

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie**

**der Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert**

**Stimulation des Präfrontalkortex mittels tDCS – eine fNIRS-Studie**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Mira Therese Möll**

**aus Laubach-Röthges**

**Würzburg, Juni 2015**

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. Martin J. Herrmann  
**Korreferent:** Prof. Dr. Erhard Wischmeyer  
**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 13.04.2016**

**Die Promovendin ist Ärztin**

***Meiner Familie gewidmet***

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik .....	1
1.2 Theoretischer Hintergrund .....	3
1.2.1 Neuroanatomische Grundlagen .....	3
1.2.1.1 Aufbau Gehirn .....	3
1.2.1.2 Präfrontalkortex .....	4
1.2.2 Arbeitsgedächtnis .....	6
1.2.2.1 Aufbau .....	6
1.2.2.2 Räumlich-visueller Notizblock.....	8
1.2.2.3 Phonologische Schleife .....	8
1.2.2.4 Episodischer Puffer .....	10
1.2.2.5 Zentrale Exekutive.....	12
1.2.2.6 Stimulation des Arbeitsgedächtnisses .....	12
1.2.2.7 n-Back-Task als Messmethode .....	13
1.2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	14
1.2.3.1 Allgemeines.....	14
1.2.3.2 Physiologische Grundlagen .....	15
1.2.3.3 Stimulationsparameter.....	16
1.2.3.4 Vor- und Nachteile von tDCS.....	19
1.2.3.5 tDCS in der klinischen Anwendung .....	19
1.2.3.6 Einfluss von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis .....	20
1.2.3.7 Neuroplastizität.....	25
1.2.4 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) .....	26
1.2.4.1 Hintergrund.....	26
1.2.4.2 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS).....	26
1.2.4.3. tDCS und NIRS .....	29
1.2.5 Fragestellung .....	30
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>31</b>
2.1 Probandenkollektiv.....	31

2.2	Versuchsablauf .....	33
2.3	Paradigmen.....	35
2.3.1	n-Back-Task.....	35
2.3.2	Verbal Fluency Task .....	37
2.4	Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) .....	38
2.5	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	38
2.5.1	Allgemeines .....	38
2.5.2	Geräteapplikation.....	39
2.6	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) .....	40
2.6.1.	Allgemeines .....	40
2.6.2	Geräteapplikation.....	41
2.7	Analyse der NIRS-Daten.....	42
2.8	Statistische Analyse .....	43
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
3.1	Verhaltensdaten .....	44
3.1.1	Genauigkeit.....	44
3.1.2	Mittlere Reaktionszeiten.....	46
3.2	Subjektive Daten .....	50
3.2.1	PANAS.....	50
3.3	NIRS-Daten.....	52
3.3.1	Vergleich der Bedingungen zur Baseline .....	52
3.3.2	Gruppenvergleiche in den Bedingungen.....	56
3.3.3	Vergleiche in den Differenzen der Bedingungen.....	57
3.3.4	Gruppenvergleiche in den Differenzen der Bedingungen .....	61
3.3.5	Gruppenvergleiche bezüglich der Lokalisation des DLPFC .....	64
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>66</b>
4.1	Ergebnisdiskussion .....	66
4.1.1	Subjektive Daten.....	66
4.1.2	Verhalten: Genauigkeit .....	66
4.1.3	Verhalten: Mittlere Reaktionszeiten .....	69
4.1.4	NIRS-Daten .....	72

4.1.5 PANAS.....	80
4.2 Methodendiskussion .....	81
4.2.1 n-Back-Task.....	81
4.2.2 tDCS und Stimulationsparameter.....	82
4.2.3 Nahinfrarotspektroskopie .....	83
4.2.4 Studiendesign .....	83
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>85</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>10. Danksagung</b>	
<b>11. Lebenslauf</b>	

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung in die Thematik**

Für den Menschen gilt es als selbstverständlich, sich eine Telefonnummer schnell einzuprägen, einer Thematik Aufmerksamkeit zu schenken oder aber auch eigene Aktionen zu planen und zu steuern. Allerdings liegen jedem einzelnen Prozess komplexe Hirnleistungen zugrunde. Hierbei spielen komplizierte neuronale Vorgänge eine Rolle, die mittels eines induzierten und ständig neu modulierten Gleichgewichts von Aktivierung und Hemmung Einfluss auf die Ansichten und Handlungen des Menschen und nicht zuletzt auf seine Persönlichkeit nehmen können.

Methoden der neurofunktionellen Bildgebung, wie zum Beispiel das EEG, die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) oder die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), können eine funktionelle Auskunft über die hochkomplexen Vorgänge des aktiven menschlichen Gehirns geben und auf dieser Ebene Unterschiede zwischen kranken und gesunden Menschen verdeutlichen. Vielen neurologischen und psychologischen Krankheiten liegen Fehler in der Reizverarbeitung, zu geringe Sauerstoffsättigung oder ganz allgemein eine verringerte kortikale Erregbarkeit zugrunde. Beispielsweise hat man herausgefunden, dass bei alkoholabhängigen Patienten auch lange nach dem Entzug noch eine verringerte Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin bei Aufgaben vorliegt, die das semantische Gedächtnis beanspruchen, was für eine verringerte kortikale Leistung spricht (1). Auch die Leistung des Arbeitsgedächtnisses ist bei neuropsychologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, häufig beeinträchtigt (2).

Neurophysiologische Studien und Experimente haben nicht nur zum Ziel, diese Vorgänge zu verstehen, sondern sie auch im therapeutischen Sinne zu beeinflussen. Exakte Stimulation bestimmter Hirnareale mittels Techniken wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) induziert Neuroplastizität und macht die Modulation kortikaler Erregbarkeit möglich. Somit kann beispielsweise das

Arbeitsgedächtnis, das für die Aufnahme und Verarbeitung von Reizen sowie die situationsadaptierte Anwendung dieser Informationen verantwortlich ist, mithilfe neurophysiologischer Methoden beeinflusst werden. Studien zur transkraniellen Gleichstromstimulation haben in den vergangenen Jahren bereits mehrfach gezeigt, dass sie eine wirkungsvolle Methode zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses darstellt. Nicht nur die relativ einfache Applikationsweise, sondern auch die fehlende Invasivität im Vergleich zu anderen Stimulationsmethoden machen tDCS für therapeutische Ansätze attraktiv. Jedoch hat sich auch gezeigt, dass das Arbeitsgedächtnis mit Sitz im Bereich des Präfrontalkortex ein komplexes System innerhalb des menschlichen Hirns darstellt. Es ist noch nicht vollständig klar, welche Kombination von Applikationsweise, Lokalisation, Dauer und Intensität der tDCS-Stimulation zu welcher Art von Effekten führt. Auch die Frage, welche Applikationsweise eine dauerhafte Verbesserung der Kognition im Sinne einer Langzeitpotenzierung nach sich zieht, kann noch nicht konkret beantwortet werden. Darum ist es unter anderem wichtig, die Effekte von tDCS bei gesunden Menschen zu erforschen und zu verstehen.

Um die Effekte auf das Arbeitsgedächtnis durch tDCS analysieren zu können, benötigt man eine Methode, die die Hirnaktivität kontinuierlich dokumentiert. Änderungen der Aktivität sollten sofort erkannt werden und mit der aktuellen Stimulation und Hirnbeanspruchung in Kontext gesetzt werden. Hierfür eignet sich neben der fMRT auch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), mit der die Dynamik der zerebralen Sauerstoffsättigung simultan zu einer Aufgabe, die vom Probanden bearbeitet wird, gemessen werden kann. Sie zeigt anhand von relativen Konzentrationsänderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins konkret an, wann eine Mehraktivierung und somit eine Beanspruchung des betroffenen Hirnabschnitts stattfindet. So kann gezielt eine Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses analysiert werden.

Zusammengefasst bieten tDCS und NIRS in Kombination nicht nur eine Möglichkeit, die Aktivität eines bestimmten Hirnabschnitts zu beeinflussen, sondern auch, diese Veränderungen simultan zu dokumentieren und auszuwerten.



## **1.2 Theoretischer Hintergrund**

### **1.2.1 Neuroanatomische Grundlagen**

#### **1.2.1.1 Aufbau Gehirn**

Um das Arbeitsgedächtnis mithilfe verschiedener Methoden stimulieren und messen zu können, muss man sich den Aufbau des Gehirns und die genaue Lokalisation des Arbeitsgedächtnisses in den anatomischen Strukturen vor Augen führen.

Das Gehirn des Menschen besteht aus verschiedenen Abschnitten, die zusammenarbeiten müssen, damit der Mensch seine komplexen Fähigkeiten ausführen kann (3). Eingehende Sinneseindrücke gelangen in den Hirnstamm, welcher diese verarbeitet. Auch abgehende motorische Informationen haben hier ihren Anfang. Im Mesencephalon werden vegetative Funktionen gesteuert und sensomotorische Informationen verarbeitet. Der Hypothalamus stellt die zentrale Steuereinheit für das vegetative System, bestehend aus Sympathikus und Parasympathikus, dar. Außerdem werden hier hormonelle Prozesse gesteuert. Das Kleinhirn ist verantwortlich für Gleichgewicht und Koordination und somit beispielsweise für einen geregelten Gang. Das Großhirn teilt sich in zwei Hemisphären auf, die durch Gyri und Sulci gefurcht sind. Beide Hemisphären sind durch den Balken verbunden und stehen in Kontakt zum Pons. Im Großhirn kann man die äußere Rinde vom inneren Mark unterscheiden. Das Mark enthält viele Neuronen und wird auch „weiße Substanz“ genannt. Es enthält die Basalganglien, die für die koordinierte Ausführung von Bewegungen verantwortlich sind. Die Rinde (Kortex) wird durch die Menge von Nervenzellen auch „graue Substanz“ genannt. Hier verarbeiten die verschiedenen Rindenfelder die unterschiedlichen Sinneswahrnehmungen und verknüpft diese Informationen miteinander (4, 5). Der Kortex kann in einen Isokortex und einen Allokokortex unterteilt werden. Der Isokortex enthält das limbische System, bestehend aus Hippocampus, Amygdala und Gyrus cinguli, das kognitive und assoziative Informationen verarbeitet. Vor allem der Hippocampus stellt einen wichtigen Teil des menschlichen Gedächtnisses und

der Wahrnehmung dar. Man kann den Isokortex je nach Region in fünf verschiedene Lappen einteilen: Frontallappen, Temporallappen, Parietallappen, Okzipitallappen und Insula. Der Frontallappen beinhaltet nicht nur motorische Zentren, sondern auch den präfrontalen Kortex. Hier finden Handlungsplanung und Handlungsdurchführung statt sowie Prozessierung von kognitiven Informationen. Er beinhaltet zum einen die Speicherung von Informationen, hat aber zum anderen auch exekutive Kontrollkomponenten - er ist also Sitz eines wichtigen Teils des Arbeitsgedächtnisses (6). Der Temporallappen beinhaltet das Hörzentrum, sowie das sensorische Sprachzentrum. Außerdem findet hier Gesichtserkennung sowie das Erkennen von Körperteilen statt. Im Parietallappen werden Bewegungen visuell gesteuert, es findet Reizerkennung statt und Aufmerksamkeit wird gesteuert. Auch für räumliches Denken, Lesen und Rechnen ist dieser Teil des Gehirns wichtig. Im Okzipitallappen werden Informationen aus dem optischen System verarbeitet. In der Insula werden vermutlich Informationen der Organe verarbeitet (3, 5).

#### **1.2.1.2 Präfrontalkortex**

Der präfrontale Kortex fungiert als Schnittstelle für visuelle, auditorische, emotionale sowie somatosensorische Informationen und berücksichtigt diese innerhalb einer der aktuellen Situation angemessenen Handlungssteuerung. Man kann ihn grob einteilen in einen orbitalen, medialen und lateralen Teil, wobei sich der laterale Teil noch in dorsolaterale und ventrolaterale Anteile gliedern lässt. Der orbitofrontale Kortex (OFC) beschäftigt sich mit Motivation und emotionalen Aspekten von Handlungen sowie mit der Aufmerksamkeit auf ein Ziel. Des Weiteren werden hier gustatorische und olfaktorische Informationen mit visuellen Einflüssen koordiniert und zusammengeführt. Läsionen in diesem Bereich führen zur Verflachung der Persönlichkeit, die Menschen verlieren ihre emotionale Eingebung und können z.B. die Mimik von Gesichtern nicht mehr richtig deuten (7).

