

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Die Modulation der Fehlerverarbeitung im medialen frontalen Kortex
mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS)**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lisa Bellaïche

aus Herrenberg

Würzburg, September 2014

Referent: Priv.- Doz. Dr. Martin J. Herrmann

Koreferent/Koreferentin: Prof. Dr. Erhard Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2014

Der Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Das System der Handlungskontrolle	2
1.1.1.	EKPs: Elektrophysiologische Korrelate der Fehlerverarbeitung.....	3
1.1.1.1.	Die ERN und Pe im EEG.....	4
1.1.1.2.	Die funktionelle Bedeutung der ERN und Pe.....	5
1.1.2.	Anatomische Grundlagen.....	6
1.1.2.1.	Fehlerverarbeitung im medialen frontalen Kortex	6
1.1.2.2.	Quellenlokalisierung der ERN und Pe	8
1.2.	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	12
1.2.1.	Wirkmechanismus und technische Grundlagen	13
1.2.2.	Nacheffekte der Stimulation.....	17
1.2.3.	Auswirkungen von tDCS auf Hirnfunktionen	22
2.	Ziel der Untersuchung	25
3.	Material und Methoden	27
3.1.	Datenerhebung.....	27
3.1.1.	Studienpopulation.....	27
3.1.2.	Versuchsablauf	28
3.1.3.	tDCS	29
3.1.4.	EEG Aufzeichnung.....	31
3.1.5.	Eriksen-Flanker Aufgabe.....	33
3.2.	Datenanalyse.....	35
3.2.5.	Analyse der EEG-Daten	35
3.2.6.	Statistische Analyse	36
4.	Ergebnisse	37
4.1.	Verhaltensdaten.....	37
4.1.1.	Reaktionszeiten.....	37
4.1.2.	Anzahl der Fehler	37
4.2.	EEG Daten	38
4.2.1.	Latenzparameter für die ERN und Pe	38
4.2.2.	Amplituden der ERN und Pe.....	39

4.2.2.1.	Mittlere Amplituden über Cz	40
4.2.2.2.	Topographische Verteilung der ERN und Pe	41
4.2.2.3.	Untersuchung des Interaktionseffekts für die Pe	41
5.	Diskussion	43
5.1.	Diskussion der EEG-Daten.....	43
5.1.1.	Stimulationseffekte auf die kortikale Exzitabilität.....	43
5.1.2.	Der ACC –das stimulierte Areal?	45
5.1.3.	Mögliche funktionelle Bedeutung des Stimulationseffekts auf die ERN und Pe	48
5.1.3.1.	ERN und Pe als Korrelate unbewusster und bewusster Fehlerverarbeitung	48
5.1.3.2.	Netzwerk-basierte tDCS-Effekte	51
5.2.	Diskussion der Verhaltensdaten	54
5.3.	Vorteile und Limitationen bei der Arbeit mit tDCS	57
5.4.	tDCS als therapeutische Option bei Dysfunktionen der Fehlerverarbeitung? - Ansatzpunkte zur Optimierung der Stimulationseffekte	59
5.4.1.	Modulation der Stimulationsparameter.....	59
5.4.2.	tACS, tRCS: Ausschöpfung physikalischer Möglichkeiten.....	61
5.4.3.	Pharmakologische Co-Applikation zentral wirksamer Pharmaka	62
5.4.4.	tDCS und TMS: Das Prinzip der Metaplastizität	63
5.4.5.	Bahnung von Lernprozessen mit tDCS.....	65
5.5.	Ausblick	67
6.	Zusammenfassung.....	69
	Literaturverzeichnis.....	70

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeits- Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propion-Säure
ANOVA	Analysis of variance
aPFC	Anteriorer präfrontaler Kortex
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BOLD	blood oxygenation level dependent
CA	Cornu ammonis
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
ECM	Eigenvector Centrality Mapping
EEG	Elektroenzephalogramm
ERN	Error-related negativity
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
K ⁺	Kalium
LORETA	Low resolution brain electromagnetic tomography
LPFC	Lateraler Präfrontalkortex
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MFC	Medialer frontaler Kortex
Mg ²⁺	Magnesium
Na ⁺	Natrium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Pe	Error-related positivity
PEA	Post-error adjustment
PERI	Post-error reduction of interference

PES	Post-error-slowing
PET	Positronenemissionstomographie
PIA	Post-error improvement of accuracy
RA	Gruppe der Probanden mit realer anodaler Stimulation
RC	Probanden mit realer kathodaler Stimulation
rCBF	Regional cerebral blood flow
RCZ	Rostrale cinguläre Zone
S	Probanden mit SHAM-Stimulation
SD	Standardfehler, engl. Standarddeviation
tACS	Transcranial alternating current stimulation
tDCS	Transcranial direct current stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
tRNS	Transcranial random noise stimulation

Abdruckgenehmigungen für verwendete Abbildungen

Für alle in der vorliegenden Arbeit verwendeten Abbildungen, die nicht selbst erstellt wurden, liegt eine Abdruckgenehmigung vor.

Der Abdruck erfolgte mit freundlicher Genehmigung von

1) Elsevier Limited

Abbildung 1:

HERRMANN, M. J., ROMMLER, J., EHLIS, A. C., HEIDRICH, A. & FALLGATTER, A. J. 2004. Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain Res Cogn Brain Res*, 20, 294-9.. Abbildung 2, S.297

2) John Wiley & Sons Ltd. Permissions

Abbildung 5:

Bindman, L. J., Lippold, O. C., Redfearn, J. W. 1964. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, 172, 369-82. Abb. 2, S.373.

Abbildung 6:

Nitsche, M.A. & Paulus, W.2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9, Abb. 1a, S.635

Abbildung 7:

Nitsche, M.A. & Paulus, W.2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt3, 633-9, Abb. 3, S.637.

3) Wolters Kluwer Health

Abbildung 8 :

Nitsche MA, Paulus W (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899-1901. Abb. 1, S.1900

1. Einleitung

Höhere Hirnleistungen wie Lernen, Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, Bewusstsein oder die Planung und Steuerung von Handlungen sind für die Orientierung und das Handeln eines Menschen in seiner Umwelt unerlässlich. Doch die komplexen neuronalen Mechanismen, die diesen kognitiven Funktionen zu Grunde liegen, stellen die Hirnforschung vor große Herausforderungen. Bereits Hans Berger, der 1929 das Elektroenzephalogramm (EEG) entwickelte, bemühte sich bei seiner Suche nach der „psychischen Energie“ jahrelang darum, psychische Prozesse mit physiologischen Methoden sichtbar zu machen (Borck, 2005). Obwohl sich seine ursprüngliche Erwartung, mit dem EEG Gedanken lesen zu können, nie erfüllte, haben neue Entwicklungen auf dem Gebiet der funktionellen Bildgebung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder die Positronenemissionstomographie (PET) es möglich gemacht, auf Grundlage der beobachteten Hirnaktivität mentale Prozesse sichtbar werden zu lassen. Ein Hersteller für Magnetresonanztomographen warb einmal „Ihr Arzt weiß jetzt, was Sie denken“ (Walter, 2004), trotzdem ist es natürlich nicht möglich, den Menschen beim Denken zuzuschauen, wie es in diesem Werbespruch behauptet wird. Möglich ist aber, bei der Durchführung eines Experiments die Gehirnaktivität zu verfolgen und aufgrund der Interpretation der Ergebnisse Aussagen über Mechanismen zu machen, die kognitiven Prozessen zugrunde liegen. Darüber hinaus erlaubt es die Kombination bildgebender Verfahren mit Methoden der nicht-invasiven Hirnstimulation (wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) oder die transkranielle Magnetstimulation (TMS)), die Aktivierung des Gehirns nicht nur sichtbar zu machen, sondern in diese auch modulierend einzugreifen. Durch die gezielte Stimulation bestimmter Hirnregionen kann man somit Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen und neuronaler Aktivität im stimulierten Areal untersuchen. Darüber hinaus erlaubt uns die Möglichkeit in dynamische Vorgänge des Gehirns eingreifen zu können, Prozesse der Informationsverarbeitung so zu verändern, dass man erwünschte adaptive Eigenschaften des Gehirns unterstützen und maladaptive Prozesse hemmen kann, was therapeutische Optionen bietet.

1.1. Das System der Handlungskontrolle

Jeder Mensch ist fehlbar. Eine Grundeigenschaft des Menschen ist es aber auch, aus Versuch und Irrtum zu lernen. Dazu setzt der Mensch Strategien ein, die es ihm erlauben, seine Handlungen zu überwachen, Fehler zu entdecken und zu kompensieren. Dieses System der Handlungsüberwachung, zu der auch die Fehlerverarbeitung gehört, ist eine unserer wichtigsten exekutiven Hirnfunktionen (Coles et al., 1995). Ständig kontrollieren wir das Ergebnis unserer Handlungen, um Abweichungen zwischen dem erwarteten und dem tatsächlichen Ergebnis unserer Handlungen zu finden. Wird eine Abweichung entdeckt und als Fehler bewertet, so erleben wir einen Fehler in der Belohnungsvorhersage und passen unser Verhalten dementsprechend an. So sind wir zum einen in der Lage, unser Verhalten in einer sich ständig ändernden Umwelt flexibel anzupassen und nutzen Informationen über erfolgte Fehler außerdem dazu, diese in der Zukunft zu vermeiden und unser Verhalten zu optimieren.

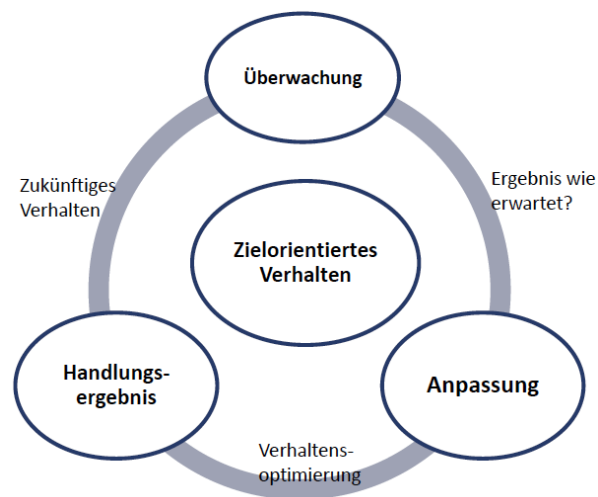


Abbildung 2: Modell zur Darstellung der Prozesse, die zu zielorientiertem Verhalten beitragen

Dieses Prinzip der Handlungskontrolle wurde zwar bereits in vielen kognitiven Theorien, u.a. in Handlungstheorien (MacKay, 1990), Lerntheorien (Adams,

1971) oder in Theorien über exekutive Kontrollsysteme (Logan, 1985) impliziert, Fehler und die damit verbundenen Monitoring-Mechanismen wurden jedoch lange Zeit nicht direkt untersucht. Einer der ersten, der Fehler systematisch untersuchte, war Patrick M.A. Rabbitt, der Probanden Wahl-Reaktions-Aufgaben ausführen ließ (Rabbitt, 1966a, Rabbitt, 1966b) und dabei bemerkte, dass die Probanden nach einem Fehler ihre Reaktion verlangsamten oder ihren Fehler sofort durch einen erneuten Tastendruck korrigierten. Rabbitt schloss daraus, dass es ein Überwachungssystem geben müsse, das versucht, eine fehlerhafte Reaktion zu entdecken und zu kompensieren. Trotzdem gab es lange Zeit keine Möglichkeit, die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen zu untersuchen, bis die Beschreibung von charakteristischen Ereignis-korrelierten Potenzialen (EKPs), die im Elektroenzephalogramm mit Fehlern einhergehen, direkte Evidenz für das Fehlerverarbeitungssystem auf neurophysiologischer Ebene erbrachte.

1.1.1. EKPs: Elektrophysiologische Korrelate der Fehlerverarbeitung

EKPs stellen Ereignis-evozierte Spannungsveränderungen des Gehirns dar, die man von der Kopfoberfläche ableiten kann und die in fester zeitlicher Korrelation zu einem Ereignis stehen. Solche Potenzialverschiebungen können durch Reizung eines Sinnesorgans (akustisch, visuell) oder durch kognitive Prozesse ausgelöst werden, untersucht werden können die Weiterleitung des Reizes und seine Verarbeitung im Gehirn (Picton T.W., 1988). Im Falle der Fehler-assoziierten Komponenten der EKPs ist das Ereignis, auf welches das Potenzial folgt, die Reaktion des Probanden und nicht die Darbietung des Stimulus selbst. Man spricht also von einem *response-locked* EKP im Gegensatz zu einem *stimulus-locked* EKP. Zur Ableitung der EKPs wird ein Reiz mehrfach präsentiert und es erfolgt eine Mittelung der darauf folgenden EEG-Epochen, wodurch die nicht-reizgebundene Aktivität heraus gemittelt und die Ereignis-gebundene Aktivität erkennbar wird. Solche EKPs zeigen eine hohe zeitliche Auflösung und haben sich bei der Darstellung von

Informationsverarbeitungsprozessen in der klinisch-neuropsychologischen Forschung als nützlich erwiesen.

1.1.1.1. Die ERN und Pe im EEG

Für fehlerhafte Reaktionen konnten in den 1990er Jahren zwei spezifische Komponenten von EKPs nachgewiesen werden, indem gezeigt wurde, dass fehlerhafte Handlungen von einer frontozentralen negativen Potenzialänderung, die innerhalb der ersten 100ms nach einem fehlerhaften Ereignis auftritt, begleitet werden, auf die eine korrespondierende zentroparietale positive Potenzialänderung innerhalb von 200-450 ms nach einem Fehler folgt (Falkenstein et al., 1991). Als Beginn der Antwort wird dabei der Zeitpunkt der ersten messbaren EMG-Aktivität in der Extremität, die den Fehler begeht, angenommen. Diese aufeinanderfolgenden Potenzialänderungen wurden von Falkenstein 1991 erstmals systematisch beschrieben, wobei er die negative Potenzialänderung als error-negativity (Ne) und die positive Potenzialänderung als error-positivity (Pe) benannte. Kurz darauf wurde die auf einen Fehler folgende negative Potenzialänderung auch von Gehring entdeckt und als error-related negativity (ERN) benannt (Gehring William J., 1993). In der vorliegenden Arbeit soll ausschließlich die Bezeichnung ERN verwendet werden.

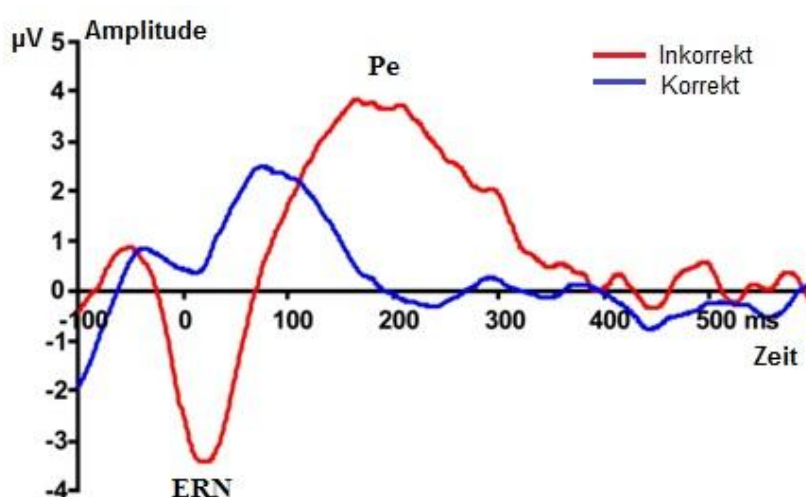


Abbildung 3: Grand average Kurve (über Cz) für eine korrekte (blaue Linie) und fehlerhafte Reaktion (rote Linie) in einer Wahl-Reaktions-Aufgabe.

Darstellung des typischen Verlaufs der ERN und Pe nach einer fehlerhaften Reaktion als Korrelat ablaufender Fehlerverarbeitungsprozesse.

1.1.1.2. Die funktionelle Bedeutung der ERN und Pe

Für die funktionelle Bedeutung der ERN existieren verschiedene Theorien. Falkenstein und Kollegen (1995) gingen bei der Beschreibung der ERN davon aus, dass die ERN ein Korrelat der Fehlerdetektion darstellt und eine Diskrepanz zwischen der erwarteten und der tatsächlich gegebenen Antwort anzeigt. Dabei ist die ERN umso größer, je weniger sich die tatsächliche und die gegebene Antwort ähneln. Da allerdings auch eine kleine Negativierung nach korrekten Antworten beobachtet werden konnte, ging Falkenstein später davon aus, dass die ERN eher den Vergleichsprozess selbst reflektieren könnte und nicht eine gefundene Diskrepanz (Falkenstein et al., 1995).

Im Gegensatz dazu vertritt Gehring eher die Konflikterkennungstheorie, bei der die ERN den Konflikt zwischen zwei gleichzeitig präsenten, aber konkurrierenden Antworttendenzen widerspiegeln soll. In diesem Falle wäre die ERN umso größer, je ähnlicher sich Richtig- und Falschantwort sind (Gehring and Fencsik, 2001).

Auf einer neurobiologischen Hypothese beruht schließlich die Theorie des Verstärkungslernens nach Holroyd und Coles, bei der von der Annahme ausgegangen wird, dass Neurone im Mesenzephalon Dopamin ausschütten, wenn eine Handlung erfolgreich ausgeführt worden ist und belohnt werden soll (Holroyd and Coles, 2002). Kommt es aber zu einer Abweichung vom erwarteten Ergebnis, d.h. ist das Ergebnis negativer als gedacht, so wird die Dopaminausschüttung reduziert. Zielgebiet des Neurotransmitters ist u.a. der mediale frontale Kortex, an den auf diese Weise ein negativ verstärkendes Signal gesendet wird, was schließlich dazu führt, dass die ERN generiert wird und eine Optimierung der Handlung erfolgt.

Da die Pe lange Zeit nicht so intensiv erforscht wurde wie die ERN, findet gegenwärtig eine angeregte Diskussion über die mögliche Bedeutung der Pe

statt. Es herrscht allerdings weitestgehend Einigkeit darüber, dass die ERN und die Pe für unterschiedliche Komponenten des Fehlerverarbeitungssystems zu stehen scheinen, wobei die ERN eine frühe und von der bewussten Fehlerverarbeitung unabhängigen Fehlerdetektion anzuzeigen scheint, während die Pe-Komponente die bewussten Anteile der Fehlerverarbeitung widerspiegelt (Nieuwenhuis et al., 2001, Endrass et al., 2007). Darüber hinaus wird die Pe von manchen Autoren als P3b-ähnliches Potenzial gesehen, das mit motivationalen Komponenten von Fehlern assoziiert ist (Ridderinkhof et al., 2009), während andere Autoren der Meinung sind, dass die Pe Prozesse reflektiert, die mit einer späteren Prozessierung des Stimulus einhergehen (Shalgi et al., 2009). Auch gibt es Hinweise darauf, dass die Pe ein Zeichen für die Akkumulation von Evidenz dafür ist, dass ein Fehler begangen wurde (Ullsperger et al., 2010).

1.1.2. Anatomische Grundlagen

1.1.2.1. Fehlerverarbeitung im medialen frontalen Kortex

Aus tierexperimentellen (Ito et al., 2003), elektrophysiologischen (Holroyd and Coles, 2002) und funktionellen Bildgebungsstudien (Holroyd et al., 2004, Ullsperger and von Cramon, 2004, Kiehl et al., 2000) liegt Evidenz dafür vor, dass der mediale frontale Kortex (MFC), insbesondere der posteriore MFC (pmFC), eine Schlüsselposition bei der Fehlerverarbeitung einnimmt. Eine Metaanalyse aus 38 fMRT-Studien, die zwischen 1997 und 2004 zur Analyse von Aktivierungsfoki bei der Handlungsüberwachung durchgeführt wurden, zeigte für verschiedene Subkomponenten der Handlungsüberwachung (Handlungskonflikt, Entscheidungsunsicherheit, Antwortfehler und negative Rückmeldung) einen fMRT-Signalanstieg im pmFC (Ridderinkhof et al., 2004). Dabei war besonders in den Brodmann-Arealen 6 (supplementär-motorisches Areal), 8 (dorsal- lateraler präfrontaler Anteil des Frontallappens, umfasst u.a. das frontale Augenfeld), 24 (anterioren cingulären Kortex) und 32 (Assoziationskortex im medialen präfrontalen Teil des Frontallappens,

emotionale und kognitive Prozesse) ein Aktivitätsanstieg zu beobachten. Diese Teile des pmFC, die eine Rolle für die Handlungsüberwachung spielen, werden funktionell zur rostralen cingulären Zone (RCZ) zusammengefasst, die sich um den anterioren supracallosalen Anteil des Sulcus cinguli zentriert (siehe Abb. 3)

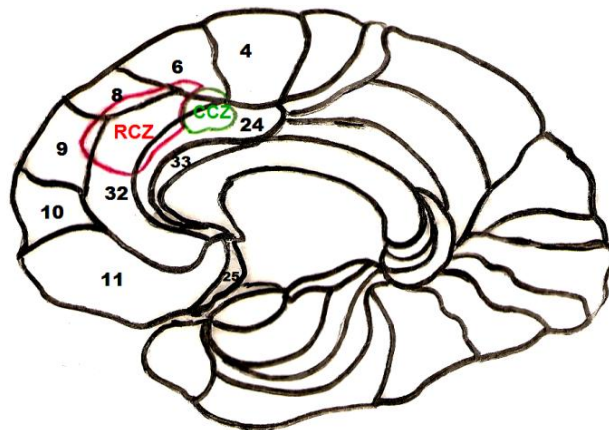


Abbildung 4: Schematische Darstellung der rostralen cingulären Zone (RCZ) und der kaudalen cingulären Zone (CCZ) als Subkomponenten des ACC. Eigene Darstellung angelehnt an Ridderinkhof et al. 2004

Die RCZ als Subkomponente des ACC ist durch ihre anatomische Lage und ihre zahlreichen funktionellen Verbindungen dazu prädestiniert, eine wichtige Position bei der Verknüpfung von kognitiven Kontrollprozessen und motorischen Steuerprozessen von Handlungen einzunehmen (Paus, 2001). Dazu ist der ACC in ein komplexes System eingebettet, in dem er als Bindeglied zwischen limbischen, kognitiven und motorischen Prozessen fungiert. Soll eine zielgerichtete Handlung ausgeführt werden, so spielen dabei sowohl eine motivationale und emotionale Komponente eine Rolle, als auch kognitive Prozesse, die dazu dienen, eine Handlungsstrategie zu entwerfen, einen Bewegungsentwurf zu planen und den Entschluss zu fassen, eine bestimmte Handlung umzusetzen. Diese Vorgänge führen letztendlich dazu, dass ein Handlungsplan tatsächlich ausgeführt wird. Dass die RCZ eng mit dem motorischen System verbunden ist, zeigen ihre afferenten und efferenten Verbindungen: Die RCZ empfängt unter anderem Informationen aus dem

dorsalen prämotorischen Kortex, der direkt Bewegungen initiieren kann und dem supplementär-motorischen Areal, das an der Handlungsintention beteiligt ist und eine vorbereitende Rolle für Impulse, die vom Motorcortex zum Rückenmark geleitet werden sollen, spielt. Außerdem projizieren der Nucleus ventralis anterior und lateralis des Thalamus in die RCZ (Hatanaka et al., 2003). Efferenzen aus der RCZ gelangen sowohl zum Striatum, der zentralen Schaltstelle motorischer Impulse mit vorwiegend inhibitorischer Beeinflussung (Haber, 2003), als auch zu prämotorischen Arealen, der kaudalen cingulären Zone und dem Rückenmark (Ullsperger and von Cramon, 2006). Die RCZ ist jedoch nicht nur in den kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf eingebunden, sondern ist außerdem reziprok mit dem lateralen präfrontalen Kortex (LPFC) verbunden (Paus, 2001), wodurch sie Einfluss auf kognitive Prozesse nimmt. Der ACC signalisiert dem LPFC, dass ein Fehler detektiert wurde, woraufhin im LPFC ein kognitiver Kontrollvorgang einsetzt, der zu einer Verhaltensanpassung führt (Ridderinkhof et al., 2004). Schließlich wirken die Basalganglien über die Ausschüttung von Dopamin modulierend auf die RCZ, was die Basis für die in Kapitel 1.1.1.2. beschriebene Theorie des Verstärkungslernens nach Holroyd und Coles darstellt (Holroyd and Coles, 2002).

1.1.2.2. Quellenlokalisierung der ERN und Pe

In Übereinstimmung mit den Studien, die im pMFC Aktivierungsfoki für die Handlungsüberwachung nachgewiesen haben, konnten die neuronalen Generatoren der ERN und Pe mit Hilfe von Quellenlokalisationsstudien ebenfalls im pMFC lokalisiert werden. Van Veen und Kollegen (2002) führten dazu 2004 eine Quellenlokalisierung der evozierten Potenziale mithilfe von Brain Electric Source Analysis durch und konnten zeigen, dass die ERN und frühe Pe im kaudalen ACC generiert werden, während die späte Pe mit einer Aktivierung im rostralen ACC und superioren parietalen Kortex einhergeht (Van Veen and Carter, 2002). Sie schlossen daraus, dass die Fehlerdetektion zu einer Aktivierung des kaudalen ACC führen müsse, während eine spätere, affektive

Komponente der Fehlerverarbeitung mit bewertender Funktion eher den rostralen ACC zu aktivieren scheint. Unterschiedliche neuronale Generatoren für die ERN und Pe konnten auch Herrmann und Kollegen (2004) nachweisen, indem sie die am Skalp gemessene Potenzialverteilung in den dreidimensionalen Raum transferierten (Herrmann et al., 2004): In Übereinstimmung mit den Befunden von Van Veen konnte dabei gezeigt werden, dass die ERN hauptsächlich im prämotorischen Kortex/ supplementär-motorischen Areal (Brodmann Areal 6) und dem kaudalen Anterioren Cingulären Kortex (ACC) generiert zu werden scheint, während die Quellenlokalisationsstudie mit LORETA (low resolution electromagnetic tomography) den Ursprung der Pe nicht so weit rostral, sondern eher im Brodmann Areal 24 des ACC identifizierte, wie es in Abb. 4 dargestellt ist.

