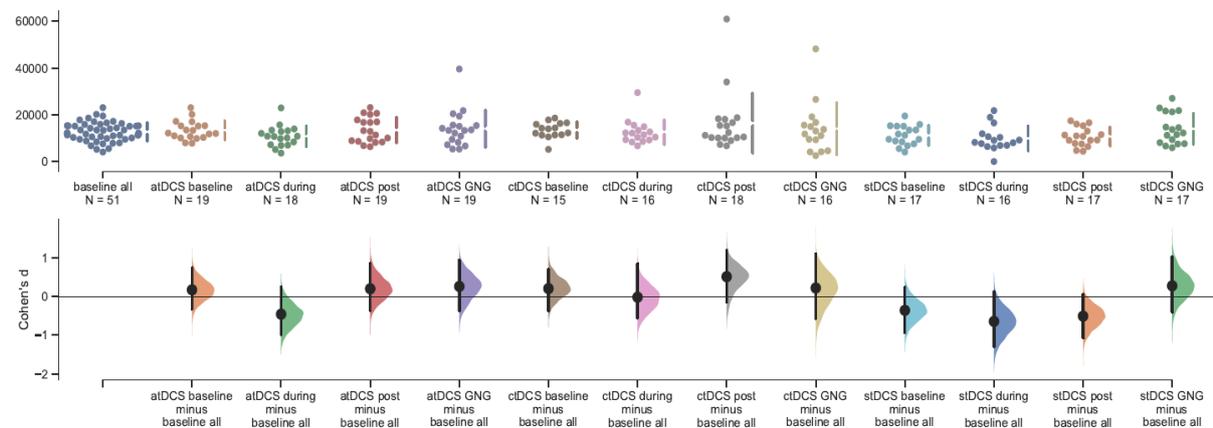


Abbildung 31: Left Hemisphere Area 9

Abb. 2a: Vergleich der tDCS-Effekte vor, während und nach frontaler tDCS-Stimulation.

atDCS = anodal tDCS, Anode F3, Kathode Fp2, ctDCS = cathodal tDCS, Kathode F3, Anode Fp2, Sham = Sham tDCS, Sham F3, Sham Fp2. GNG=GoNoGo-task. Cohen's d = Effektstärke der

Ergebnisse

Vergleiche zu baseline_all. baseline_all = Baseline Resting State Aufzeichnungen über die Konditionen hinweg. y-Achse = Anzahl signifikant aktivierter Voxel

Abb. 2b

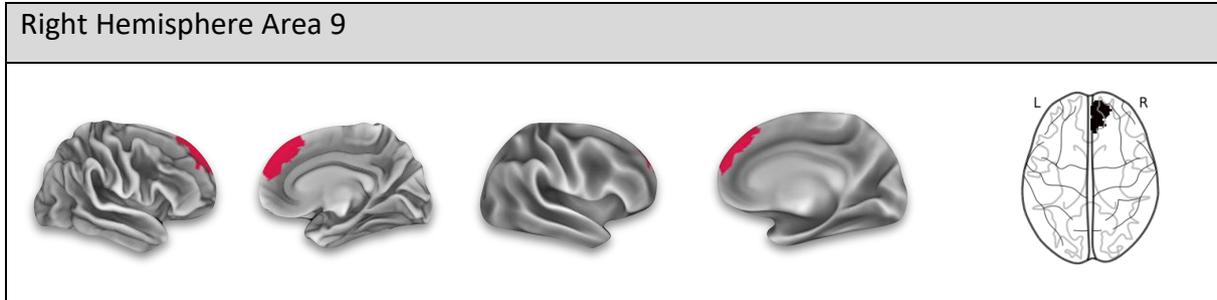


Abbildung 32: Right Hemisphere Area 9

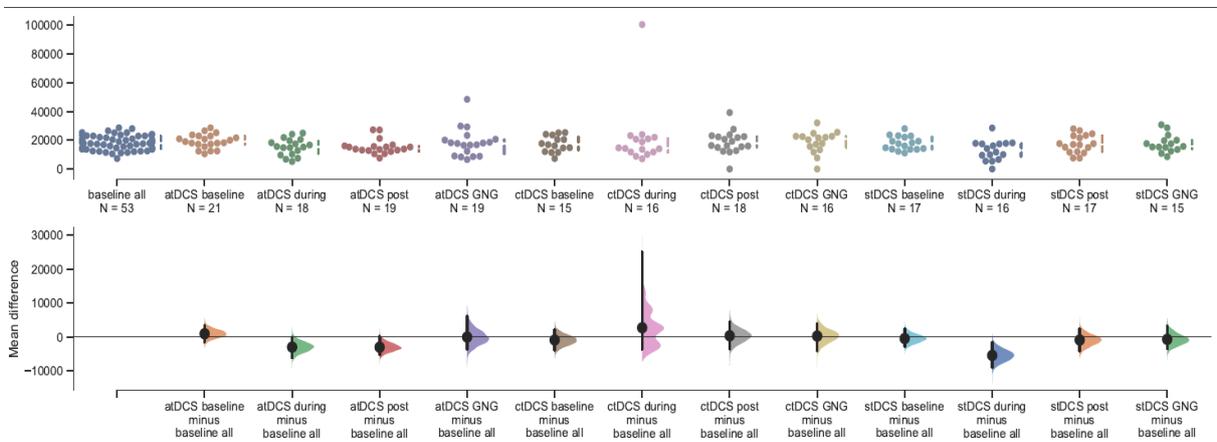


Abbildung 33: Right Hemisphere Area 9

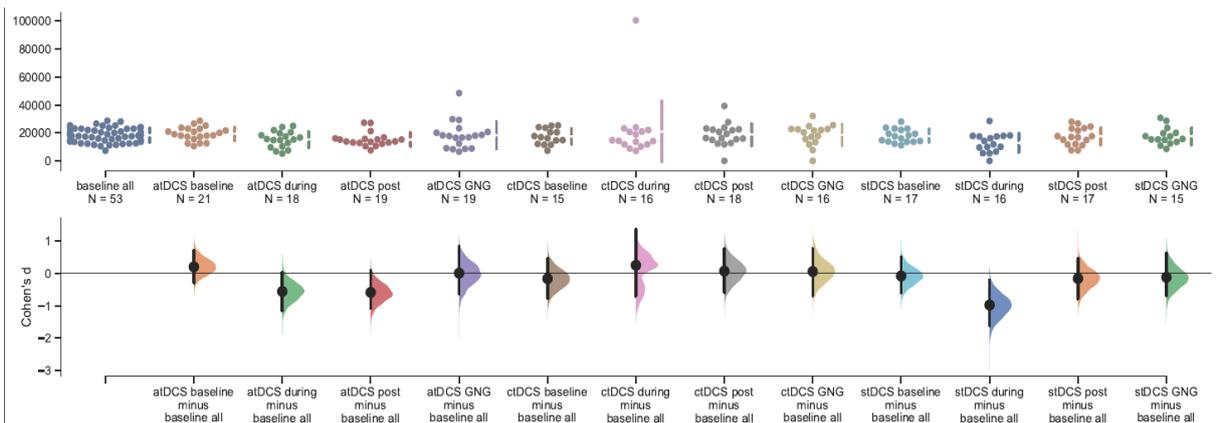


Abbildung 34: Right Hemisphere Area 9

Abb. 2b: Vergleich der tDCS-Effekte vor, während und nach frontaler tDCS-Stimulation.

atDCS = anodal tDCS, Anode F3, Kathode Fp2, ctDCS = cathodal tDCS, Kathode F3, Anode Fp2, Sham = Sham tDCS, Sham F3, Sham Fp2. GNG=GoNoGo-task. Cohen's d = Effektstärke der Vergleiche zu baseline_all. baseline_all = Baseline Resting State Aufzeichnungen über die Konditionen hinweg. y-Achse = Anzahl signifikant aktivierter Voxel