Der dorsomediale Kortex ist verantwortlich für die Motivation und die Einleitung von Handlungen. Hier führen Läsionen erwartungsgemäß zu Antriebsschwäche und Apathie (8).

Während im ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) vor allem die Aufrechterhaltung von Informationen eine Rolle spielt, ist der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) verantwortlich für die Verarbeitung dieser Informationen. Er kümmert sich um die Strukturierung von erfassten räumlichen Sinneswahrnehmungen und die sinngemäße Einschätzung von Situationen (9) und kontrolliert somit die Kognition (10). Hier treffen quasi Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft zusammen, da der DLPFC eine aktuelle Situation erfasst, aufgrund von bereits Bekanntem und Erlebtem einschätzt und daraufhin eine Zielvorstellung mit anschließendem Handlungsentwurf entwickelt. Eine Läsion des DLPFC kann dazu führen, dass man Situationen nicht mehr sachlich korrekt einschätzen kann und sich im Zuge dessen auch die Art der Handlung verändert. Studien haben beispielsweise gezeigt, dass der Wechsel zwischen zwei Sprachen im Rahmen einer Aufgabe zur Bilderbenennung bei bilingualen Versuchspersonen auf eine erhöhte Aktivierung des DLPFC zurückzuführen ist (11). Dabei finden ebenfalls die Strukturierung einer Wahrnehmung und eine anschließende Prozessierung mit Handlungsfolge statt. Bilinguale Personen, die einen Schlaganfall in dieser Region erlitten haben, zeigen eine erhöhte Anzahl an pathologischen Wechseln zwischen den beiden Sprachen (12). Durch exzitatorische Stimulation des DLPFC mittels TMS konnte diese Pathologie gemindert bzw. durch inhibitorische Stimulation sogar noch verstärkt werden, was eine maßgebliche Beteiligung des DLPFC bei der Informationsverarbeitung zeigt (12).

Bei neuropsychologischen Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis beanspruchen, müssen ebenfalls Informationen analysiert, verarbeitet und nach Bedarf wieder verwendet werden. Deutlich wurde dies auch durch Ergebnisse von verschiedenen Studien bei Affen, bei denen einerseits die Arbeitsgedächtnisleistung aufgrund von Läsionen im Bereich des DLPFC deutlich gemindert war. Andererseits fand man durch neurophysiologische Bildgebungsverfahren auch heraus, dass die neuronale Feuerungsrate bei Vorhandensein dieser Läsionen

niedriger war (6). Der DLPFC ist also am Arbeitsgedächtnis zu einem erheblichen Teil beteiligt (13).

## **1.2.2 Arbeitsgedächtnis**

### **1.2.2.1 Aufbau**

Bereits 1968 haben Atkinson und Shiffrin (14) in der Beschreibung ihres Mehrspeichermodells beschrieben, dass man das menschliche Gedächtnis in drei verschiedene strukturelle Komponenten unterteilen kann. Zum einen existiert das sensorische Gedächtnis, in dem Informationen über die unterschiedlichen menschlichen Sinne im Gehirn ankommen, um dort weiterverarbeitet zu werden. Des Weiteren gibt es das Kurzzeitgedächtnis, das Informationen aus dem sensorischen Gedächtnis und dem Langzeitgedächtnis erhält, diese verknüpft und verarbeitet und hierbei als Arbeitsgedächtnis fungiert. Die dritte Komponente ist das Langzeitgedächtnis. Hier sind Informationen über eine lange Zeit abgespeichert und können, sofern benötigt, jederzeit abgerufen werden. Man kann das Langzeitgedächtnis wiederum in ein episodisches Gedächtnis, ein semantisches Gedächtnis und ein prozedurales Gedächtnis einteilen.

Das Arbeitsgedächtnis kann als Teilsystem des menschlichen Kurzzeitgedächtnisses verstanden werden. Zunächst nahm man an, dass das Kurzzeitgedächtnis ein einheitliches System darstellt, das nur eine Aufgabe zur gleichen Zeit ausführen kann. Baddeley und Hitch haben diese Definition 1974 präzisiert und das Arbeitsgedächtnis als Mehrkomponentenmodell beschrieben (15). Demnach besteht das Arbeitsgedächtnis aus einer zentralen exekutiven Funktion, die auf die phonologische Schleife, den räumlich-visuellen Notizblock und den episodischen Puffer als Speicherkomponenten zurückgreift (16).

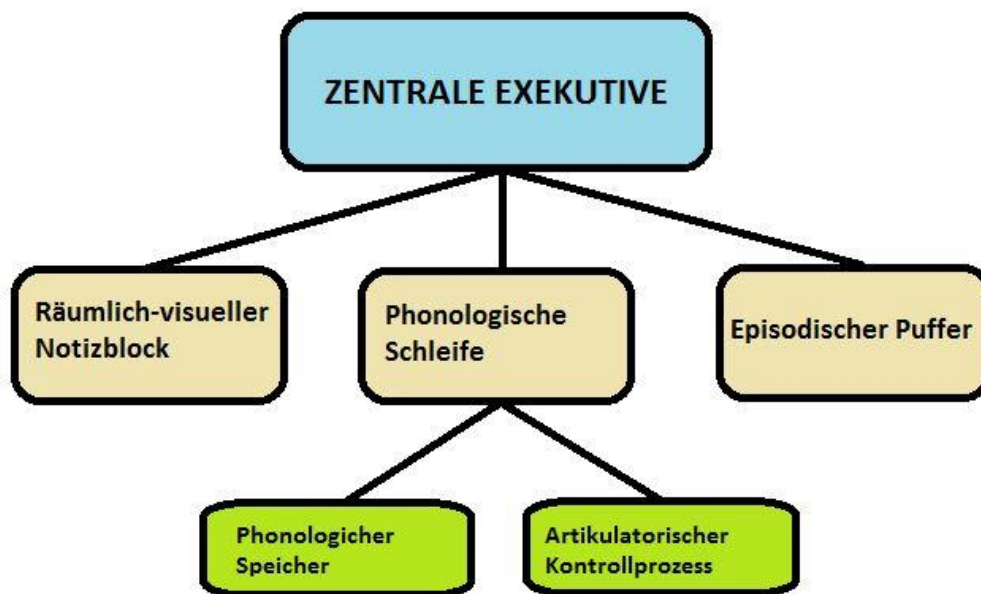


Abbildung 1: Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses; Baddeley & Hitch (15)

Das Arbeitsgedächtnis hat die Aufgabe, ankommende Informationen gleichzeitig aufzunehmen, zu speichern und zu verarbeiten. Dadurch bildet es die funktionelle Basis vieler kognitiver Leistungen, die der Mensch täglich ausführt und benötigt. George Miller hat 1956 herausgefunden, dass der Mensch 7+2 Informationseinheiten, sogenannte Chunks, im Arbeitsgedächtnis speichern kann (17). Dies ist allerdings auch davon abhängig, in welcher Form (Wort, Zahl, ...) sich die Chunks gemerkt werden sollen sowie welche Länge sie haben. Baddeley fügte später hinzu, dass das Arbeitsgedächtnis mutmaßlich nicht nur in der Anzahl der Chunks begrenzt ist, sondern auch in der Zeitspanne, in der sie ausgesprochen werden. Demnach können alle Chunks, die in weniger als zwei Sekunden aussprechbar sind, behalten werden. Zusätzlich bestehe wohl auch ein Zusammenhang mit der Art der Chunks, der aussagt, dass zusammenhängende Informationen eher im Gedächtnis verbleiben als Informationen, die keinerlei Zusammenhang haben (18). Diese Grundlagen sind wichtig, um die Funktionsweise der verschiedenen Speicherkomponenten des Arbeitsgedächtnisses als Mehrkomponentenmodell nachvollziehen zu können.

Laut Baddeley und Hitches Mehrkomponentenmodell (15) besteht das Arbeitsgedächtnis ursprünglich aus dem räumlich-visuellen Notizblock und der phonologische Schleife. Später kam der episodische Puffer als dritte Untereinheit hinzu (19). Die zentrale Exekutive übernimmt die Steuerung dieser Untereinheiten (20).

#### **1.2.2.2 Räumlich-visueller Notizblock**

Der räumlich-visuelle Notizblock ist wichtig für die Kurzzeit-Speicherung von räumlicher Information. So können zum Beispiel Gegenstände in einem Raum oder visuell dargebotene Informationen wie Telefonnummern in einem Telefonbuch oder Illustrationen in einem Buch im Arbeitsgedächtnis gespeichert und anschließend weiterverarbeitet werden (21). Personen mit einem solitären Defizit des räumlich-visuellen Notizblocks zeigen beispielsweise Schwierigkeiten im Erlernen neuer Gesichter oder Wege in einer Stadt. Diese Personen zeigen aber im Gegenteil dazu oft keinerlei Schwierigkeiten im Wiederholen und Erlernen verbal dargebotener Information (22). Dies untermauert, dass verbale und räumlich-visuelle Informationen durch unterschiedliche Prozesse in den Langzeitspeicher gelangen. Allerdings können auch räumlich-visuelle Informationen durch den sogenannten artikulatorischen Kontrollprozess verbalisiert werden und gelangen dadurch über die phonologische Schleife in das Arbeitsgedächtnis (16). Dies wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

#### **1.2.2.3 Phonologische Schleife**

Die phonologische Schleife wurde von Baddeley und Hitch 1974 ursprünglich als ein System mit zwei Komponenten definiert (15): einen phonologischen Speicher, der tatsächliche akustische und sprachbezogene Informationen für kurze Zeit speichert sowie den artikulatorischen Kontrollprozess, der andere Informationen, wie z.B. Dinge, die man sieht, innerlich verbalisiert und somit in den phonologischen Speicher überträgt (16). Informationen, die dort bereits hinterlegt sind, können mittels des artikulatorischen Kontrollprozesses immer

wieder geübt und wiederholt werden, damit sie nicht vergessen werden. In diesem Zusammenhang hat man beispielsweise herausgefunden, dass Buchstaben oder Wörter, die sich in ihrer Aussprache ähneln, schlechter wiederholt werden können als Wörter, die sich unterscheiden (23, 24). Somit werden Reihen wie „man, kann, ran, wann“ eher vergessen als „soll, ist, für, nur“, da sie wenig phonologische Unterschiede aufweisen. Baddeley benannte dies als den „akustischen Gleichheitseffekt“ (16). Es ist für den Menschen also schwer, gleichklingende Wörter in den phonologischen Speicher aufzunehmen. Diese Erkenntnis deckt sich ebenso mit der Grundlage des Chunking (17). Zusätzlich spielen die Länge der Wörter und die Anzahl der Silben eine Rolle. Kurze Wörter und solche mit wenigen Silben können sich leichter gemerkt werden (16, 24). Dies bezeichnet man als den „Irrelevanten Spracheffekt“. Das Merken und Aufzählen von Dingen, die nur visuell erfasst werden können, wird gestört durch sprachliche Elemente, die akustisch zur gleichen Zeit dargeboten werden. Hier wurde durch weitere Tests ebenfalls deutlich, dass der semantische Charakter der Störfaktoren irrelevant ist, da es beispielsweise keine Rolle spielt, ob die Störlaute in der Muttersprache oder einer unbekannt Sprache dargeboten werden (25). Akustisch erfasste Sprachlaute gelangen vermutlich automatisch in den phonologischen Speicher und stören somit die gleichzeitige Aufnahme von visuell dargebotenen Informationen über die phonologische Schleife. Dabei spielen allerdings nur sprachliche Elemente eine Rolle und nicht das Störgeräusch im Allgemeinen (26). Dies erklärt beispielsweise, weshalb es so schwer ist, ein Buch konzentriert zu lesen, während der Fernseher läuft. Ebenso verdeutlicht es aber auch, dass das Auswendiglernen von Dingen leichter zu fallen scheint, wenn man gelesene Dinge laut aufsagt. Der Prozess der Vokalisation von visuell dargebotenen Dingen kann durch die sogenannte „Artikulatorische Suppression“ gestört werden. Durch das wiederholte Aussprechen eines unwichtigen Worts wird das innerliche Vokalisieren von Informationen unterbrochen und visuelle Informationen gelangen nicht in den phonologischen Speicher. Dadurch werden dann auch der bereits erwähnte akustische Gleichheitseffekt und der Wortlängeneffekt außer Kraft gesetzt (24, 27). Die phonologische Schleife als