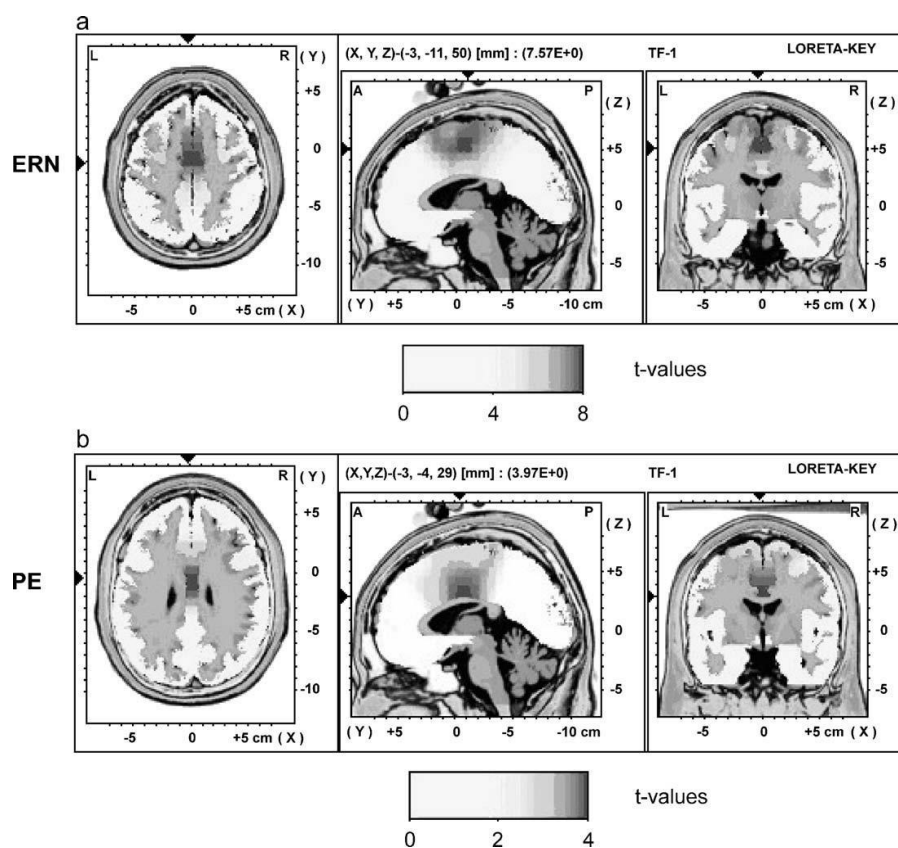


Abbildung 5: Quellenlokalisierung der (a) ERN und (b) Pe mit Hilfe von LORETA t-Statistiken, die die Zeitkurven zum Zeitpunkt des Peaks nach korrekten und fehlerhaften Antworten über Cz vergleichen (Herrmann et al., 2004)

1.1.3. Dysfunktionen der Handlungskontrolle bei neurologischen und psychiatrischen Patienten

Wie das Gehirn auf einen Fehler reagiert, hängt zum einen von den Umgebungsfaktoren ab, in denen der Fehler begangen wird, zum anderen aber von dem System selbst, in dem die Handlungsüberwachung stattfindet. So hat zum Beispiel die Komplexität des Reizmaterials, also die Tatsache, ob eine Aufgabe leicht oder schwer ist, einen Einfluss auf die Amplitude der ERN. Ein Fehler „wiegt“ schwerer, wenn die Aufgabe leichter gestaltet und somit einfacher zu bewältigen ist (Danielmeier et al., 2009). Ein Fehler hat außerdem in einer stabilen Umgebung mehr Einfluss auf das Gehirn, als in einer variablen Umgebung, in der Fehler häufig sind und spielt weiterhin eine größere Rolle, wenn in der Aufgabenstellung mehr Wert auf Genauigkeit, als auf Schnelligkeit gelegt wird (Ullsperger and von Cramon, 2004). Variabilität in der Fehlerverarbeitung entsteht aber auch durch Veränderungen derjenigen Strukturen, in denen sich die Prozesse der Fehlerverarbeitung abspielen. Mögliche pathologische strukturelle und funktionelle Veränderungen nehmen Einfluss darauf, ob das Gehirn einen Fehler detektiert, wie es ihn verarbeitet und inwiefern eine entsprechende Anpassung des Verhaltens erfolgt. Beispiele für eine veränderte Fehlerverarbeitung können bei verschiedenen Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Krankheiten beobachtet werden: So scheinen zum Beispiel Patienten mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) Defizite hinsichtlich präfrontaler Aktivierung und exekutiver Funktionen wie der Planung und Handlungskontrolle zu haben. Das spiegelt sich bei Jugendlichen (Rubia et al., 1999) und Erwachsenen (Bush et al., 1999) auch in Bildgebungsstudien wider, wo im fMRT Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Probanden im zerebralen Aktivierungsmuster bei der Ausführung kognitiver Kontrollfunktionen zu sehen waren, was als Ausdruck dysfunktionaler zerebraler Aktivierung aufgefasst wurde. Entsprechend dieser Befunde wurden in einer Studie von Herrmann und Kollegen (2010) reduzierte Amplituden für die ERN und Pe bei ADHS-Patienten nachgewiesen (Herrmann et al., 2010). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit Zwangserkrankungen und einer erhöhten Aktivität in medialen frontalen und striatalen Hirnregionen

(auch im ACC) eine erhöhte ERN, was auf eine Überaktivität des Handlungsüberwachungssystems hindeutet (Endrass et al., 2010). Interessanterweise scheint diese Dysfunktion der Handlungskontrolle dazu zu führen, dass auch bei richtigen Antworten eine suboptimale Verhaltensweise angezeigt wird, um eine Handlungsoptimierung zu erreichen. Es scheint Zwangspatienten also nicht möglich zu sein, ihr System der Handlungsüberwachung der Situation angemessen herunter zu regulieren. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wurde in einer fMRT Studie ebenfalls eine erhöhte Aktivität des pMFC nachgewiesen, die sowohl bei Fehlern als auch bei korrekten Antworten, die mit einem hohen Antwortkonflikt einhergingen, auftrat (Ursu et al., 2003). Darüber hinaus wurden eine Hyperaktivität des ACC bei gleichzeitig erhöhter ERN bei Patienten mit Angsterkrankungen (Hajcak et al., 2003) und eine verminderte ERN als Ergebnis anatomischer und funktioneller Veränderungen im ACC bei schizophrenen Patienten nachgewiesen (Kopp and Rist, 1999). Um die Bedeutung der Basalganglien und der dopaminergen Transmission für die Fehlerverarbeitung weiter zu untersuchen, wurden außerdem Studien zur Analyse der ERN bei Parkinsonpatienten durchgeführt (Falkenstein et al., 2001). Hierbei zeigten sich eine verringerte Amplitude und verkürzte Latenzzeit der ERN im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Diese Befunde weisen darauf hin, dass nicht nur Läsionen im pMFC selbst zu Veränderungen im Fehlerverarbeitungssystem führen, sondern dass das System auch dann gestört wird, wenn man in die Hirnstrukturen eingreift, mit denen der pMFC im Verbund seine Aufgaben bei der Handlungsüberwachung wahrnimmt.

Patientenstudien dieser Art geben uns folglich Einblick in die Physiologie und Pathophysiologie, die dem Fehlerverarbeitungssystem zugrunde liegt und eröffnen so potenzielle Möglichkeiten, um in das System modulierend einzugreifen, sofern dies nötig sein sollte. Insbesondere die elektrophysiologischen Grundlagen der Fehlerverarbeitung scheinen für uns zugänglich zu sein und könnten somit auch klinisch von großer Bedeutung sein.

Basierend auf ähnlichen Überlegungen zur Pathophysiologie gestörter Hirnfunktionen haben Pötter und Kollegen (2005) neurologische und psychiatrische Erkrankungen betrachtet, die mit einem pathologischen Erregungsniveau des Kortex einhergehen und haben den Zusammenhang zwischen dem regionalen kortikalen Erregbarkeitsniveau und der Hirnfunktion analysiert (Pötter M, 2005). Laut diesem Modell gibt es eine physiologische Spannweite für die kortikale Erregbarkeit, in deren Rahmen die Hirnfunktion optimal ist. Bei einer Abweichung unter eine kritische Schwelle im Sinne einer Über- oder Untererregung, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion zunehmenden Ausmaßes. Bei pathologischem Erregbarkeitsniveau ist es also sinnvoll, dieses zu normalisieren, um so eine Verbesserung der Hirnfunktion zu erreichen. Betrachtet man die ausgewählten Patientenstudien, die zeigen, dass Defizite im Bereich der Handlungskontrolle durch pathologische Änderungen der kortikalen Exzitabilität mit bedingt sein können, so ist es gemäß dem Modell von Pötter leicht vorstellbar, dass eine Modulation derjenigen Hirnareale des medialen frontalen Kortex, die für die Fehlerverarbeitung von Bedeutung sind, wünschenswert wäre und eine zusätzliche therapeutische Option für Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen darstellen könnte. Bei Patienten mit einer abnorm erhöhten Erregbarkeit müsste durch die Modulation also eine Hemmung erzielt werden können, bei Patienten mit erniedrigter Erregbarkeit eine Exzitation.

1.2. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Neuere transkranielle Stimulationsmethoden wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) erlauben es uns, neuronale Exzitabilitätsänderungen zu induzieren und machen es somit möglich, die Modulation neuronaler Netzwerke des Gehirns zu untersuchen. tDCS ist eine nicht-invasive Methode, die die kortikale Exzitabilität durch Anwendung von Stromstärken $\sim 1\text{mA}$ aus einer Konstantstromquelle mittels zweier Oberflächenelektroden am Schädel moduliert und die Untersuchung von

Zusammenhängen zwischen Hirnfunktionen und der Aktivität im stimulierten Areal möglich macht.

1.2.1. Wirkmechanismus und technische Grundlagen

Zerebrale Stimulation mit schwachem Gleichstrom wurde von Bindman bereits 1964 mithilfe direkter kortikaler Stimulation im Tiermodell untersucht, wo er zeigen konnte, dass anodale Stimulation die kortikale Spontanaktivität erhöhte, während kathodale Stimulation zu einer verringerten Entladungsrate führte (Bindman et al., 1964), wie es in Abbildung 5 zu sehen ist.

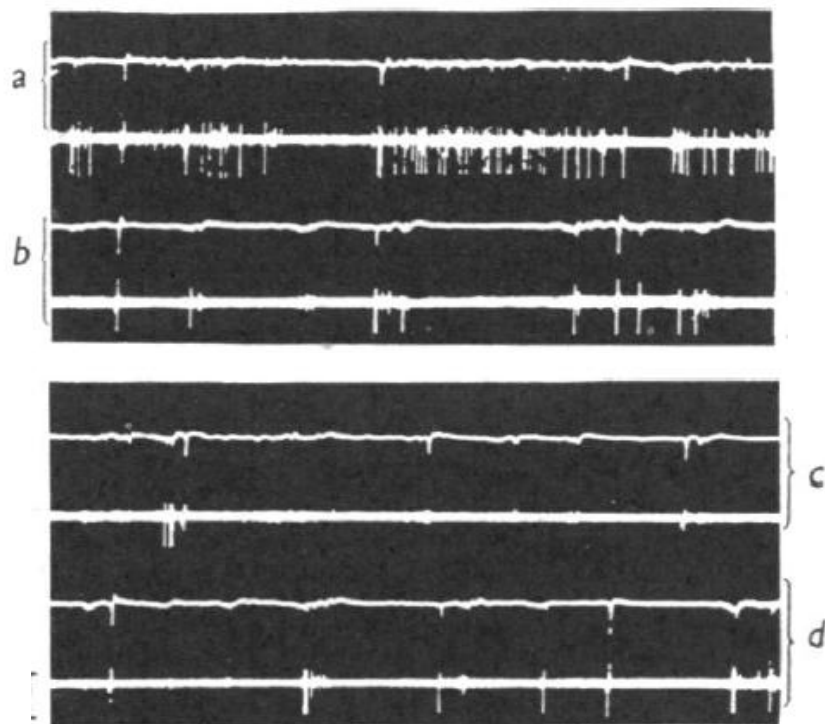


Abbildung 5: Steigerung der Entladungsrate der Neuronen im cerebralen Kortex von Ratten durch anodale Stimulation (a) und Verminderung der Entladungsrate durch kathodale Stimulation (c) im Vergleich zur Spontanaktivität (b und d).

(Bindman et al., 1964)

Diese veränderte spontane Entladungsrate, aber auch die Veränderung von Amplituden evozierter Potenziale wurde durch Purpura und Mc Murtry auf eine Verschiebung des Ruhemembranpotenzials zurückgeführt (Purpura and McMurtry, 1965), was als grundlegender Mechanismus der zerebralen Stimulation gilt. Purpura und Mc Murtry hatten mit Summenpotenzialableitungen an encéphale-isolé-Präparaten von Katzen die Auswirkungen von einer Polarisierung der Somata von Pyramidenbahnneuronen und extrapyramidalen kortikalen Neuronen beobachtet und bemerkt, dass diese Potenzialverschiebungen nicht homogen sind, sondern (außer natürlich von der Elektrodenpolarität) von der applizierten Stromstärke, der räumlichen Orientierung der Neurone und der kortikalen Schicht, aus der abgeleitet wird, abhängen.

Berechnungen am realistischen Kopfmodell und Untersuchungen am Tiermodell des Affen wiesen wenig später nach, dass tDCS auch über Oberflächenelektroden einen ausreichenden intrakraniellen Stromfluss zur Modulation des Ruhemembranpotenzials erzielen kann, wobei davon auszugehen ist, dass die wirksame transkortikale Stromdichte etwa der Hälfte der applizierten Stromdichte entspricht (Rush and Driscoll, 1968). Diese Entwicklung zeigt, dass die Stimulation mit schwachem Gleichstrom eigentlich schon vor Jahrzehnten als eine vielversprechende Möglichkeit galt, kortikale Erregung zu modulieren. Trotzdem konnten in frühen tDCS-Studien meist aufgrund falsch gewählter Stimulationsparameter keine relevanten Effekte erzielt werden, sodass der transkraniellen Gleichstromstimulation lange wenig Beachtung geschenkt wurde. Zu einer Wiederentdeckung der Methode kam es, als Nitsche und Paulus neurophysiologische Effekte während der Anwendung von tDCS über dem menschlichen motorischen Kortex quantifizierbar machten, indem sie eine Kombination aus transkranieller Magnetstimulation (TMS) und tDCS verwendeten, wobei wie kurz zuvor von Priori und Kollegen (1998) beschrieben (Priori et al., 1998) die Amplitude des magnetisch evozierten motorischen Potenzials (MEP) als Parameter der kortikalen Erregbarkeit herangezogen wurde: Nach 5-minütiger Stimulation mit 1 mA war eine 1,4fache

Erhöhung der MEP-Amplituden bis zu 4 min nach Beendigung der anodalen Stimulation nachweisbar, während eine entsprechende Verminderung für kathodale Stimulation beobachtet werden konnte. Wie aufgrund der Membranphysiologie zu erwarten war, zeigten sie damit also, dass anodale Stimulation mit positiver Ladung zu einer Depolarisation des Membranpotenzials und einer gesteigerter kortikalen Exzitabilität führt, während kathodale Stimulation mit negativer Ladung in einer Hyperpolarisation des Ruhemembranpotenzials resultiert, was sich wiederum in einer verminderten neuronalen Entladungen widerspiegelt (Nitsche and Paulus, 2000). Im Unterschied zur TMS handelt es sich bei der tDCS also um eine unterschwellige elektrische Stimulation kortikaler Neuronenpopulationen, in deren Folge die Häufigkeit spontaner Aktionspotenziale indirekt steigt, die aber nicht direkt durch die Stimulation selbst ausgelöst werden. In dieser Studie von Nitsche und Paulus (2000) wurde der Grundstein für die modernen Standardparameter festlegt, die in unseren heutigen Stimulationsprotokollen als wirksam und sicher gelten.

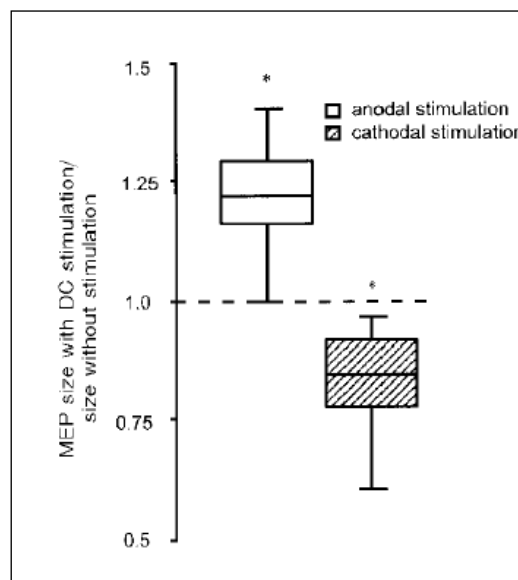


Abbildung 6: Exzitabilitätsveränderung des menschlichen Kortex durch tDCS. Erhebung der Effekte mit Einzelpuls-TMS. * $p < 0,05$

(Nitsche and Paulus, 2000)

In dieser Studie konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die tDCS-induzierten Effekte von der Intensität und Dauer der Stimulation abhängen. Dabei wird die Intensität der Stimulation bestimmt durch die Stromdichte, die die induzierte elektrische Feldstärke determiniert und die sich aus dem Quotienten aus Stromstärke und Elektrodenoberfläche ergibt. Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Nacheffekte von der Stromstärke wurde die Stromstärke von 0,2 bis 1 mA variiert, wobei ein Minimum von 0,06 mA benötigt wurde, um bei einer 5-minütigen Stimulation Nacheffekte zu erzielen. Analog wurde für die Untersuchung der Abhängigkeit der Effekte von der Stimulationsdauer die Dauer von 1 bis 5 Minuten variiert (bei einer Stromstärke von 1mA), wobei mindestens 3 Minuten Stimulation nötig waren, um Nacheffekte zu induzieren (siehe Abb. 7). Es konnte demzufolge herausgefunden werden, dass die Nacheffekte der Stimulation durch eine Erhöhung der Stimulationsdauer oder Stromstärke gesteigert werden können.

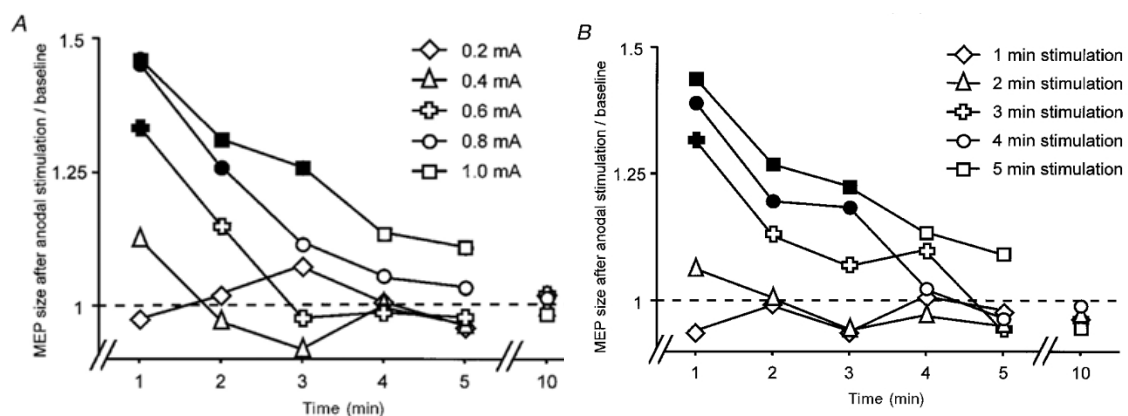


Abbildung 7: Abhängigkeit der Nacheffekte der Stimulation von der eingesetzten Stromstärke und Stimulationsdauer. Ausgefüllte Symbole kennzeichnen signifikante Unterschiede zur niedrigsten Stimulationsstärke von 0,02mA oder der kürzesten Stimulationsdauer von 1min, $p < 0,05$.

(Nitsche and Paulus, 2000)

Auf diesen Ergebnissen basierend, wird in modernen tDCS-Studien empfohlen, bei Verwendung der gängigen Standardelektroden mit einer Fläche von 35 cm^2 , eine Stromstärke zwischen 1 und 2 mA zu wählen, was einer Stromdichte von 0,029 bis $0,57 \text{ mA/cm}^2$ entspricht. Die Stimulationsdauer sollte zwischen 10 und 20 Minuten betragen. Es soll hier jedoch darauf hingewiesen werden, dass die genannten Zeitangaben für tDCS-Effekte auch vom stimulierten Areal mit abhängen können und dass die beschriebenen Effekte über dem motorischen Kortex nicht ohne weiteres auf andere Hirnregionen extrapoliert werden können (Nitsche et al., 2008a), sodass eventuell eine Anpassung der Parameter erfolgen muss.

1.2.2. Nacheffekte der Stimulation

Voraussetzung dafür, dass tDCS überhaupt als potenzielle therapeutische Option vorstellbar wird, ist eine Stimulations-induzierte lang-anhaltende Beeinflussung von Verhaltenseffekten auf der single-subject-Ebene durch funktionelle oder strukturelle Änderungen neuronaler Netzwerke. Im Folgenden soll deshalb dargestellt werden, inwiefern Nacheffekte durch die Stimulation mit schwachem Gleichstrom erreicht werden können und welche Mechanismen diesen zugrunde liegen.

Bereits in frühen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Applikation von schwachem Gleichstrom die kortikale Exzitabilität nicht nur über den Zeitraum der Stimulation hinweg beeinflusst, sondern auch persistierende Nacheffekte erzeugt (Bindman et al., 1964). Bindman und Kollegen (1964) hatten hierfür Nacheffekte polarisierender Ströme auf die elektrische Aktivität des Kortex anästhesierter Ratten untersucht und konnten dabei beobachten, dass Strom, der über einen Zeitraum von mindestens 5 min über intrazerebrale oder epidurale Elektroden appliziert wurde, persistierende Änderungen der Erregbarkeit über einen Zeitraum von 1 bis 5 Stunden nach Stimulationsende erzeugte. Eine systematische Quantifizierung der Nacheffekte bei oberflächlich applizierter tDCS am Menschen wurde im Jahre 2000 von Nitsche und Paulus

mithilfe von Einzelpuls-TMS durchgeführt (Nitsche and Paulus, 2000, Nitsche and Paulus, 2001). Sie konnten zeigen, dass sowohl die Ausprägung, als auch die Dauer der Nacheffekte durch Modifizierung der Stimulationsdauer kontrollierbar ist: Während nach einer 5-7 min langen Stimulation nur wenige Minuten andauernde Nacheffekte beobachtet wurden, nahmen die Nacheffekte bei einer Stimulation von 13 min Dauer überproportional zu ab einer Stimulation von 9 min und länger, wobei Nacheffekte von bis zu 90 Minuten Dauer gezeigt werden konnten.

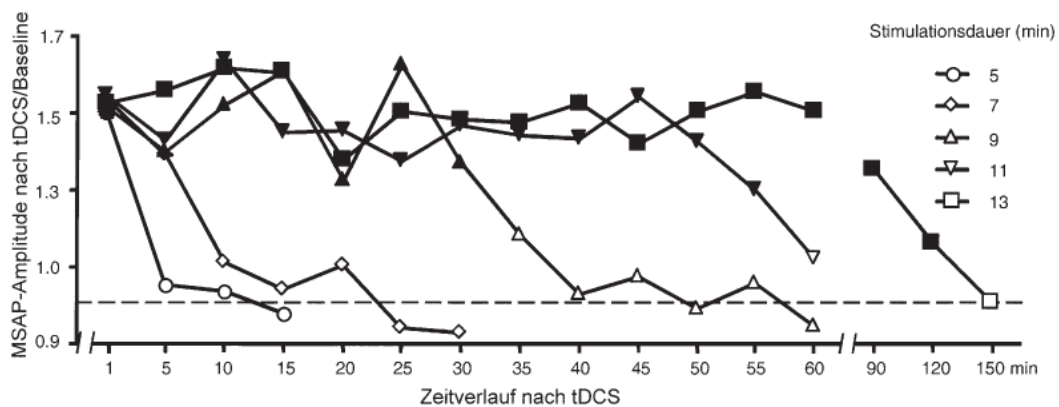


Abbildung 8: Langanhaltende Exzitabilitätserhöhung des motorischen Kortex nach tDCS. Ausgefüllte Symbole kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen normalisierten Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP)-Amplituden vor und nach Stimulation, $p < 0,05$.