Ergebnisse

7.2.3 Tabelle 3: Area 10

Abb. 3a

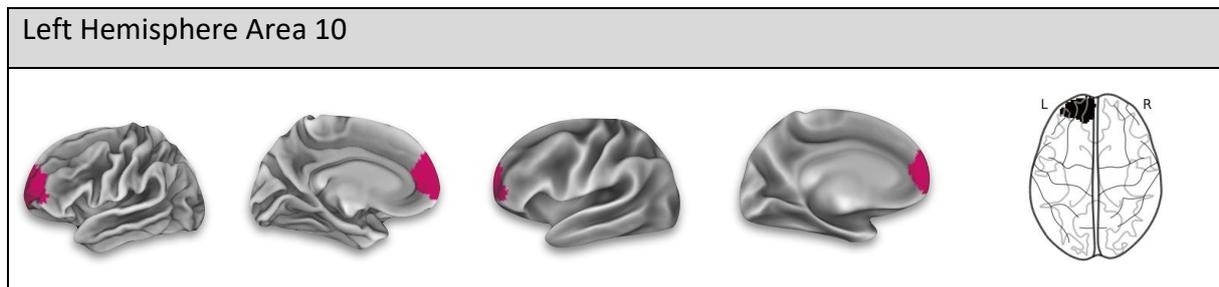


Abbildung 35: Left Hemisphere Area 10

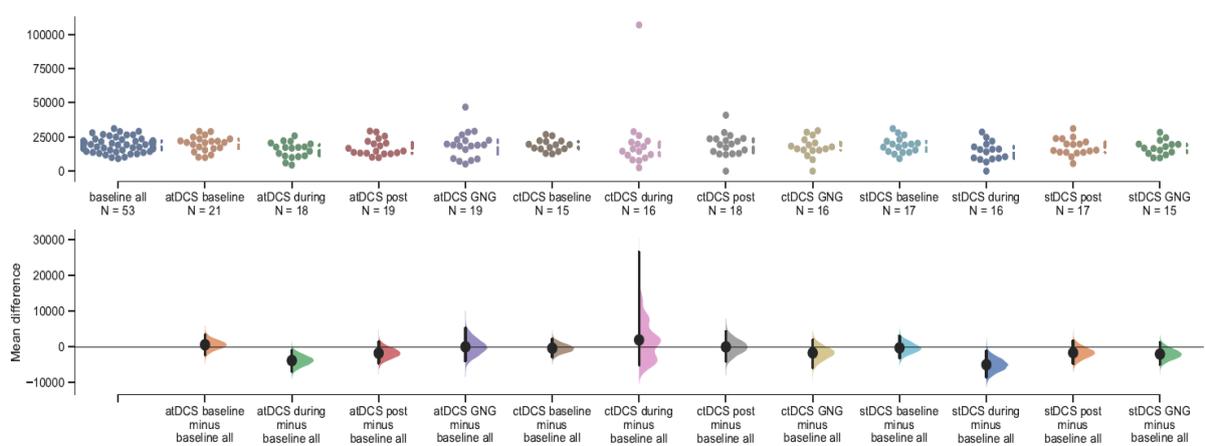


Abbildung 36: Left Hemisphere Area 10

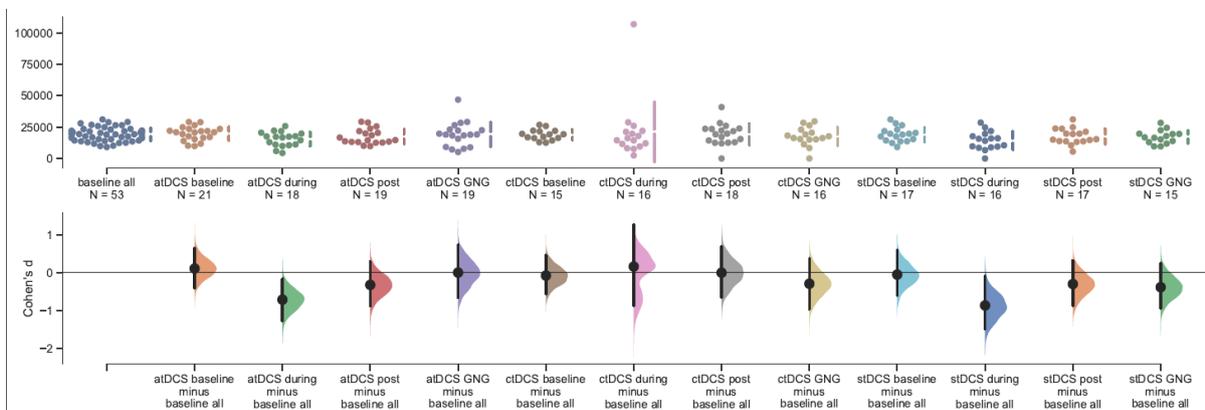


Abbildung 37: Left Hemisphere Area 10

Abb. 3a: Vergleich der tDCS-Effekte vor, während und nach frontaler tDCS-Stimulation.

atDCS = anodal tDCS, Anode F3, Kathode Fp2, ctDCS = cathodal tDCS, Kathode F3, Anode Fp2, Sham = Sham tDCS, Sham F3, Sham Fp2. GNG=GoNoGo-task. Cohen's d = Effektstärke der Vergleiche zu baseline_all. baseline_all = Baseline Resting State Aufzeichnungen über die Konditionen hinweg. y-Achse = Anzahl signifikant aktivierter Voxel