untergeordnetes System der zentralen exekutiven Funktion des menschlichen Arbeitsgedächtnisses spielt nicht nur für den Kurzzeitspeicher des Gedächtnisses eine Rolle, sondern auch für das phonologische Langzeitlernen. Früher dachte man, dass bei Patienten mit einem Defizit des Kurzzeitgedächtnisses das Langzeitgedächtnis intakt bleibt. Nun weiß man aber, dass die phonologische Schleife als Bestandteil des Arbeitsgedächtnisses, das ja Bestandteil des Kurzzeitgedächtnisses ist, in das Langzeitlernen von Sprachen involviert ist und somit auch einen Einfluss auf die Funktion des Langzeitgedächtnisses hat (15, 19). Dies wurde deutlich, als Patienten mit einem bekannten Defizit des Kurzzeitgedächtnisses versuchten, Wörter in einer fremden Sprache zu lernen. Das Lernen war unmöglich, wenn die Vokabeln nur akustisch dargeboten wurden. Bei visueller Darbietung zeigten sich ebenfalls große Defizite, was vermuten ließ, dass der phonologische Speicher als Form des Kurzzeitspeichers in das Langzeitlernen von Sprachen involviert sein muss und bei diesen Patienten defekt war (19, 28).

#### **1.2.2.4 Episodischer Puffer**

Der episodische Puffer kam als dritte Untereinheit der zentralen Exekutive des Mehrkomponentenmodells im Jahr 2000 hinzu (19). Es wurde deutlich, dass der räumlich-visuelle Notizblock und die phonologische Schleife zwar eine große Menge an Informationen aufnehmen und verarbeiten konnten, es aber noch einen zusätzlichen Speicher geben musste, der die gesammelten Informationen in ein Gesamtbild integriert und damit temporär für die zentrale Exekutive verfügbar macht.

Hinweise darauf gaben zunächst Patienten mit einem gesicherten Defizit in der phonologischen Schleife, in dem Sinne, dass sie nur eine maximale Merkspanne von einem Wort hatten (29). Normalerweise kann sich der Mensch eine bestimmte Anzahl von etwa sechs bis sieben Wörtern merken. Diese Anzahl kann erhöht werden, wenn man diese Wörter in einen sinnvollen Satz umwandelt (30). Dieser Effekt beschreibt erneut das von Miller beschriebene



Chunking (17), da in diesem Fall mehrere Wörter einen Chunk bilden können. Die genannten Patienten mit Defizit im Kurzzeitgedächtnis konnten diesen Effekt auch anwenden und sich plötzlich fünf Wörter merken, wenn sie diese in die Form eines sinnvollen Satzes umwandelten. Eine temporäre Speicherung dieses Satzes innerhalb der phonologischen Schleife erschien aufgrund des gesicherten Defizits allerdings unwahrscheinlich (19). Die Menge von fünf gemerkten Wörtern in einem Satz war allerdings auch ein deutlich schlechteres Ergebnis, als es von einer Person ohne Defizit zu erwarten gewesen wäre (30). Da bei den Patienten das Langzeitgedächtnis intakt war, kam die Frage auf, wie trotz Defizit der phonologischen Schleife diese Integration der Wörter in einen Satz zustande kommt und wo diese Informationen schließlich temporär gespeichert werden (29). Wenn nur das Langzeitgedächtnis beteiligt wäre, wäre hier bei der Speicherung kein Defizit in der Wortmenge zu erwarten, da das Langzeitgedächtnis bei den genannten Patienten vollends intakt war. Die Frage nach der Existenz des episodischen Puffers trat also in den Vordergrund.

Ein weiteres auf einen zusätzlichen Speicher hinweisendes Phänomen war, dass Patienten mit Amnesie eine vorgelesene Zeile eines Gedichts von etwa 15 bis 20 Wörtern sofort fehlerfrei wiederholen konnten (31). Diese Menge übersteigt einerseits die Kapazität des phonologischen Speichers, andererseits ist aber nicht bekannt, dass die zentrale Exekutive selbst einen derartigen Speicher besitzt (19). Es musste also einen zusätzlichen Speicher geben.

Der episodische Puffer kann also als limitiertes temporäres Speichermodul verstanden werden, in dem Informationen aus verschiedenen Quellen integriert und in einem multimodalen Code gespeichert werden (32). Vermutlich laufen hier Informationen aus der phonologischen Schleife, dem räumlich-visuellen Notizblock und dem episodischen Langzeitgedächtnis zusammen (19, 33). Die Informationen werden dann zusammengeführt und zwischengespeichert. Der episodische Puffer spielt somit auch eine wichtige Rolle im Übergang von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis, wie zum Beispiel beim Erlernen von Sprachen über die phonologische Schleife (28).

### **1.2.2.5 Zentrale Exekutive**

Die zentrale Exekutive kontrolliert den räumlich-visuellen Notizblock, die phonologische Schleife und den episodischen Puffer und greift schließlich auf diesen temporären Speicher zu (20, 34). Sie verarbeitet diese verbalen und visuellen Informationen aus den beschriebenen Untereinheiten und wendet sie an (19), um ein zielgerichtetes Verhalten des Menschen garantieren zu können (35). Im Verhalten zeigt sich dies konkret zum Beispiel durch Aufmerksamkeit einer Situation gegenüber, durch gezieltes Anwenden dieser vernommenen und gespeicherten Informationen (zum Beispiel das Wählen einer Telefonnummer, die man gerade im Fernsehen gehört und gesehen hat) sowie ggf. die Modifikation dieser Informationseinheit.

Das Mehrkomponentenmodell als Modell für den Aufbau und die Funktion des Arbeitsgedächtnisses wird seit seiner Veröffentlichung und stetigen Überarbeitung in vielen Bereichen der neurophysiologischen Forschung angewandt. Man findet es beispielsweise in der allgemeinen kognitiven Psychologie (36), Neuropsychologie (37), Entwicklungspsychologie (38) sowie im Bereich der funktionellen Bildgebung (39, 40).

Wenn man das Arbeitsgedächtnis mittels verschiedener Tests untersuchen und analysieren möchte, ist es wichtig, seinen Aufbau und seine Funktionsweise zu verstehen, um mögliche Stimulationseffekte auf die verschiedenen Untereinheiten, beschrieben im Mehrkomponentenmodell, zurückführen zu können.

### **1.2.2.6 Stimulation des Arbeitsgedächtnisses**

Menschen mit neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder auch Menschen mit Alkoholabhängigkeit leiden häufig an Störungen des Arbeitsgedächtnisses (2, 41, 42). Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass man den DLPFC als Sitz des Arbeitsgedächtnisses durch verschiedene Methoden stimulieren und damit auf unterschiedliche Art und Weise beeinflussen kann. Ziel dieser Studien war es, die Kognition zu

verbessern und damit Möglichkeiten aufzuzeigen, Patienten mit den oben genannten Erkrankungen zu helfen. Ob die Stimulation einen positiven, negativen oder auch gar keinen Effekt hat, ist abhängig von verschiedenen Faktoren im Versuchsaufbau. Durch Methoden wie Stimulation mit Strom oder auch mithilfe eines Magnetfelds können je nach Lokalisation, Stimulationsdauer, Intensität und Wiederholen der Stimulation Nervenzellen in ihrer Funktion angeregt oder auch behindert werden. Gängige Stimulationsmethoden in aktuellen Studien sind die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), mit denen sich non-invasiv das Arbeitsgedächtnis beeinflussen lässt (43, 44). Beispielsweise zeigte eine Studie, dass die exzitatorische TMS über dem linken DLPFC zu verbesserten Ergebnissen bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe führte, während TMS über dem rechten DLPFC keinerlei Einfluss hatte (45). Insgesamt muss bei jeder Studie die richtige Kombination von Stimulationsmethode, Stimulationsort, Intensität und zeitlicher Einteilung gefunden werden, um das Arbeitsgedächtnis und damit die Kognition beeinflussen zu können.

Zur Stimulation des Arbeitsgedächtnisses mittels tDCS verweise ich auf Abschnitt 1.2.3.6.

#### **1.2.2.7 n-Back-Task als Messmethode**

Der n-Back Task ist ein in der Literatur häufig beschriebener Test zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses. Zuerst beschrieben wurde er 1958 durch Wayne Kirchner, der vier unterschiedliche Bedingungen von 0-back bis 3-back in einem visuellräumlichen n-Back-Task nutzte (46). Die Aufgabe bei dem n-Back-Task besteht für den Probanden darin, einen ankommenden Stimulus, der beispielsweise visuell oder auch auditiv sein kann, aufzunehmen und diesen mit einem vorherigen Stimulus, der n Schritte zuvor wahrgenommen wurde, auf Identität zu vergleichen (47, 48). Hierbei ist Aufmerksamkeit und Konzentration an multiplen Stellen gleichzeitig gefordert, da nicht nur ankommende Stimuli erkannt und prozessiert werden müssen, sondern auch

parallel eine Beziehung zu bereits vergangenen Stimuli hergestellt werden muss. Dies kann auf unterschiedlichste Weise deutlich gemacht werden, zum Beispiel durch Drücken einer Taste, sobald der Proband meint, einen Buchstaben bereits  $n$  Schritte vorher gesehen zu haben (49). Dieser Task hat den Vorteil, dass er zum einen den Probanden dazu auffordert, Informationen in seinem Arbeitsgedächtnis, je nach Bedingung  $n$ , abzuspeichern. Zum anderen müssen diese Informationen aber auch simultan wieder abgerufen und permanent erneuert werden, während das Experiment voranschreitet (49). Es sind hierbei also vermutlich alle vorbeschriebenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses nötig, um die Aufgabe zu bewältigen. Studien haben auch gezeigt, dass die neuronalen Funktionen im DLPFC als Sitz des Arbeitsgedächtnisses direkt durch den  $n$ -Back-Task beeinflusst werden (48). Somit kann der  $n$ -Back-Task optimal als Paradigma bei Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses angewandt werden.

### **1.2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

#### **1.2.3.1 Allgemeines**

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) handelt es sich um eine non-invasive Methode der Hirnstimulation. Dabei werden zwei Elektroden über dem Schädelknochen appliziert und darüber ein schwacher Gleichstrom abgegeben. Die Elektroden fließen dabei analog zu physikalischen Gesetzen von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode (50). In der praktischen Anwendung kann man zwischen anodaler und kathodaler Stimulation unterscheiden, je nachdem, welche Elektrode über der gewünschten Hirnregion platziert wird und welche als Referenzelektrode dient. Durch eine leitende Paste wird der Kontakt zwischen Elektroden und Kopfhaut hergestellt und der Hautwiderstand gesenkt. Dadurch, dass der Strom zunächst die Schädelkalotte und die Hirnhäute durchdringen muss (51), wird der Strom um einen erheblichen Anteil abgeschwächt und ist ungefährlich für den Menschen (52).