(Nitsche and Paulus, 2001)

Die den lang-dauernden Nacheffekten zugrunde liegenden biologischen Wirkmechanismen sind zwar noch nicht vollständig geklärt worden, jedoch weisen schon frühe tierexperimentelle Studien wie die Untersuchungen von Gartside (1968) darauf hin, dass es neben dem Effekt der Stimulation auf die spontane Entladungsrates der Neurone auch noch Langzeit-Effekte geben muss, die unter anderem auf synaptischen Modifikationen beruhen (Gartside, 1968b). Gartside hatte bei anästhesierten Ratten nachweisen können, dass die

Nacheffekte einer 10-minütigen Polarisierung des Kortex nicht durch intermittierende Unterbrechung der zerebralen Aktivität (die in Form eines Herunterkühlens der Ratte erreicht worden war) unterdrückt werden konnten (Gartside, 1968b), wohingegen sie durch eine pharmakologisch induzierte Hemmung der Proteinbiosynthese während der Stimulation mit Actinomycin oder Puromycin unterdrückbar waren (Gartside, 1968a). Er zeigt damit, dass die Nacheffekte der Polarisierung nicht auf Kreisläufen zirkulierender kortikaler Erregung zu beruhen scheinen, sondern dass sie vielmehr Ausdruck synaptischer Modifikationen darstellen. Man geht heute aufgrund solcher tierexperimenteller Studien davon aus, dass langfristige Modifikationen der Exzitabilität durch anodale Stimulation den Mechanismen der Langzeitpotenzierung (LTP) in neuronalen Netzwerken ähneln. LTP beschreibt das Phänomen einer Verstärkung der synaptischen Transmission, die zu einer lang-anhaltenden Veränderung in der Wirksamkeit synaptischer Übertragung führt und somit als eine Form synaptischer Plastizität angesehen werden kann. Bei der Langzeitpotenzierung wird das postsynaptische Neuron durch wiederholte Stimulationen präsynaptischer Neurone für eine anschließende Reizung empfindlicher. Dieses Phänomen wurde zuerst von Timothy Bliss und Terje Lomø an Zellen des Hippocampus beschrieben (Bliss and Lomo, 1973), konnte aber auch im Neocortex nachgewiesen werden (Trepel and Racine, 1998). Folge dieser Prozesse ist letztendlich die langdauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung im Sinne eines zellulären Lernvorgangs (Kandel et al., 2000): Die LTP beginnt mit der Freisetzung von Glutamat aus der präsynaptischen Terminale, das an postsynaptischen AMPA-Rezeptoren (einem ionotropen Glutamatrezeptor, der nach dem selektiven Agonisten α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat benannt ist) wirkt. Es kommt über den AMPA-Rezeptor zu einem Na^+ und K^+ -Einstrom, während der postsynaptische NMDA-Rezeptor (benannt nach dem selektiven Agonisten N-Methyl-D-Aspartat) zunächst durch ein Mg^{2+} -Ion blockiert bleibt. Ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP) wird ausgelöst. Wird die postsynaptische Zelle unter der Einwirkung einer hochfrequenten Impulssalve depolarisiert, so löst sich das Mg^{2+} -Ion von seiner Bindungsstelle und es kommt

zu einem Ca^{2+} -Einstrom in der Postsynapse, was die elektrische Erregung über Signalkaskaden in eine zellbiologische Antwort umwandelt. Die frühe Phase der LTP führt zu einer erhöhten Leitfähigkeit für Glutamat und dem Einbau neuer AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran. Parallel dazu setzt die postsynaptische Zelle retrograd Transmitter wie zum Beispiel Stickstoffmonoxid (NO) frei, das auf die präsynaptische Transmitterfreisetzung rückwirken kann. Neben dieser frühen Phase der LTP, die für 1 bis 3 Stunden die EPSP-Amplitude vergrößert und die keine De-novo-Proteinbiosynthese impliziert, gibt es außerdem eine späte Phase der LTP, die mindestens 24 Stunden andauert und mit Prozessen der Genexpression einhergeht. Diese führen unter anderem zur Mobilisierung ruhender Synapsen, zur Bildung neuer Synapsen oder der Regulation von Rezeptorabbau und –integration durch Proteinbiosynthese.

Inzwischen gibt es eine Reihe von neurophysiologischen und pharmakologischen Untersuchungen sowie Bildgebungsstudien, die zeigen konnten, inwiefern bei den zellulären Mechanismen, die den beobachteten Effekten der transkraniellen Stimulation zugrunde liegen, Ähnlichkeiten mit Prozessen der LTP bestehen. Einige sollen im Folgenden angeführt werden: In einem pharmakologischen Ansatz untersuchte Liebetanz 2002 die Mechanismen tDCS-induzierter Nacheffekte auf die kortikale Exzitabilität des menschlichen motorischen Kortex (Liebetanz et al., 2002). Liebetanz verwendete dazu eine Kombination aus tDCS und Carbamazepin als Na^+ -Kanalblocker, beziehungsweise eine Kombination aus tDCS und Dextrometorphan, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Es wurde beobachtet, dass Carbamazepin während und nach anodaler tDCS den Anstieg neuronaler Erregbarkeit hemmte, wohingegen der NMDA-Antagonist Dextrometorphan während einer kurzen Stimulation die neuromodulierende Wirkung der transkraniellen Stimulation zwar nicht hemmen konnte, wohl aber die Langzeiteffekte nach einer ausreichend langen Stimulation. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die tDCS-induzierte Membrandepolarisierung von der Leitfähigkeit von Natriumkanälen beeinflusst wird, während die langdauernden Nacheffekte unabhängig von der Polarität NMDA-Rezeptor-abhängig sind. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die anodale Stimulation mit

transkraniellm Gleichstrom bei Ratten zur Steigerung des intrazellulären cAMP- (Hattori et al., 1990) und Calciumspiegels führt (Islam et al., 1995). Außerdem wurde beobachtet, dass tDCS zu Langzeitpotenzierung aufgrund einer Aktivitäts-abhängigen Freisetzung von brain-derived neurotrophic factor (BDNF) führt, einem Nervenwachstumsfaktor, der die Transkription und Translation, die mit der Proteinsynthese für die LTP assoziiert ist, triggert (Fritsch et al., 2010). Weiterhin konnte in eine Untersuchung von polaritätsspezifischen Änderung von Neurotransmitter-Konzentrationen mithilfe der Magnetresonanzspektroskopie gezeigt werden, dass tDCS neurochemische Änderungen herbeiführen kann (Stagg et al., 2009a): Während anodale Stimulation zu einem lokal reduzierten Spiegel von GABA führte, reduzierte kathodale Stimulation die glutamaterge neuronale Aktivität. Das Ergebnis, dass anodal-exzitatorische Effekte durch eine Reduktion GABAerger Inhibition vermittelt werden könnten, während kathodal-inhibitorische Effekte durch eine Reduktion exzitatorischen Glutamats mitbedingt sein könnten, ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass Prozesse der LTP und der LTD im Neocortex von NMDA-Rezeptor-abhängigen glutamatergen Interneuronen (Castro-Alamancos et al., 1995) und GABAergen Interneuronen (Trepel and Racine, 2000) abzuhängen scheinen (wobei die Rolle von GABA bei der LTD nicht vollständig geklärt ist).

Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen kathodaler Stimulation noch nicht so systematisch untersucht wurden wie die der anodalen Stimulation, geht man zur Zeit davon aus, dass es sich bei den Nacheffekten um Effekte der Langzeitdepression (LTD) handeln könnte (Nitsche et al., 2008b). Eine niederfrequente Aktivierung des präsynaptischen Neurons mit folgender Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons und letztlich anhaltender Reduktion der EPSP-Amplitude wird sowohl in älteren tierexperimentellen Arbeiten (Fregnac Y., 1990), als auch in neueren Arbeiten als ein plausibler Mechanismus angeführt (Stagg and Nitsche, 2011). Darüber hinaus scheinen jedoch auch nicht-synaptische Mechanismen für anhaltende Nacheffekte verantwortlich sein (Ardolino et al., 2005), die auf Änderungen von Membranfunktionen in Neuronen beruhen. Diese können zum Beispiel von

Änderungen in Transmembranproteinen und einer Elektrolyse-induzierten pH-Änderung bei Exposition gegenüber einem konstanten elektrischen Feld herrühren.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass neuronale Effekte während der Verabreichung von tDCS zu einer Verschiebung des Membranpotenzials kortikaler Neuronen führen, woraus eine veränderte neuronale Aktivität resultiert. Langanhaltende strukturelle Änderungen nach der Stimulation beruhen auf einer Modifizierung der Effizienz synaptischer Übertragung. Aktuelle Studien scheinen die Annahme zu bestätigen, dass Nacheffekte der Stimulation unter anderem auf Modulationen glutamaterger Synapsen zurückzuführen sind und somit Mechanismen unterliegen, die den Prozessen synaptischer Modulation bei der LTP und LTD sehr ähnlich sind. Möglicherweise kommt es durch die transkranielle Stimulation außerdem zu einer nachhaltigen Verschiebung des Membranpotenzials kortikaler Neurone, sodass auch nicht-synaptische Mechanismen zu anhaltenden Nacheffekten beitragen. Unklarheiten im Wirkmechanismus von tDCS werden derzeit an Rattenmodellen untersucht, was neue Erkenntnisse über zugrunde liegende Vorgänge auf zellulärer Ebene bringen soll (Fritsch et al., 2010; (Ranieri et al., 2012).

1.2.3. Auswirkungen von tDCS auf Hirnfunktionen

Bei tDCS-Untersuchungen am Menschen wurde tDCS zunächst am motorischen Kortex modellhaft angewendet. Dabei machte man sich zu nutze, dass MEPs, die durch single-pulse TMS des motor-kortikalen Repräsentationsareals des M. abductor pollicis induziert werden, als Exzitabilitätsindikatoren genutzt werden können (Nitsche and Paulus, 2000). Wenn man erfassen möchte, inwiefern die Applikation von transkraniellem Gleichstrom die Amplitude der MEPs modifiziert, so ist bei dieser Methode die gute Erreichbarkeit des M1 Hand-Areals, die sich durch die Nähe zur Schädeldecke und eine geringe interindividuelle Variabilität in der Lage ergibt,

von Vorteil. Nachdem initial also zahlreiche Studien zur Stimulation des M1 Hand-Areals durchgeführt wurden (Ardolino et al., 2005, Kuo et al., 2006, Lang et al., 2004b), begannen auch Studien, in denen andere Repräsentationsareale, wie das der Pharynxmuskulatur (Jefferson et al., 2009) oder der Muskulatur der Beine (Tanaka et al., 2009) stimuliert wurden. Im weiteren Verlauf entwickelten sich aus den zahlreichen tDCS-Studien, die über dem motorischen Kortex durchgeführt worden waren, auch klinische Studien, in denen die Modulation kortikaler Plastizität durch tDCS zum Beispiel zur Verbesserung motorischen Lernens (Nitsche et al., 2003c) oder zur Rehabilitation nach Amputation oder Schlaganfall (Boggio et al., 2007) eingesetzt wurde. Zwar ist immer noch nicht vollständig geklärt, inwieweit diese Ergebnisse auf andere Hirnareale übertragen werden können, doch existieren Studien, in denen Änderungen somatosensibel (Antal et al., 2008b) oder visuell (Lang et al., 2007) evozierter Potenziale (SEPs bzw. VEPs) analog zu den MEPs als Indikator für eine Modulation der Exzitabilität des motorischen Kortex auf Stimulationseffekte im somatosensorischen und visuellen Kortex hinweisen. Da bei unserer Studie mit der Fehlerverarbeitung eine Exekutivfunktion des medialen präfrontalen Kortex im Mittelpunkt steht, ist vor allem interessant, dass es mit der Anwendung von tDCS auch möglich ist, kognitive Funktionen zu beeinflussen. Die Untersuchung von Stimulationseffekten auf kognitive Funktionen ist unter anderem dadurch möglich geworden, dass Modulationen der kortikalen Erregbarkeit im Verlauf auch durch Methoden wie die Nahinfrarotspektroskopie (Merzagora et al., 2010) oder die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Antal et al., 2012) sichtbar gemacht werden konnten. Und so existieren tDCS-Studien, die einfachere visuelle, somato-sensorische und auditive Funktionen untersuchen, aber auch Studien, in denen die Auswirkung von tDCS auf komplexere kognitive Funktionen wie Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Funktionen sozialer Kognition untersucht werden. In Folgenden sollen dafür einige Beispiele angeführt werden:

Dass die Stimulation über dem okzipitalen Kortex zu einer vorübergehenden Modulation des visuellen Systems führen kann, konnten Antal und Kollegen bereits 2001 nachweisen, indem sie zeigten, dass kathodale Stimulation zu

einer vorübergehenden Minderung der Kontrastwahrnehmung führen kann (Antal et al., 2001). Auf dem Gebiet somatosensorischer Funktionen gibt es einige Studien, in denen der Einfluss von tDCS auf die Schmerzwahrnehmung untersucht wird. So konnten Csifcsak und Kollegen 2009 erstmals einen moderaten antinozizeptiven Effekt kathodaler Stimulation über M1 bei gesunden Probanden nachweisen (Csifcsak et al., 2009). Was tDCS-Studien über komplexere kognitive Funktionen anbelangt, so muss zunächst angeführt werden, dass selten ein dualer anodal-exzitatorischer und kathodal-inhibitorischer Effekt beschrieben werden konnte, was im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch diskutiert werden soll. Hinweise auf einen signifikanten Effekt anodaler oder kathodaler Stimulation auf kognitive Hirnfunktionen konnten jedoch in einer Reihe von Studien erbracht werden: So zeigten Fregni und Kollegen (2005), dass anodale Stimulation über dem DLPFC zu einer verbesserten Leistung des Arbeitsgedächtnisses führen kann (Fregni et al., 2005). Für die anodale Stimulation über dem Broca-Areal konnte entsprechend gezeigt werden, dass sie die Leistung im Lernen artifizierlicher Grammatik verbesserte (de Vries et al., 2010). Kurz- und Langzeitgedächtnis wurden unter anderem in einer Studie von Elmer und Kollegen (2008) untersucht, wo die kathodale Stimulation über F3/F4 linksseitig die Leistung im Lernen von Wörtern aus Wortlisten verschlechterte (Elmer et al., 2009). Anodale Stimulation über dem rechten Frontallappen führte außerdem zu einer Verbesserung beim Abrufen von Namen aus dem Namensgedächtnis (Ross et al., 2010). Neben der Untersuchung der für Lernen und Gedächtnis wichtigen Areale des Kortex liegen aber auch Studien vor, die den Einfluss transkranieller Stimulation auf andere Hirnleistungen wie die Bereitschaft zu Risikoverhalten (Boggio et al., 2010) oder das Treffen von Entscheidungen bei Wahrscheinlichkeitsabschätzungen (Hecht et al., 2010) untersuchen. Eine Reihe von Studien untersucht außerdem den Einfluss transkranieller Stimulation auf Hirnfunktionen aus dem Bereich sozialer Kognition. Boggio und Kollegen (2008) konnten beispielsweise zeigen, dass Frauen emotionale Gesichtsausdrücke besser deuten können als Männer und dass sich dieser Unterschied durch anodale Stimulation über dem Temporallappen (F3) noch

verstärkt (Boggio et al., 2008). Vor dem Hintergrund, dass für jedes Hirnareal, das stimuliert werden soll, um eine bestimmte Hirnfunktionen zu beeinflussen, eine wirksame Elektrodenanordnung gefunden werden muss, ist für unsere Untersuchungen eine Studie von besonderer Bedeutung: Es handelt sich dabei um eine Studie von Karim und Kollegen (2010) zur Modulation betrügerischen Verhaltens durch tDCS (Karim et al., 2010). Karim beobachtete, dass eine Hemmung des anterioren präfrontalen Kortex (aPFC) durch Stimulation (über 13min mit 1mA) über FP2 mit einer maximal entfernten Referenzelektrode über PO3 zu signifikant schnelleren Reaktionszeiten beim Erzählen von Lügen führte. Außerdem kam es beim Lügen zu einer Abnahme der Hautleitfähigkeit und einem geringeren Schuldgefühl im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit SHAM-Stimulation. Karim konnte damit nachweisen, dass kathodale Stimulation über dem aPFC Auswirkungen auf betrügerisches Verhalten hat und bestätigte somit, dass eine Modulation exekutiver Hirnfunktionen durch tDCS über dem PFC möglich ist, sofern ein wirksames Stimulationsprotokoll verwendet wird. Bei der Wahl unseres Stimulationsprotokolls haben wir uns deshalb an dem durch Karim und Kollegen (2010) vorgeschriebenen und als wirksam erwiesenen Stimulationsprotokoll orientiert.

2. Ziel der Untersuchung

Ziel unserer Studie ist es, die Fehlerverarbeitung nach erfolgter transkranieller Gleichstromstimulation durch Analyse der zugrundeliegenden elektrophysiologischen Korrelate im EEG, der ERN und Pe, zu untersuchen. Dabei sollen tDCS-induzierte Veränderungen der Amplituden, der Latenzen und die Topographie der evozierten Potenziale eine Aussage über veränderte kognitive Prozesse machen. Ausgehend von der Tatsache, dass funktionelle Bildgebungsstudien wiederholt auf den ACC als Schlüsselregion im Hirn für die Generierung der ERN und Pe hingewiesen haben, haben wir eine Versuchsanordnung erstellt, bei der die Probanden während der Stimulation über dem medialen frontalen Kortex eine Reiz-Reaktions-Aufgabe (modifizierter Eriksen Flanker Test) ausführen. Parallel dazu soll zusätzlich ein EEG

aufgezeichnet werden. Quellenlokalisationsstudien, die die neuronalen Generatoren der ERN und Pe untersucht haben, konnten unterschiedliche Subkomponente der Pe aufzeigen. Van Venn und Kollegen beschrieben 2002 eine frühe Pe, die mit einer Aktivierung im kaudalen ACC einhergeht und eine späte Pe, mit einer Aktivierung im rostralen ACC und superioren parietalen Kortex (Van Veen and Carter, 2002). Zudem zeigten Endrass und Kollegen (2007) in einer Studie, in der untersucht werden sollte, inwieweit Ereignis-korrelierte Potenziale mit bewusster Fehlerverarbeitung korrelieren, eine gesteigerte späte Pe nach bewussten Fehlern im Vergleich zu unbewussten Fehlern, während eine solche Dissoziation für die frühe Pe nicht festgestellt werden konnte (Endrass et al., 2007), was eine Studie von Nieuwenhuis und Kollegen bestätigte (Nieuwenhuis et al., 2001). Um also der Tatsache gerecht zu werden, dass in der Literatur Unterschiede sowohl in Bezug auf den neuronalen Generator, als auch in Bezug auf die funktionelle Bedeutung der späten Pe im Vergleich zur frühen Pe beschreiben wurden, soll die Pe in unterschiedlichen Zeitfenstern analysiert werden.

Gemäß früherer Studien, in denen die Auswirkung von tDCS auf motorische und kognitive Funktionen untersucht wurde und in denen ein anodal-exzitatorischer und kathodal-inhibitorischer Effekt auftrat (Csifcsak et al., 2009, Lang et al., 2004a, Fecteau et al., 2007, Stone and Tesche, 2009), ist unsere Hypothese, dass die Stimulation mit schwachem Gleichstrom über dem medialen frontalen Kortex im Sinne eines anodal-exzitatorischen Effekt über dem stimulierten Areal zu erhöhten Amplituden der ERN und Pe führen kann, während die kathodale Stimulation zu einer Verringerung der Amplituden im Sinne eines inhibitorischen Effekt führen sollte.

Ein zu berücksichtigender Punkt bei unserer Versuchsanordnung ist dabei ein möglicher Interferenzeffekt zwischen einer erhöhten Exzitabilität durch die Stimulation unter einer tDCS-Elektrode und einem gleichzeitig hemmenden Effekt auf das Gehirnnareal unter der gegenüberliegenden tDCS-Elektrode. Bei unserer Elektrodenanordnung, bei der eine Elektrode zwischen Oz und dem Inion platziert wird, so wäre eine Hemmung des visuellen Systems als Folge der

verminderten kortikalen Exzitabilität unter der Elektrode vorteilbar. Dies könnte in einer Einschränkung der für das Verhalten relevanten visuellen Informationen resultieren. Deshalb soll das Potenzial P1 als frühe Komponente Ereignis-korrelierter Potenziale, die im visuellen Kortex generiert werden, in unserer Studie mituntersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass wir durch die Anwendung von tDCS und die systematische Untersuchung der Veränderungen der ERN und Pe nach anodaler, kathodaler und SHAM Stimulation in unserer Studie Aufschluss darüber geben wollen, welche Effekte die Stimulation auf die Fehlerverarbeitung hat.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung

3.1.1. Studienpopulation

48 gesunde Probanden (21 männliche Probanden und 27 weibliche Probandinnen mit einem Durchschnittsalter von 23,9 Jahren; $SD=2,5$, Spannweite 20-30 Jahre) haben an unserer Studie teilgenommen. Anhand ihres Geschlechts und ihres Alters wurden diese Teilnehmer drei Gruppen zugeordnet: 6 männliche und 11 weibliche Probanden erhielten eine Stimulation mit frontal platzierter Anode, das Durchschnittsalter betrug 24,2 Jahre mit einer Standardabweichung von $SD=2,7$; 8 männliche und 7 weibliche Teilnehmer/innen mit einem Durchschnittsalter von 24,0 Jahren und $SD=2,1$ erhielten eine Stimulation mit frontal platzierter Kathode und 7 männliche und 9 weibliche Teilnehmer/innen unterzogen sich einer SHAM-Stimulation. Das Durchschnittsalter lag bei 23,5 Jahren mit einer Standardabweichung von $SD = 2,5$. Alle Teilnehmer wurden mündlich und schriftlich über den Zweck der Untersuchung informiert und gaben ihr schriftliches informiertes Einverständnis zu der Studie, die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt wurde. Alle Teilnehmer

waren Rechtshänder gemäß der deutschen Übersetzung des Edinburgh Handedness Inventory (EHI), wobei ein EHI-Wert von mindestens 60 Punkten als Voraussetzung für die Studienteilnahme galt. Als Ausschlusskriterien galten eine aktuelle oder frühere neurologische oder psychiatrische Erkrankung, eine aktuelle oder frühere Einnahme zentral wirksamer Medikamente, eine vorliegende Schwangerschaft, eine intrakranielle Metallimplantation, das Tragen eines Cochlea-Implantats oder eines Herzschrittmachers. Diese Informationen wurden mit Hilfe eines Selbstauskunftsbogens erhoben. Alle Studienteilnehmer unterzogen sich außerdem einer neuropsychologischen Testung, zu der folgende Fragebögen gehörten: Allgemeine Depressionsskala ADS-K (Hautzinger and Bailer, 1993), Anxiety Sensitivity Index ASI-3 (Ehlers, A. et al. 1993) und Adult Self Report Scale ARSR (Kessler et al., 2005)) als Screening für ADHS. Zusätzlich wurden mit Hilfe des Fragebogens Positive and Negative Affect Schedule PANAS (Krohne et al., 1996) vor beziehungsweise nach der Stimulation mit tDCS Stimmungsänderungen erfasst.

3.1.2. Versuchsablauf

Alle unsere Probanden saßen mit angelegtem EEG und bereits platzierten tDCS-Elektroden (nach einem Schema, das später im Text erläutert wird) in einer abgedunkelten und schallgedämpften Messkabine vor einem 1m entfernten Computerbildschirm. Zunächst wurden unsere Probanden gebeten, die Augen zu schließen und ruhig sitzen zu bleiben, während wir ein 3-minütiges Ruhe-EEG aufzeichneten. Nach einer kurzen Übungsphase für die modifizierte Eriksen-Flanker-Aufgabe begannen wir mit einer anodalen, kathodalen oder SHAM Stimulation mit einer Gesamtdauer von 22 Minuten. Nach Ablauf der ersten 2 Minuten der Stimulation (ein Vorlauf, um den Effekt der Stimulation maximal zu steigern) forderten wir unsere Probanden dazu auf, mit der Eriksen-Flanker-Aufgabe zu beginnen, die 20 Minuten dauerte. Parallel dazu zeichneten wir die Ereignis-korrelierten Potenziale bis zum Ende der Stimulation im EEG auf. Dies bedeutet also, dass wir einen sogenannten „online-approach“ verwendeten, bei dem die Gleichstromstimulation und die

EEG-Aufzeichnung zeitlich überlappten, sodass es möglich war zu untersuchen, inwiefern die Aktivität des stimulierten Hirnareals durch die kortikale Stimulation unmittelbar moduliert wurde. Das Experiment endete mit einem weiteren 3-minütigen Ruhe EEG.