Ergebnisse

Abb. 3b

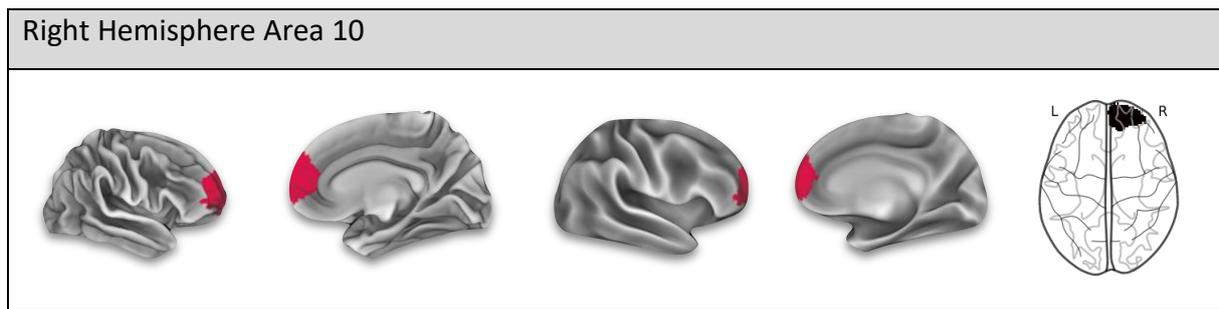


Abbildung 38: Right Hemisphere Area 10

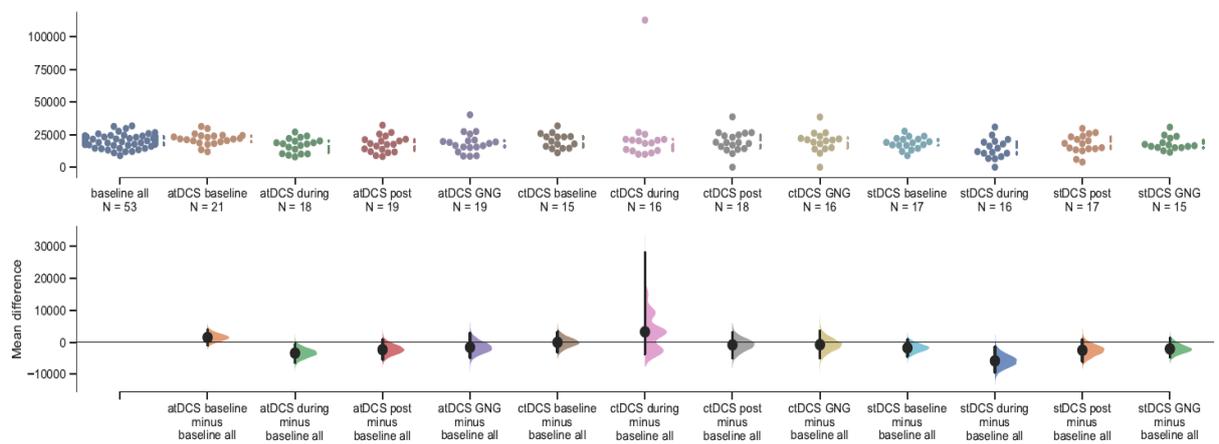


Abbildung 39: Right Hemisphere Area 10

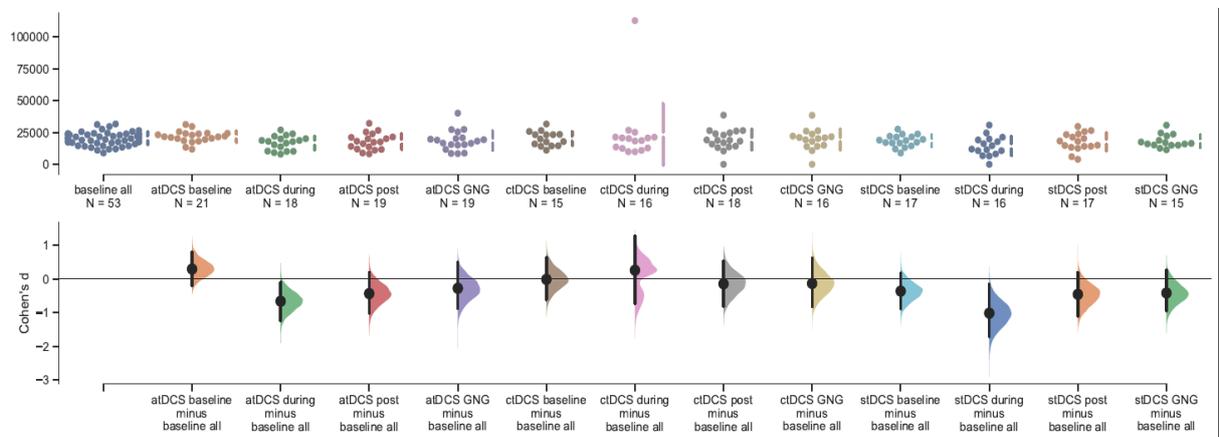


Abbildung 40: Right Hemisphere Area 10

Ergebnisse

Abb. 3b: Vergleich der tDCS-Effekte vor, während und nach frontaler tDCS-Stimulation.

atDCS = anodal tDCS, Anode F3, Kathode Fp2, ctDCS = cathodal tDCS, Kathode F3, Anode Fp2, Sham = Sham tDCS, Sham F3, Sham Fp2. GNG=GoNoGo-task. Cohen's d = Effektstärke der Vergleiche zu baseline_all. baseline_all = Baseline Resting State Aufzeichnungen über die Konditionen hinweg. y-Achse = Anzahl signifikant aktivierter Voxel

In dieser Studie wurde der präfrontale Kortex stimuliert, mit besonderem Augenmerk auf den medialen dorsolateralen präfrontalen Kortex (Area 9/46D, Area 9 und Area 10).

Die anodale Stimulation der Area 9 rechts und 10 beider Hemisphären verzeichnet einen signifikanten Effekt während der transkraniellen Gleichstromstimulation (during tDCS). Zudem zeigen sich auch nach der Stimulation (post tDCS) signifikante Effekte (p-Wert) der rechten Hemisphäre der Area 9. In Area 9 der rechten Hemisphäre während (during tDCS) (MD=-2960,21; 95%CI -6022,50., -39,97; p=0,042) und nach Stimulation (post tDCS) (MD=-2987,75; 95%CI -5219,78., 184,91; p=0,030). In Area 10 während der Stimulation (during tDCS) in beiden Hemisphären rechts (MD=-3412,98; 95%CI -6335,31., -626,98; p=0,018) und links (MD=-3868,44; 95%CI -6906,67., -1048,01; p=0,010).

In allen Stimulationsarealen zeigt sich ein signifikanter Effekt der Placebostimulation.

In Area 9/46D während als auch nach der Placebostimulation (during tDCS und post tDCS) in beiden Hemisphären. Rechts während Placebostimulation (during tDCS) (MD=-4869,47; 95%CI -7417,01., -2738,01; p=0,00009) und nach Placebostimulation (post tDCS) (MD=-2290,27; 95%CI -4279,74., -287,24; p=0,040). Ein signifikanter Effekt während Placebostimulation (during tDCS) zeigt sich in Area 9 beider Hemisphären. Rechte Hemisphäre (MD=-5411,42; 95%CI -8855,62., -1662,46; p=0,001) und linke Hemisphäre (MD=-3384,71; 95%CI -6790,98., 460,18; p=0,028). Auch in Area 10 zeigt sich in beiden Hemisphären ein signifikanter Effekt während der Placebostimulation (during tDCS). Rechts (MD=-5838,98; 95%CI -9529,97., -1618,28; p= 0,0007) und links (MD=-5035,24; 95%CI -8612,84., -1133,36; p=0,003).

Es wurde kein signifikanter p-Wert während oder nach kathodaler Stimulation verzeichnet. Siehe Tabelle 7.1

7.2.4 Überblick über die signifikanten Effekte nach transkranieller Gleichstromstimulation dieser Studie

Zusammengefasst zeigen sich in dieser Studie durch die transkranielle Gleichstromstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex mit unterschiedlichen Konditionen unterschiedliche Effekte, die in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt sind.

7.2.5 Tabelle 4: Überblick über die signifikanten Effekte (p-Werte) nach anodaler, kathodaler und Placebostimulation auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex

Tabelle 2: Überblick signifikanter Effekte

Anodal tDCS		
Area		
9	Rechts	Während und nach tDCS
10	Rechts und links	Während tDCS
Placebo tDCS		
Area		
9/46D	Rechts und links	Während und nach tDCS
9	Rechts und links	Während tDCS
10	Rechts und links	Während tDCS
Kathodal tDCS		
Keine signifikanten Effekte		

Die statistischen Werte wurden tabellarisch als auch graphisch in den o.g. Tabellen 1-3 unter 7.2. veranschaulicht. Hier werden die aktivierten Voxel im funktionellen MRT alle (baseline all) und im Vergleich hierzu nach den unterschiedlichen Konditionen dargestellt, um die Effekte vor, während und nach transkranieller Gleichstromstimulation zu vergleichen.

Während ein signifikanter Effekt (p-Wert) nach anodaler Stimulation in Area 9 rechts verzeichnet wird, zeigt sich in der graphischen Darlegung der Ergebnisse (s. Abb 2b) jedoch ein Abfall der aktivierten Voxel im Vergleich zu baseline all, während und nach der anodalen Stimulation.

Ergebnisse

Auch in der Abbildung 3a und 3b zeigt sich während der anodalen Stimulation in Area 10 beider Hemisphären ebenfalls ein Abfall der aktivierten Voxel, links mit einer Effektstärke nahe -1. Auch hier ist ein signifikanter Effekt (p -Wert) verzeichnet.

Des Weiteren werden die signifikanten Effekte der Placebokohorte in Area 9/46D beider Hemisphären in Abbildung 1a und 1b graphisch dargestellt und zeigen einen Abfall aktivierte Voxel im Vergleich zu baseline all. Rechts während Placebostimulation (sham tDCS) mit einer Effektstärke nahe -1. Auch während der Placebostimulation (sham tDCS) in Area 9 beider Hemisphären zeigt sich ein Abfall der aktivierten Voxel, rechts mit einer Effektstärke nahe -1. Auch hier wurde ein signifikanter p -Wert verzeichnet. Auch die graphische Darstellung der Ergebnisse der Area 10 beider Hemisphären in Abbildung 3a und 3b zeigen einen Abfall der aktivierten Voxel während der Placebostimulation (sham tDCS), auch hier ist ein signifikanter Effekt verzeichnet. Die Effektstärke ist jeweils bei -1.

8. Diskussion

Viele offene Fragen der nicht-invasiven Gehirnstimulationsverfahren sind nach wie vor unbeantwortet. In dieser Studie wollten wir zu mechanistischen Einsichten der präfrontalen transkraniellen Gleichstromstimulation beitragen, indem wir drei unterschiedliche Modalitäten (anodal DCS, kathodal DCS, placebo DCS) mit Hilfe der funktionellen MRT untersuchten. Unser Hauptfokus war hierbei das sog. rsfMRI.