### 1.2.3.2 Physiologische Grundlagen

tDCS kann die zerebrale Erregbarkeit modulieren und somit Neuroplastizität erzeugen (53-57). Dies geschieht jedoch nicht aufgrund einer Induktion von Aktionspotenzialen, wie es bei der TMS der Fall ist (58), sondern durch eine Veränderung des Ruhemembranpotentials (59). Durch Potenzialverschiebungen kommt es indirekt zu vermehrten Aktionspotenzialen und somit zu einer gesteigerten Hirnaktivität (58). Beispielsweise fanden Purpura und McMurtry bereits 1965 im Rahmen ihrer Untersuchungen an Katzensgehirnen heraus, dass bei den beobachteten Effekten eine Verschiebung des Ruhepotenzials von Neuronen, induziert durch die Gleichstromstimulation, als fundamentaler Wirkmechanismus zugrunde liegt (60). Anodale Stimulation an Neuronen der Pyramidenbahn sowie an nicht pyramidalen Neuronen führte hier zu einer unterschwelligen Depolarisation, während kathodale Stimulation eine Hyperpolarisation nach sich zog. Diese hyperpolarisierende Wirkung der kathodalen tDCS-Stimulation stand auch schon früh im Zusammenhang mit der Verschlechterung motorischer Lernleistungen von Affen, während anodale Stimulation zu einer Verbesserung führte (61, 62). Jedoch war nicht nur die unterschiedliche Elektrodenpolarität für die neuronalen Potenzialverschiebungen verantwortlich, sondern auch die Höhe der Stromstärke und die Lokalisation der stimulierten Neuronen. Schon in verschiedenen anderen Tierstudien konnte nachgewiesen werden, dass tDCS durch seine Potenzialverschiebungen die neuronale Erregbarkeit auch dauerhaft mit resultierenden „After-Effects“ verändern kann. Beispielsweise zeigten Bindman und Kollegen 1964, dass ein applizierter Stromfluss von fünf bis zehn Minuten an Rattengehirnen einen andauernden Effekt von bis zu 5 Stunden nach sich zieht (63). Analog wiesen Bikson und Kollegen 2004 an Hippocampuskulturen von Ratten nach, dass großflächige anodale Stimulationen von bis zu 80 mV pro mm eine fortwährende Änderung der neuronalen Erregbarkeit hervorruft (64). Dies wurde damals schon als ein möglicher Vorgang der Langzeitpotenzierung verstanden. Vorherige Studien aus den Jahren 1990 und 1991 lieferten ebenfalls Hinweise darauf (65, 66). Hier führte eine schwache Gleichstromstimulation über einen längeren Zeitraum zu einer Erhöhung des

intrazellulären Kalziumspiegels und zu einer Noradrenalin-vermittelten Zunahme des intrazellulären cAMP-Spiegels, was ebenfalls ein Hinweis auf eine Langzeitpotenzierung ist. Das Erzeugen dieser Veränderungen ist unerlässlich, wenn man mittels tDCS beispielsweise neuropsychologische Krankheiten behandeln will, bei denen die Funktion der adäquaten neuronalen Erregbarkeit gestört ist.

### **1.2.3.3 Stimulationsparameter**

Für die Funktion der tDCS spielen unterschiedliche Parameter wie Polarität, Lokalisation, Applikationsdauer und Intensität der Stimulation eine Rolle (51, 57). Daher beschäftigen sich viele aktuelle Studien damit, herauszufinden, wie man diese unterschiedlichen Stimulationsparameter wie Stromstärke oder Elektrodenlokalisierung so kombinieren kann, dass eine nachhaltige Wirkung auf die Hirnfunktion entsteht (57, 59, 67, 68).

#### *Polarität*

Die Modulation des Kortex bei tDCS beruht, grob gesagt, auf einer Depolarisation des Membranpotenzials bei anodaler Stimulation, was eine exzitatorische Wirkung zur Folge hat, und einer Hyperpolarisation des Membranpotenzials bei kathodaler Stimulation, was inhibitorisch wirkt (57). Diese Wirkungen sind beispielsweise nachgewiesen worden für Stimulationen von motorischen Kortexarealen (69). Es hat sich aber gezeigt, dass tDCS motorische, visuelle, somatosensorische, affektive und kognitive Funktionen beeinflussen kann. Bei Stimulation eines rein kognitiven Kortexareals wurde beispielsweise deutlich, dass anodale Stimulation zwar meistens eine Exzitabilität hervorruft, dafür aber kathodale Stimulation nicht immer eine inhibitorische Wirkung haben muss (69). Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Position der Anode und der Kathode zueinander.

## *Lokalisation*

Die Position der tDCS-Elektroden wird normalerweise anhand des International EEG 10-20 Systems vorgenommen. Dies erscheint vernünftig, da es sich bei tDCS um eine fokale Stimulation handelt und so gezielt bestimmte Bereiche des menschlichen Gehirns stimuliert werden können. Je nach Position und Kombination der Elektrodenanordnung wurden in vergangenen Studien unterschiedliche Effekte beobachtet (70). Hier sollte allerdings stets beachtet werden, dass eine große individuelle Variation besteht, beispielsweise aufgrund struktureller Unterschiede im menschlichen Gehirn (71, 72).

tDCS wurde bisher über verschiedenen Hirnregionen, wie den Motorkortex, den somatosensorischen Kortex, den visuellen Kortex und den dorsolateralen präfrontalen Kortex, angewendet. Die Studien am Motorkortex spielten eine besondere Rolle, da eine Steigerung der motorischen Erregbarkeit als Effekt von tDCS durch die Ableitung der motorisch evozierten Potenziale (MEP) direkt nachgewiesen werden konnte (68, 73). Die Position der Elektroden über dem Motorkortex bzw. der kontralateralen Stirn wurde oft angewendet und zeigte mitunter unterschiedliche Veränderungen in der Erregbarkeit (57). Auch bei Studien zur Kognition ist die Anordnung der Elektroden ein wichtiges Kriterium. Beispielsweise zeigten Fregni und Kollegen 2006 in einer doppelverblindeten plazebokontrollierten Studie, dass die Anordnung der Anode über dem linken Präfrontalkortex (EEG-Position F3) und der Kathode als Referenzelektrode kontralateral supraorbital zu einer signifikanten Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses führt (74). Ähnliche Ergebnisse hatten auch Boggio und Kollegen (41). Wenn man die Position der Anode allerdings vom linken DLPFC auf den primären Motorkortex (M1) änderte, bei gleichbleibender kontralateral supraorbitaler Position der Kathode, fand sich kein signifikanter Unterschied zur Sham-Stimulation (13, 41) und somit keine signifikante Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses. Bei Umkehrung der Elektrodenposition (Kathode über dem DLPFC, Anode kontralateral supraorbital) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zur Sham-Stimulation (13). Dies zeigt, dass das durch die Elektrodenanordnung generierte Stromfeld je nach Ausrichtung

unterschiedliche Effekte zur Folge hat. Selbst bei gleichbleibender Position der einen Elektrode kann eine Veränderung der Lokalisation der jeweils anderen Elektrode durch einen alternativen Stromfluss zu unterschiedlichen Effekten auf die Hirnaktivität führen (57, 75-78).

### *Dauer*

Je nach Dauer einer tDCS-Stimulation kann man unterschiedlich lang andauernde Effekte beobachten. Nitsche und Paulus fanden beispielsweise heraus, dass mindestens fünf Minuten mit einer Intensität von 1 mA über dem Motorkortex stimuliert werden muss, um eine Steigerung der Erregbarkeit um 40% zu erreichen. Korrespondierend dazu zeigte die kathodale Stimulation über dem primären Motorkortex über fünf Minuten eine Verminderung der Erregbarkeit von 30% (57). Gegenstand der Forschung sind aber vor allem die Nacheffekte, die man mittels tDCS erzielen kann, um längerfristig Krankheiten behandeln zu können. Bezüglich der Beständigkeit der Effekte durch tDCS stellten Bindman und Kollegen bereits 1964 fest, dass eine Stimulationsdauer von unter fünf Minuten keinerlei nachziehende Effekte bringt (63). In einer anderen Studie von Nitsche und Paulus zeigte sich, dass bei einer Stimulation von mehr als 13 Minuten Nacheffekte bis zu 90 Minuten nach Stimulationsende zu erwarten sind (68). Ohn und Kollegen stimulierten anodal zunächst 20 Minuten und dann 30 Minuten über dem linken DLPFC und konnten mit steigender Stimulationszeit eine bessere Genauigkeit in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe für einen Zeitraum von ca. 30 Minuten feststellen (79). Die Dauer der tDCS-Stimulation hängt also direkt mit der Dauer der Nacheffekte zusammen.

### *Intensität*

Durch Variation der Stromstärke kann die Intensität der Stimulation moduliert werden, was unterschiedliche Effekte zur Folge haben kann. tDCS-Stimulationen mit 1 mA oder weniger haben beispielsweise in einigen Studien zu keinerlei Ergebnis geführt, während Stimulationen mit 2 mA einen Effekt auf das Arbeitsgedächtnis gezeigt haben (41). Aber auch Studien mit



vergleichsweise geringen Stromstärken konnten positive Effekte auf Reaktionszeiten bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nachweisen (80). Dies zeigt, dass die Intensität der Stimulation zwar eine wichtige Rolle spielt, die beobachteten Effekte aber auch vom Zusammenspiel mit anderen Faktoren abhängig sein müssen.

#### **1.2.3.4 Vor- und Nachteile von tDCS**

Der Vorteil von tDCS ist nicht nur die fehlende Invasivität, sondern auch die geringe Störanfälligkeit für Interaktionsfaktoren sowie ihre Schmerzfreiheit. Meist spürt man lediglich ein leichtes Kribbeln am Anfang und Ende der Messung. tDCS bietet ebenfalls eine gute Möglichkeit, um placebokontrollierte Studien durchzuführen. Dabei wird bei der Placebo(= Sham)-Gruppe der Gleichstrom nur wenige Sekunden am Anfang und am Ende der Untersuchung appliziert, um die erwähnten Empfindungen an der Haut vorzutäuschen. Studien konnten zeigen, dass eine Stimulation mit tDCS nicht signifikant von einer Sham-Stimulation unterschieden werden kann (81, 82). Die Methode eignet sich somit sehr gut für Doppel-Blind-Studien (81). Einer der wenigen Nachteile von tDCS ist der Effekt der Referenzelektrode. Da es durch die Existenz von Anode und Kathode bei tDCS immer zwei Pole gibt, die ein Stromfeld generieren, können Interaktionseffekte untereinander schwer ausgeschaltet werden. Oftmals ist schwierig zu determinieren, ob der beobachtete Effekt durch Ziel- oder Referenzelektrode verursacht wurde (59). In einer Studie von Lang und Kollegen wurden unter anderem Effekte durch tDCS beobachtet, die von einer Hirnhemisphäre auf die andere übergegriffen haben und somit weit mehr stimuliert haben als an der eigentlichen Lokalisationsstelle der Elektroden (83).

#### **1.2.3.5 tDCS in der klinischen Anwendung**

tDCS wurde in der Vergangenheit schon bei mehreren Studien zur Therapie von neuropsychologischen Erkrankungen angewendet. Ein besonderes

Augenmerk wird hierbei auf die Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit durch tDCS gelegt, da dies bei mehreren Erkrankungen ein Behandlungsansatz sein kann.

Boggio und Kollegen haben bereits gezeigt, dass Alkohol-Craving durch tDCS-Stimulation reduziert werden kann (84). Neueste Erkenntnisse zeigen beispielsweise auch, dass tDCS positive Behandlungseffekte bei Patienten mit Depression mit sich bringt (85, 86). Auch zur Raucherentwöhnung wurde tDCS bereits mehrfach in Studien getestet (87, 88). Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen nach Rückenmarksverletzungen konnten ebenfalls von einer anodalen tDCS-Stimulation in Form von Schmerzreduktion profitieren (89). Ähnliche Ergebnisse konnten bei Patienten erzielt werden, die an Fibromyalgie litten (90). Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, konnte anodale tDCS von 1 mA über 20 Minuten über dem Motorkortex eine verbesserte Handmotorik bei vorherigen Lähmungserscheinungen bewirken (91). Bei Schlaganfall-Patienten konnte ebenfalls durch anodale tDCS-Stimulation der ipsiläsionalen Hemisphäre die Schluckfunktion verbessert werden (92). Auch in anderen Studien konnten gute Effekte durch tDCS auf die gestörte motorische Funktion nach Schlaganfall und Neurorehabilitation erzielt werden (93, 94). Kathodale tDCS konnte bereits erfolgreich bei therapie-refraktären Epilepsiepatienten angewendet werden und dadurch die epileptiformen Entladungen signifikant vermindern (95). Möglicherweise war dies bedingt durch die bereits erwähnte inhibitorische Wirkung von kathodaler Stimulation.