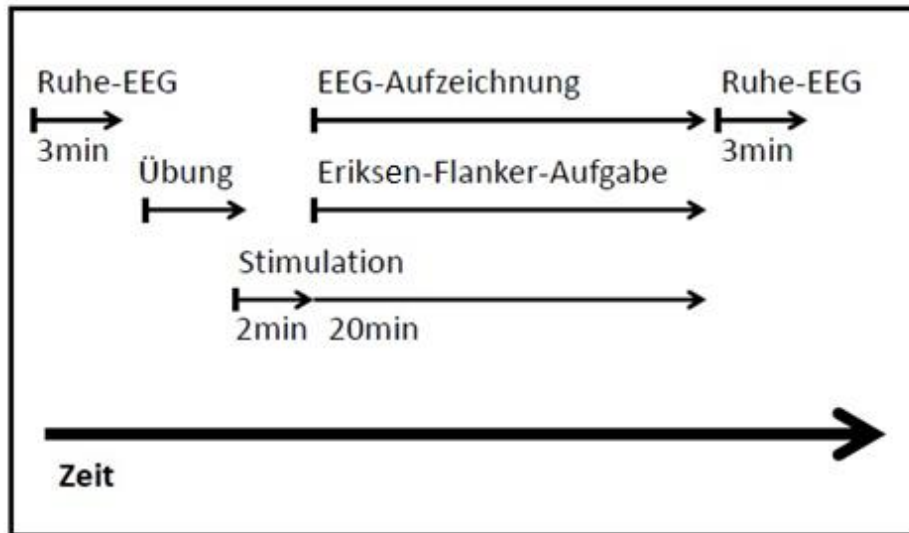


Abbildung 9: Übersicht über den Versuchsablauf

3.1.3. tDCS

Für die Stimulation kam ein DC Stimulator der Firma Neuroconn, Illmenau (Deutschland) zum Einsatz. Die Probanden erhielten jeweils entweder eine anodale, kathodale oder SHAM-Stimulation, die für die Probanden jedoch nicht voneinander zu unterscheiden waren.

Ein Paar rechteckiger Oberflächenelektroden (5cm x 7 cm, 35 cm²) wurde mit Ten20 Conductive Paste (Waever and Company, Colorado, USA) bestrichen und dann am Schädel der Probanden angebracht (Stromstärke 0,0286 mA/cm²), wobei die Kopfhaut unter den Elektroden vorher entfettet und ein wenig aufgeraut wurde, um den Hautwiderstand möglichst stark zu verringern. Die Festlegung der Position der relativ großen Elektroden ist von höchster

Wichtigkeit, ist gleichzeitig aber auch eine große Herausforderung, da der optimale Stimulationsort für viele Anwendungen nicht eindeutig geklärt ist, sondern auf allgemeinen (patho)physiologischen Überlegungen beruht. Laut der Literatur ist die Positionierung der tDCS-Elektroden gemäß des internationalen 10-20 Systems jedoch möglich. Da wir die Intention hatten, den medialen frontalen Kortex zu stimulieren, entschieden wir uns dafür, eine der beiden Elektroden über Fp_Z zu platzieren. Nachdem vorangehende Untersuchungen gezeigt hatten, dass eine Maximierung der Strecke zwischen beiden Elektroden zu einer Verringerung des Stroms führt, der durch den Schädel fließt, während gleichzeitig die Stromdichte in der Tiefe erhöht wird, platzierten wir die zweite tDCS-Elektrode zwischen Oz und dem Inion (Karim et al., 2010). Die Platzierung der Elektroden war für die SHAM Stimulation und Real Stimulation identisch. Lediglich die Polarität der frontalen Elektrode wurde für die anodale beziehungsweise kathodale Stimulation gewechselt.

Zu Beginn der Stimulation wurde der Strom über die ersten 10 Sekunden rampenförmig gesteigert. Dann wurde 22 Minuten lang Strom mit einer konstanten Stromstärke von 1mA appliziert. Eine Stromstärke von bis zu 2mA gilt für gesunde Probanden als sicher und schmerzlos (Iyer et al., 2005). Die Impedanz wurde ständig durch den Stimulator kontrolliert und bewegte sich stets unter 20kΩ. Nach 22 Minuten konstanten Stroms ($t_{DC} = 1320s$) wurde der Strom über einen Zeitraum von 10 Sekunden wieder rampenförmig reduziert. Die Vermeidung eines abrupten Endes der Stimulation sollte dazu dienen, Missempfindungen bei den Probanden zu vermeiden. Bei der SHAM Stimulation waren die Positionierung der Elektroden, die fade-in Zeit und die Stromstärke identisch. Nach dem rampenförmigen Anstieg des Stroms betrug die Stimulationsdauer 1/30 der Stimulationszeit der anodalen bzw. kathodalen Gruppe ($t_{DC\ SHAM} = 44s$), dann wurde der Strom über 10s wieder rampenförmig gemindert. Anschließend erfolgte nur noch eine Impedanz-Kontrolle, bei der alle 550ms ein Strompuls eingepreßt wurde (110 µA über 15ms). Die SHAM-Stimulation ist somit als vernachlässigbar hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung einzustufen. Leider störten die Strompulse der SHAM-Stimulation, die der Impedanzkontrolle dienten, das in unserer Studie gleichzeitig abgeleitete

EEG so massiv, dass dieses unverwertbar wurde. Aus diesem Grund wurde das tDCS-Gerät bei Beginn des modifizierten Eriksen Flanker-Tests (d.h. 2min nach Beginn der Stimulation) bei der SHAM-Gruppe ausgeschaltet, ohne dass es der Versuchsperson mitgeteilt wurde. Somit musste auf eine Doppelverblindung leider verzichtet werden. Aufgrund des identischen Beginns der SHAM-Stimulation im Vergleich zur echten Stimulation wurde das feine Kribbeln, das Probanden in den ersten Sekunden der Stimulation auf ihrer Haut unter den Elektroden spüren, jedoch imitiert, sodass die SHAM Stimulation von den Probanden nicht als solche erkannt werden konnte.

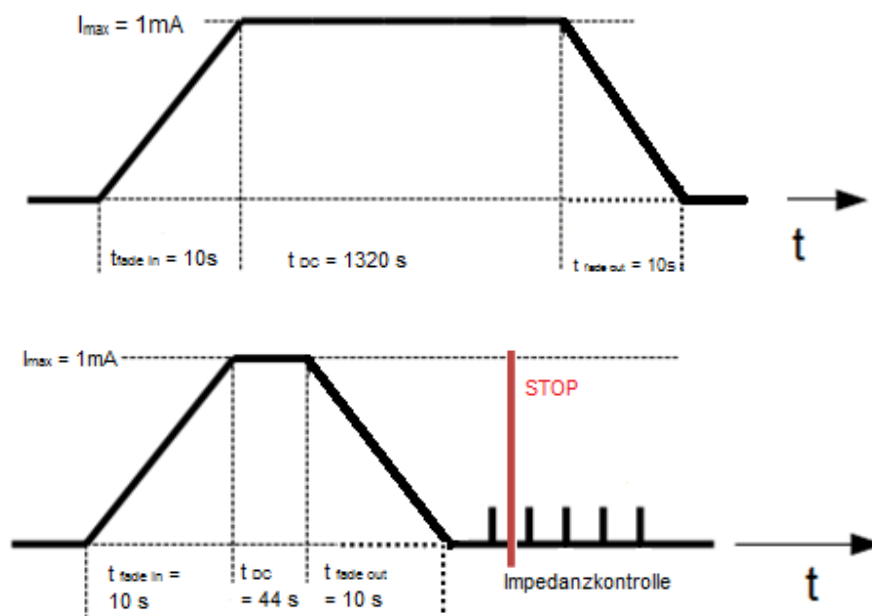


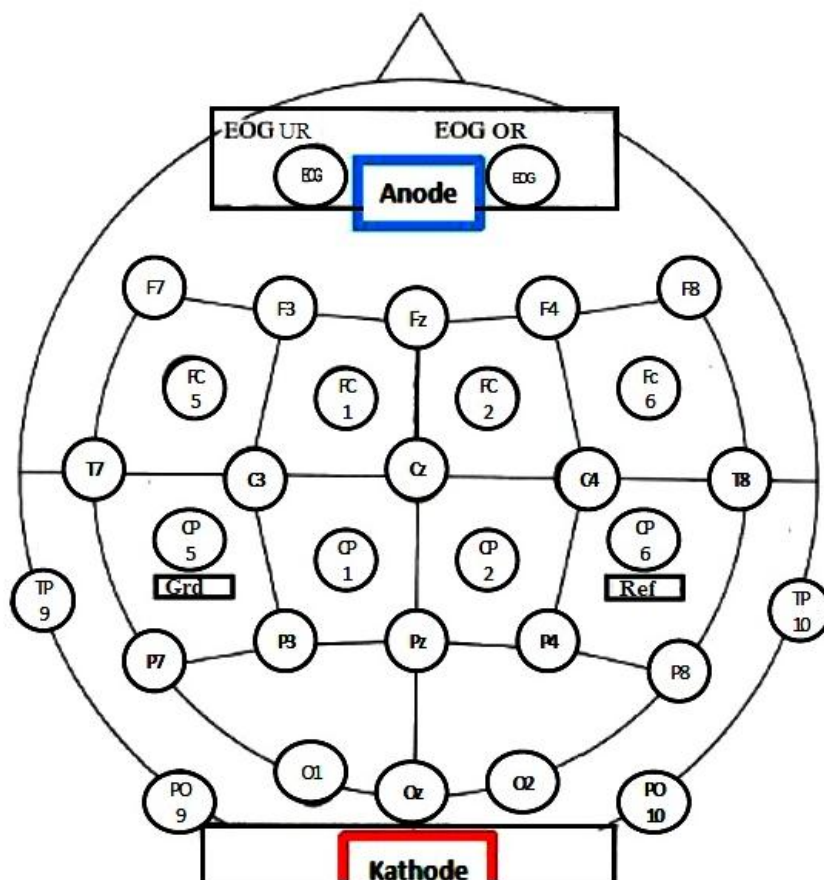
Abbildung 10: Stromverlauf während echter anodaler oder kathodaler Stimulation (oben) im Vergleich zur SHAM-Stimulation (unten)

3.1.4. EEG Aufzeichnung

Das EEG wurde mit einem ActiCap Elektrodensystem mit 32 Elektroden (Brain products GmbH, München, Deutschland) aufgezeichnet. Die Elektroden wurden gemäß des internationalen 10-20 Systems an den Positionen F7, F3, Fz, F4,

F8, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, TP9, CP1, CP2, TP10, P7, P3, Pz, P4, P8, P09, O1, Oz, O2, PO10 platziert. Zwei Augenelektroden befanden sich über beziehungsweise unter dem rechten Auge. Die Groundelektrode wurde an CP5 angebracht. Alle Elektroden wurden gegen CP6 referenziert und es erfolgte eine offline Rereferenzierung auf eine Durchschnittsreferenz. Das EEG wurde mit einem 32-Kanal BrainAmp Amplifier (Brain products GmbH, München, Deutschland) verstärkt. Alle Impedanzen blieben unter 10 k Ω , die Impedanzen der Referenz- und Ground-Elektrode stets unter 5 k Ω . Das EEG wurde mit einer Frequenz von 1000Hz, einem Bandpassfilter von 0,1-100Hz und einem Notchfilter von 50 Hz aufgezeichnet. Die Anordnung der EEG-Elektroden samt Anode und Kathode für die Stimulation mit tDCS ist in Abb. 11 dargestellt.

a)



b)

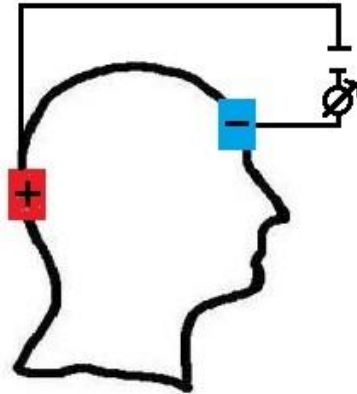


Abbildung 11:

a) Übersicht über die Anordnung der EEG-Elektroden nach dem 10:20 System und die Position der beiden tDCS-Elektroden. EOG UR: Elektrode unter dem rechten Auge, EOG OR: Elektrode über dem rechten Auge, Grd: Ground-Elektrode, Ref: Referenzelektrode

b) tDCS: Platzierung der Anode über F_{pz} und der Kathode zwischen O_z und Inion, Ansicht im Sagittalschnitt

3.1.5. Eriksen-Flanker Aufgabe

In unserem Experiment verwendeten wir eine modifizierte Version der Eriksen-Flanker-Aufgabe (Eriksen und Eriksen 1974) - eine Wahl-Reaktionsaufgabe, die der Untersuchung von Antwortkonflikten und Fehlerverarbeitung dient. Die Probanden saßen vor einem Computerbildschirm mit schwarzem Hintergrund, auf dem ihnen jeweils 125ms lang 5 Pfeile aus vier möglichen unterschiedlichen Pfeilkombinationen präsentiert wurden (<<<<<, >>>>>, >><>>, <<><<), einer Version des Eriksen-Flanker Tests, wie sie bereits 2010 von Herrmann und Kollegen verwendet wurde (Herrmann et al., 2010). Die Probanden wurden dabei angewiesen, sich auf den mittleren der fünf Pfeile zu konzentrieren, die Distraktoren links und rechts davon zu ignorieren und mit dem rechten beziehungsweise linken Zeigefinger per Tastendruck auf die rechte oder linke Steuerungstaste so schnell und akkurat wie möglich die Richtung des mittleren

Pfeils anzuzeigen. Dabei dienten die flankierenden Pfeile dazu, Interferenz zu erzeugen und so eine Situation zu schaffen, in der die Probanden genug Fehler machen, um EKPs für fehlerhafte Reaktionen berechnen zu können. 750ms nach ihrer Reaktion wurde den Probanden eine Rückmeldung präsentiert, die anzeigte, ob die von ihnen gegebene Antwort korrekt war oder nicht. War die Antwort korrekt, so erschien für die Dauer von 500ms ein Pluszeichen auf dem Bildschirm, ein Minuszeichen wies auf eine inkorrekte oder fehlende Antwort hin, während ein Ausrufezeichen eine zu langsame Antwort signalisierte. Der Schwellenwert für eine zu langsame Reaktionszeit definierte sich aus einer zuvor bestimmten mittleren Reaktionszeit, die in einem Übungsdurchlauf mit 48 Pfeilpräsentationen für jeden Probanden individuell ermittelt worden war. Während unserer Untersuchung wurden jedem Probanden 280 Pfeilpräsentationen in einem Block ohne Pause gezeigt. Im EEG, das parallel dazu aufgezeichnet wurde, wurden jeweils der Zeitpunkt der Präsentation des Stimulus, der motorischen Antwort und der Zeitpunkt der Präsentation des Feedbacks durch unterschiedliche Marker gekennzeichnet. Die Probanden erhielten während der gesamten Zeit, in der sie die Eriksen-Flanker-Aufgabe ausführten, eine Gleichstromstimulation. Es wurden nur Probanden in unsere Berechnungen eingeschlossen, die in der Eriksen-Flanker-Aufgabe mindestens 10 Fehler machten, auf die verwertbare artefaktfreie EEG-Epochen folgten.

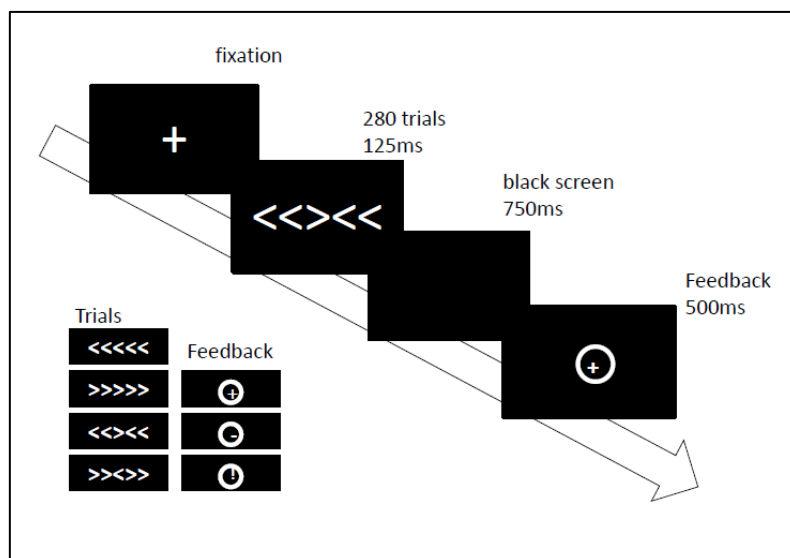


Abbildung 62: Ablauf der modifizierten Eriksen-Flanker-Aufgabe

3.2. Datenanalyse

3.2.5. Analyse der EEG-Daten

Die EEG-Daten wurden mit dem Brain Vision Analyzer Version 2.0 der Firma Brain Products, München analysiert. Zunächst wurden die beiden Augenelektroden zu einer bipolaren Elektrode für vertikale Augenbewegungen verschaltet. In einem zweiten Schritt erfolgte die Korrektur von Augenbewegungen durch Anwendung der Augenartefaktkorrektur nach Gratton (1983) (Gratton et al., 1983). Die EEG-Daten wurden in auf korrekte oder fehlerhafte Antworten folgende EEG-Epochen fragmentiert, die -100ms vor dem Tastendruck eines Probanden begannen und 600ms nach diesem endeten. Diese EEG-Epochen auf korrekte und inkorrekte Antworten konnten für jeden Probanden Reaktions-getriggert gemittelt werden, sodass Ereignis-korrelierte Potenziale bestimmt werden konnten. EEG-Epochen mit Spannungen $>\pm 100$ mV oder Spannungsanstiegen >100 mV/sec wurden im Zuge der Artefakteleminierung aus der Auswertung ausgeschlossen. Probanden mit anodaler Stimulation hatten $45,2 \pm 24,5$ artefaktfreie Epochen nach inkorrekten Antworten und $140,9 \pm 32,3$ artefaktfreie Epochen nach korrekten Antworten. Probanden mit kathodaler Stimulation hatten $39,9 \pm 25,6$ artefaktfreie Epochen nach inkorrekten Antworten und $105,3 \pm 44,4$ artefaktfreie Epochen nach korrekten Antworten, während Probanden mit SHAM Stimulation $41,9 \pm 23,2$ artefaktfreie Epochen nach inkorrekt und $139,4 \pm 46,9$ artefaktfreie Epochen nach korrekten Antworten aufwiesen. Zwischen den Gruppen besteht ein relevanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl der durchschnittlichen artefaktfreien Epochen nach richtigen Antworten ($F[2,45] = 3,49, p < 0,05$). Dies kann durch einen post-hoc t-Test für ungepaarte Stichproben erklärt werden, da unsere Berechnungen zeigen, dass die Gruppen RA und RC und die Gruppen S und RC sich signifikant voneinander unterscheiden (RA vs. RC: $t = 2,49, p < 0,05$ and S vs. RC: $t = -2,08, p < 0,05$). Die Daten aller Probanden wurden zu ERPs für die drei Gruppen (anodale, kathodale und SHAM-Stimulation) nach korrekten und inkorrekten Antworten gemittelt. Abschließend wurde anhand des

Segments von -110ms bis 0 ms eine Baseline-Korrektur vorgenommen, um die EEG-Grundlinie zu justieren.

Ausgehend von einer visuellen Inspektion der Grand-mean Kurven haben wir für die Zeitsegmente 0-60ms nach richtigen und falschen Antworten für die ERN und für die Zeitsegmente 100-200 ms und 200-300 ms nach richtigen und falschen Antworten für die Pe die mittlere Amplitude über der Elektrode C_z individuell berechnet, da die topographische Darstellung (siehe Abb.15) für die ERN und Pe einen Feldschwerpunkt um C_z anzeigte.

Die P1-Antwort als Indikator für eine Beeinflussung des visuellen Systems durch unserer Versuchsanordnung wurde als der maximale Peak im Zeitraum zwischen 80 ms und 150 ms über drei okzipitalen Elektroden (O1, O2 und Oz gemäß dem internationalen 10/20 Elektrodensystem) definiert.

3.2.6. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 19. Zur Analyse der Stimulationseffekte wurden Varianzanalysen (ANOVA) für die Verhaltensdaten, für die ERN und die Pe mit den Faktoren Bedingung (korrekte oder inkorrekte Antwort) und Gruppe (anodale, kathodale oder SHAM-Stimulation) getrennt voneinander durchgeführt. Zur weiteren Analyse von Haupt- und Interaktionseffekten wurden univariate ANOVAS mit „planned comparisons“ berechnet, die die beiden Stimulationsgruppen und die SHAM-Gruppe mit Hinblick auf den kleinsten signifikanten Unterschied (Fisher's least significant difference, LSD) verglich. Falls nötig, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Verhaltensdaten

4.1.1. Reaktionszeiten

In Bezug auf die absoluten Reaktionszeiten konnte ein Haupteffekt Bedingung nachgewiesen werden ($F [1,44] = 40,21, p < 0,001$). Jedoch wurde weder ein signifikanter Haupteffekt Gruppe ($F[2,44]=2,04, p=0,14$) noch ein Interaktionseffekt gefunden ($F[2,44]=0,041, p=0,96$). Die Probanden aller drei Gruppen zeigten eine signifikante Zunahme der Reaktionszeit (post-error-slowing) von $464,5 \text{ ms} \pm 60,6$ nach korrekten Antworten auf $440,5 \text{ ms} \pm 50,8$ nach inkorrekten Antworten.

Das post-error-slowing (PES) wurde als Indikator für einen möglichen stimulations-induzierten Verhaltenseffekt analysiert. Wie in Abbildung 12 zu sehen ist, war das PES nach kathodaler Stimulation nur deskriptiv verringert ($m=23,07 \pm 26,30 \text{ ms}$) im Vergleich zu anodaler ($m=25,41 \pm 29,13 \text{ ms}$) oder SHAM-Stimulation ($m=23,27 \pm 20,78 \text{ ms}$). Jedoch wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($F[2,44]=0,04, p=0,96$).

4.1.2. Anzahl der Fehler

Hinsichtlich der Anzahl an Fehlern gab es keinen Haupteffekt Gruppe ($F [2,44]=1,53, p=0,23$). Die Gruppe der Probanden mit anodaler Stimulation (Anzahl an falschen Antworten: $41,4 \pm 18,9$) oder mit kathodaler Stimulation (Anzahl an falschen Antworten: $56,7 \pm 24,9$) unterschieden sich nicht signifikant von den Probanden der SHAM-Gruppe (Anzahl an falschen Antworten: $46,6 \pm 30,5$) (siehe Abbildung 12).

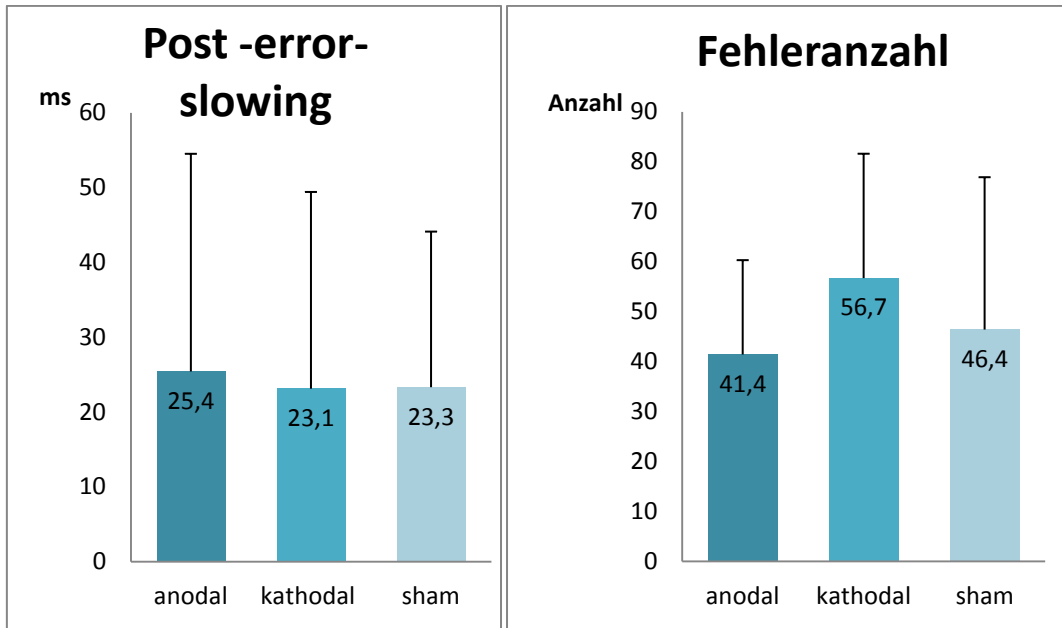


Abbildung 13: Dargestellt sind die mittleren Werte und die Standardabweichung für die Fehleranzahl und das post-error-slowing nach anodaler, kathodaler und SHAM-Stimulation

4.2. EEG Daten

4.2.1. Latenzparameter für die ERN und Pe

Bei der Analyse der Latenzparameter für die ERN konnte eine signifikant verkürzte Latenzzeit nach korrekten Antworten ($m=14,33\pm 16,67\text{ms}$) im Vergleich zu fehlerhaften Antworten ($m=21,48\pm 15,76\text{ms}$) gezeigt werden ($F[1,45]=8,34$, $p<0,05$). Es trat weder ein Haupteffekt für die Art der Stimulation ($F[2,45]=0,18$, $p=0,84$) noch ein Interaktionseffekt zwischen Bedingung und Gruppe ($F[2,45]=0,40$, $p=0,67$) auf. Für die Latenzzeit der Pe konnte kein Haupteffekt Gruppe beobachtet werden ($F[2,45]=1,16$, $p=0,32$): Das bedeutet, dass die Latenzzeit für die Gruppe RA ($m=168,73\pm 10,84\text{ms}$) nicht signifikant länger bzw. kürzer war als bei der Gruppe RC ($m=144,63\pm 11,45\text{ms}$) oder der SHAM-Gruppe ($m=158,12\pm 11,18\text{ms}$). Die Latenzzeit der Pe nach einer korrekten Antwort ($m=164,48\pm 60,24\text{ms}$) war signifikant kürzer als nach einer fehlerhaften Antwort ($m=168,88\pm 45,03\text{ms}$) mit $F[1,45]=7,46$ und $p<0,05$. Es

zeigte sich kein Interaktionseffekt zwischen der Art der Stimulation und der Bedingung korrekte oder fehlerhafte Antwort ($F[1,45]=1,07, p=0,35$).