8.1 Methodendiskussion

Unsere Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Die verschiedenen Messungen wurden (randomisiert) an drei aufeinanderfolgenden Wochenenden erhoben. Weder die Probanden noch das an der Studie beteiligte Personal wusste, welche Stimulationsbedingung durchgeführt wurde. Die Verblindung von tDCS zeigte sich in vergangenen Studien als gut umsetzbar (Palm, Schiller et al. 2012). Dieses Studiendesign ist eine Pilotstudie zur weiteren Hypothesengenerierung und wurde durchgeführt, um die neurobiologischen makroskopischen Effekte besser zu verstehen.

Die Durchführung der transkraniellen Gleichstromstimulation erfolgte im MRT, um eine simultane funktionelle Bildaufnahme zu erhalten. Die Umsetzung von simultanen tDCS-fMRI ist mittlerweile eine gut etablierte Methode (Muccio, Walton Masters et al. 2022, Soleimani, Towhidkhan et al. 2022). So kann man direkt anhand der aktivierten Aktivierungsmuster -und größe die verschiedenen Stimulationsbedingungen vergleichen. Dieses Studiendesign war eine gute Interpretationsmöglichkeit des Stimulationsverfahrens. Für die Durchführung musste der Proband im MRT liegen und der Kopf wurde lateral durch Kissen fixiert. Zur Orientierung der Stimulationslokalisation nutzen wir das sog. 10-20 System und dabei die Elektroden F3 und F4. Um die exakte Position der Stimulationselektroden besser zu standardisieren, könnte zukünftig anhand von Markern mit zum Beispiel Spezialhauben gearbeitet werden (Antal, Alekseichuk et al. 2017) (Padberg, Brem et al. 2017) (Woods, Antal et al. 2016) (Oostenveld and Praamstra 2001). Es zeigte sich in bereits durchgeführten Studien eine signifikante Abweichung der Aktivierung einer spezifischen Hirnregion, wenn die Fixierung der Schwammelektrode bereits 1 cm abweicht (Woods et al.; Opitz et al, NeuroImage 2019)(Opitz, Yeagle et al. 2018). Auf Grund der individuellen Abweichung der Kopfform ist es daher vermutlich essenziell, eine Standardisierung zur Position der Elektroden

Diskussion

zu verfolgen, um eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten (Woods, Antal et al. 2016). Woods und Kollegen zeigten bereits bei einer 5%-Abweichung der Position der Elektrode einen signifikanten unterschiedlichen Effekt auf das Gehirn (Woods, Bryant et al. 2015). Opitz et al. zeigten, dass die Position der Elektrode nicht unter 1 cm von den einzelnen Messungen abweichen sollte, um gute und nachvollziehbare Ergebnisse zu erzielen (Opitz, Yeagle et al. 2018). Insgesamt ist das funktionelle MRT eine gute Möglichkeit, direkt die Effektivität der transkraniellen Gleichstromstimulation über Modalitäten und Stimulationslokalisationen hinweg zu interpretieren und möglicherweise zu validieren (Figeys, Loucks et al. 2023).

Die Studie stellt eine Pilotstudie dar und umfasst insgesamt 21 Probanden, die im Messwiederholungsdesign dreimal im MRT stimuliert und gemessen wurden. Es handelt sich um eine Stichprobe im jungen Erwachsenenalter. Mit dem Jüngsten im Alter von 20 Jahren und dem Ältesten im Alter von 30 Jahren und somit einer Altersspanne von insgesamt 10 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 25,4. Für simultane tDCS-fMRI-Studien handelt es sich um ein Kollektiv, welches vergleichbar ist mit anderen Studien, wie Chan et al. in einer Metaanalyse zeigten (Chan, Yau et al. 2021).

Der Vorteil dieser Studie liegt zudem im Messwiederholungsdesign mit insgesamt drei Messungen, welche Baselinevariabilitäten somit besser erfasst. Aus diesem Grund haben wir einen *common reference approach* gewählt (Ho, Tumkaya et al. 2019). Dieser verwendet Baseline rsfMRI-Erhebungen aller drei Messungen als Referenz und berücksichtigt damit tagesbedingte Schwankungen der rsfMRI unserer gesunden Probanden.

Es wurden ausschließlich männliche Probanden in die Studie eingeschlossen, um gender-Effekte wie z.B. hormonelle Einflüsse ausschließen zu können (Deters, Fietsam et al. 2022). Spezifische Effekte des Geschlechts könnten in weiteren, größeren Stichproben oder als gezielte Replikations-Studien für Frauen allein durchgeführt werden (Deters, Fietsam et al. 2022). Darüber hinaus wählten wir ausschließlich Rechtshänder und schränkten das Alter auf das junge Erwachsenenalter ein, um eine Referenz für eine noch nicht durch Alterungseffekte beeinflusste Gehirnaktivität zu gewährleisten (Bhattacharjee, Kashyap et al. 2022) (Saldanha, Zortea et al. 2020) (Thomas, Ghodratiostani et al. 2019) (Li, Uehara et al. 2015) (Hayek, Antonenko et al. 2021) (Antonenko, Grittner et al. 2021) (Antonenko, Fromm et al. 2023).

Diskussion

Um Störfaktoren zu minimieren und eine bessere Interpretation und Vergleichbarkeit der erhobeneren Daten zu gewährleisten, wurden Probanden mit psychischen, neurologischen oder internistischen Vorerkrankungen von der Studie ausgeschlossen.

Diese Studie konnte placebokontrolliert durchgeführt werden, indem während der Scheinstimulation zu Beginn ein kurzzeitiger Stromaufbau erfolgte und somit weder Proband noch Untersucher eine Unterscheidung zur Verumgruppe machen konnten. So wurde zu Beginn der Strom über 15s aufgebaut, eine Zeitdauer, die noch keine physiologisch messbaren Effekte auslöst und am Ende ein Stromabbau von wiederum 15 Sek (Gandiga, Hummel et al. 2006) (Mares, Albrecht et al. 2022) (Garrido, Alvarez et al. 2023). Während der Behandlung werden Wechselstrom-Impulse appliziert, die einer echten Stimulation gleichkommen (Zawertailo, Zhang et al. 2022) (Woods, Antal et al. 2016) (Gandiga, Hummel et al. 2006) (Ambrus, Al-Moyed et al. 2012). Dieses Design gilt als Standard bei doppelverblindeten tDCS-Studien (Gandiga, Hummel et al. 2006).

Diese Studie vergleicht die anodale und kathodale frontale Stimulation. Eine zusätzliche kognitive Testung wurde anhand der GNG-Task erhoben, jedoch ohne signifikantes Ergebnis in der statistischen Auswertung. Hinsichtlich der oben beschriebenen funktionellen Konnektivität stellt dies einen interessanten Aspekt dar und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden (Quinn, Story-Remer et al. 2022, Voegtle, Reichert et al. 2022).

8.2 Ergebnisdiskussion

Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Stimulationsbedingungen eingegangen.

8.2.1 Kathodale transkranielle Gleichstromstimulation

Es wurde kein signifikanter p-Wert während oder nach kathodaler Stimulation verzeichnet. Wie bereits in früheren Studien beschrieben, zeigt sich hier ein hemmender bzw. kein Effekt auf die neuronale Aktivität (Woods, Antal et al. 2016) (Purpura and McMurtry 1965). Dies zeigt, dass hier kein Effekt auf das Neuron ausgelöst wird.

8.2.2 Anodale transkranielle Gleichstromstimulation

Wie bereits unter 2.2. beschrieben, wird während anodaler Stimulation die Schwelle des Aktionspotenzials im Neuron vermutlich so verändert bzw. herabgesetzt, dass es zu einem

Diskussion

Anstieg der Permeabilität der Elektrodenkanäle in der neuronalen Membran kommt. Diese Effekte beeinflussen die spontane neuronale Effektivität (Zhang, Li et al. 2023) (Batsikadze, Paulus et al. 2017) (Nitsche, Cohen et al. 2008) (Purpura and McMurtry 1965).

So lässt es sich erklären, dass die anodale Stimulation eine konstante Aufmerksamkeit der Probanden erzielen konnte und Müdigkeit entgegengewirkte. Es ist zu keinem Vigilanzabfall der Probanden gekommen, dies zeigt die konstante Voxelaktivierung während und nach der anodalen Stimulation.