#### **1.2.3.6 Einfluss von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis**

Durch Lokalisation der tDCS-Elektroden über dem rechten und/oder linken DLPFC kann das Arbeitsgedächtnis durch den schwachen Strom direkt beeinflusst werden. Dem liegt, grob gesagt, die exzitatorische Wirkung der anodalen Stimulation und die inhibitorische Wirkung der kathodalen Stimulation über dem DLPFC zugrunde (57, 94, 96). Man hat schon früh herausgefunden,

dass anodale Stimulation mittels tDCS über dem DLPFC zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses führt und somit die Kognition verbessert (13). Therapiestudien bei Stroke-Patienten, die in mehreren Sessions mit einer Washout-Periode von 48 Stunden mit 2 mA anodal über dem linken DLPFC stimuliert wurden, zeigten in einem jeweils direkt nachfolgenden Two-back-letter-task signifikant mehr richtige Antworten als die Vergleichsgruppe ohne Stimulation (97). Ähnliche Effekte wurden bei Parkinson-Patienten beobachtet, die in einem ähnlichen Setting anodal mittels tDCS stimuliert wurden und deren Arbeitsgedächtnis-Leistung verbessert werden konnte (41). Zaehle und Kollegen haben diese Theorie ebenfalls aufgegriffen und über dem linken DLPFC getestet sowie die Arbeitsgedächtnisleistung mit einer n2-Back-Aufgabe kontrolliert (98). Sie fanden heraus, dass anodale Stimulation mittels tDCS über dem linken DLPFC zu einer Amplifikation des Schwingungsstroms in den Alpha- und Theta-Banden im EEG führt. Gleichzeitig verbesserte sich die Arbeitsgedächtnisleistung. Kathodale tDCS-Stimulation hat im Gegensatz dazu häufig einen gegenteiligen Effekt. In einer Studie zur Beeinflussung des Kurzzeitgedächtnisses fand man beispielsweise heraus, dass kathodale Stimulation über dem linken DLPFC den Abruf vorher gehörter Wörter aus dem Kurzzeitgedächtnis im Vergleich zur Sham-Stimulation verschlechtert (99). Kontrovers dazu zeigte die kathodale Stimulation mit 2 mA über dem rechten Gyrus temporalis superior bei Schlaganfallpatienten nach Mediainfarkt links das Ergebnis eines verbesserten auditorischen Sprachverständnisses (100).

Es gab bisher allerdings nur wenige Studien, die bilateral mit Anode und Kathode gleichzeitig über dem linken und rechten DLPFC stimuliert haben. Die Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch diese Applikationsweise ist daher noch Gegenstand der Forschung. Beispielsweise fanden Oliveira und Kollegen heraus, dass die bilaterale tDCS-Stimulation mit 2 mA mit der Anode über dem linken DLPFC und der Kathode als Referenzelektrode über dem rechten DLPFC zu einer Verbesserung der Genauigkeit in einem n-Back-Task führt (101). Doch nicht alle Studien zeigten signifikante Ergebnisse in diesem Bereich.

Hier muss man allerdings beachten, dass Intensität und Dauer meistens unterschiedlich gewählt waren und die Studien daher nicht direkt vergleichbar sind.

<b>Studie</b>	<b>n</b>	<b>Stimulationsort</b>	<b>Polarität</b>	<b>Referenzelektrode</b>	<b>Stromstärke</b>	<b>Dauer</b>	<b>Effekt</b>
Jo und Kollegen, 2009 (97)	10	Linker DLPFC	anodal	Rechts supraorbital	2 mA	30 Minuten/Tag in 3 Sessions, 48 h Washout	Anodale Stimulation über dem linken DLPFC führt zu mehr richtigen Antworten in einem Two-Back-Letter-Task
Boggio und Kollegen, 2006 (41)	18	Linker DLPFC	anodal	Rechts supraorbital	1-2 mA	20 Minuten/Tag in 3 Sessions, 48 h Washout	Verbesserte Genauigkeit bei Stimulation mit 2 mA. Keine Verbesserung bei Sham-Stimulation, bei 1 mA oder Stimulation über M1
Zaehle und Kollegen, 2011 (98)	16	Linker DLPFC	anodal und kathodal	Linkes Mastoid	1 mA	15 Minuten/Tag an zwei verschiedenen Tagen, 24 h Washout	Anodale Stimulation führt zu einer Amplifikation des Schwingungsstroms in den Alpha-/Theta-Banden im EEG, bessere Ergebnisse in einem 2-Back-Letter-Task
Fregni und Kollegen, 2005 (13)	15	Linker DLPFC	anodal	Rechts supraorbital	1 mA	Einmalig aktive Stimulation für je 10 Minuten mit 60 Minuten Washout dazw.	Anodale Stimulation führt zu einer verbesserten Genauigkeit im Three-Back-Letter-Task im Vergleich zu Sham
Boggio und Kollegen 2007 (102)	26	Linker DLPFC	anodal	Rechts supraorbital	2 mA	20 Minuten/Tag für 10 Tage	Anodale Stimulation führt zu einem verbesserten Arbeitsgedächtnis in einer Go-No-Go-Aufgabe

Fregni und Kollegen, 2006 (74)	18	Linker DLPFC	anodal	Rechts supraorbital	1 mA	20 Minuten/Tag für 5 Tage	Anodale Stimulation führt zu besseren Ergebnissen in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe
Elmer und Kollegen, 2009 (99)	20	Linker und Rechter DLPFC	anodal und kathodal	Ipsilaterales Mastoid	1,5 mA	5 Minuten in 3 Blocks mit je 20 Minuten Pause dazwischen	Kathodale Stimulation verschlechtert den Abruf vorher gehörter Wörter aus dem Kurzzeitgedächtnis
You und Kollegen, 2011 (100)	78	Rechter und linker Gyrus temporalis superior	kathodal und anodal	Kontralateral supraorbital	2 mA	30 Minuten/Woche für 2 Wochen	Kathodale Stimulation über dem rechten Wernicke-Areal bei Patienten nach Mediainfarkt links führt zu verbessertem auditorischen Sprachverständnis
Oliveira und Kollegen, 2013 (101)	28	Linker DLPFC	anodal	Rechter DLPFC	2 mA	30 Minuten/Tag einmalig; n-Back-Task vor und 15 Minuten nach Stimulation	Bilaterale Stimulation mit der Anode über dem linken DLPFC führt zu mehr richtigen Antworten im n-Back-Task bei depressiven Patienten
Ferrucci und Kollegen, 2008 (103)	17	Cerebellär, zw. Fp1 und F3 links bzw. zw. Fp2 und F4 rechts	Anodal und kathodal	Rechter Deltamuskel	2 mA	15 Minuten/Tag in 3 Sessions mit abwechselnder Polarität, 1 Woche Washout	Kathodale tDCS über dem Präfrontalkortex führt zu verringerten Reaktionszeiten in einem Sternberg-Task

Marshall und Kollegen, 2005 (80)	12	F3 und F4	Anodal und kathodal	Linkes und rechts Mastoid	260 $\mu$ A	15 Sekunden on/off über 15 Minuten	Anodale und Kathodale tDCS führen zu verringerter Reaktionszeit in einem Sternberg-Task
Merzagora und Kollegen, 2010 (104)	22	Fp1	anodal	Fp2	1 mA	10 Minuten/Tag mit Vergleich der Effekte bei Sham-Stimulation nach mind. einer Woche	Anodale Stimulation führt zu einem signifikanten Anstieg der Oxy-Hb-Konzentration

*Tabelle 1: Übersicht der tDCS-Studien*

### 1.2.3.7 Neuroplastizität

Neuroplastizität beschreibt allgemein die Fähigkeit des Gehirns, sich in Abhängigkeit von verschiedenen Anforderungen in seiner Struktur und Funktionalität zu verändern und anzupassen. Dies ist nicht nur wichtig als Reaktion auf Störungen des neuronalen Gewebes (wie z.B. nach einem Schlaganfall), sondern auch als ganz natürlicher Anpassungsprozess auf die Umgebung sowie bei Lernprozessen.

Das grundlegende Korrelat der Neuroplastizität ist die synaptische Plastizität (105). Sie kann definiert werden als die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung. Auf neuronaler Ebene ist die Übertragung eines Signals einerseits abhängig von der Aktivität der Neuronen selbst und andererseits von der Stärke des Signals und davon, ob es eine Aktivierung nach sich zieht, die sich durch eine Änderung des Membranpotenzials zeigt. Nach einer Aktivierung kommt es zu prä- und postsynaptischen Veränderungen. Beispielsweise kommt es zu einer veränderten Rezeptordichte am postsynaptischen Neuron. Auch die strukturelle Plastizität spielt eine Rolle, wenn beispielsweise Synapsen strukturell umgebaut werden oder ganze Neurone sich durch ein Wachstum von Dendriten oder Axonen verändern. Ursprünglicher Entdecker dieser Theorie war Donald O´Hebb (106). Die beschriebenen Veränderungen können von kurzer Dauer (Kurzzeitplastizität – Millisekunden bis Minuten) oder längerer Dauer (Langzeitplastizität – Minuten bis Stunden; evtl. lebenslang) sein. Je nach Art der Beeinflussung kommt es entweder zu einer Potenzierung oder zu einer Depression. Zusammengefasst kann man also von Langzeitpotenzierung (LTP), Kurzzeitpotenzierung (STP), Langzeitdepression (LTD) und Kurzzeitdepression (STD) sprechen.

Bei dem Effekt der Langzeitpotenzierung handelt es sich also, grob gesagt, um eine Beeinflussung der neuronalen Aktivierung, bei der die Aktivität der synaptischen Übertragung steigt bei gleichzeitig langem Andauern der Wirkung.



Auf neuronaler Basis ist es in therapeutischen Studien daher das Ziel, mittels tDCS Neuroplastizität zu induzieren und mittels passender Kombination von Stärke, Dauer und Intensität der Stimulation möglichst eine Langzeitpotenzierung in den stimulierten Hirnarealen zu erreichen.

#### **1.2.4 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)**

##### **1.2.4.1 Hintergrund**

Die Nahinfrarotspektroskopie ist eine auf Spektroskopie basierende Analysetechnik im Bereich des kurzwelligen Lichts, die in vielen unterschiedlichen Bereichen des menschlichen Lebens genutzt wird. Sie spielt in Prozessen für Mülltrennung eine Rolle (107) oder wird auch in der Ernährungsindustrie genutzt (108). Einen besonderen Nutzen hat sie allerdings in der neurowissenschaftlichen Forschung in der Analyse von Gewebebestandteilen und deren Eigenschaften.

Das System der Spektroskopie besteht aus Emittlern, die Licht mit bekannter Intensität und Wellenlänge in ein ausgewähltes Gewebe aussenden, sowie Detektoren, die das absorbierte und anschließend emittierte Licht wieder aufnehmen und dessen Intensität und Eigenschaften analysieren. Physikalisch gesehen versetzt hierbei elektromagnetische Strahlung im nahen infraroten Bereich Moleküle in Schwingung, woraufhin Wechselwirkungen mit dem infraroten Licht entstehen. Jeder Gewebebestandteil zeigt, je nach Molekülstruktur, ein unterschiedliches Absorptionsspektrum und kann dadurch individuell kategorisiert werden.