4.2.2. Amplituden der ERN und Pe

Abbildung 13 zeigt die ermittelten Zeitkurven über C_z für anodale, kathodale und SHAM-Stimulation nach korrekten und fehlerhaften Antworten.

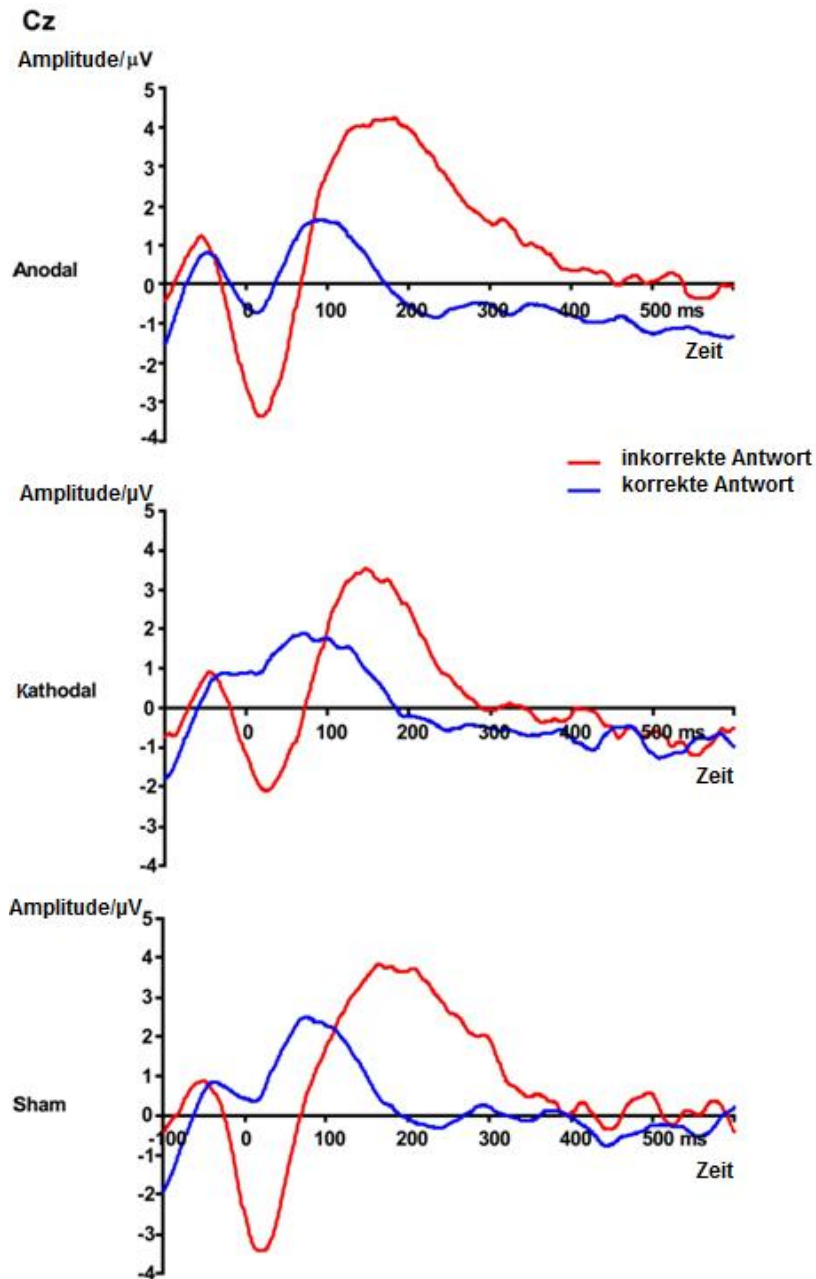


Abbildung 14: Zeitkurven über C_z für anodale, kathodale und SHAM-Stimulation nach korrekten und fehlerhaften Antworten

4.2.2.1. Mittlere Amplituden über Cz

Für die ERN (siehe Abb.15) wurde die mittlere Amplitude über Cz im Zeitsegment 0-60ms nach korrekten ($m = 0,81 \pm 2,37 \mu\text{V}$) und fehlerhaften ($m = -2,32 \pm 2,93\mu\text{V}$) Antworten berechnet, wo sich ein Haupteffekt Bedingung ($F[1,45]=66,8$, $p < 0,0001$), jedoch weder ein Haupteffekt Gruppe ($F[2,45] = 0,91$, $p = 0,41$) noch ein Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Bedingung ($F[2,45]=0,85$, $p=0,43$) zeigte.

Für die Pe (siehe Abb.15) analysierten wir zwei Zeitsegmente zwischen 100 und 300 ms. Für das Zeitsegment zwischen 100 und 200ms fanden wir einen Haupteffekt Bedingung ($F[1,45]=53,10$, $p<0,0001$), aber keinen Haupteffekt Gruppe ($F[2,45]=0,061$, $p=0,94$) und keinen Interaktionseffekt ($F[2,45]=1,13$ $p=0,331$). Die mittleren Amplituden waren nach fehlerhaften Antworten höher ($m = 3,42 \mu\text{V} \pm 2,85$) als nach korrekten Antworten ($m = 0,84 \mu\text{V} \pm 2,48$). Für das zweite Zeitsegment, das die Periode zwischen 200 und 300ms nach einer Antwort beinhaltet, konnte ein Haupteffekt Bedingung ($F[1,45] = 56,05$, $p < 0,001$) aber kein Haupteffekt Gruppe ($F[2,45]=1,19$, $p=0,31$) nachgewiesen werden. Interessanterweise trat aber ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Bedingung auf ($F[2,45]=3,23$, $p < 0,05$).

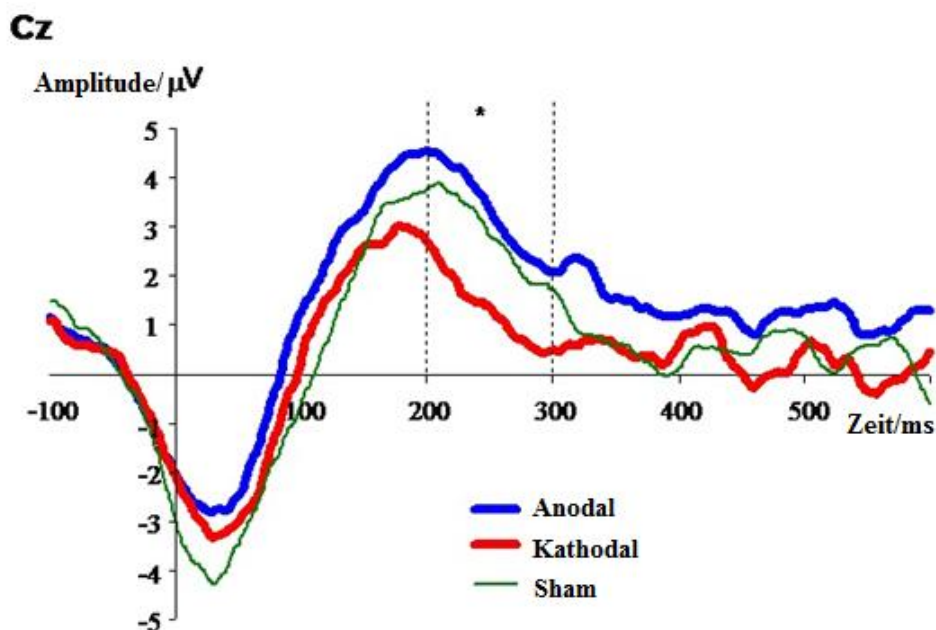


Abbildung 15: Differenzkurve (inkorrekte minus korrekte Antworten) über Cz für anodale, kathodale und SHAM Stimulation, * $p<0,05$

Außerdem konnte eine Varianzanalyse (ANOVA) keinen Haupteffekt Gruppe für die mittlere Amplitude der P1 über O1 ($F[2,45]=0,38$, $p=0,68$), O2 ($F[2,45]=0,61$, $p=0,54$) und Oz ($F[2,45]=0,46$, $p=0,63$) nachweisen.

4.2.2.2. Topographische Verteilung der ERN und Pe

Die topographische Verteilung der ERN und Pe in den verschiedenen Zeitsegmenten ist in Abb.16 dargestellt und zeigt für die ERN eine Verteilung um C_z (und nicht um F_z). Ebenso ist die Pe eher um C_z verteilt als um P_z , wobei die späte Pe im Vergleich zur frühen Pe eine mehr zentroparietale Verteilung aufweist.

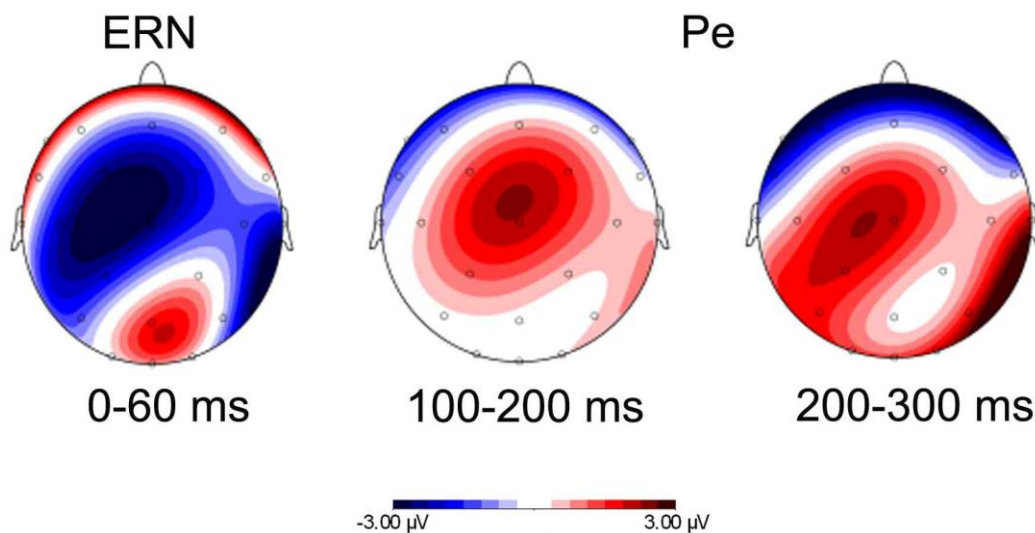


Abbildung 16: Mittlere Amplitude für die Differenz zwischen fehlerhaften und korrekten Antworten in den verschiedenen Zeitsegmenten für die ERN (0-60ms), die frühe Pe (100-200) und die späte Pe (200-300ms). Mittelung für die Teilnehmer aller drei Stimulationsgruppen. Ansicht von oben mit nach vorn gerichteter Nase.

4.2.2.3. Untersuchung des Interaktionseffekts für die Pe

Zur weiteren Untersuchung des Interaktionseffektes zwischen Bedingung und Gruppe (siehe Abb.17) im Zeitsegment 200-300 ms für die Pe haben wir

Gruppeneffekte für fehlerhafte ($F[2,45]=3,76$, $p=0,031$) und korrekte Antworten ($F[2,45]=0,21$, $p=0,81$) getrennt voneinander verglichen und einen Haupteffekt lediglich für die Bedingung fehlerhafte Reaktion gefunden.

Auf unsere Varianzanalyse folgten post-hoc-Vergleiche (LSD) für die Bedingung fehlerhafte Reaktion, die keinen signifikanten Unterschied zwischen anodaler und SHAM-Stimulation nachweisen konnten ($p=0,92$). Beim Vergleich der kathodalen Stimulation mit der SHAM Stimulation fanden wir jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p<0,05$), der auch nach Korrektur für multiple Testung bestand. Es zeigten sich reduzierte Pe-Amplituden im Zeitsegment 200-300ms nach kathodaler Stimulation ($m=0,9 \mu V \pm 2,67$) im Vergleich zur SHAM-Stimulation ($m=2,76 \mu V \pm 1,96$). Für die kathodale Stimulation verglichen mit der anodalen Stimulation ($m=2,68 \mu V \pm 1,70$) zeigten sich signifikant verringerte Amplituden bei der kathodalen Stimulation ($p<0,05$).

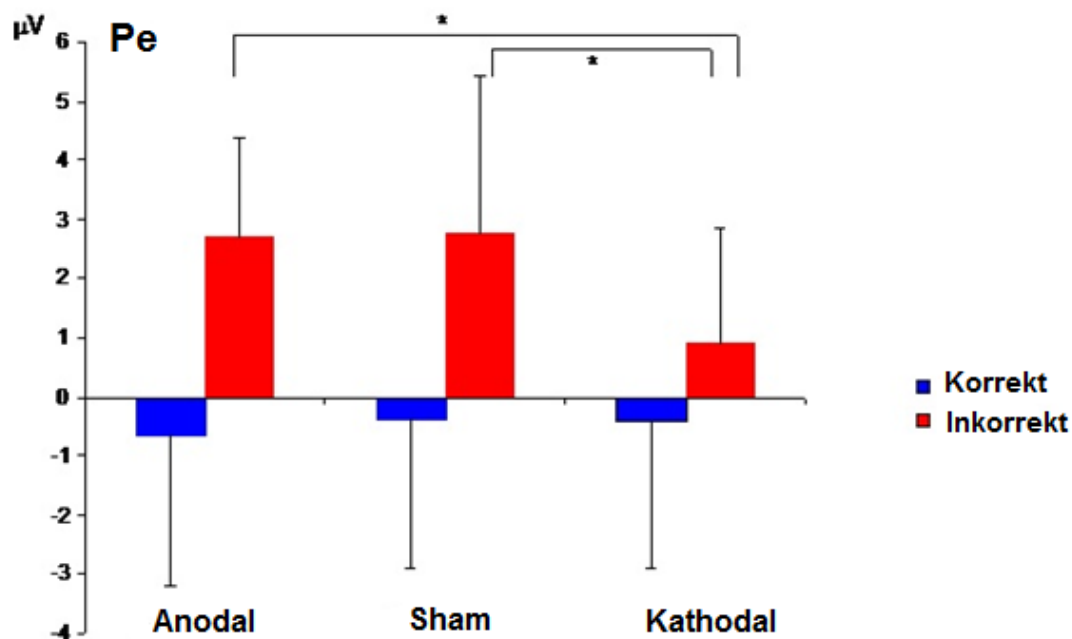


Abbildung 77: Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Bedingung: mittlere Amplitude über C_z im Zeitsegment 200-300ms nach fehlerhaften und korrekten Antworten unter anodaler, kathodaler und SHAM Stimulation. Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an, $*p<0,05$.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der EEG-Daten

5.1.1. Stimulationseffekte auf die kortikale Exzitabilität

Ziel unserer Studie war es, mögliche Stimulationseffekte auf die Fehlerverarbeitung näher zu beleuchten, indem wir während der Ausführung einer Eriksen-Flanker-Aufgabe bei unseren Probanden Gleichstrom applizierten und die Änderungen der ERN und Pe infolge anodaler, kathodaler und SHAM-Stimulation systematisch untersuchten. Wie erwartet (Falkenstein et al., 2001), konnte ein Haupteffekt Bedingung für die ERN und Pe beobachtet werden. Das heißt, dass die Amplituden der ERN und Pe über C_z nach fehlerhaften Antworten signifikant höher waren als nach korrekten Antworten. In Bezug auf die Effekte der Gleichstromstimulation konnte gezeigt werden, dass kathodale Stimulation über dem medialen frontalen Kortex die Amplitude von Subkomponenten der Pe im Vergleich zu anodaler oder SHAM Stimulation verringert, während es keinen Effekt auf die ERN gab. Wir kommen deshalb zu dem Schluss, dass die Stimulation mit tDCS während kathodaler Stimulation zu einer Hemmung der kortikalen Exzitabilität geführt hat, während keine gesteigerter exzitatorischer Effekt durch anodale Stimulation erzielt werden konnte. Ursprünglich stützte sich die Annahme, dass anodale Stimulation kortikale Exzitabilität steigert, während kathodale Stimulation das Gegenteil bewirkt, auf Studien, in denen Gleichstrom über dem menschlichen motorischen Kortex appliziert wurde ((Priori et al., 1998), (Nitsche and Paulus, 2000), (Stagg et al., 2009b)). Dieser duale anodal-exzitatorische und kathodal-inibitorische Effekt konnte jedoch nicht in allen darauf folgenden Studien mit Stimulation über nicht-motorischen Arealen zur Untersuchung kognitiver Funktionen repliziert werden. Einige Studien beschreiben lediglich einen anodal-exzitatorischen Effekt (Fregni et al., 2005), andere beobachten ausschließlich einen kathodalen Effekt (Karim et al., 2010), so wie es bei uns der Fall war. Eine 2011 erschienene Metaanalyse, in der ein Überblick über tDCS-Studien sowohl mit motorischen als auch mit kognitiven Fragestellungen gegeben wird,

zeigte eine große Heterogenität vor allem in kognitiven Studien (Jacobson et al., 2011). Die Wahrscheinlichkeit, sowohl einen anodal-exzitatorischen als auch einen kathodal-inhibitorischen Effekt in einer kognitiven Studie nachzuweisen wird dort mit lediglich 0,16 angegeben. Als mögliche Ursache für diese Heterogenität wird angeführt, dass kognitive Aufgaben die Aktivität vieler verschiedener kognitiver Hirnregionen mit einschließen. Deshalb sei es verglichen mit Effekten im motorischen System, wie zum Beispiel der Beeinflussung von MEPs, die lediglich den stimulierten motorischen Kortex betreffen, schwieriger, durch die Modulation eines Teils des neuronalen Netzwerkes einen Effekt für kognitive Funktionen zu erzielen. Die Tatsache, dass ein komplexer Prozess wie die Ausführung einer kognitiven Hirnleistung, bei der es zahlreiche Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnarealen gibt, so anfällig für jegliche äußere Störfaktoren ist, macht es extrem schwierig, den Effekt von tDCS auf eine spezifische kognitive Hirnfunktion zu untersuchen und ist ein möglicher Aspekt, der erklären könnte warum nur ein kathodal-inhibitorischer Effekt gefunden werden konnte. Ein weiterer vorstellbarer Grund dafür wäre, dass in einem "normalen" mPFC (und wir gehen davon aus, dass all unsere gesunden Probanden einen gut funktionierenden mPFC haben) eine tDCS-induzierte Minderung der Funktion durch kathodale Inhibition zwar möglich ist, dass dieses Prinzip jedoch nicht automatisch auf die anodale Stimulation angewendet werden kann. Möglich wäre, dass die Leistung eines gut funktionierenden mPFC im Hinblick auf Fehlerverarbeitung durch anodale Stimulation aufgrund eines Ceiling-Effekts nicht gesteigert werden kann (Karim et al., 2010). Bei einer Stimulation von Patienten hingegen wäre die Aussicht, eine relevante Aktivierung des mPFC durch anodale Stimulation zu erreichen, vermutlich größer, da dort wahrscheinlich mehr Spielraum für Funktionsverbesserungen besteht. Zusammenfassend kann auf jeden Fall gesagt werden, dass der Stimulationseffekt mit tDCS in der vorliegenden Studie für die kathodale Stimulation spezifisch ist und keinen unspezifischen Effekt der Gleichstromapplikation darstellt.

Um auszuschließen, dass ein möglicher Interferenzeffekt zwischen einer erhöhten Exzitabilität durch die Stimulation unter einer tDCS-Elektrode und einem gleichzeitig hemmenden Effekt auf das Gehirnareal unter der gegenüberliegenden tDCS-Elektrode zu einer Beeinflussung von verhaltensrelevanten visuellen Informationen geführt hat, haben wir außerdem das Potenzial P1 über drei okzipitalen Elektroden untersucht. Dabei konnte für die verschiedenen Stimulationsgruppen kein signifikanter Unterschied der P1-Amplitude gefunden werden. Infolgedessen gehen wir davon aus, dass kein relevanter Effekt der Gleichstromstimulation auf das visuelle System anzunehmen ist, der unser experimentelles Setting beeinflusst haben könnte. Die Position der okzipitalen Elektrode wurde also scheinbar weit genug unter O_z gewählt, um eine unerwünschte Modulation des visuellen Systems zu verursachen.

5.1.2. Der ACC –das stimulierte Areal?

Eine weitere Kernfrage unserer Studie ist, ob das Hirnareal, das wir mit der Stimulation erreichen wollten, auch tatsächlich so erreicht wurde, wie es intendiert wurde. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, muss dabei berücksichtigt werden, dass weite Teile des Kortex aufgefaltet und somit in der Tiefe der Sulci lokalisiert sind, wo die Nervenzellen eine andere Orientierung aufweisen als im oberflächlichen Kortex. Dass dies von Bedeutung sein kann, soll Folgendes verdeutlichen: Wird ein Neuron quer zu seiner Ausrichtung getroffen, so heben sich die Polarisierungseffekte am gegenüberliegenden Ein- und Austrittsort des Stroms einfach gegenseitig auf. Wird ein Neuron allerdings in Längsrichtung getroffen, so wird eine Potenzialverschiebung in der Längsachse erzeugt (Roth, 1994). Dadurch, dass Ein- und Austrittsort des Stroms in diesem Fall weit voneinander entfernt sind, kann die Erregbarkeit des Neurons damit moduliert werden. In frühen Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass oberflächliche anodale Stimulation mit tDCS die Aktivität oberflächlich gelegener kortikaler Neurone steigern und kathodale Stimulation

ihre Aktivität vermindern konnte, wohingegen tief in den Sulci gelegene und somit relativ zum elektrischen Feld anders ausgerichtete Neurone gegensätzlich von der Stimulation beeinflusst wurden (Creutzfeldt et al., 1962). Es ist deshalb unabdingbar zu berücksichtigen, dass nicht nur die Position und Polarität der Elektroden selbst wichtige Parameter für erwartete Stimulationseffekte auf den ACC sind, sondern dass die auf das Hirngewebe applizierten Ströme von den spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Gewebes abhängen, die den erwarteten Effekt sogar deutlich verzerren können. Es muss außerdem hinterfragt werden, ob die Stromdichte hoch genug war, um die kortikale Exzitabilität zu modulieren. Berechnungen der Stromdichteverteilung, die auf sphärischen Kopfmodellen basieren, können uns dabei helfen, die Stromdichte während einer Stimulation mit tDCS zu beurteilen (Miranda et al., 2006). Die Berechnungen weisen darauf hin, dass der Strom unabhängig von den Gyri und Sulci des Hirns in die erwartete Richtung fließt und dass eine Maximierung der Distanz zwischen beiden Elektroden zu einer Steigerung der Stromdichte in der Tiefe führt. Darüber hinaus wurde von Nitsche und Paulus ein Minimum von $0.017\text{mA}/\text{cm}^2$ als notwendig für die Modulation kortikaler Exzitabilität beschrieben (Nitsche and Paulus, 2000). In unserer Studie lag die applizierte Stromstärke bei $0,029\text{mA}/\text{cm}^2$, die Referenzelektrode wurde am Punkt mit der am weitest möglichen Entfernung zu der Elektrode über F_{pz} angebracht. Somit entsprechen diese Parameter vorbeschriebenen tDCS-Studien, in denen ein relevanter Effekt der Stimulation nachgewiesen werden konnte. Um Stromverteilungseffekte weiter zu untersuchen und gezieltere Voraussagen über das Stromflussmuster machen zu können, müssen jedoch Computer-basierte Kopfmodelle herangezogen werden. Diese existieren inzwischen als rechnergestützte anatomische Rekonstruktionen, die z.B. auf kraniellen MRT-Untersuchungen basieren (Bai et al., 2013, Edwards et al., 2013, Bikson et al., 2012) und werden in Zukunft nach Ansicht der Autoren unabdingbare Standardinstrumente zur Optimierung der Neuromodulation werden.

Eine Methode, die außerdem Evidenz dafür erbringen könnte, dass die Stimulation mit tDCS tatsächlich einen Einfluss auf die Hirnaktivität im stimulierten Areal hatte, ist die elektroenzephalographische Spektralanalyse, mit der in neueren Studien demonstriert werden konnte, dass tDCS Ruhe-EEG-Parameter moduliert (Maeoka et al., 2012, Keeser et al., 2011, Ardolino et al., 2005). In diesen kombinierten tDCS-EEG-Studien wurden verschiedene Frequenzbänder untersucht, was Hinweise auf einen direkten Einfluss von tDCS auf die oszillatorische Hirnaktivität erbrachte. Keeser und Kollegen (2011) stimulierten den LPFC mit anodaler tDCS und beobachteten eine verringerte Delta-Aktivität über dem linken frontopolen Kortex und eine gesteigerte Beta-Aktivität über dem linken frontozentralen Kortex. Die Quellenlokalisierung mit LORETA wies außerdem darauf hin, dass die Reduktion der Delta-Aktivität von einer verringerten Aktivierung im Brodmann-Areal 25 und 32 (subgenualer präfrontaler und anteriorer cingulärer Kortex) herrühren könnte. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die kortikale Stimulation mit tDCS tiefer gelegene Hirnstrukturen wie den ACC als Schlüsselregion für die Fehlerverarbeitung modulieren könnte.