In unseren Ergebnissen zeigen sich wie oben beschrieben signifikante Ergebnisse während der Stimulation in Area 9 rechts und Area 10 beider Hemisphären. Durch die gesteigerte Vigilanz lässt sich auch ein signifikantes Ergebnis nach der anodalen Stimulation in Area 9 rechts erklären.

Ähnliche Ergebnisse erzielten auch neueste Studien (Figeys, Loucks et al. 2023). Hier wurde die anodale Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex untersucht. Diese zeigte einen konsekutiven Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in diesem Bereich.

Jedoch zeigten sich nicht bei allen Probanden signifikante Ergebnisse. Bereits andere tDCS-Studien zeigten, dass die Ergebnisse häufig einer starken individuellen Variabilität unterliegen (Wiethoff, Hamada et al. 2014). Auch andere nicht invasive Hirnstimulationsverfahren zeigten ähnliche Ergebnisse (Giglia, Brighina et al. 2014).

Dennoch zeigte diese Studie reproduzierbare Ergebnisse (Stagg and Nitsche 2011).

Gründe für die Variabilität könnte die Reproduzierbarkeit der Messungen, biologische Variation als auch der neuronale Zustand der stimulierten Regionen sein (Terranova, Rizzo et al. 2018). Auch andere Faktoren wie die Individualität der Anatomie des Gehirns, Alter der Probanden als auch Genetik könnten Einfluss auf die Ergebnisse haben (Li, Uehara et al. 2015).

Weitere Studien sind erforderlich, um diese Aspekte genauer zu untersuchen und ein geeignetes Studienprotokoll zu erstellen. In dieser Arbeit wurde versucht die größten Störfaktoren auszuschließen bzw. zu minimieren.

8.2.3 Placebo Stimulation

In der Placebogruppe erfolgte zu Beginn lediglich eine Scheinstimulation. Dennoch wurden signifikante Effekte während und auch nach der Placebostimulation festgestellt. Eine mögliche Interpretation wäre, dass das minimale Ereignis ausreicht, um einen Abfall des Aktionspotentials im Neuron bzw. eine Erholung zu verhindern. Somit bleibt das Neuron aktiv. Möglicherweise sind die Wirkfaktoren aber auch als reine Placeboeffekte entstanden, die zu physiologisch messbaren Effekten der rsfMRI geführt haben. Brunoni et al. zeigten in ihrer Studie einen deutlichen Placeboeffekt bzw. eine Verbesserung der Symptomatik depressiver Patienten nach Scheinstimulation (Brunoni, Valiengo et al. 2013). Auch Bennabi et al. machte in einem Review einen Überblick mehrerer Metaanalysen und zeigte einen deutlichen Placeboeffekt, den mehrerer Forschungsgruppen erzielten (Bennabi and Haffen 2018).

In der Darstellung der Ergebnisse oben unter 7.2. zeigt sich teilweise ein Voxelabfall nach Scheinstimulation. Dieser könnte auf eine Vigilanzminderung bei langer Liegedauer im Scanner der Probanden zurückzuführen sein. Mehrere Studien untersuchen den Placebo- bzw. Noceboeffekt. In einer Studie von Tu et al. wurden mögliche psychosoziale, pharmakologische und neuromodulierende Ansätze untersucht, um ein besseres Verständnis bzw. eine Modulation dieser Effekte zu gewinnen und ggfs. in neue Studien zu integrieren (Tu, Zhang et al. 2022)

8.2.4 GoNoGo Task

Während die Probanden im MRT-Scanner eine der drei Stimulationsbedingungen erhielten, wurden sie gebeten, am Ende jeder Messung eine kurze Entscheidungsaufgabe zu lösen. Die statistische Auswertung, s.o., verzeichnet hierbei keine signifikanten Ergebnisse. Dies sollte in weiteren Studien jedoch genauer untersucht werden, da bisher die meisten tDCS-Studien am ruhenden Gehirn durchgeführt wurden (Lu, Wu et al. 2023). Zudem ist die menschliche Gehirnleistung hoch dynamisch und so sollten Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Gehirnaktivität noch genauer und weiter untersucht werden (Lu, Wu et al. 2023).

9. Ausblick und Zusammenfassung

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nicht invasives Hirnstimulationsverfahren. Durch zwei Elektrodenpaare kann mittels konstanter bipolarer Gleichstromquelle ein Hirnareal stimuliert werden. Bei der anodalen Stimulation kommt es zu einer Aktivierung wohingegen eine kathodale Stimulation einen hemmenden Effekt auf das Areal bzw. Neuron hat. Zu berücksichtigen ist, dass die exzitatorischen bzw. inhibitorischen Effekte unter dem target-Areal induziert werden, dass die Referenzelektrode aber mit der anderen Polarität stimuliert, sodass immer beide Polaritäten vorkommen. Bereits viele Studien zeigen einen interessanten Effekt durch dieses Stimulationsverfahren bei verschiedenen Hirnleistungsstörungen (Wen, Shi et al. 2022) (Li, Li et al. 2022). Somit könnte dieses Verfahren als Therapie zukünftig eingesetzt werden.

In dieser Arbeit wurde der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die funktionelle Konnektivität bei gesunden Probanden untersucht. Es ist eine randomisierte doppelblinde cross-over Studie. Stimuliert wurde der präfrontale Kortex, insbesondere die Area 9, 10 und 9/46D. Die Messungen erfolgten an drei aufeinanderfolgenden Wochenenden zur gleichen Uhrzeit simultan in einem MRT. Somit wollten wir direkt einen Effekt durch das funktionelle MRT nachweisen und erforschen.

Es konnten signifikante Ergebnisse nach anodaler und Placebostimulation (sham) im funktionellen MRT verzeichnet werden. Die Ergebnisse nach Verum tDCS und nach Sham tDCS zeigten keinen signifikanten Unterschied. Auch waren die Ergebnisse nicht in allen Arealen gleich zu vermerken. Verschiedene Störfaktoren könnten Ursache dafür sein. Für nachfolgende tDCS-Studien legt diese Arbeit einen weiteren Grundstein.

Literaturverzeichnis Bücher

1. Fuster, J. (2008): *The Prefrontal Cortex*, (4. Aufl.) Oxford: Elsevier
2. Förstl, H. (2005). *Frontalhirn, Funktionen und Erkrankungen*, (2.Aufl.) Heidelberg: Springer
3. Bösel, R. (2006): *Das Gehirn, Ein Lehrbuch der funktionellen Anatomie für die Psychologie*, (1. Aufl.) Stuttgart: Kohlhammer
4. Harten, H-U. (1999): *Physik für Mediziner, Eine Einführung*, (9.Aufl.) Heidelberg: Springer
5. Schmidt, R. F., Schaible, H-G. (2006): *Neuro-und Sinnesphysiologie*, (5.Aufl.) Heidelberg: Springer
6. Anderson, V., Jacobs, R., Anderson, P. (2008): *Executive Functions and the Frontal Lobes, A Lifespan Perspective*, (1.Aufl.) New York
7. Nitz, W., Runge, V., Schmeets, S., Faulker, W., Desai, N. (2005): *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele*, (1.Aufl.) Stuttgart: Thieme
8. Siebner, H., Ziemann, U. (2007): *Das TMS-Buch, Transkranielle Magnetstimulation*, (1.Aufl.) Heidelberg: Springer
9. Weishaupt, D., Koechli, V., Marincek, B. (2009): *Wie funktioniert MRI?*, (6.Aufl.) Heidelberg: Springer
10. Jackson, S., Thomas, R. (2009): *CT, MRT, Ultraschall, auf einen Blick*, (1.Aufl.) München: Elsevier
11. Kauffmann, G., Sauer, R., Weber, W. (2011): *Radiologie, Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*, (4.Aufl.) München: Elsevier
12. Reiser, M. Kuhn, F-P., Debus, J. (2011): *Radiologie, Duale Reihe*, (3.Aufl.) Stuttgart: Thieme
13. Huppelsberg, J. Walter, K. (2005): *Physiologie, Kurzlehrbuch*, (2.Aufl.) Stuttgart: Thieme

Literaturverzeichnis

Agarwal, V., et al. (2023). "Transcutaneous vagus nerve stimulation ameliorates cardiac abnormalities in chronically stressed rats." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.