##### **1.2.4.2 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)**

Nahinfrarotes Licht hat einen höheren Energiegehalt als Licht im mittelinfraroten Bereich und hat daher im Vergleich eine höhere Eindringtiefe. Dies macht man sich in den Neurowissenschaften zunutze, um Vorgänge innerhalb des Schädels zu analysieren, ohne die Schädeldecke zu verletzen. Schon im Jahr

1977 wurde festgestellt, dass viele biologische Gewebe im Körper nahezu durchlässig für infrarotes Licht sind (109) und somit sehr gut die Eigenschaften von im Gewebe liegenden Bestandteilen, wie z.B. Blut- oder Zellinhalte (110), analysiert werden können. Infrarotlicht im Bereich zwischen 650 und 950 nm kann sehr gut den Schädelknochen und das darunter liegende Gewebe durchdringen und wird von den verschiedenen Strukturen, je nach Bestandteilen und deren Absorptionsspektren, absorbiert und wieder emittiert. Beschrieben wird dieser Prozess durch das Lambert-Beer-Gesetz. Es besagt, dass die Abschwächung von Licht direkt proportional zur Distanz, zur Chromophor-Konzentration und zum spezifischen Absorptionskoeffizienten des Chromophors ist (111). Somit kann das Messen der Intensität von emittiertem Licht dazu beitragen, eine bestimmte Chromophorkonzentration in einem Gewebe zu bestimmen. Durch die modifizierte Form des Lambert-Beer-Gesetzes ist es möglich, die vorhandene Streuung des Lichts, die im Schädel auftritt, größtenteils auszublenden, um falsche Distanzwerte zu vermeiden (111). Durch das Verfahren der Nahinfrarotspektroskopie kann man im Bereich der Neurophysiologie die Oxygenierung des Bluts im Gehirn und deren Dynamik messen, indem man den roten Blutfarbstoff Hämoglobin näher betrachtet (112, 113).

Hämoglobin kann in Form von unterschiedlichen Chromophoren auftreten. Oxygeniertes (Oxy-Hb) und Desoxygeniertes Hämoglobin (Deoxy-Hb) sowie die Cytochromoxidase c sind in Studien oft gemessene Chromophore und haben erwiesenermaßen unterschiedliche Absorptionsspektren (109). Dies macht man sich zunutze, um mithilfe von Licht im nahinfraroten Bereich und dem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz relative Konzentrationsänderungen der Chromophore zu detektieren.

Auf dem gleichen technischen Verfahren beruht beispielsweise auch die Pulsoxymetrie, mit welcher die arterielle Sauerstoffsättigung binnen Sekunden ermittelt werden kann (114). Durch die Nutzung der Nahinfrarotspektroskopie bei zerebralen Prozessen lässt sich die hämodynamische Antwort des Körpers

auf Beanspruchung des betreffenden Hirnareals bei einer Denkaufgabe auf eine nicht-invasive und schmerzlose Art und Weise untersuchen.

Ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins bei gleichzeitigem Abfall des deoxygenierten Hämoglobins zeigt eine gesteigerte Aktivierung des betreffenden Kortexareals an. Durch die genaue Zuordnung von Optoden, abhängig von ihrer Position am Schädel, kann man genau erkennen, in welchem Hirnareal die relativen Konzentrationsänderungen stattfinden.

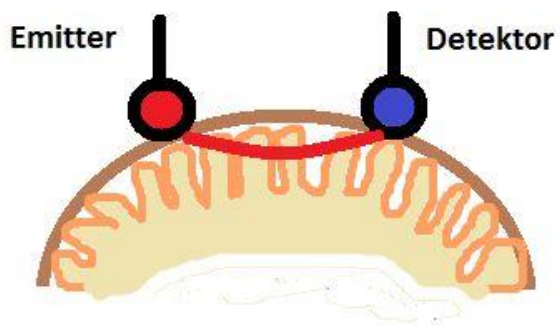


Abbildung 2: Funktioneller Aufbau der Nahinfrarotspektroskopie



Abbildung 3: Applikation der NIRS-Haube

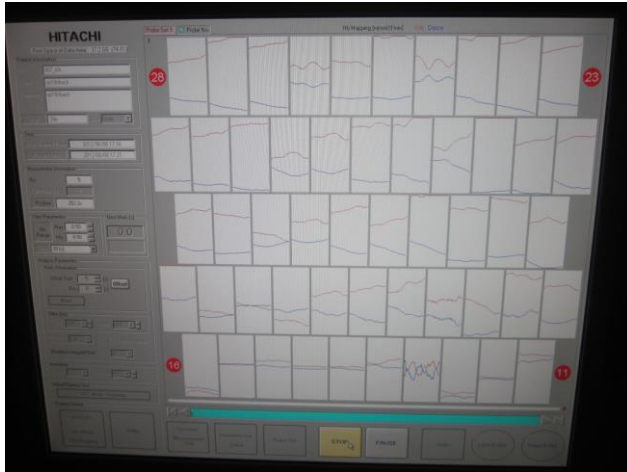


Abbildung 4: Monitoring der relativen Konzentrationsänderungen bei der Nahinfrarotspektroskopie

#### 1.2.4.3. tDCS und NIRS

Der Effekt von tDCS beruht grob auf einer Modulation der kortikalen Erregbarkeit in Abhängigkeit von der Polarität und der Stromstärke. Die dadurch induzierten Veränderungen im Blutstrom sowie die Dynamik der Konzentrationen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin sind ein guter Marker für die kortikale Erregbarkeit. Schon in Tierstudien an Rattengehirnen hat man herausgefunden, dass die Stimulation mit tDCS signifikante hämodynamische Antworten induziert. Während der anodalen tDCS-Stimulation mit 200 mA kam es zu einem fast linearen Anstieg der Oxy-Hb-Konzentration. Diese fiel nach Ende der Stimulation in ähnlicher Weise wieder ab (115). Auch bei gesunden menschlichen Probanden hat man herausgefunden, dass die 10-minütige bifrontale tDCS-Stimulation mit der Lokalisation der Anode über dem linken Präfrontalkortex und der Kathode über dem rechten Präfrontalkortex zu einem signifikanten Anstieg der Oxy-Hb-Konzentration im Bereich der Anode führt, der für ca. 8 bis 10 Minuten anhält (104). Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie ist also eine gute Methode, um die durch tDCS induzierten hirnspezifischen hämodynamischen Veränderungen unmittelbar am Entstehungsort im Hirn aufzuzeigen.

### 1.2.5 Fragestellung

tDCS kann als non-invasive Methode der Hirnstimulation das Arbeitsgedächtnis mit Lokalisation im DLPFC durch Erzeugung von Neuroplastizität beeinflussen und ist daher momentan Gegenstand der Forschung hinsichtlich der Beeinflussung von kortikaler Erregbarkeit und schließlich der Therapie neuropsychologischer Erkrankungen. Die vorliegende Studie soll zeigen, ob die bilaterale Stimulation über linkem und rechtem DLPFC mit abwechselndem Setting Anodal links/Kathodal rechts und Kathodal links/Anodal rechts bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bei einem n-Back-Task (N0, N1, N2) führt. Eine eventuelle Beeinflussung wird einerseits an den Verhaltensdaten Genauigkeit und mittlere Reaktionszeit und andererseits mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessen. Hier sollen die relativen Konzentrationsänderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins über den stimulierten Arealen Antwort geben. Interessant ist, dass es bisher nur wenige Studien gab, die diese Art der bilateralen tDCS-Stimulation unmittelbar während der Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit paralleler Messung durch die Nahinfrarotspektroskopie durchgeführt haben. Während ansonsten oft eine Pause zwischen Stimulation und tatsächlicher Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses liegt, soll unsere Studie die direkten Effekte durch tDCS auf das Arbeitsgedächtnis zeigen. Somit können nicht nur die direkten Wirkungen auf das Verhalten analysiert werden, sondern auch die zugrunde liegenden neurophysiologischen Korrelate mittels NIRS beurteilt und damit in Kontext gesetzt werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Probandenkollektiv**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden 57 gesunde Probanden rekrutiert und deren Hirnaktivität mittels Nahinfrarotspektroskopie bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit oder ohne Stimulation durch tDCS gemessen. Es handelte sich hierbei um 29 männliche und 28 weibliche Probanden zwischen 20 und 29 Jahren (Mittelwert 24,14 Jahre). Davon befanden sich 30 in fester Beziehung, während 27 keinen Partner hatten. 52 Probanden hatten die allgemeine Hochschulreife erworben, 4 die mittlere Reife und nur ein Proband gab an, keinen Schulabschluss zu besitzen. Ausschlusskriterien beinhalteten aktuelle oder vergangene psychiatrische oder neurologische Krankheiten, Einnahme von Medikamenten, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, Metall im Kopf, Schwangerschaft, Cochleaimplantate oder Tragen eines Herzschrittmachers.

Vor der Messung erfolgte eine Einteilung der Probanden in drei verschiedene Untersuchungsgruppen, die aus zwei Verumgruppen und einer Placebogruppe bestanden. Die Einteilung erfolgte im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie doppelblind, sodass weder der Proband noch der Versuchsleiter wussten, in welcher Gruppe sich der Proband befand. Lediglich die Seite des Schädels, an der Anode und Kathode des tDCS-Geräts platziert werden sollten, war dem Versuchsleiter bekannt. Gesichert wurde die Randomisierung der Gruppen über die Eingabe eines fünfstelligen Nummerncodes von einer Randomisierungsliste in das tDCS-Gerät vor der Messung. Der Code löste entweder eine reale Stimulation oder den Modus für die SHAM-Stimulation aus.

In Gruppe 1 befanden sich Probanden, die während der Arbeitsgedächtnisaufgabe mittels tDCS-Elektroden am linken DLPFC anodal stimuliert wurden, während sich die Kathode als Referenzelektrode am rechten DLPFC befand. Diese Gruppe bestand aus 10 männlichen und 9 weiblichen Probanden, das mittlere Alter lag bei 24,37 Jahren. In Gruppe 2 wurden die

Probanden während der Aufgabe kathodal am linken DLPFC stimuliert, während sich die Anode als Referenzelektrode am rechten DLPFC befand. Diese Gruppe beinhaltete 9 männliche und 10 weibliche Probanden, das mittlere Alter lag bei 24,21 Jahren. Gruppe 3 stellte die Placebogruppe dar. Die tDCS-Elektroden wurden zwar am linken und rechten DLPFC angebracht, jedoch erfolgte aber hier nur eine SHAM-Stimulation. In dieser Gruppe waren 10 männliche und 9 weibliche Probanden zu finden, das mittlere Alter lag hier bei 23,84 Jahren.

Anfangs erhielt jeder Proband einen Bogen mit Versuchsbeschreibung und anschließender Einverständniserklärung, die unterschrieben werden musste. Alle Probanden waren rechtshändig, was sie durch Ausfüllen des Edinburgh Inventory of Handedness (EHI) bestätigten. Des Weiteren erhielt jeder Proband neuropsychologische Fragebögen zum Genussmittelkonsum, die Allgemeine Depressionsskala (ADS-K) und die ADHS-Selbsteinschätzung für Erwachsene (ASRS), die vor der Untersuchung ausgefüllt werden mussten. Zusätzlich wurden die Probanden gebeten, jeweils unmittelbar vor und nach der Messung den Positive And Negative Affect Schedule (PANAS) zur Emotionseinschätzung auszufüllen.

Die Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf Zigarettenkonsum pro Tag ( $F [2] = 0,227$ ;  $p > 0,5$ ), Alkoholkonsum pro Woche ( $F [2] = 0,071$ ;  $p > 0,5$ ) und auf Koffeinkonsum pro Tag ( $F [2] = 1,558$ ;  $p > 0,1$ ). Außerdem zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich der Ergebnisse beim Fragebogen zur Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) ( $F [2] = 0,371$ ;  $p > 0,5$ ). Im Fragebogen zur ADHS-Selbsteinschätzung für Erwachsene der WHO (ASRS) zeigten sich weder im Punkt Aufmerksamkeitsdefizit ( $F [2] = 0,626$ ;  $p > 0,5$ ) noch im Punkt Hyperaktivität ( $F [2] = 1,325$ ;  $p > 0,1$ ) signifikante Gruppenunterschiede.