Zu beachten ist aber auch, dass nicht nur das stimulierte Areal unter der frontalen Elektrode für unsere beobachteten Effekte von Bedeutung ist, sondern dass das Areal unter der okzipitalen Referenzelektrode ja ebenfalls möglichen Stimulationseffekten unterliegt. Vorstellbare Interferenzeffekte mit dem visuellen System wurden bereits im Methodenteil (siehe Kapitel 3.2.5.) diskutiert. Einen weiteren interessanten Aspekt beleuchtet aber eine Studie von Pope und Kollegen (2012), die untersucht, inwieweit eine Stimulation mit tDCS über dem Cerebellum kognitive Funktionen beeinflussen kann (Pope and Miall, 2012). Dazu wurde während der Ausführung neuropsychologischer Aufgaben, die Aufmerksamkeit und den Einsatz des Arbeitsgedächtnisses erfordern, 20min lang mit 2mA über dem rechten cerebellären Kortex (1cm unter und 4 cm lateral des Inion) stimuliert (Referenzelektrode: über dem M. deltoideus). Es zeigte sich dabei, dass kathodale Stimulation kognitive Leistungen in Abhängigkeit vom Schwierigkeitsgrad der Aufgabe verbesserte. Die Autoren gehen bei diesen Befunden davon aus, dass kathodal cerebelläre tDCS den

cerebellären Kortex hyperpolarisiert, was in einem reduzierten Output der Purkinje-Zellen resultiert, der normalerweise einen inhibitorischen Einfluss auf den zerebralen Kortex hat. Infolgedessen soll es zu einer Freisetzung kognitiver Ressourcen durch Disinhibition im DLPFC gekommen sein. Wir gehen aufgrund unserer eigenen Elektrodenanordnung, bei der sich die Referenzelektrode zentral über und nicht lateral unter dem Inion befunden hat, davon aus, dass es unwahrscheinlich ist, dass die okzipitale Stimulation zu ähnlichen indirekten Effekten auf kognitive Prozesse geführt hat, die unser experimentelles Setting beeinflusst haben könnten. Trotzdem dürfen solche Überlegungen natürlich nicht unberücksichtigt bleiben.

5.1.3. Mögliche funktionelle Bedeutung des Stimulationseffekts auf die ERN und Pe

Die zentrale Aussage unserer Untersuchung ist die Tatsache, dass für kathodale Stimulation eine signifikante Verminderung der mittleren Amplitude der Pe über Cz nach fehlerhaften Antworten gezeigt werden konnte, während die ERN nicht beeinflusst wurde. Dieses Ergebnis verlangt vor dem Hintergrund, dass bereits unterschiedliche neuronale Generatoren für die ERN und Pe vorbeschrieben wurden, denen außerdem unterschiedliche Aspekte der Fehlerverarbeitung unterliegen sollen, eine nähere Betrachtung.

5.1.3.1. ERN und Pe als Korrelate unbewusster und bewusster Fehlerverarbeitung

In mehrfach beschriebenen Modellen für Fehlerverarbeitungsprozesse wird angenommen, dass die ERN und Pe verschiedenen Subkomponenten (bzw. Zustände) der Fehlerverarbeitung widerspiegeln. Die ERN gilt dabei eher als früher Indikator der Fehlerdetektion, die unabhängig scheint von der bewussten Weiterverarbeitung eines Fehlers, während die Pe bewussten Aspekten der Fehlerverarbeitung zugeschrieben wird (Nieuwenhuis et al., 2001). In unserem Studiendesign ist nicht explizit zwischen unbewussten und bewussten

Fehlerverarbeitungsprozessen unterschieden worden. Wenn man jedoch unsere Ergebnisse im Rahmen des von Nieuwenhuis vorbeschriebenen Modells zur Fehlerverarbeitung betrachtet, so kann man nicht ausschließen, dass durch unsere Gleichstromstimulation möglicherweise nur ein Teil der Fehlerverarbeitungsprozesse beeinflusst wurde. Bleibt man in diesem Gedankenmodell, so könnte eine ausbleibende Beeinflussung der ERN implizieren, dass das frühe vorbewusste Überwachungssystem zur Fehlerdetektion durch die Gleichstromstimulation nicht beeinflusst wurde, während eine mögliche Beeinträchtigung der weiteren bewussten Fehlerverarbeitung durch kathodale Stimulation diskutiert werden kann. Interessanterweise konnte in einer Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von Hypnose auf Ereignis-korrelierte Potenziale keine Veränderung der ERN beobachtet werden, während eine reduzierte Amplitude der Pe nach fehlerhaften Antworten berichtet wurde (Kaiser et al., 1997), was mit der Vorstellung einer intakten automatischen Fehlerdetektion bei einer gleichzeitig induzierten Beeinträchtigung der späteren bewussten Verarbeitung der Fehler-assoziierten Informationen vereinbar ist. Ziel dieser Studie war es, frontale Funktionen mit Hilfe von Hypnose funktionell zu inhibieren, wobei dem Frontallappen eine Schlüsselrolle in einem "Supervisory Attentional System" im Sinne eines Handlungsüberwachungssystems zugeschrieben wurde.

Ullsperger und Kollegen (2010) haben sich mit den Korrelaten bewusster Fehlerverarbeitung auseinandergesetzt und haben eine Übersichtsarbeit präsentiert, in der ein „salientes Netzwerk“ um die anterioren Insula zur Rekrutierung der für eine Antwort auf einen Fehler notwendigen Ressourcen dargestellt wurde (Ullsperger et al., 2010). In ihrer Hypothese gehen sie davon aus, dass ein Fehler eine Orientierungsreaktion hervorruft, die das saliente Netzwerk um die anteriore Insula aktiviert. Es wird vermutet, dass diese Orientierungsreaktion zu gesteigerter Erregung führt und weite Netzwerke mit der anterioren Insula, dem ACC, dem mPFC und dem somatosensorischen Kortex mit ihren zahlreichen anatomischen Verbindungen als Hauptakteuren aktiviert. Ullsperger und Kollegen (2010) gehen davon aus, dass nur eine

ausreichend starke Orientierungsreaktion zu einem aktivierten Netzwerk führen kann, welches weit genug ist, um schließlich die Schwelle zur bewussten Fehlerverarbeitung überschreiten zu können. In diesem Modell wird die P_e als Indikator der Orientierungsreaktion gesehen, die indirekt durch das Netzwerk um die anteriore Insula mit ihren Verbindungen zum frontalen und parietalen Kortex generiert wird.

Betrachtet man unsere Beobachtungen ausgehend von diesem Modell, so wäre es vorstellbar, dass kathodale Stimulation über dem mPFC den von Ullsperger beschriebenen sich-selbst-verstärkenden Prozess inhibiert und dabei das ausgedehnte neuronale Netzwerk dämpft, das nötig ist, um eine bewusste Fehlerverarbeitung zu erreichen. Möglicherweise könnte sich dies in der Verminderung der P_e letztendlich widerspiegeln.

All das würde jedoch Folgendes voraussetzen: stimuliert man den mPFC, so kommt es zu Verschiebungen des Membranpotenzials kortikaler Neurone und man nimmt an, dass sich dadurch die interne Signal- und Informationsverarbeitung im stimulierten Areal verändert, was in einer Veränderung intrinsischer Interaktion resultiert. Dies betrifft einerseits ausgehende Informationen zu anderen Hirnarealen und andererseits eingehende Informationen von entfernteren Bereichen des Gehirns, da durch die Stimulation die Empfänglichkeit des stimulierten Areals für efferente Informationen verändert wird. Darüber hinaus nimmt man eine veränderte Aktivität intrakortikaler Interneurone an. Dabei setzen Veränderungen in entfernten Hirnbereichen natürlich voraus, dass die Hirnregionen bei der Ausführung der betreffenden Aufgabe überhaupt anatomisch oder funktionell verbunden sind. Öngür und Price haben den Aufbau und die Konnektivität des mPFC bei Ratten, Affen und Menschen untersucht und beschreiben, dass der mPFC mit dem ventromedialen Striatum verbunden ist und reziprok mit dem dorsomedialen und kaudalen Anteil des mediodorsalen Nucleus thalamicus interagiert (Öngür and Price, 2000). Außerdem projiziert der basale Anteil des ventralen medialen Nucleus thalamicus direkt zur anterioren Insula. Diese Ergebnisse wären schließlich mit der Vorstellung vereinbar, dass eine Hemmung der Aktivität aufgrund kathodaler Stimulation über dem mPFC eine

Auswirkung auf das ausgedehnte Netzwerk haben könnte, das für eine bewusste Fehlerwahrnehmung und die Generierung der Pe verantwortlich zu sein scheint .

Nichtsdestotrotz möchten wir betonen, dass die Vorstellung eines Stimulationseffektes auf ein weites neuronales Netzwerk der Fehlerverarbeitung über weitreichende funktionelle Konnektivitäten gegenwärtig lediglich eine theoretische Überlegung vor dem Hintergrund aktueller Modelle von Fehlerverarbeitungssystemen darstellt. Unsere Ergebnisse lassen darüber keinerlei Schlüsse zu.

5.1.3.2. Netzwerk-basierte tDCS-Effekte

In unserer Studie konnten wir neuromodulatorische Veränderungen im Sinne eines kathodal-inhibitorischen Effekts auf kortikale Exzitabilität nach Stimulation über dem MFC nachweisen, die sich in einer verringerten Amplitude der Pe über Cz widerspiegeln. Unsere Studie ermöglicht jedoch keinesfalls, Rückschlüsse auf weitreichende stimulations-induzierte Änderungen zerebraler Aktivität zu ziehen. Obwohl es in aktuellen Studien zwar hinreichend Evidenz für ein Netzwerk-basiertes Verständnis von lokalen tDCS-Interventionen über umschriebenen Hirnarealen gibt (Polania et al., 2011c), ist es aufgrund unserer Daten auf keinen Fall möglich darauf zu schließen, dass ganze Netzwerke der Fehlerverarbeitung neu organisiert wurden. Mithilfe zusätzlicher funktioneller Bildgebungsmethoden und mathematischer Konnektivitätsanalysen, die im Folgenden dargestellt werden sollen, wäre es jedoch möglich, durch tDCS erzeugte Nacheffekte sichtbar zu machen und damit regionale Veränderungen, aber auch großflächige Aktivierungen und Deaktivierungen über neuronale Projektionen zu analysieren und zu quantifizieren.

Eine der ersten Studien, die die räumlichen Muster indirekter funktioneller Interaktionen nach Stimulation mit tDCS abbildete, wurde 2005 von Lang und Kollegen durchgeführt (Lang et al., 2005). Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) machte er sichtbar, dass 20 min tDCS über dem motorischen Kortex nicht nur in tiefen Schichten des Rindenareals unter der Stimulationselektrode zu einem veränderten regionalen Blutfluss

(rCBF) führt, sondern auch in entfernten kortikalen und subkortikalen Arealen. Ob diese Effekte jedoch durch die Stromapplikation selbst oder über Modulation kortiko-kortikaler bzw. kortiko-subkortikaler Verbindungen verursacht wurden, kann diese Studie schwer beantworten. Neben der Messung des rCBF in PET-Studien dient auch die Kombination von tDCS mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als Methode zur bildgebenden Quantifizierung der durch die transkranielle Stimulation erzeugten Effekte. Man macht sich dabei zunutze, dass sich über hirnlokale Blutfluss- und Blutoxygenierungsänderungen eine Beziehung zwischen kognitiven Prozessen und der Aktivierung zugrunde liegender Hirnstrukturen herstellen lässt. Dabei ist von Vorteil, dass die fMRT-Messung eine sehr gute räumliche Auflösung bietet, sodass tDCS-induzierte Effekte hervorragend visualisiert werden können, wobei sogar die Möglichkeit besteht, diese Effekte in Echtzeit nachzuvollziehen (Antal et al., 2011). Mit einer fMRT-Messung im Ruhezustand gelang es Polanía und Kollegen (2011) erstmals nachzuweisen, dass über dem motorischen Kortex applizierte tDCS kortiko-striatale und thalamo-kortikale Netzwerke modulieren kann und somit auch kortiko-subkortikale Netzwerke beeinflusst (Polania et al., 2011c). Solche kernspintomographischen Studien können auch genutzt werden, um tDCS-induzierte Modulationen der Ausschüttung von Neurotransmittern nachzuweisen (Stagg et al., 2009a) oder um Änderungen im Stoffwechsel sichtbar zu machen, die im Glucose-Stoffwechsel durch tDCS ausgelöst zu werden scheinen (Binkofski et al., 2011). Der kombinierte Einsatz von tDCS mit assoziierten Messverfahren wie PET und fMRT bringt also wesentliche Fortschritte bei der Visualisierung der Stimulationseffekte und bietet Einblicke in großflächige, potenziell Netzwerk-basierte Modulationen. Darüber hinaus ist es inzwischen möglich, aus dem riesigen und komplexen Datenvolumen, das solche Bildgebungsstudien liefern, mithilfe mathematischer Methoden Informationen über Stimulationseffekte auf funktionelle Konnektivitäten auf kortikaler und subkortikaler Ebene zu gewinnen. Moderne Konnektionsanalysen werden zum Beispiel durch Vielkanal-EEG-Analysen mit Hilfe von graphentheoretischen Berechnungen möglich gemacht. Diese Methode wird in einer Studie von Polanía und Kollegen (2011)

beschrieben, wo auf der Basis eines 62-Kanal EEGs der Einfluss einer 10-minütigen transkraniellen Gleichstrommodulation über M1 auf funktionelle Konnektivitäten untersucht wurde (Polania et al., 2011a). Dazu wurden aus den vor und nach der Stimulation aufgezeichneten EEGs offline verschiedene Frequenzbänder gefiltert und dann für eine paarweise Kombination aller 62 Elektroden jeweils die Synchronisation oszillatorischer Aktivität mit der sogenannten „synchronization likelihood“ berechnet. Dabei geht man davon aus, dass jede EEG-Elektrode einem Knoten in einem Netzwerk entspricht, der über funktionelle Konnektivitäten mit anderen Knoten verbunden ist. Ausgehend von der Vorstellung, dass oszillatorische Aktivität zwischen Hirnarealen, die in den selben funktionellen Netzwerken arbeiten, synchronisiert wird, können graphentheoretische Analysen Auskunft darüber geben, inwiefern Informationen zwischen und innerhalb bestimmter Hirnareale über funktionelle Konnektivitäten ausgetauscht werden können. Diese Methode lässt sich auch in tDCS-fMRT-Messungen anwenden, wenn man nicht EEG-Elektroden als Knotenpunkte sieht, sondern Voxel und damit voxel-basierte graphentheoretische Analysen durchführt. Die in fMRT-Messungen gewonnene Daten lassen sich dann so verrechnen, dass stimulations-induzierte Konnektivitäten nachgewiesen werden können (Polania et al., 2011b).

Eine weitere interessante Methode, die zur Netzwerkanalyse genutzt werden kann, ist die Eigenvektor Zentralität (Eigenvector centrality mapping, ECM) (Lohmann et al., 2010). Dabei begreift man das Gehirn als ein Netzwerk, in dem jeder Messpunkt im Gehirn -bei fMRT-Messungen also jeder Voxel- als ein Knotenpunkt gesehen werden kann. Diese Knotenpunkte werden dann nach der Art und Qualität ihrer Verbindungen zu anderen Knotenpunkten gewichtet, wobei stark vernetzte Knotenpunkte besonders große Voxel darstellen. Auf diese Weise lässt sich dann ein Muster der Aktivität im Gehirn darstellen. Durch fMRT-Messungen vor, während und nach der Anwendung von tDCS bei gesunden Probanden konnte so mit Hilfe des ECM weitere Evidenz für ein Netzwerk-basiertes Verständnis transkranieller Gleichstromstimulation erbracht werden (Sehm B, 2012). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, temporäre stimulations-induzierte

Konnektivitäten nachzuweisen. So wäre es also technisch aufwändig, aber möglich, Aufschluss darüber zu geben, inwiefern eine lokale Stimulation über dem pmFC eine großflächige aufgabenspezifische Aktivierung über neuronale Projektionen moduliert.

5.2. Diskussion der Verhaltensdaten

Ein weiterer Punkt, der im Folgenden näher betrachtet werden soll, ist die Tatsache, dass in unserer Studie keine signifikanten Verhaltenseffekte durch die Stimulation mit tDCS nachgewiesen werden konnten. Weder die absoluten Reaktionszeiten, noch das PES und die Anzahl der Fehler wurden durch die Stimulation signifikant beeinflusst. Das PES war nach kathodaler Stimulation zwar geringer ausgeprägt als nach anodaler oder SHAM Stimulation, jedoch wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht. Da Verhaltenseffekte allerdings das Interesse an tDCS als potenzielle therapeutische Intervention begründen, stellt sich natürlich die Frage, inwiefern es vorstellbar ist, dass die Stimulation eine Wirkung bei Patienten entfalten kann, wenn hier an gesunden Probanden nur geringe Effekte erzielt werden konnten. Dazu sei noch einmal auf das in der Einleitung vorgestellte Modell zum Zusammenhang zwischen kortikalem Erregbarkeitsniveau und Hirnfunktion von Pötter und Kollegen (2005) verwiesen. In diesem Modell ist eine physiologische Spannbreite beschrieben, in deren Rahmen das gesunde Gehirn eine Veränderung der regionalen Erregbarkeit ausgleichen kann, ohne die Schwelle zur Minderung der Hirnfunktion zu überschreiten. Es wäre deshalb möglich, dass das Gehirn eines gesunden Probanden auf eine von außen induzierte Veränderung mit einer schnellen Anpassung reagieren kann und deshalb relativ unempfindlich erscheint, wenn die durch tDCS erzeugte Erregbarkeitsänderung so gering ist, dass sie noch innerhalb der physiologischen Spannweite bleibt. Geht man aber von einem pathologischen Erregbarkeitsniveau aus, so sollte es möglich sein, durch die Stimulation einen weitaus deutlicheren Effekt zu erzielen. Wenn es nämlich gelingt, die kortikale Erregbarkeit aus dem pathologischen in den physiologischen Bereich zu verschieben, so sollte dabei eine relevante

Funktionsverbesserung erreicht werden können. Um zu überprüfen, ob die Stimulation eines dysfunktionalen Fehlerverarbeitungssystems tatsächlich zu deutlicheren Effekten als die bei uns beobachteten führt, müssten Verhaltenseffekte entsprechend systematisch in Patientenstudien untersucht werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Empfänglichkeit für tDCS-induzierte Modulationen krankheitsbedingt verändert sein kann, sodass die erzeugten Änderungen nicht unbedingt denen entsprechen müssen, die bei gesunden Probanden beobachtet werden.

Bei der Betrachtung von tDCS-induzierten Verhaltenseffekten sollte man sich weiterhin vor Augen führen, dass Änderungen auf der Verhaltensebene einen indirekten Effekt von Änderungen der kortikalen Aktivität darstellen. Somit sollte man bei ihrer Interpretation berücksichtigen, dass sie ein ziemlich unspezifisches Maß für die tDCS-induzierten Modifikationen darstellen. Um trotzdem auszuschließen, dass mit der Beeinflussung der Pe-Amplitude lediglich ein Epiphänomen beobachtet wurde, sollen im Folgenden Verhaltensanpassungen nach fehlerhaften Reaktionen näher beleuchtet werden.

Betrachtet man zielgerichtetes Verhalten, so kann man sagen, dass es zum einen eine Handlungsüberwachung voraussetzt und zum anderen eine entsprechende Anpassung des Verhaltens, was eine Verbindung zwischen beiden Komponenten verlangt. Es liegt Evidenz für eine funktionelle Interaktion zwischen dem pmFC und dem LPFC vor, wobei davon ausgegangen wird, dass der pmFC Fehler detektiert und sie dem LPFC signalisiert, wo regulatorische Prozesse letztendlich zu einer Anpassung des Verhaltens führen (Ridderinkhof et al., 2004). Trotzdem sind auf Fehler folgende Verhaltenseffekte noch immer nicht einheitlich untersucht und ihre genaue Definition ist Gegenstand aktueller Forschung. Danielmeier und Ullsperger haben Anpassungen, die auf Fehler folgen ("post error-adjustments", PEA) untersucht und beschreiben, dass es mindestens drei verschiedene Arten von PEAs gibt: Das post-error-slowness (PES), die post-error reduction of interference (PERI) und das post-error improvement of accuracy (PIA) (Danielmeier and Ullsperger, 2011). Dabei gehen sie davon aus, dass diese Anpassungen bei den meisten Aufgaben

parallel verlaufen und sich sogar gegensätzlich beeinflussen können. Detektiert unser Gehirn nun einen Fehler, so wird die Aktivität in den für die jeweilige Aufgabe relevanten Hirnregionen gesteigert und in den für die Distraktoren bedeutsame Hirnregionen vermindert, was außerdem von Modulationen im Motorsystem begleitet wird. Betrachten wir die Hintergründe für das von uns gemessene PES näher, so gehen Danielmeier und Kollegen (2011) davon aus, dass das PES sowohl durch kognitive Kontrollprozesse als auch durch inhibitorisch- motorische Prozesse und durch re-Orientierungsprozesse der Aufmerksamkeit bedingt sein kann. Die Vorstellung, dass das PES durch einen inhibitorischen Effekt auf den pMFC vermindert werden könnte, impliziert den Ansatz der kognitiven Kontroll-Theorie, wo PEAs durch top-down Mechanismen getriggert werden. Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen dem PES und der Aktivierung des pMFC untersucht haben, zeigen allerdings sehr inhomogene Ergebnisse: Während einige Studie einen Zusammenhang zwischen PES und pMFC-Aktivierung gefunden haben (Garavan et al., 2002) kommen andere Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen (Gehring and Fencsik, 2001). Als eine mögliche Ursache für diese inkonsistenten Resultate wird angeführt, dass das PES und der pMFC nur indirekt über eine Steigerung im Motorsystem verbunden sind (King et al., 2010). Zusammengefasst, zeigen diese Befunde, dass das Problem bei der Untersuchung von PEAs darin besteht, dass viele Anpassungsvorgänge simultan durchgeführt werden. Folglich ist die Messung von durchschnittlichen Reaktionszeiten, wie wir es in unserem Experiment getan haben, nur sehr bedingt geeignet, um diskrete Änderungen von Verhaltenseffekten sichtbar zu machen, da die zeitliche Dynamik von komplexen Fehlerverarbeitungssystemen verschleiert wird. Es kann zum Beispiel schwierig sein, zwischen einem Überwachungssignal, das die Notwendigkeit eines Kontrollvorgangs anzeigt und einem tatsächlich durchgeführten Kontrollvorgang als Antwort auf das Signal zu unterscheiden, da sie sich zeitlich überschneiden können. Darüber hinaus wäre es denkbar, dass bei einem zu langen Intervall zwischen einem Fehler und dem darauf folgenden Trial das PES im Rahmen der Messung der Reaktionszeit nicht mehr beobachtet werden kann. Zusammenfassend kann man sagen, dass

essenzielle Informationen über das genaue Fehlerverarbeitungsbeziehungsweise Anpassungssystem durch Interaktionen verloren gehen oder verzerrt werden, wenn man die Analyse von Verhaltenseffekten auf Durchschnittswerte wie die Reaktionszeit beschränkt, sodass relevante Verhaltenseffekte in unserer Studie nicht unbedingt zu erwarten waren. Die Abwesenheit offenkundiger Effekte auf der Verhaltensebene erlaubt also nicht die Schlussfolgerung, dass nach einem Fehler keinerlei Anpassungsvorgänge erfolgt sind.

5.3. Vorteile und Limitationen bei der Arbeit mit tDCS

Die Tatsache, dass die Anwendung von tDCS nicht-invasiv, schmerzfrei, einfach anwendbar und kostengünstig ist, macht diese Methode zu einer attraktiven therapeutischen Option und einer leicht einsetzbaren Methode in der Forschung. Die Anwendung von tDCS gilt bei Beachtung der empfohlenen Stimulationsparameter außerdem als sicher und sehr nebenwirkungsarm. Trotzdem ist es notwendig, vor der Applikation von tDCS darauf hinzuweisen, dass selten Kopfschmerzen, Hautirritationen oder ein Brennen unter der Elektrode, leichte Übelkeit und Müdigkeit auftreten können. Dies wurde in unserer Studie von keinem Probanden berichtet. Zur Überprüfung der Sicherheit der Methode wurden in einer Studie Messungen der Neuronenspezifischen Enolase, die als ein sensitiver Marker neuronaler Schäden gilt, jeweils vor und nach der Stimulation durchgeführt. Hier wurden keine Hinweise auf durch tDCS verursachte neuronale Schäden erbracht (Nitsche et al., 2003b). Auch konnten keine Hinweise auf pathologische EEG-Aktivitäten, gefährliche Hitzeentwicklungen unter der Elektrode (Iyer et al., 2005) oder die Entwicklung von Hirnödemen (Nitsche et al., 2004c) gefunden werden.

tDCS eignet sich außerdem hervorragend zur Durchführung Placebo-kontrollierter Studien, da die Probanden normalerweise nicht zwischen einer richtigen und einer SHAM Stimulation unterscheiden können. Die SHAM-Stimulation wurde in der vorliegenden Arbeit wie eine normale Stimulation

begonnen, sodass beim Probanden die gleichen Kribbelempfindungen auf der Haut unter der Elektrode entstanden sind. Auch bei der richtigen Stimulation ließ das Kribbeln nach der Startsequenz nach, sodass diese Probanden die Stimulation ebenfalls nicht mehr spürten.