Agnew, W. F. and D. B. McCreery (1987). "Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials." Neurosurgery **20**(1): 143-147.

Alino, J. J., et al. (2010). "Efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) in depression: naturalistic study." Actas Esp Psiquiatr **38**(2): 87-93.

Amaro, E., Jr. and G. J. Barker (2006). "Study design in fMRI: basic principles." Brain Cogn **60**(3): 220-232.

Ambrus, G. G., et al. (2012). "The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators." Brain Stimul **5**(4): 499-504.

Antal, A., et al. (2017). "Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines." Clin Neurophysiol **128**(9): 1774-1809.

Antal, A., et al. (2004). "Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence." Invest Ophthalmol Vis Sci **45**(2): 702-707.

Antal, A., et al. (2003). "Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man." Exp Brain Res **150**(3): 375-378.

Antal, A., et al. (2004). "Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans." Eur J Neurosci **19**(10): 2888-2892.

Antal, A., et al. (2001). "External modulation of visual perception in humans." Neuroreport **12**(16): 3553-3555.

Antonenko, D., et al. (2023). "Microstructural and functional plasticity following repeated brain stimulation during cognitive training in older adults." Nat Commun **14**(1): 3184.

Antonenko, D., et al. (2021). "Inter-individual and age-dependent variability in simulated electric fields induced by conventional transcranial electrical stimulation." Neuroimage **224**: 117413.

Ardolino, G., et al. (2005). "Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain." J Physiol **568**(Pt 2): 653-663.

Literaturverzeichnis

Attwell, D. and S. B. Laughlin (2001). "An energy budget for signaling in the grey matter of the brain." J Cereb Blood Flow Metab **21**(10): 1133-1145.

Bajbouj, M. and I. Heuser (2005). "[Vagus nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and electroconvulsive therapy in the treatment of depressive disorders]." Nervenarzt **76**(1): 28-35.

Barel, M. V. (2010). "[Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and its contributions to psychiatry]." Vertex **21**(93): 330-338.

Batsikadze, G., et al. (2017). "Compromised neuroplasticity in cigarette smokers under nicotine withdrawal is restituted by the nicotinic alpha(4)beta(2)-receptor partial agonist varenicline." Sci Rep **7**(1): 1387.

Baudewig, J., et al. (2001). "Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation." Magn Reson Med **45**(2): 196-201.

Beckmann, C. F., et al. (2005). "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **360**(1457): 1001-1013.

Bench, C. J., et al. (1995). "Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression." Psychol Med **25**(2): 247-261.

Bench, C. J., et al. (1993). "Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions." Psychol Med **23**(3): 579-590.

Bennabi, D. and E. Haffen (2018). "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder?" Brain Sci **8**(5).

Benninger, D. and M. Schupbach (2018). "[Deep brain stimulation]." Ther Umsch **75**(7): 425-431.

Bhattacharjee, S., et al. (2022). "Sex difference in tDCS current mediated by changes in cortical anatomy: A study across young, middle and older adults." Brain Stimul **15**(1): 125-140.

Bikson, M., et al. (2004). "Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro." J Physiol **557**(Pt 1): 175-190.

Bindman, L. J., et al. (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." J Physiol **172**(3): 369-382.

Bindman, L. J., et al. (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." J Physiol **172**: 369-382.

Literaturverzeichnis

Biswal, B., et al. (1995). "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI." Magn Reson Med **34**(4): 537-541.

Boggio, P. S., et al. (2007). "Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression." J Affect Disord **101**(1-3): 91-98.

Boggio, P. S., et al. (2008). "A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression." Int J Neuropsychopharmacol **11**(2): 249-254.

Boros, K., et al. (2008). "Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans." Eur J Neurosci **27**(5): 1292-1300.

Broncel, A., et al. (2020). "Vagal nerve stimulation as a promising tool in the improvement of cognitive disorders." Brain Res Bull **155**: 37-47.

Brunoni, A. R., et al. (2013). "The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial." JAMA Psychiatry **70**(4): 383-391.

Bryan, R. M., Jr. (1990). "Cerebral blood flow and energy metabolism during stress." Am J Physiol **259**(2 Pt 2): H269-280.

Burger, V., et al. (2016). "[Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Therapeutic Tool in Psychiatry - Current State of Application in Germany]." Fortschr Neurol Psychiatr **84**(S 02): S63-S66.

Camilleri, J. A., et al. (2020). "Electroconvulsive therapy modulates grey matter increase in a hub of an affect processing network." Neuroimage Clin **25**: 102114.

Carney, M. W. (1969). "Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states." Ir J Med Sci **8**(3): 133-135.

Chan, M. M. Y., et al. (2021). "The neurobiology of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in promoting brain plasticity: A systematic review and meta-analyses of human and rodent studies." Neurosci Biobehav Rev **125**: 392-416.

Choudhary, T., et al. (2023). "Effect of transcutaneous cervical vagus nerve stimulation on declarative and working memory in patients with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A pilot study." J Affect Disord.

Classen, J., et al. (1998). "Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice." J Neurophysiol **79**(2): 1117-1123.

Literaturverzeichnis

Cole, D. M., et al. (2010). "Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data." Front Syst Neurosci **4**: 8.

Costain, R., et al. (1964). "A Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness." Br J Psychiatry **110**: 786-799.

D'Esposito, M., et al. (1999). "Event-related functional MRI: implications for cognitive psychology." Psychol Bull **125**(1): 155-164.

De Luca, M., et al. (2006). "fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain." Neuroimage **29**(4): 1359-1367.

Deters, J. R., et al. (2022). "High Estrogen Levels Cause Greater Leg Muscle Fatigability in Eumenorrheic Young Women after 4 mA Transcranial Direct Current Stimulation." Brain Sci **12**(4).

Dieckhofer, A., et al. (2006). "Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs." Clin Neurophysiol **117**(10): 2221-2227.

Durand, S., et al. (2002). "Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms." J Physiol **540**(Pt 1): 261-269.

Ernst, T. and J. Hennig (1994). "Observation of a fast response in functional MR." Magn Reson Med **32**(1): 146-149.

Eschweiler, G. W., et al. (2000). "Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression." Psychiatry Res **99**(3): 161-172.

Fair, D. A., et al. (2007). "A method for using blocked and event-related fMRI data to study "resting state" functional connectivity." Neuroimage **35**(1): 396-405.

Faria, P., et al. (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." J Neural Eng **8**(6): 066017.

Fecteau, S., et al. (2007). "Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making." J Neurosci **27**(23): 6212-6218.

Ferrucci, R., et al. (2009). "Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression." J Affect Disord **118**(1-3): 215-219.

Figeys, M., et al. (2023). "Transcranial direct current stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex increases oxyhemoglobin concentration and cognitive performance dependent on cognitive load." Behav Brain Res **443**: 114343.

Literaturverzeichnis

Fox, P. T. and M. E. Raichle (1986). "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects." Proc Natl Acad Sci U S A **83**(4): 1140-1144.

Fregni, F., et al. (2005). "Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory." Exp Brain Res **166**(1): 23-30.

Fregni, F., et al. (2006). "Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation." Bipolar Disord **8**(2): 203-204.

Friston, K. J., et al. (1993). "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets." J Cereb Blood Flow Metab **13**(1): 5-14.

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

Garrido, M. M., et al. (2023). "Early transcranial direct current stimulation with modified constraint-induced movement therapy for motor and functional upper limb recovery in hospitalized patients with stroke: A randomized, multicentre, double-blind, clinical trial." Brain Stimul **16**(1): 40-47.

Gartside, I. B. (1968). "Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis." Nature **220**(5165): 383-384.

George, M. S., et al. (1995). "Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression." Neuroreport **6**(14): 1853-1856.

Geretsegger, C. (1986). "[Electroconvulsive therapy (ECT)]." Fortschr Neurol Psychiatr **54**(5): 139-153.

Giglia, G., et al. (2014). "Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task." Funct Neurol **29**(3): 189-193.