	Gruppe Anodal links	Gruppe Kathodal links	Gruppe Sham	Signifikanz Gruppenvergleich
<b>ASRS 1</b>	13,1 ± 4,1	11,8 ± 4,9	12,0 ± 3,8	F [2] = 0,63; p > 0,5
<b>ASRS 2</b>	11,9 ± 5,7	10,1 ± 5,0	9,3 ± 4,2	F [2] = 1,3; p > 0,1
<b>ADS-K</b>	5,8 ± 3,5	6,9 ± 4,3	6,9 ± 5,4	F [2] = 0,4; p > 0,5

*Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen des ASRS-Fragebogens und ADS-K-Fragebogens im Vergleich der Versuchsgruppen untereinander*

## 2.2 Versuchsablauf

Die Probanden nahmen nachdem Ausfüllen der Fragebögen in einer schalldichten und abgedunkelten Kabine vor einem Computer Platz. Dort wurde mithilfe einer Präsentationsdatei der Versuchsablauf erläutert, sodass später, während der Untersuchung, möglichst nicht mehr unterbrochen werden musste. Hier wurde auch mithilfe eines Maßbands der Kopfumfang der Probanden gemessen.

Anschließend wurden die tDCS-Elektroden vor Versuchsbeginn bilateral über den Präfrontalkortices, wie im Abschnitt 2.5 beschrieben, appliziert und die NIRS-Haube darüber angebracht. Nach Überprüfung der Apparatur sowie dem Beantworten übriger Fragen durch den Probanden wurde die Tür zur Kabine schalldicht verschlossen. Anschließend wurde von außerhalb der Kabine die NIRS-Aufzeichnung gestartet. Zuerst fand eine Ruhephase von zwei Minuten statt, in der die Probanden mit geschlossenen Augen ruhig sitzen sollten, ohne an etwas Spezielles zu denken. Dem folgte eine ca. 27-minütige Stimulationsphase, in der mittels tDCS eine reale oder eine SHAM-Stimulation erfolgte. Während der Stimulationsphase waren die Probanden angewiesen, zunächst einen modifizierten n-Back-Task und anschließend einen Verbal-Fluency-Task zu bearbeiten, die jeweils von außen durch den Versuchsleiter gestartet wurden. Insgesamt dauerte der Versuch somit ca. 29 Minuten. Der exakte zeitliche Versuchsablauf ist im Folgenden tabellarisch dargestellt.



<b>Zeit (in Minuten)</b>	<b>Aktivität</b>
- 2	1. 120 Sekunden Ruhemessung mittels NIRS
<b>Start</b>	2. Start der tDCS-Stimulation, Ruhemessung mit NIRS für 120 Sekunden
	3. 120 Sekunden Relaxing Time
4:00	4. Start n-Back-Task <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>b. 30 Sekunden 0-back (A)</li> <li>c. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>d. 30 Sekunden 1-back (B)</li> <li>e. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>f. 30 Sekunden 2-back (C)</li> </ul> 5 x Wiederholung
19:00	5. 100 Sekunden Relaxing Time
20:40	6. Start Verbal-Fluency-Task <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 30 Sekunden Buchstabe A</li> <li>b. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>c. 30 Sekunden Wochentage</li> <li>d. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>e. 30 Sekunden Buchstabe F</li> <li>f. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>g. 30 Sekunden Wochentage</li> <li>h. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>i. 30 Sekunden Buchstabe S</li> <li>j. 30 Sekunden Relaxing Time</li> <li>k. 30 Sekunden Wochentage</li> <li>l. 30 Sekunden Relaxing Time</li> </ul>

Gesamt: 28 Minuten, 40 Sekunden; davon 26 Minuten und 40 Sekunden tDCS-Stimulation; 4 Minuten tDCS-Stimulation bis zum Start des n-Back-Task

*Tabelle 3: Übersicht zeitlicher Ablauf der Studie*

Nach dem Versuch wurden die Probanden angewiesen, erneut den PANAS-Fragebogen auszufüllen, um deren Emotionen vor und nach dem Versuch miteinander vergleichen zu können.

## **2.3 Paradigmen**

### **2.3.1 n-Back-Task**

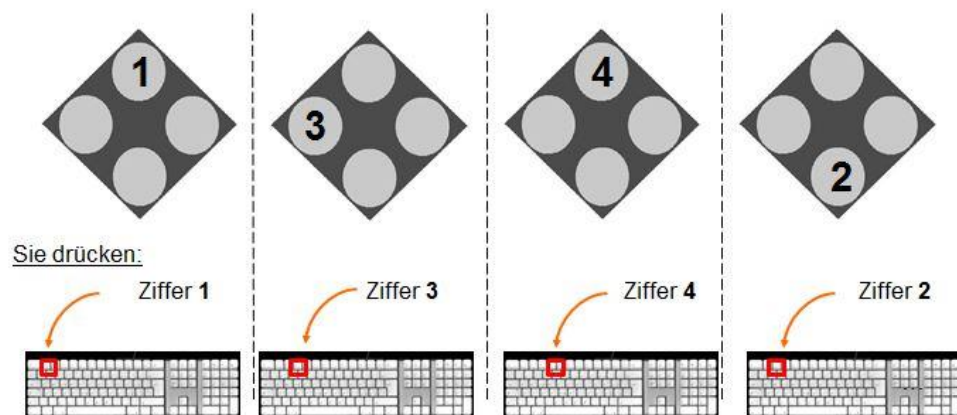
Im vorliegenden Experiment wurde ein modifizierter visueller n-Back-Task mit drei Bedingungen (0-back, 1-back, 2-back) verwendet, um Unterschiede in der Arbeitsgedächtnisleistung zwischen den Gruppen feststellen zu können. Der Task wurde dahingehend modifiziert, dass nicht mehr nur ein positives Signal gegeben werden musste, wenn ein Stimulus, der schon ein paar Schritte zuvor gezeigt wurde, erkannt wurde. Stattdessen war der Proband permanent dazu aufgefordert, zu jedem visuellen Stimulus eine Ziffer auf der Tastatur, je nach Aufgabenstellung, zu drücken.

Die Teilnehmer wurden vor Beginn des Experiments dazu aufgefordert, möglichst konzentriert zu sein und so schnell wie möglich zu reagieren. Der Task beinhaltete insgesamt 15 Blöcke à 30 Sekunden in drei unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden (0-back, 1-back, 2-back). Pro Block erschienen 13 bis 15 Zahlen zwischen 1 und 4 in einem hellgrauen Kreis innerhalb eines dunkelgrauen Quadrats auf der Bildfläche eines Computers. Die Zahlen hatten eine Größe von etwa 3 cm und erschienen nacheinander in einem Abstand von ca. 2 Sekunden.

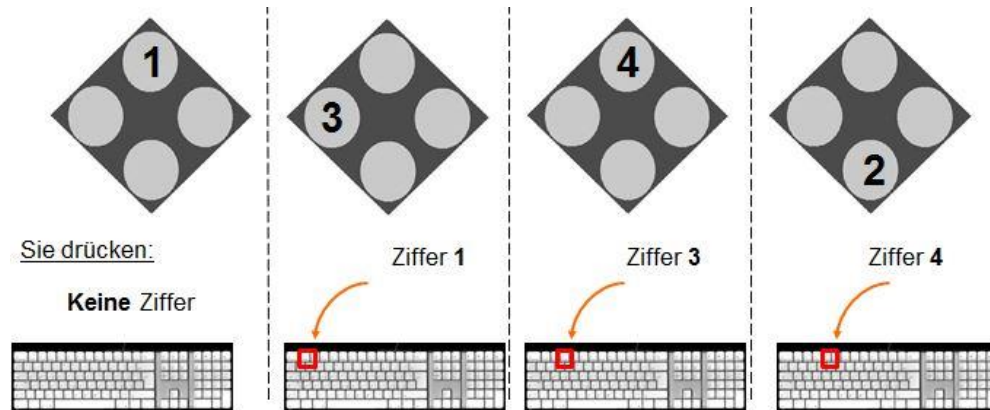
Die rechte Hand des Probanden lag auf den Ziffern 1 bis 4 einer Tastatur. Je nach Aufgabenstellung der Bedingung  $n$  sollte der Proband eine Ziffer drücken. Die erste Bedingung (0-back) forderte vor allem Reaktionsschnelligkeit, da immer diejenige Ziffer gedrückt werden sollte, die der Proband in diesem Moment gesehen hat. In der zweiten Bedingung (1-back) sollte die Ziffer gedrückt werden, die eine Stelle zuvor gezeigt wurde, während in der dritten

Bedingung (2-back) diejenige Ziffer gedrückt werden sollte, die zwei Stellen zuvor angezeigt war. Die Bedingungen wechselten sich ab und jede von ihnen wurde viermal wiederholt. Zwischen den Blöcken lagen jeweils 30 Sekunden Pause, in denen der Proband dazu angehalten war, sich auszuruhen und an nichts Bestimmtes zu denken. Hierbei war nur das leere graue Quadrat ohne Ziffern auf dem Bildschirm zu sehen. Kurz vor Beginn des nächsten Blocks erschien oberhalb des Quadrats die nächste Arbeitsanweisung „0-Zurück“, „1-Zurück“ oder „2-Zurück“ in schwarzer Schrift. Der Druck von richtigen oder falschen Ziffern, sowie das Drücken einer Ziffer außerhalb des zeitlichen Rahmens wurden intern als Verhaltensdaten dokumentiert. Die Probanden selbst erhielten jedoch während des Experiments keinerlei Rückmeldung, ob sie richtig, falsch oder zu spät gedrückt hatten. Während des kompletten n-Back-Tasks wurde mittels tDCS stimuliert und ebenso die relativen Konzentrationsänderungen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb der unterschiedlichen Hirnabschnitte mittels NIRS gemessen.

### 0-Back



## 1-Back



## 2-Back

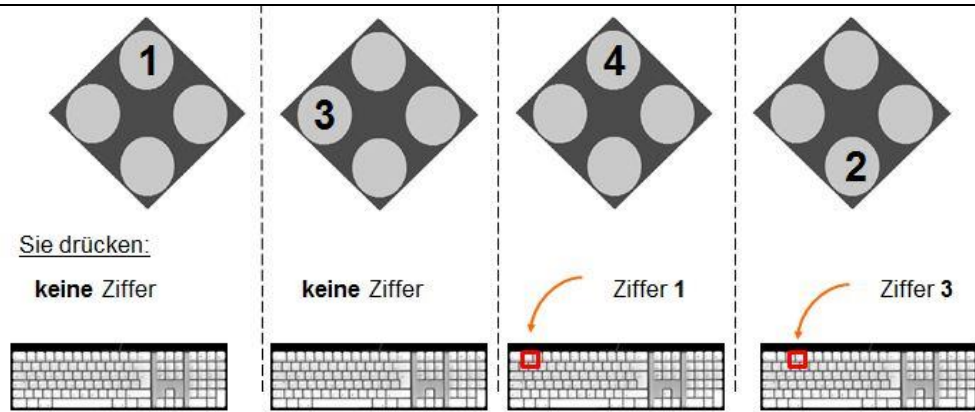


Abbildung 5: n-Back-Task

### 2.3.2 Verbal Fluency Task

Der Verbal-Fluency-Task (VFT) wurde in dieser Arbeit mit erhoben, wird aber nicht weiter ausgewertet und wird nur der Vollständigkeit halber beschrieben. Im vorliegenden Experiment wurde der VFT mit den Buchstaben A, F und S durchgeführt. Als Kontrollbedingung sollten Wochentage von Montag bis Sonntag genannt werden. Alle Probanden waren in der schalldichten Kabine mit einem Lautsprecher ausgestattet, sodass sie die Worte lediglich laut aufsagen mussten, ohne dabei den Kopf zu bewegen, was Artefakte in der Bildgebung erzeugt hätte. Zuerst wurde ein Buchstabe über den Lautsprecher an den Probanden durchgegeben, woraufhin dieser 30 Sekunden Zeit hatte, so viele Wörter wie möglich zu nennen, die mit diesem Buchstaben anfangen. Ausgeschlossen waren Personennamen und Eigennamen. Daraufhin fand eine Ruhephase von 30 Sekunden statt. Anschließend sollten 30 Sekunden lang

Wochentage von Montag bis Sonntag aufgesagt werden, gefolgt von einer erneuten 30-sekündigen Ruhephase. Dann folgte die nächste Runde mit dem nächsten Buchstaben. Start und Ende der jeweiligen Blöcke wurde durch den Versuchsleiter über den Lautsprecher verbal vermittelt.