Eine Limitation der Stimulation mit tDCS ist die eingeschränkte Fokalität der Methode, die zum einen durch die relativ großen Stimulationselektroden (meist 5 x 5 cm oder 5 x 7 cm) und zum anderen durch die bipolare Anordnung der Elektroden bedingt ist. Bei der Stimulation mit einer 35 cm² großen Elektrode ist es leicht vorstellbar, dass nicht nur die beabsichtigte Region stimuliert wird, sondern dass es auch zu Modulationen der Erregbarkeit in angrenzenden Hirnarealen kommen kann. Hinzu kommt, dass die als Referenzelektrode bezeichnete Gegenelektrode zur Stimulationselektrode keinesfalls funktionell inert ist, sondern dass unter dieser Elektrode ebenfalls Erregungsänderungen induziert werden, was zu einer anodalen Stimulation unter einer Elektrode bei gleichzeitiger kathodaler Stimulation unter der Gegenelektrode führt. Die Modifikationen unter der Referenzelektrode sind zwar im Vergleich zu den Änderungen im stimulierten Areal von untergeordnetem Interesse, können aber zu unerwünschten Interferenzeffekten zwischen den Effekten unter der Stimulationselektrode und der Referenzelektrode führen und somit die Ergebnisse einer Studie verzerren. Ein Ansatz, der beiden Problemen gerecht werden könnte, ist es, die Größe der Elektroden so zu verändern, dass damit auch ihre Wirkung beeinflusst wird. In einer Studie von Nitsche und Kollegen (2007) konnte demonstriert werden, dass die tDCS-induzierten Änderungen räumlich viel begrenzter sind, wenn man die Fläche der Stimulationselektrode verringert (Nitsche et al., 2007). Bei einer kleineren Stimulationselektrode ist jedoch darauf zu achten, dass die Stromdichte trotzdem konstant bleibt. Eine Vergrößerung der Referenzelektrode führt dagegen zu einer erwünschten Reduktion der Stromdichte und macht diese Elektrode damit funktionell wirkungslos. In unserer Studie wurde mit Standardelektroden gearbeitet (5 x 7 cm), sodass wir den Effekt einer quasi inerten Referenzelektrode nicht ausnutzen konnten. Ein möglicher Interferenzeffekt zwischen gegensätzlichen Änderungen der Aktivität unter den beiden Elektroden wurde im Rahmen der

Analyse der EEG-Daten allerdings berücksichtigt, indem wir als Indikator für eine Modulation des visuellen Systems die P1-Amplitude unter den okzipitalen Elektroden für die verschiedenen Stimulationsgruppen berechnet haben. Nitsche und Paulus beschreiben (zumindest für motorische Funktionen) ein Konzept, bei dem man sich den beschriebenen Interferenzeffekt sogar zu Nutze machen könnte (Nitsche and Paulus, 2011): durch bihemisphärische Stimulation von Arealen, die inhibitorisch aufeinander wirken, müsste es theoretisch möglich sein, durch verstärkte Exzitabilität unter der Elektrode zur anodalen Stimulation und einer gleichzeitig verminderten Inhibition durch kathodale Stimulation unter der entgegengesetzten Elektrode eine verbesserte Leistung der Areale unter der Anode zu erreichen.

5.4. tDCS als therapeutische Option bei Dysfunktionen der Fehlerverarbeitung? -Ansatzpunkte zur Optimierung der Stimulationseffekte

In unserer Untersuchung konnte zwar ein signifikanter Effekt kathodaler Stimulation über dem pmFC auf die kortikale Erregbarkeit gefunden werden, doch stellt sich für zukünftige Studien die Frage, welche Möglichkeiten sich ergeben, um die relativ schwache Effektstärke zu erhöhen, sodass Auswirkungen der Stimulation auf das Fehlerverarbeitungssystem funktionell relevant gemacht werden können. Zu diesem Thema sollen im Folgenden verschiedene Ansätze dargestellt werden.

5.4.1. Modulation der Stimulationsparameter

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, lassen sich die Ausprägung und Dauer der Nacheffekte der Stimulation durch eine Steigerung der Stromdichte und der Stimulationsdauer steuern. Bei diesem Effekt muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Zusammenhang für eine beliebig hohe Steigerung der genannten Parameter nicht unbedingt linear bleibt (Nitsche et

al., 2008a). Für eine Erhöhung der Stromdichte gilt, dass eine höhere Stromdichte zu einer Veränderung des elektrischen Feldes in der Tiefe führen kann, sodass dort Neuronenpopulationen erreicht werden, die durch niedrigere Stromdichten unbeeinflusst bleiben würden. Wie bereits beschrieben, können diese Neurone relativ zum elektrischen Feld eine andere Orientierung aufweisen als oberflächliche Neurone, sodass es zu einer Veränderung des erwarteten Stimulationseffekts kommen kann (Creutzfeldt et al., 1962). Für anodale depolarisierende Stimulation besteht bei Steigerung der Stromdichte außerdem die Gefahr, dass eine übermäßige Depolarisation die Repolarisation nach einem Aktionspotenzial verhindert und somit einen Depolarisationsblock auslöst. Darüber hinaus ist eine beliebige Steigerung der Stromdichte schon deshalb nicht möglich, weil die Sicherheit der Methode für die Probanden gewährleistet werden soll und schmerzhaftes Hauterscheinungen unter der Stimulationselektrode vermieden werden müssen.

Für die Stimulationsdauer gilt ebenfalls, dass sich durch eine Verlängerung der Stimulation keine beliebige Verlängerung der Nacheffekte erzielen lässt. 2010 konnte bereits auf dem Gebiet der Theta-Burst-Stimulation gezeigt werden, dass erwünschte Effekte durch eine zu lange Stimulation sogar ins Gegenteil verkehrt werden können (Gamboa et al., 2010). Ähnliches gilt auch für die transkranielle Gleichstromstimulation. Es wird beschrieben, dass das Optimum der Nacheffektdauer nach 10-20min Stimulation erreicht zu sein scheint, während sich erzeugte Erregbarkeitssteigerungen nach einer 26 min dauernden anodalen Stimulation in eine Hemmung umkehren können (Paulus, 2012). Anstelle einer reinen Verlängerung der Stimulationsdauer sollte deshalb eher eine repetitive Anwendung von 10-20minütiger Stimulation eingesetzt werden, um Nacheffekte zu stabilisieren. Sowohl bei gesunden Kontrollgruppen (Reis et al., 2009) als auch bei Patienten (Boggio et al., 2007) gibt es Hinweise darauf, dass dieses Vorgehen ein adäquates Verfahren darstellt, um Stimations-induzierte Verhaltenseffekte zu steigern und über Monate hinweg beständig zu machen. Trotzdem stellen Protokolle für repetitive Stimulationen noch eine große Herausforderung für die Zukunft dar und es sind weitere Studien zur

Erstellung optimierter Protokolle mit dem Ziel einer maximalen Stabilisierung lang-anhaltender Nacheffekte der Stimulation nötig.

5.4.2 tACS, tRCS: Ausschöpfung physikalischer Möglichkeiten

Ein weiterer Punkt, an dem man ansetzen könnte, um den von uns beobachteten Effekt zu steigern, ergibt sich, wenn man neue Entwicklungen auf dem Gebiet der transkraniellen Stimulationstechniken betrachtet, die die Lücken, die sich zwischen der gepulsten Magnetstimulation und der kontinuierlichen Gleichstromstimulation ergeben, schließen. An neuen Verfahren sind zum Beispiel die transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS= transcranial random noise stimulation) (Terney et al., 2008) und die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS= transcranial alternating current stimulation) (Antal et al., 2008a) hinzugekommen. Es wird beschrieben, dass mit diesen Methoden im Bereich zwischen 5 und 40 Hz Phosphene (v.a. retinal) erzeugt werden, im Bereich von 100 bis 250 Hz kommt es wahrscheinlich zur Anregung hochfrequenter neuronaler Oszillationen und im kHz-Bereich sollen Effekte über Membranmanipulationen ausgelöst werden (Paulus, 2012). Diese Verfahren erlauben demnach ebenso wie die transkranielle Gleichstromstimulation eine nicht-invasive Beeinflussung kortikaler Erregbarkeit, machen aufgrund oszillierender Stimulation aber auch eine externe Interferenz mit kortikalen Oszillationen möglich. Solche neuronale Oszillationen im Gehirn sind u.a. mit der Verarbeitung von sensorischen Informationen, mit Lernen, Kognition und Aufmerksamkeit assoziiert. Kortikale Rhythmen mit tACS und tRSC zu modulieren ist somit eine weitere wichtige Komponente zerebraler Plastizität, die die Möglichkeiten der tDCS ergänzt. tRCS bzw. tACS weisen gegenüber tDCS außerdem den Vorteil auf, dass die polarisierende Eigenschaft der tDCS umgangen werden kann. Während es bei der tDCS durch den gerichteten Stromfluss stets zu Erregung unter einer Elektrode bei gleichzeitiger Hemmung unter der Referenzelektrode kommt, gelingt es bei tRCS/tACS stromflussrichtungsunabhängig nur eine Hemmung

oder Erregung zu induzieren. Diese Richtungsinsensitivität könnte für die Untersuchung kognitiver Hirnleistungen insofern von Vorteil sein, dass Interferenzeffekte zwischen Erregung auf einer Seite und Hemmung auf der gegenüberliegenden Seite vermieden werden können. Zusammengenommen zeigt das, dass unterschiedlichen Techniken transkranieller Stimulation dabei helfen können, die physikalischen Möglichkeiten, die uns verschiedene Stromformen bieten, weiter auszuschöpfen und somit ergänzende Möglichkeiten zur Modulation von Neuronenverbänden im Gehirn entstehen.

5.4.3. Pharmakologische Co-Applikation zentral wirksamer Pharmaka

Ein weiterer Ansatz, der Möglichkeiten zur Steigerung tDCS-induzierter Effekte bietet, ist die pharmakologische Co-Applikation zentral wirksamer Pharmaka wie zum Beispiel NMDA-Agonisten, Na⁺ und Ca²⁺ Kanal-Hemmer.

In einer Untersuchung zur Auswirkung von D-Cycloserin (einem partiellen NMDA-Agonisten) auf langdauernde Nacheffekte von tDCS auf die Aktivität des motorischen Kortex konnte nachgewiesen werden, dass für anodale Stimulation die Co-Applikation von D-Cycloserin zu einem verlängerten Effekt auf die Exzitabilität des Motorkortex führt (Nitsche et al., 2004b). Damit gelang es, über die Applikation von Cycloserin die NMDA-vermittelte Plastizität zu steigern.

Zur Steigerung der Effekte kathodaler Stimulation wurde in einer anderen Studie Carbamazepin eingesetzt (Nitsche et al., 2003a). Der Natriumkanalblocker reduzierte lang-anhaltende kortikale Exzitabilität und führte zu einem verstärkten Effekt kathodaler Stimulation. Auch, wenn sich dabei nur ein Trend zeigte und das Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte, ist Carbamazepin für eine Konzentration der Effekte kathodaler Stimulation in Betracht zu ziehen.

Durch tDCS-induzierte Stimulationseffekte können aber auch durch die Beeinflussung von Neuromodulatoren wie Dopamin oder Serotonin reguliert werden. Die Gabe von Citalopram, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, führte beispielsweise zu einer stärkeren Ausprägung und verlängerten Dauer der Nacheffekte anodaler Stimulation

(Nitsche et al., 2009). Auch die Prämedikation mit Amphetamin, das die Verfügbarkeit katecholaminerger Transmitter wie Noradrenalin und Dopamin erhöht, verlängerte tDCS-induzierte Nacheffekte anodaler Stimulation (Nitsche et al., 2004a). Die Blockierung dieses Effekts durch die zusätzliche Gabe des NMDA-Antagonisten Dextrometorphan und verkürzte Nacheffekte nach Gabe des β -adrenergen Antagonisten Propranolol zeigen, dass adrenerge Rezeptoren auch eine Rolle bei der NMDA-vermittelten Langzeiteffekten von tDCS spielen, was zusätzliche Ansatzpunkte für pharmakologische Interventionen zur Optimierung tDCS-induzierter neuroplastischer Prozesse bietet.

Für kathodale Stimulation konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Rivastigmin, einem Acetylcholinesterase-Hemmer, zu einer verlängerten Verminderung der Exzitabilität aufgrund einer inhibitorischen Modifizierung exzitatorischer Neurone führt (Kuo et al., 2007). Außerdem wurde ein Dosis-abhängiger Effekt des D_2 -Agonisten Ropinirol auf die Dauer der Nacheffekte kathodaler Stimulation beobachtet (Monte-Silva et al., 2009), der sich in Form eines umgekehrt U-förmigen Effekts darstellte. Eine mittlere Dosis von 0,5mg Ropinirol führte dabei zu einer Verlängerung des hemmenden Nacheffekts kathodaler Stimulation, was darauf hinweist, dass der D_2 -Rezeptor eine wichtige Rolle bei der tDCS-induzierten Hemmung kortikaler Plastizität einnimmt und dass das dopaminerge System somit einen weiteren Ansatzpunkt für eine mögliche pharmakologische Optimierung dieser Prozesse darstellt.

5.4.4. tDCS und TMS: Das Prinzip der Metaplastizität

Eine weitere Strategie, die die Nutzung stimulations-induzierter Plastizität in der Zukunft optimieren kann, ist die Kombination von tDCS mit anderen Stimulationsmethoden wie zum Beispiel TMS. Das Prinzip, das dabei ausgenutzt wird, ist von Abraham und Kollegen (1996) als Metaplastizität beschrieben worden (Abraham and Bear, 1996) und impliziert, dass synaptische Plastizität durch den vorherigen Aktivitätszustand des Hirngewebes moduliert werden kann und deshalb durch vorherige Stimulation beeinflussbar

ist. Es handelt sich dabei also nicht unbedingt um eine Änderung der Effektivität synaptischer Transmission, sondern um eine Änderung der Fähigkeit, nachfolgend synaptische Plastizität zu erzeugen. Der Punkt dabei ist, dass Stimulationsprotokolle je nach Erregbarkeit der stimulierten Neuronenpopulation entweder LTD oder LTP erzeugen können, wobei eine Schwellenabhängigkeit („gating“) dazu führt, dass LTP vor allem dann ausgelöst werden kann, wenn die Neuronen besonders erregbar sind. Das Gating spielt also insbesondere während der Induktion von Plastizität eine wichtige Rolle, indem durch Steigerung der Erregbarkeit LTP-ähnliche Plastizität gebahnt wird. Damit dies jedoch nicht in eine Richtung eskaliert, muss über lange Zeiträume hinweg dafür gesorgt werden, dass ein Erregbarkeitsniveau stabilisiert wird. Diese Mechanismen werden unter dem Begriff der Homöostatischen Metaplastizität zusammengefasst, deren Grundlage die Bienenstock-Cooper-Monro-Theorie bidirektionaler Plastizität ist (Bienenstock et al., 1982). Sie besagt, dass die Schwelle zur Induktion von LTP nicht konstant ist, sondern sich abhängig von der zurückliegenden postsynaptischen Aktivität des Neurons ändert. Das bedeutet also, dass ein niedriges postsynaptisches Aktivitätsniveau die Schwelle für die Induktion von LTP senkt, während eine hohe postsynaptische Aktivität die Schwelle für eine Induktion von LTP erhöht, sodass eine LTD wahrscheinlicher wird. Diesen Effekt beobachtete man bei der Untersuchung eines präkonditionierenden Effekts der Anwendung von tDCS auf kortikale Plastizität, die nach der Stimulation mit tDCS über dem motorischen Kortex durch 1Hz rTMS induziert wurde (Siebner et al., 2004). Ein anodal-fazilitierender Effekt führte zu einer LTD-ähnlichen Verringerung der gemessenen MEP-Amplitude, während eine kathodal-inhibitorische Präkonditionierung zu einem LTP-ähnlichen Anstieg führte. Das Prinzip der Metaplastizität, das bei der Kombination von tDCS und TMS genutzt wird, zeigt, dass der Funktionszustand der stimulierten Neuronenpopulationen vor und während der Neuromodulation die Wirkung der Stimulation entscheidend beeinflussen kann. Bedenkt man nun, dass dieser Ausgangszustand meist große interindividuelle Unterschiede zeigt, so ist es leicht vorstellbar, dass verschiedene Patienten unterschiedlich auf die Stimulation ansprechen. Durch

eine Präkonditionierung, wie sie von Siebert und Kollegen (2004) beschrieben wird, ergibt sich jedoch die Möglichkeit, das zu stimulierende Areal in einen Zustand definierter Erregbarkeit zu bringen. Auf dieser Grundlage lässt sich wiederum Plastizität aufzubauen, die in Bezug auf ihre Richtung und ihr Ausmaß kontrollierter ist, als es sonst aufgrund der interindividuellen Schwankungen der Fall wäre. Somit stellt die Kombination von tDCS mit TMS eine wichtige Möglichkeit dar, stimulations-induzierte Plastizität vorteilhaft zu beeinflussen.

5.4.5. Bahnung von Lernprozessen mit tDCS

Karim, Birbaumer und Siebner gehen in einem Aufsatz über das transkranielle Kortexstimulation (Karim A., 2007) sogar über die Idee eines definierten Aktivitätsniveaus zur Steigerung benefitärer Stimulationseffekte hinaus, indem sie vorschlagen, auch die intrinsische Aktivität des Gehirns zu modifizieren, um die gewünschten Effekte zu steigern. Gemäß diesem Ansatz kann die Stimulation mit tDCS als eine externe Voraktivierung genutzt werden, die dann mit der Durchführung eines standardisierten Trainings oder einer Lernaufgabe kombiniert wird. Man geht dabei von der Bahnung eines Lernprozesses durch die Stimulation aus, deren Effekt in einer Studie zur Fazilitierung von perzeptuellem Lernen bei gesunden Probanden mittels rTMS genutzt wurde (Karim et al., 2006). In dieser Studie hatte eine Kombination aus operantem Lernen und rTMS zu persistenteren Leistungsverbesserungen geführt, die weder mit rTMS noch mit operantem Lernen allein erzielt werden konnten. Neben diesem Voraktivierungsansatz kann die willkürliche Aktivierung der Netzwerke, die durch die Stimulation beeinflusst werden sollen, auch *während* der Applikation von tDCS zu einer Potenzierung und Fokussierung der Effekte führen. So hatte Hummel 2005 in einer Studie nachweisen können, dass anodale tDCS über dem ipsiläsionalen motorischen Kortex von Patienten mit Paresen nach einem Schlaganfall bei gleichzeitigem motorischen Training mit der kontralateralen Hand zu einer Verbesserung der Handfunktion im Vergleich zur SHAM-Stimulation führte (Hummel et al., 2005). Inwieweit sich dieser

Mechanismus auch auf kognitive Funktionen wie die Handlungskontrolle übertragen lässt, muss geklärt werden. Es wäre aber vorstellbar, die transkranielle Stimulation zum Beispiel mit verhaltenstherapeutischen Interventionen zu verknüpfen und zu überprüfen, ob dies sowohl zu neurophysiologischen Veränderungen als auch zu Verhaltenseffekten führt.

Ein neuer Ansatz ist außerdem eine Kombination aus transkraniellem Stimulationsverfahren und kortikalem Neurofeedback. Mit dieser Methode soll es möglich sein, über operant gelernte Selbstregulation die Hirnrindenaktivität zu steuern. Dieses Feedbackverfahren wurde ursprünglich von Birbaumer entwickelt, um schwer gelähmten Patienten z.B. mit Locked-in-Syndrom über eine Gehirn-Computer-Schnittstelle (Brain-Computer-Interface) die Kommunikation zu ermöglichen (Birbaumer et al., 1999). Inwiefern ein Training zur Selbstregulation der kortikalen Aktivität in Kombination mit tDCS von Vorteil sein kann, ist noch weitestgehend unerforscht. Ein Pilotstudie aus dem Jahre 2004 konnte allerdings schon nachweisen, dass tDCS die selbstregulierte Potenzialverschiebung erleichterte (Karim, 2004). Es wäre also theoretisch vorstellbar, dass Patienten mit Handlungskontrolldefiziten, die durch pathologische Aktivitäten der Hirnrinde im MFC mit bedingt werden, lernen können, die Aktivität des MFC selbst zu modulieren, dies durch tDCS zu unterstützen und somit eine Verbesserung der Defizite zu erreichen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Untersuchungen zur Steigerung tDCS-induzierter Effekte ein breites Spektrum an Möglichkeiten bieten, die zwar in ihrer Erforschung teilweise noch relativ am Anfang stehen, die aber schon jetzt erahnen lassen, welches Potenzial in den verschiedenen Strategien zur Optimierung der erzeugten Effekte steckt. Es bietet sich also für die Zukunft ein weites Feld an möglichen Ansatzpunkten, um tDCS-Effekte, wie wir sie in unserer Grundlagenuntersuchung in Form eines kathodal-inhibitorischen Effekts auf die kortikale Exzitabilität bei gesunden Probanden gesehen haben, zu verstärken und zu stabilisieren, um so überhaupt an einen therapeutischen Einsatz denken zu können.

5.5. Ausblick

Wir sind von der Annahme ausgegangen, dass es wünschenswert wäre, die Bereiche des medialen frontalen Kortex, die für die Handlungsüberwachung und Fehlerverarbeitung von Bedeutung sind, zu modulieren und konnten in unserer Studie zeigen, dass über dem pmFC applizierte kathodale tDCS zu einer Hemmung der kortikalen Exzitabilität führt, was in einer verringerten Amplitude der späten Pe reflektiert wird. Unsere Ergebnisse eröffnen zwar somit Perspektiven für eine Modulation der Fehlerverarbeitung zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke, stellen jedoch lediglich einen ersten frühen Ansatz dar, der weiterführende Studien verlangt, in denen geklärt werden sollte, inwiefern der Effekt auf die späte Pe auch von funktioneller Relevanz ist. Auszuschließen ist auch ein bloßes Epiphänomen.

Da die transkranielle Gleichstromstimulation eine Methode ist, die vor etwas mehr als 10 Jahren neu aufkam, besteht noch relativ wenig Erfahrung im Hinblick auf die optimale Stimulationstechnik für die Modulation kognitiver Prozesse, was sich in einer sehr großen Heterogenität in den Ergebnissen kognitiver tDCS-Studien niederschlägt. Um langfristig eine Optimierung der Stimulationsbedingungen zu erzielen, ist es in erster Linie unabdingbar, unser zum Teil noch lückenhaftes Verständnis sowohl über den Wirkmechanismus von tDCS als auch über die (Patho)physiologie der Fehlerverarbeitungsprozesse zu verbessern und Aufschluss über zugrunde liegende Mechanismen von der zellulären Ebene bis zur Systemebene zu geben. Dieses Wissen soll uns helfen, die Möglichkeiten, die uns die transkranielle Stimulation bietet, in zukünftigen Studien besser auszuschöpfen und effektivere Stimulationsprotokolle zu entwickeln, sodass die erzielten Effekte letztendlich auch funktionell relevant werden können und tDCS als eine mögliche wertvolle Therapieoption für Patienten mit Dysfunktionen der Fehlerverarbeitung tatsächlich vorstellbar werden kann. In der vorliegenden Arbeit sind verschiedene Ansatzpunkte zur Optimierung des Stimulationsinduzierten Effekts aufgezeigt worden, die von der Optimierung der Stimulationsprotokolle, der repetitiven Anwendung von tDCS über die

Ausschöpfung der physikalischer Möglichkeiten, die uns verschiedene Arten transkranieller Stimulation bieten bis hin zu zahlreichen pharmakologischen Co-Applikationen und der Möglichkeit, tDCS mit anderen neuromodulierenden Verfahren zu kombinieren, reichen. Außerdem wird es von großer Bedeutung sein, verschiedene Methoden zu verbinden, um die Limitationen der einzelnen Verfahren zu umgehen. Während die Untersuchung der Fehlerverarbeitung im EEG zum Beispiel eine gute zeitliche Auflösung bietet, gewinnt man bei einer Kombination mit dem MRT zusätzlich Informationen über die räumliche Auflösung und kann so Aktivierungsmuster visualisieren. Die Kombination von tDCS mit verschiedenen Neuroimaging-Verfahren verspricht daher neuartige Einblicke in neuromodulatorische Prozesse, die bisher auf diese Weise nicht möglich waren. Die zusätzliche Anwendung von Analyseverfahren ermöglicht es außerdem, die komplexen Datenmengen, die solche Bildgebungsstudien liefern, so zu verrechnen, dass Aussagen über Netzwerk-basierte Veränderungen und die Beeinflussung funktioneller Konnektivitäten gemacht werden können. Auf diese Weise könnte man zum Beispiel die Frage angehen, ob durch die Stimulation tiefer gelegene Strukturen wie der ACC direkt stimuliert werden können oder ob beobachtete Effekte auf kortiko-kortikale und kortiko-subkortikale Projektionen zurückzuführen sind. Angesichts der Fülle an Möglichkeiten, die verschiedene Disziplinen heute bieten, wird es darüber hinaus wichtig sein, auch interdisziplinär zu arbeiten und dabei Medizin, Informatik, Philosophie, Kognitions- und Biowissenschaften zu verbinden, um gemeinsam Zugang zu neuen Erkenntnissen zu gewinnen.