Grundmann, L., et al. (2011). "Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception." Brain Stimul **4**(4): 253-260.

Gualtierotti, T. and A. S. Paterson (1954). "Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex." J Physiol **125**(2): 278-291.

Hayek, D., et al. (2021). "Impact of COMT val158met on tDCS-induced cognitive enhancement in older adults." Behav Brain Res **401**: 113081.

Literaturverzeichnis

Hecht, D., et al. (2010). "Transcranial direct current stimulation facilitates decision making in a probabilistic guessing task." J Neurosci **30**(12): 4241-4245.

Ho, J., et al. (2019). "Moving beyond P values: data analysis with estimation graphics." Nat Methods **16**(7): 565-566.

Hoppel, B. E., et al. (1993). "Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics." Magn Reson Med **30**(6): 715-723.

Hyvarinen, A. and E. Oja (2000). "Independent component analysis: algorithms and applications." Neural Netw **13**(4-5): 411-430.

Islam, N., et al. (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." Brain Res **684**(2): 206-208.

Iyer, M. B., et al. (2005). "Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals." Neurology **64**(5): 872-875.

Jenkinson, M., et al. (2002). "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images." Neuroimage **17**(2): 825-841.

Keeser, D., et al. (2011). "Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study." Neuroimage **55**(2): 644-657.

Kincses, T. Z., et al. (2004). "Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human." Neuropsychologia **42**(1): 113-117.

Kinzl, J. F. (2009). "[Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction]." Neuropsychiatr **23**(2): 134-138.

Kirsch, V., et al. (2017). "Vestibular and visual cortex activity during room tilt illusion." J Neurol **264**(Suppl 1): 70-73.

Klaus, J. and D. Schutter (2018). "Non-invasive brain stimulation to investigate language production in healthy speakers: A meta-analysis." Brain Cogn **123**: 10-22.

Klebe, S. and V. Coenen (2021). "[Deep brain stimulation in neurological and psychiatric diseases]." Nervenarzt **92**(10): 1042-1051.

Lang, N., et al. (2004). "Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability." Exp Brain Res **156**(4): 439-443.

Literaturverzeichnis

Lang, N., et al. (2005). "How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?" Eur J Neurosci **22**(2): 495-504.

LeDoux, J. E., et al. (1984). "Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli." J Neurosci **4**(3): 683-698.

Lehnhardt, F. G., et al. (2012). "[Use of ECT in drug-refractory schizophrenia--a survey of the current literature]." Fortschr Neurol Psychiatr **80**(9): 501-511.

Leow, L. A., et al. (2024). "Intensity-dependent effects of tDCS on motor learning are related to dopamine." Brain Stimul.

Li, L. M., et al. (2015). "The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies." Front Cell Neurosci **9**: 181.

Li, Y., et al. (2022). "Effects of transcranial direct current stimulation for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis." Clin Neurophysiol **142**: 1-10.

Liebetanz, D., et al. (2006). "After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression." Neurosci Lett **398**(1-2): 85-90.

Liebetanz, D., et al. (2006). "Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy." Epilepsia **47**(7): 1216-1224.

Lisanby, S. H. (2007). "Electroconvulsive therapy for depression." N Engl J Med **357**(19): 1939-1945.

Lowe, M. J., et al. (1998). "Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations." Neuroimage **7**(2): 119-132.

Lu, J., et al. (2023). "Modulation of smoker brain activity and functional connectivity by tDCS: A go/no-go task-state fMRI study." Heliyon **9**(11): e21074.

Malathi, H., et al. (2023). "Neuroplasticity and Brain Stimulation: Developing Interventions to Promote Recovery from Stroke and Traumatic Brain Injury." Georgian Med News(342): 101-107.

Mantini, D., et al. (2007). "Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(32): 13170-13175.

Mares, T., et al. (2022). "Long-term effect of transcranial direct current stimulation in the treatment of chronic tinnitus: A randomized, placebo-controlled trial." Front Psychiatry **13**: 969800.

Literaturverzeichnis

Marshall, L., et al. (2004). "Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory." J Neurosci **24**(44): 9985-9992.

Matsunaga, K., et al. (2004). "Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans." Clin Neurophysiol **115**(2): 456-460.

Mayberg, H. S., et al. (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness." Am J Psychiatry **156**(5): 675-682.

McKeown, M. J., et al. (1998). "Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components." Hum Brain Mapp **6**(3): 160-188.

Melendez, J. C., et al. (2023). "Transcranial Direct Current Stimulation Intervention in Alzheimer's Disease and Its Follow-Up." J Alzheimers Dis **96**(4): 1685-1693.

Merkel, A., et al. (2007). "Vagus nerve stimulation improves restless legs syndrome associated with major depression: a case report." J Clin Psychiatry **68**(4): 635-636.

Michel, C. M. and M. M. Murray (2012). "Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool." Neuroimage **61**(2): 371-385.

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

Mobius, H. and H. J. Welkoborsky (2022). "Vagus nerve stimulation for conservative therapy-refractive epilepsy and depression." Laryngorhinootologie **101**(S 01): S114-S143.

Mollenberg, O. (1997). "[Electroconvulsive therapy--anesthesiological procedures]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**(10): 593-603.

Moriwaki, A. (1991). "Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." Brain Res **544**(2): 248-252.

Muccio, M., et al. (2022). "Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO(2)) changes measured with simultaneous tDCS-MRI in healthy adults." Brain Res **1796**: 148097.

Nitsche, M. A. (2002). "Transcranial direct current stimulation: a new treatment for depression?" Bipolar Disord **4 Suppl 1**: 98-99.

Nitsche, M. A., et al. (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." Brain Stimul **1**(3): 206-223.

Literaturverzeichnis

Nitsche, M. A., et al. (2003). "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans." Clin Neurophysiol **114**(11): 2220-2222; author reply 2222-2223.

Nitsche, M. A., et al. (2002). "[Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]." Nervenarzt **73**(4): 332-335.

Nitsche, M. A., et al. (2004). "MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex." Clin Neurophysiol **115**(10): 2419-2423.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." J Physiol **527 Pt 3**: 633-639.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." J Physiol **527 Pt 3**(Pt 3): 633-639.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." Neurology **57**(10): 1899-1901.

Ogawa, S. and T. M. Lee (1990). "Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation." Magn Reson Med **16**(1): 9-18.

Ogawa, S., et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(24): 9868-9872.

Ogawa, S., et al. (1990). "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields." Magn Reson Med **14**(1): 68-78.

Ogawa, S., et al. (1992). "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(13): 5951-5955.

Oostenveld, R. and P. Praamstra (2001). "The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements." Clin Neurophysiol **112**(4): 713-719.

Opitz, A., et al. (2018). "On the importance of precise electrode placement for targeted transcranial electric stimulation." Neuroimage **181**: 560-567.

Oudman, E. (2012). "Is electroconvulsive therapy (ECT) effective and safe for treatment of depression in dementia? A short review." J ECT **28**(1): 34-38.

Padberg, F., et al. (2017). "Discovering the individual brain: brain stimulation in psychiatry : Editorial I to the supplement from the 2nd European conference on brain stimulation in psychiatry." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **267**(Suppl 2): 109-112.

Literaturverzeichnis

Palm, U., et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: A randomized double-blind, placebo-controlled study." Brain Stimul **5**(3): 242-251.

Palm, U., et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study." Brain Stimul **5**(3): 242-251.

Pauling, L. and C. D. Coryell (1936). "The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin." Proc Natl Acad Sci U S A **22**(4): 210-216.

Poreisz, C., et al. (2007). "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients." Brain Res Bull **72**(4-6): 208-214.

Posner, M. I., et al. (1988). "Localization of cognitive operations in the human brain." Science **240**(4859): 1627-1631.

Poustchi-Amin, M., et al. (2001). "Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist." Radiographics **21**(3): 767-779.

Price, R. R. (1999). "The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. MR imaging safety considerations. Radiological Society of North America." Radiographics **19**(6): 1641-1651.

Prielmeier, F., et al. (1994). "Cerebral blood oxygenation in rat brain during hypoxic hypoxia. Quantitative MRI of effective transverse relaxation rates." Magn Reson Med **31**(6): 678-681.