6. Zusammenfassung

Ständig kontrollieren wir das Ergebnis unserer Handlungen. Ist das Ergebnis ein anderes als erwartet, wird dies als Fehler erkannt und es erfolgt dann der Versuch, das Verhalten entsprechend anzupassen. Die zugrunde liegenden elektrophysiologischen Korrelate können mittels Ereignis-korrelierter Potentiale untersucht werden (ERN, „error-related negativity“ und Pe, „error positivity“). Offenkundige und latente Dysfunktionen der Handlungsüberwachung, die unter anderem durch pathologische Veränderungen der kortikalen Exzitabilität bedingt werden, konnten bei Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen beobachtet werden. Die Modulation der für die Fehlerverarbeitung relevanten Hirnregionen des medialen präfrontalen Kortex wäre deshalb wünschenswert und soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Eine Möglichkeit zur Modulation zerebraler Erregbarkeit stellt die Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) dar. In unserer Untersuchung haben wir den Effekt von tDCS bei 48 gesunden Teilnehmern getestet, die drei Gruppen randomisiert zugeordnet wurden (anodale, kathodale und SHAM-Stimulation). Während einer 22-minütigen Stimulation mit tDCS über dem medialen frontalen Kortex führten die Probanden eine modifizierte Eriksen Flanker Aufgabe aus. Parallel dazu wurde ein EEG zur Analysierung der ERN und Pe aufgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass kathodale Stimulation im Vergleich zu anodaler und SHAM Stimulation die Amplitude von Subkomponenten der Pe verringert, während kein Effekt auf die ERN nachgewiesen werden konnte. Bei der Untersuchung der Modulation der Fehlerverarbeitung durch transkranielle Stimulation mit tDCS konnten wir somit Hinweise auf einen kathodal-inhibitorischen Effekt auf die kortikale Exzitabilität bei gesunden Probanden finden, was Perspektiven für eine zukünftige Modulation der zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke eröffnet. Trotzdem werden weitere Studien notwendig sein, um zu klären, inwieweit der Effekt auf die späte Pe auch von funktioneller Relevanz ist. Zukünftige Studien werden die (Patho)physiologie zugrunde liegender Fehlerüberwachungssysteme auf Zell- und Systemebene weiter untersuchen müssen, um eine Optimierung der stimulations-induzierten Effekte erreichen zu können und um tDCS als eine mögliche wertvolle Therapieoption für Patienten mit Dysfunktionen der Fehlerverarbeitung etablieren zu können.

Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, W. C. & BEAR, M. F. 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 19, 126-30.
- ADAMS, J. A. 1971. A closed-loop theory of motor learning. *J Mot Behav*, 3, 111-49.
- ANTAL, A., BOROS, K., POREISZ, C., CHAIEB, L., TERNEY, D. & PAULUS, W. 2008a. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul*, 1, 97-105.
- ANTAL, A., BREPOHL, N., POREISZ, C., BOROS, K., CSIFCSAK, G. & PAULUS, W. 2008b. Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain*, 24, 56-63.
- ANTAL, A., KOVACS, G., CHAIEB, L., CZIRAKI, C., PAULUS, W. & GREENLEE, M. W. 2012. Cathodal stimulation of human MT+ leads to elevated fMRI signal: a tDCS-fMRI study. *Restor Neurol Neurosci*, 30, 255-63.
- ANTAL, A., NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2001. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12, 3553-5.
- ANTAL, A., POLANIA, R., SCHMIDT-SAMOA, C., DECHENT, P. & PAULUS, W. 2011. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*, 55, 590-6.
- ARDOLINO, G., BOSSI, B., BARBIERI, S. & PRIORI, A. 2005. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 568, 653-63.
- BAI, S., LOO, C. & DOKOS, S. 2013. A review of computational models of transcranial electrical stimulation. *Crit Rev Biomed Eng*, 41, 21-35.
- BIENENSTOCK, E. L., COOPER, L. N. & MUNRO, P. W. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2, 32-48.
- BIKSON, M., RAHMAN, A. & DATTA, A. 2012. Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci*, 43, 176-83.
- BINDMAN, L. J., LIPPOLD, O. C. & REDFEARN, J. W. 1964. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, 172, 369-82.
- BINKOFSKI, F., LOEBIG, M., JAUCH-CHARA, K., BERGMANN, S., MELCHERT, U. H., SCHOLAND-ENGLER, H. G., SCHWEIGER, U., PELLERIN, L. & OLTMANN, K. M. 2011. Brain energy consumption induced by electrical stimulation promotes systemic glucose uptake. *Biol Psychiatry*, 70, 690-5.
- BIRBAUMER, N., GHANAYIM, N., HINTERBERGER, T., IVERSEN, I., KOTCHOUBEY, B., KUBLER, A., PERELMOUTER, J., TAUB, E. & FLOR, H. 1999. A spelling device for the paralysed. *Nature*, 398, 297-8.
- BLISS, T. V. & LOMO, T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 331-56.
- BOGGIO, P. S., CAMPANHA, C., VALASEK, C. A., FECTEAU, S., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2010. Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci*, 31, 593-7.
- BOGGIO, P. S., NUNES, A., RIGONATTI, S. P., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2007. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*, 25, 123-9.

- BOGGIO, P. S., ROCHA, R. R., DA SILVA, M. T. & FREGNI, F. 2008. Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females. *Neurosci Lett*, 447, 101-5.
- BORCK, C. 2005. *Hirnströme : eine Kulturgeschichte der Elektroenzephalographie*, Göttingen, Wallstein.
- BUSH, G., FRAZIER, J. A., RAUCH, S. L., SEIDMAN, L. J., WHALEN, P. J., JENIKE, M. A., ROSEN, B. R. & BIEDERMAN, J. 1999. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45, 1542-52.
- CASTRO-ALAMANCOS, M. A., DONOGHUE, J. P. & CONNORS, B. W. 1995. Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J Neurosci*, 15, 5324-33.
- COLES, M. G., SCHEFFERS, M. K. & FOURNIER, L. 1995. Where did you go wrong? Errors, partial errors, and the nature of human information processing. *Acta Psychol (Amst)*, 90, 129-44.
- CREUTZFELDT, O. D., FROMM, G. H. & KAPP, H. 1962. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, 5, 436-52.
- CSIFCSAK, G., ANTAL, A., HILLERS, F., LEVOLD, M., BACHMANN, C. G., HAPPE, S., NITSCHKE, M. A., ELLRICH, J. & PAULUS, W. 2009. Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. *Pain Med*, 10, 122-32.
- DANIELMEIER, C. & ULLSPERGER, M. 2011. Post-error adjustments. *Front Psychol*, 2, 233.
- DANIELMEIER, C., WESSEL, J. R., STEINHAUSER, M. & ULLSPERGER, M. 2009. Modulation of the error-related negativity by response conflict. *Psychophysiology*, 46, 1288-98.
- DE VRIES, M. H., BARTH, A. C., MAIWORM, S., KNECHT, S., ZWITSERLOOD, P. & FLOEL, A. 2010. Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *J Cogn Neurosci*, 22, 2427-36.
- EDWARDS, D., CORTES, M., DATTA, A., MINHAS, P., WASSERMANN, E. M. & BIKSON, M. 2013. Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage*, 74, 266-75.
- ELMER, S., BURKARD, M., RENZ, B., MEYER, M. & JANCKE, L. 2009. Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behav Brain Funct*, 5, 29.
- ENDRASS, T., REUTER, B. & KATHMANN, N. 2007. ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task. *Eur J Neurosci*, 26, 1714-20.
- ENDRASS, T., SCHUERMAN, B., KAUFMANN, C., SPIELBERG, R., KNIESCHE, R. & KATHMANN, N. 2010. Performance monitoring and error significance in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychol*, 84, 257-63.
- FALKENSTEIN, M., HIELSCHER, H., DZIOBEK, I., SCHWARZENAU, P., HOORMANN, J., SUNDERMAN, B. & HOHNSBEIN, J. 2001. Action monitoring, error detection, and the basal ganglia: an ERP study. *Neuroreport*, 12, 157-61.
- FALKENSTEIN, M., HOHNSBEIN, J. & HOORMANN, J. 1995. Event-related potential correlates of errors in reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 44, 287-96.
- FALKENSTEIN, M., HOHNSBEIN, J., HOORMANN, J. & BLANKE, L. 1991. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78, 447-55.
- FECTEAU, S., KNOCH, D., FREGNI, F., SULTANI, N., BOGGIO, P. & PASCUAL-LEONE, A. 2007. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *J Neurosci*, 27, 12500-5.

- FREGNAC Y., S. D., FRIEDLANDER M.J. 1990. Postsynaptic membrane potential regulates synaptic potentiation and depression in visual cortical neurons. *Soc Neurosci Abstr*, 16, 798.
- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., NITSCHKE, M., BERMPOHL, F., ANTAL, A., FEREDOES, E., MARCOLIN, M. A., RIGONATTI, S. P., SILVA, M. T., PAULUS, W. & PASCUAL-LEONE, A. 2005. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, 166, 23-30.
- FRITSCH, B., REIS, J., MARTINOWICH, K., SCHAMBRA, H. M., JI, Y., COHEN, L. G. & LU, B. 2010. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66, 198-204.
- GAMBOA, O. L., ANTAL, A., MOLIADZE, V. & PAULUS, W. 2010. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res*, 204, 181-7.
- GARAVAN, H., ROSS, T. J., MURPHY, K., ROCHE, R. A. & STEIN, E. A. 2002. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage*, 17, 1820-9.
- GARTSIDE, I. B. 1968a. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature*, 220, 383-4.
- GARTSIDE, I. B. 1968b. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature*, 220, 382-3.
- GEHRING WILLIAM J., G. B., COLES, MICHAEL G. H. MEYER DAVID E. , DONCHIN EMANUEL 1993. A Neural System for Error Detection and Compensation. *Psychological Science*, 4, 385-390.
- GEHRING, W. J. & FENCSEK, D. E. 2001. Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *J Neurosci*, 21, 9430-7.
- GRATTON, G., COLES, M. G. & DONCHIN, E. 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55, 468-84.
- HABER, S. N. 2003. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*, 26, 317-30.
- HAJCAK, G., MCDONALD, N. & SIMONS, R. F. 2003. Anxiety and error-related brain activity. *Biol Psychol*, 64, 77-90.
- HATANAKA, N., TOKUNO, H., HAMADA, I., INASE, M., ITO, Y., IMANISHI, M., HASEGAWA, N., AKAZAWA, T., NAMBU, A. & TAKADA, M. 2003. Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J Comp Neurol*, 462, 121-38.
- HATTORI, Y., MORIWAKI, A. & HORI, Y. 1990. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 116, 320-4.
- HAUTZINGER, M. & BAILER, M. 1993. *Allgemeine Depressions Skala: ADS ; Manual*, Beltz Test.
- HECHT, D., WALSH, V. & LAVIDOR, M. 2010. Transcranial direct current stimulation facilitates decision making in a probabilistic guessing task. *J Neurosci*, 30, 4241-5.
- HERRMANN, M. J., MADER, K., SCHREPPPEL, T., JACOB, C., HEINE, M., BOREATTI-HUMMER, A., EHLIS, A. C., SCHEUERPFUG, P., PAULI, P. & FALLGATTER, A. J. 2010. Neural correlates of performance monitoring in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *World J Biol Psychiatry*, 11, 457-64.
- HERRMANN, M. J., ROMMLER, J., EHLIS, A. C., HEIDRICH, A. & FALLGATTER, A. J. 2004. Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain Res Cogn Brain Res*, 20, 294-9.

- HOLROYD, C. B. & COLES, M. G. 2002. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*, 109, 679-709.
- HOLROYD, C. B., NIEUWENHUIS, S., YEUNG, N., NYSTROM, L., MARS, R. B., COLES, M. G. & COHEN, J. D. 2004. Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat Neurosci*, 7, 497-8.
- HUMMEL, F., CELNIK, P., GIRAUX, P., FLOEL, A., WU, W. H., GERLOFF, C. & COHEN, L. G. 2005. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128, 490-9.
- ISLAM, N., AFTABUDDIN, M., MORIWAKI, A., HATTORI, Y. & HORI, Y. 1995. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*, 684, 206-8.
- ITO, S., STUPHORN, V., BROWN, J. W. & SCHALL, J. D. 2003. Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science*, 302, 120-2.
- IYER, M. B., MATTU, U., GRAFMAN, J., LOMAREV, M., SATO, S. & WASSERMANN, E. M. 2005. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64, 872-5.
- JACOBSON, L., KOSLOWSKY, M. & LAVIDOR, M. 2011. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res*.
- JEFFERSON, S., MISTRY, S., SINGH, S., ROTHWELL, J. & HAMDY, S. 2009. Characterizing the application of transcranial direct current stimulation in human pharyngeal motor cortex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 297, G1035-40.
- KAISER, J., BARKER, R., HAENSCHEL, C., BALDEWEG, T. & GRUZELIER, J. H. 1997. Hypnosis and event-related potential correlates of error processing in a stroop-type paradigm: a test of the frontal hypothesis. *Int J Psychophysiol*, 27, 215-22.
- KANDEL, E. R., SCHWARTZ, J. H. & JESSELL, T. M. 2000. *Principles of neural science*, New York, McGraw-Hill, Health Professions Division.
- KARIM A., B. N., SIEBNER H.R. 2007. Transkranielle Kortextstimulation. In: SIEBNER, H. R., ZIEMANN, U. (ed.) *Das TMS-Buch*. Berlin: Springer.
- KARIM, A. A., KAMMER, T., LOTZE, M., NITSCHKE, M. A., GODDE, B., HINTERBERGER, T., COHEN, L. G., & BIRBAUMER, N. 2004. Effects of TMS and tDCS on the physiological Regulation of cortical excitability in a Brain-Computer Interface. *Biomedical Engineering*, 49, 55-57.
- KARIM, A. A., SCHNEIDER, M., LOTZE, M., VEIT, R., SAUSENG, P., BRAUN, C. & BIRBAUMER, N. 2010. The truth about lying: inhibition of the anterior prefrontal cortex improves deceptive behavior. *Cereb Cortex*, 20, 205-13.
- KARIM, A. A., SCHULER, A., HEGNER, Y. L., FRIEDEL, E. & GODDE, B. 2006. Facilitating effect of 15-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on tactile perceptual learning. *J Cogn Neurosci*, 18, 1577-85.
- KEESER, D., PADBERG, F., REISINGER, E., POGARELL, O., KIRSCH, V., PALM, U., KARCH, S., MOLLER, H. J., NITSCHKE, M. A. & MULERT, C. 2011. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*, 55, 644-57.
- KESSLER, R. C., ADLER, L., AMES, M., DEMLER, O., FARAONE, S., HIRIPI, E., HOWES, M. J., JIN, R., SECNIK, K., SPENCER, T., USTUN, T. B. & WALTERS, E. E. 2005. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*, 35, 245-56.
- KIEHL, K. A., LIDDLE, P. F. & HOPFINGER, J. B. 2000. Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 37, 216-23.

- KING, J. A., KORB, F. M., VON CRAMON, D. Y. & ULLSPERGER, M. 2010. Post-error behavioral adjustments are facilitated by activation and suppression of task-relevant and task-irrelevant information processing. *J Neurosci*, 30, 12759-69.
- KOPP, B. & RIST, F. 1999. An event-related brain potential substrate of disturbed response monitoring in paranoid schizophrenic patients. *J Abnorm Psychol*, 108, 337-46.
- KROHNE, H. W., EGLOFF, B., KOHLMANN, C. W. & TAUSCH, A. 1996. Investigations with a German version of the positive and negative affect schedule (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.
- KUO, M. F., GROSCHE, J., FREGNI, F., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2007. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 27, 14442-7.
- KUO, M. F., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2006. Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport*, 17, 1703-7.
- LANG, N., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., ROTHWELL, J. C. & LEMON, R. N. 2004a. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res*, 156, 439-43.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., CHADAIDE, Z., BOROS, K., NITSCHKE, M. A., ROTHWELL, J. C., PAULUS, W. & ANTAL, A. 2007. Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48, 5782-7.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., ERNST, D., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., LEMON, R. N. & ROTHWELL, J. C. 2004b. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry*, 56, 634-9.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., WARD, N. S., LEE, L., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., ROTHWELL, J. C., LEMON, R. N. & FRACKOWIAK, R. S. 2005. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, 22, 495-504.
- LIEBETANZ, D., NITSCHKE, M. A., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2002. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238-47.
- LOGAN, G. D. 1985. Executive control of thought and action. *Acta Psychologica*, 60, 193-210.
- LOHMANN, G., MARGULIES, D. S., HORSTMANN, A., PLEGER, B., LEPSIEN, J., GOLDHAHN, D., SCHLOEGL, H., STUMVOLL, M., VILLRINGER, A. & TURNER, R. 2010. Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *PLoS One*, 5, e10232.
- MACKAY, D. G. 1990. Perception, action, and awareness: A three-body problem. In: PRINZ, O. N. W. (ed.) *Relationships between Perception and Action*. Berlin: Springer-Verlag.
- MAEOKA, H., MATSUO, A., HIYAMIZU, M., MORIOKA, S. & ANDO, H. 2012. Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: A study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neurosci Lett*, 512, 12-6.
- MERZAGORA, A. C., FOFFANI, G., PANYAVIN, I., MORDILLO-MATEOS, L., AGUILAR, J., ONARAL, B. & OLIVIERO, A. 2010. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*, 49, 2304-10.
- MIRANDA, P. C., LOMAREV, M. & HALLETT, M. 2006. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 1623-9.
- MONTE-SILVA, K., KUO, M. F., THIRUGNANASAMBANDAM, N., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2009. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*, 29, 6124-31.

- NIEUWENHUIS, S., RIDDERINKHOF, K. R., BLOM, J., BAND, G. P. & KOK, A. 2001. Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38, 752-60.
- NITSCHKE, M. A., COHEN, L. G., WASSERMANN, E. M., PRIORI, A., LANG, N., ANTAL, A., PAULUS, W., HUMMEL, F., BOGGIO, P. S., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2008a. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1, 206-23.
- NITSCHKE, M. A., COHEN, L. G., WASSERMANN, E. M., PRIORI, A., LANG, N., ANTAL, A., PAULUS, W., HUMMEL, F., BOGGIO, P. S., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2008b. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1, 206-223.
- NITSCHKE, M. A., DOEMKES, S., KARAKOSE, T., ANTAL, A., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2007. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97, 3109-17.
- NITSCHKE, M. A., FRICKE, K., HENSCHKE, U., SCHLITTELAU, A., LIEBETANZ, D., LANG, N., HENNING, S., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2003a. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553, 293-301.
- NITSCHKE, M. A., GRUNDEY, J., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2004a. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex*, 14, 1240-5.
- NITSCHKE, M. A., JAUSSI, W., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2004b. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1573-8.
- NITSCHKE, M. A., KUO, M. F., KARRASCH, R., WACHTER, B., LIEBETANZ, D. & PAULUS, W. 2009. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*, 66, 503-8.
- NITSCHKE, M. A., NIEHAUS, L., HOFFMANN, K. T., HENGST, S., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & MEYER, B. U. 2004c. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 2419-23.
- NITSCHKE, M. A., NITSCHKE, M. S., KLEIN, C. C., TERGAU, F., ROTHWELL, J. C. & PAULUS, W. 2003b. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 114, 600-4.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-901.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2011. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 463-92.
- NITSCHKE, M. A., SCHAUENBURG, A., LANG, N., LIEBETANZ, D., EXNER, C., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2003c. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15, 619-26.
- ONGUR, D. & PRICE, J. L. 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*, 10, 206-19.
- PAULUS, W. 2012. Transkranielle Stimulationsverfahren 2011. *Klinische Neurophysiologie*, 43, 11-15.
- PAUS, T. 2001. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, 2, 417-24.
- PICTON T.W., H. S. A. 1988. Endogenous event-related potentials. In: T.W., P. (ed.) *Human Event-Related Potentials - EEG Handbook*. Amsterdam: Elsevier.

- POLANIA, R., NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2011a. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*, 32, 1236-49.
- POLANIA, R., PAULUS, W., ANTAL, A. & NITSCHKE, M. A. 2011b. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. *Neuroimage*, 54, 2287-96.
- POLANIA, R., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2011c. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*.
- POPE, P. A. & MIALL, R. C. 2012. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain Stimul*.
- PÖTTER M, P. M., SIEBNER HR 2005. Therapeutische Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation in der Neurologie - Möglichkeiten und Grenzen. *Klinische Neurophysiologie*, 36, 186-201.
- PRIORI, A., BERARDELLI, A., RONA, S., ACCORNERO, N. & MANFREDI, M. 1998. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9, 2257-60.
- PURPURA, D. P. & MCMURTRY, J. G. 1965. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-85.
- RABBITT, P. M. 1966a. Error correction time without external error signals. *Nature*, 212, 438.
- RABBITT, P. M. 1966b. Errors and error correction in choice-response tasks. *J Exp Psychol*, 71, 264-72.
- RANIERI, F., PODDA, M. V., RICCARDI, E., FRISULLO, G., DILEONE, M., PROFICE, P., PILATO, F., DI LAZZARO, V. & GRASSI, C. 2012. Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 107, 1868-80.
- REIS, J., SCHAMBRA, H. M., COHEN, L. G., BUCH, E. R., FRITSCH, B., ZARAHN, E., CELNIK, P. A. & KRAKAUER, J. W. 2009. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1590-5.
- RIDDERINKHOF, K. R., RAMAUTAR, J. R. & WIJNEN, J. G. 2009. To P(E) or not to P(E): a P3-like ERP component reflecting the processing of response errors. *Psychophysiology*, 46, 531-8.
- RIDDERINKHOF, K. R., ULLSPERGER, M., CRONE, E. A. & NIEUWENHUIS, S. 2004. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306, 443-7.
- ROSS, L. A., MCCOY, D., WOLK, D. A., COSLETT, H. B. & OLSON, I. R. 2010. Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia*, 48, 3671-4.
- ROTH, B. J. 1994. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng*, 22, 253-305.
- RUBIA, K., OVERMEYER, S., TAYLOR, E., BRAMMER, M., WILLIAMS, S. C., SIMMONS, A. & BULLMORE, E. T. 1999. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156, 891-6.
- RUSH, S. & DRISCOLL, D. A. 1968. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47, 717-23.
- SEHM B, S. A., KIPPING J, MARGULIES D, CONDE V, TAUBERT M, VILLRINGER A, RAGERT P 2012. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *Klinische Neurophysiologie* 43, 69.
- SHALGI, S., BARKAN, I. & DEOUJEL, L. Y. 2009. On the positive side of error processing: error-awareness positivity revisited. *Eur J Neurosci*, 29, 1522-32.
- SIEBNER, H. R., LANG, N., RIZZO, V., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., LEMON, R. N. & ROTHWELL, J. C. 2004. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic

- stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 3379-85.
- STAGG, C. J., BEST, J. G., STEPHENSON, M. C., O'SHEA, J., WYLEZINSKA, M., KINCSES, Z. T., MORRIS, P. G., MATTHEWS, P. M. & JOHANSEN-BERG, H. 2009a. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*, 29, 5202-6.
- STAGG, C. J. & NITSCHKE, M. A. 2011. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17, 37-53.
- STAGG, C. J., O'SHEA, J., KINCSES, Z. T., WOOLRICH, M., MATTHEWS, P. M. & JOHANSEN-BERG, H. 2009b. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci*, 30, 1412-23.
- STONE, D. B. & TESCHE, C. D. 2009. Transcranial direct current stimulation modulates shifts in global/local attention. *Neuroreport*, 20, 1115-9.
- TANAKA, S., HANAKAWA, T., HONDA, M. & WATANABE, K. 2009. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Exp Brain Res*, 196, 459-65.
- TERNEY, D., CHAIEB, L., MOLIADZE, V., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2008. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*, 28, 14147-55.
- TREPEL, C. & RACINE, R. J. 1998. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cereb Cortex*, 8, 719-29.
- TREPEL, C. & RACINE, R. J. 2000. GABAergic modulation of neocortical long-term potentiation in the freely moving rat. *Synapse*, 35, 120-8.
- ULLSPERGER, M., HARSAY, H. A., WESSEL, J. R. & RIDDERINKHOF, K. R. 2010. Conscious perception of errors and its relation to the anterior insula. *Brain Struct Funct*, 214, 629-43.
- ULLSPERGER, M. & VON CRAMON, D. Y. 2004. Neuroimaging of performance monitoring: error detection and beyond. *Cortex*, 40, 593-604.
- ULLSPERGER, M. & VON CRAMON, D. Y. 2006. The role of intact frontostriatal circuits in error processing. *J Cogn Neurosci*, 18, 651-64.
- URSU, S., STENGER, V. A., SHEAR, M. K., JONES, M. R. & CARTER, C. S. 2003. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci*, 14, 347-53.
- VAN VEEN, V. & CARTER, C. S. 2002. The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci*, 14, 593-602.
- WALTER, H. 2004. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*, Stuttgart, Schattauer.

Danksagung

An dieser Stelle geht mein Dank vor allem an meinem Doktorvater PD Dr. Martin Herrmann, der mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht hat und mich in allen Phasen dieser Arbeit geduldig begleitet und mit Anregungen unterstützt hat. Ganz besonders danke ich ihm auch für die Unterstützung auf dem Weg zu meiner ersten wissenschaftlichen Publikation.

Vielen Dank auch an Manish Asthana, der mir bei meinen ersten Versuchen mit der transkraniellen Gleichstromsimulation eine große Hilfe war.

Besten Dank außerdem an Inge Gröbner, die mir bei praktischen Fragen stets mit Rat und Hilfe zur Seite stand.

Zu Dank verpflichtet bin ich natürlich auch all meinen Probanden, die ihre Zeit für diese Studie zur Verfügung gestellt haben und geduldig und motiviert bei den Versuchen mitgearbeitet haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich während meiner gesamten Studienzeit stets begleitet und unterstützt hat und ohne die ich heute nicht da wäre, wo ich jetzt bin.