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

Quartarone, A., et al. (2004). "Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery." Neuroreport **15**(8): 1287-1291.

Quinn, D. K., et al. (2022). "Transcranial direct current stimulation modulates working memory and prefrontal-insula connectivity after mild-moderate traumatic brain injury." Front Hum Neurosci **16**: 1026639.

Razza, L. B., et al. (2024). "Investigating the variability of prefrontal tDCS effects on working memory: An individual E-field distribution study." Cortex **172**: 38-48.

Rigonatti, S. P., et al. (2008). "Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression." Eur Psychiatry **23**(1): 74-76.

Rogalewski, A., et al. (2004). "Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception." Eur J Neurosci **20**(1): 313-316.

Literaturverzeichnis

Rosenkranz, K., et al. (2000). "Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human." Neurosci Lett **296**(1): 61-63.

Saldanha, J. S., et al. (2020). "Impact of Age on tDCS Effects on Pain Threshold and Working Memory: Results of a Proof of Concept Cross-Over Randomized Controlled Study." Front Aging Neurosci **12**: 189.

Sallet, J., et al. (2013). "The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques." J Neurosci **33**(30): 12255-12274.

Sanes, J. N. and J. P. Donoghue (1997). "Static and dynamic organization of motor cortex." Adv Neurol **73**: 277-296.

Schlaepfer, T. E., et al. (2008). "Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study." Psychol Med **38**(5): 651-661.

Schlapfer, T., et al. (2014). "[Deep brain stimulation in neurology and psychiatry]." Nervenarzt **85**(2): 135-136.

Schlapfer, T. E. and S. Kayser (2012). "[Brain stimulation procedures. Transcranial magnetic stimulation, magnetic seizure therapy and deep brain stimulation]." Nervenarzt **83**(1): 95-103; quiz 104-105.

Seeley, W. W., et al. (2007). "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control." J Neurosci **27**(9): 2349-2356.

Shulman, R. G., et al. (2004). "Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging." Trends Neurosci **27**(8): 489-495.

Siesjo, B. K. (1978). "Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia." J Neural Transm Suppl(14): 17-22.

Smith, T. J. and L. J. Mathias (2002). "Methacrylate derivatives incorporating pyroglutamic acid." Biomacromolecules **3**(6): 1392-1399.

Sokoloff, L. (1977). "Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system." J Neurochem **29**(1): 13-26.

Soleimani, G., et al. (2022). "DLPFC stimulation alters large-scale brain networks connectivity during a drug cue reactivity task: A tDCS-fMRI study." Front Syst Neurosci **16**: 956315.

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

Literaturverzeichnis

Stecker, M. M. (2005). "Transcranial electric stimulation of motor pathways: a theoretical analysis." Comput Biol Med **35**(2): 133-155.

Stehling, M. K., et al. (1993). "Echo-planar MR imaging of human brain oxygenation changes." J Magn Reson Imaging **3**(3): 471-474.

Stehling, M. K., et al. (1991). "Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second." Science **254**(5028): 43-50.

Tendler, A., et al. (2023). "Deep TMS: A comprehensive summary of adverse events from five multicenter trials." Brain Stimul.

Terranova, C., et al. (2018). "Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool?" Front Neurol **9**: 1146.

Thomas, C., et al. (2019). "Influence of gender-related differences in transcranial direct current stimulation: A Computational Study()." Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc **2019**: 5196-5199.

Thulborn, K. R., et al. (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." Biochim Biophys Acta **714**(2): 265-270.

Tu, Y., et al. (2022). "Placebo and nocebo effects: from observation to harnessing and clinical application." Transl Psychiatry **12**(1): 524.

Turner, R., et al. (1991). "Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes." Magn Reson Med **22**(1): 159-166.

van den Heuvel, M. P. and H. E. Hulshoff Pol (2010). "Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity." Eur Neuropsychopharmacol **20**(8): 519-534.

van den Heuvel, M. P., et al. (2008). "Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain." Neuroimage **43**(3): 528-539.

Voegtle, A., et al. (2022). "Repetitive Anodal TDCS to the Frontal Cortex Increases the P300 during Working Memory Processing." Brain Sci **12**(11).

Wen, Y. R., et al. (2022). "Is transcranial direct current stimulation beneficial for treating pain, depression, and anxiety symptoms in patients with chronic pain? A systematic review and meta-analysis." Front Mol Neurosci **15**: 1056966.

Wiethoff, S., et al. (2014). "Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex." Brain Stimul **7**(3): 468-475.

Literaturverzeichnis

Woods, A. J., et al. (2016). "A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools." Clin Neurophysiol **127**(2): 1031-1048.

Woods, A. J., et al. (2015). "Effects of Electrode Drift in Transcranial Direct Current Stimulation." Brain Stimul **8**(3): 515-519.

Worsching, J., et al. (2017). "Test-retest reliability of prefrontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) effects on functional MRI connectivity in healthy subjects." Neuroimage **155**: 187-201.

Yoshida, A., et al. (1992). "Comparison between B-scan ultrasound and MRI in the detection of diabetic vitreous hemorrhage." Ophthalmic Surg **23**(10): 693-696.

Yoshino, A., et al. (2022). "[Vagus Nerve Stimulation for Depression]." Brain Nerve **74**(8): 997-1001.

Zaehle, T., et al. (2011). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence." BMC Neurosci **12**: 2.

Zago, S., et al. (2008). "Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex." Neuroscientist **14**(5): 521-528.

Zawertailo, L., et al. (2022). "Active versus sham transcranial direct current stimulation (tDCS) as an adjunct to varenicline treatment for smoking cessation: Study protocol for a double-blind single dummy randomized controlled trial." PLoS One **17**(12): e0277408.

Zhang, L., et al. (2023). "Effect of high-definition transcranial direct current stimulation on improving depression and modulating functional activity in emotion-related cortical-subcortical regions in bipolar depression." J Affect Disord **323**: 570-580.

Zhuo, C. and C. Yu (2014). "Functional neuroimaging changes subsequent to electroconvulsive therapy in unipolar depression: a review of the literature." J ECT **30**(4): 265-274.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung, Bearbeitung und Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

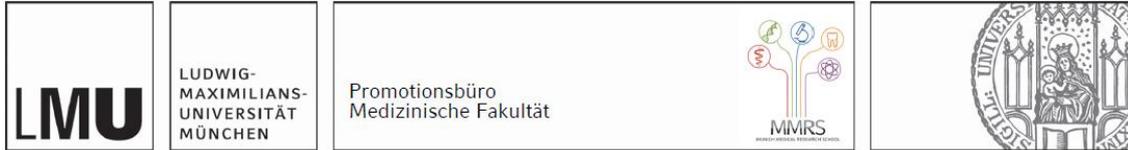
Mein besonderer Dank gilt Dr. Daniel Keeser für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Ich danke dem gesamten Forschungsteam, sowie den Probanden, die diese Arbeit ermöglicht haben, besonders Prof. Dr. med. Frank Padberg.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Jannis bedanken, der mich im Rahmen meines Studiums und auf meinem Weg immer begleitet und ermutigt hat. Auch unseren beiden Kindern Julina und Emilio, für ihre Geduld, mich auf diesem Weg zu begleiten.

Zudem gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und Geschwistern für die Unterstützung und Ermutigung während meiner medizinischen Laufbahn und meiner Arbeit an dieser Dissertation.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Funk, Elisa

Name, Vorname

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

Die Untersuchung von frontal-extrazephalischer transkranieller Gleichstromstimulation
auf die funktionelle Magnetresonanztomographie Konnektivität (fcMRT) bei gesunden Probanden.
Eine doppelverblindete placebokontrollierte Studie

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, den 21.07.2025

Ort, Datum

Elisa Funk

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der
Dissertation mit der elektronischen Fassung**

Funk, Elisa

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Die Untersuchung von frontal-extrazerebraler transkranieller Gleichstromstimulation auf die funktionelle Magnetresonanztomographie Konnektivität (fcMRT) bei gesunden Probanden. Eine doppelverblindete placebokontrollierte Studie in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 21.07.2025

Ort, Datum

Elisa Funk

Unterschrift Elisa Funk