## **2.4 Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)**

Der PANAS wurde 1988 von Watson und Clark entwickelt (116) und anschließend ins Deutsche übersetzt und angewendet (117). Darin sind 20 Adjektive aufgelistet, die insgesamt 10 positive (z.B. stark, begeistert, entschlossen) und 10 negative Empfindungen (z.B. verärgert, gereizt, nervös) beschreiben. Der Proband hat nun die Möglichkeit, die jeweilige Empfindung hinsichtlich der persönlich empfundenen Intensität anhand einer Skala mit insgesamt fünf Stufen mit ansteigenden Punktzahlen („ganz wenig oder gar nicht“ = 1 Punkt, „ein bisschen“ = 2 Punkte, „einigermaßen“ = 3 Punkte, „erheblich“ = 4 Punkte, „äußerst“ = 5 Punkte) einzuschätzen. Anhand der summierten Punktzahlen für die positiven und negativen Affekte können zwei Scores berechnet werden. Diese sind valide, um den positiven Affekt (PA) und den negativen Affekt (NA) widerzuspiegeln (118). Der PANAS-Fragebogen wurde von den Probanden unmittelbar vor und nach der Messung ausgefüllt.

## **2.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

### **2.5.1 Allgemeines**

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) wurde im vorliegenden Experiment genutzt, um herauszufinden, ob elektrische Stimulation das Arbeitsgedächtnis der Probanden beeinflussen kann. Bei dem tDCS-Gerät handelte es sich um den DC-Stimulator von NeuroConn, Ilmenau (Deutschland). Genutzt wurde für den Versuch das Setting B im single mode mit einem konstanten schwachen Strom von etwa 1 mA für einen Zeitraum von 26 Minuten und 40 Sekunden. Zur Sicherheit wurde eine Zeit von 1.820

Sekunden (~ 30 Minuten) eingestellt, um bei eventuellen Verzögerungen in der Messung einen Puffer zu haben. Die Fade-in- und Fade-out-Zeit betrug vorher und nachher jeweils 10 Sekunden. Der maximale Widerstand wurde auf 20 k $\Omega$  eingestellt und permanent kontrolliert, wobei für die Messung Werte unter 5 k $\Omega$  angestrebt wurden. Die Einstellungen waren identisch zwischen den Stimulationsgruppen und der Placebogruppe, bis auf den Unterschied, dass die Stimulation in der SHAM-Gruppe nach 2 Minuten sistierte. Durch ein leichtes Kribbeln unter der Haut am Anfang fühlte sich die SHAM-Stimulation für den Probanden exakt an wie die reale Stimulation. Die Gruppenzugehörigkeit konnte somit vom Probanden nicht erkannt werden.

### 2.5.2 Geräteapplikation

Die rechteckigen Gummiplatten (5 cm x 7 cm; 35 cm<sup>2</sup>), die die zwei tDCS-Elektroden jeweils umgaben, wurden vor Beginn der Arbeit mit einem speziellen Locher dahingehend perforiert, dass die Optoden der NIRS-Haube später darüber angebracht werden und direkt auf der Kopfhaut aufliegen konnten.



Abbildung 6: Gummiplatten der tDCS-Elektroden

Die beiden Elektroden mit Anode und Kathode wurden anschließend mit Ten20-Kontaktgel bestrichen und dann links und rechts am Schädel, je nach Gruppenzugehörigkeit des Probanden, appliziert. Hierfür wurden die Punkte F3 und F4 des „International 10-20 System“ für EEG-Elektroden genutzt, da diese auf Höhe des dorsolateralen Präfrontalkortex liegen (119), der innerhalb dieses

Versuchs spezifisch stimuliert werden sollte. Die Punkte wurden auf der Kopfhaut des Probanden ermittelt, indem die NIRS-Haube kurzzeitig angebracht und die jeweiligen Punkte mit einem roten Kajalstift markiert wurden. Die Kopfhaut der Probanden wurde an diesen Stellen vor der Applikation des tDCS ggf. mit etwas Ten20-Peeling-Gel bearbeitet, um den Hautwiderstand zu senken, falls dieser zu hoch war.

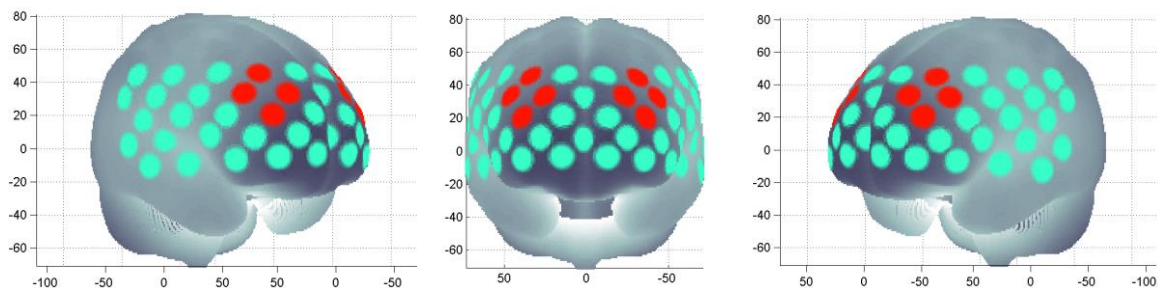


Abbildung 7: Kanäle 4, 14, 15, 25 am rechten DLPFC und Kanäle 7, 17, 18, 28 am linken DLPFC

Während bei der einen Gruppe die Anode links und die Kathode rechts platziert wurden, war bei der anderen Gruppe die Anordnung genau spiegelverkehrt. Bei der SHAM-Gruppe blieb die Anordnung irrelevant, da keine reale Stimulation stattfand.

## 2.6 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

### 2.6.1. Allgemeines

Die Nahinfrarotspektroskopie wurde im vorliegenden Experiment genutzt, um mittels Infrarotlicht den Sauerstoffgehalt in verschiedenen Hirnbereichen unterhalb der Schädeldecke non-invasiv zu messen und eine Verbindung zur Hirnaktivität herzustellen. Die Messungen wurden mit dem ETG-4000 Optical Topography System von Hitachi Medical Co. (Japan) durchgeführt. Die Haube

bestand aus 3 x 11 Optoden mit einem Optodenabstand von jeweils 30 mm. Die Haube enthielt 17 Laserdioden sowie 16 Photodetektoren (Avalanche), die immer abwechselnd nacheinander angebracht waren und durch Plastikkappen auf dem Kopf des Probanden auflagen. Jedes benachbarte Paar von Emitter und Detektoren bildete einen Signalkanal, um den Weg, den das Infrarotlicht zurücklegen musste, möglichst gering zu halten. Insgesamt wurden bei diesem Setting Signale aus 52 Kanälen detektiert. Licht der Wellenlänge von etwa 800 nm wurde in den Schädel ausgesendet und mithilfe der Detektoren der verschiedenen Kanäle wieder aufgenommen. Anschließend wurden die Signale anhand der gemessenen Wellenlänge mithilfe des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes hinsichtlich der Konzentrationsänderungen von Oxy-Hb, Deoxy-Hb und Hb-total analysiert.

### **2.6.2 Geräteapplikation**

Die NIRS-Haube wurde auf dem Kopf des jeweiligen Probanden angebracht und festgezogen, sodass die Optoden, die sich über den Gummiplatten der tDCS-Elektroden befanden, durch die erstellten Löcher passten und somit optimal auf der Kopfhaut auflagen. Es handelte sich hierbei um die Optoden 12b, 13r, 18r und 18b auf der linken Seite sowie um 14r, 14b, 21b und 21r auf der rechten Seite. Außerdem wurde darauf geachtet, dass sich Optode 26b bei jedem Probanden stets am Punkt Fpz befand, der vorher mittels Maßband ermittelt wurde. So konnte auch bei variablen Kopfumfangswerten von 53 bis 61 cm sichergestellt werden, dass sich bei den verschiedenen Probanden immer dieselben Kanäle über den tDCS-Elektroden an den Punkten F3 und F4 befanden. Anschließend wurde das Infrarotlicht eingeschaltet und überprüft, ob die Signalstärke der einzelnen Kanäle ausreichend war. Angestrebt wurde eine Signalstärke von mindestens 30% pro Kanal. Falls es hier bedingt durch Haut- oder Haartyp zu Störungen kam, wurde die Lage der zugehörigen Optoden nochmals nachbearbeitet und somit versucht, das Signal zu verbessern.



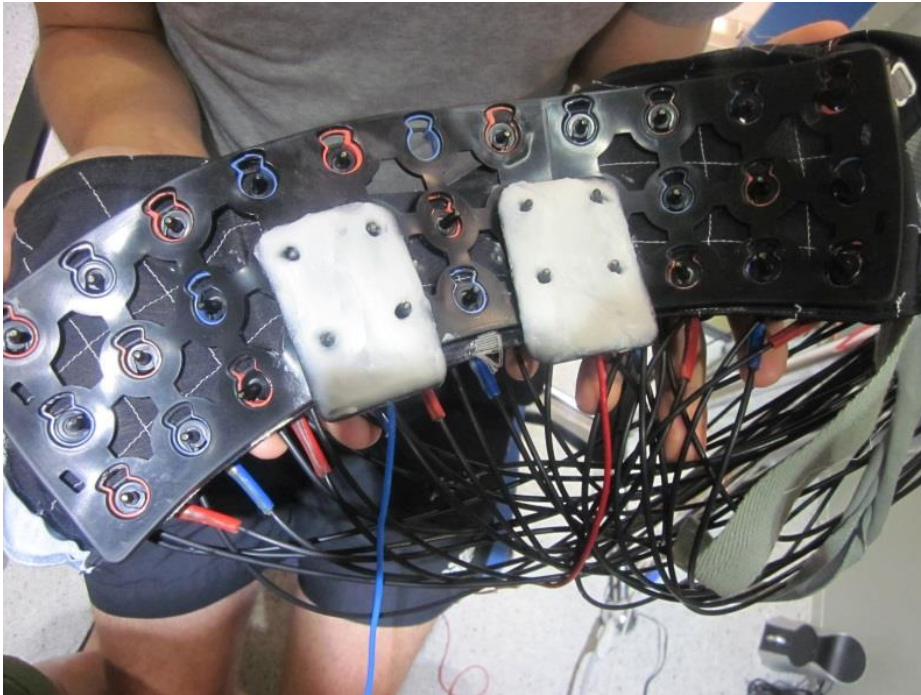


Abbildung 8: Applikation der NIRS-Haube über den tDCS-Elektroden

## 2.7 Analyse der NIRS-Daten

Zunächst wurden die Bedingungen N0-Back, N1-Back und N2-Back in den drei verschiedenen Versuchsgruppen mit der Baseline verglichen. Hier wurde für jede Bedingung in jeder Gruppe mittels Alpha-Korrektur nach Dubey/Armitage-Parmar (DAP) (120) ein signifikanter t-Wert festgelegt, um nachvollziehen zu können, in welchen der 52 NIRS-Kanäle ein statistisch relevanter Unterschied zur Baseline vorhanden ist. Die DAP-Korrektur wurde verwendet, da die Alpha-Korrektur nur bei unabhängigen Tests durchgeführt werden muss. Die Aktivierungen in den einzelnen NIRS-Kanälen sind jedoch nicht unabhängig.

Für den Gruppenvergleich in den verschiedenen Bedingungen zur Baseline wurde ebenfalls mittels DAP-Korrektur ein kritischer t-Wert festgelegt. Dieser Wert betrug für alle Bedingungen und Gruppen  $t = 2,55$ , da der Korrelationskoeffizient für die Berechnung gemittelt wurde ( $r = 0,49$ ).

Um die Versuchsgruppen bezüglich der Differenzen in den Bedingungen miteinander vergleichen zu können, wurden weitere t-Tests durchgeführt. Es

wurde erneut mithilfe eines gemittelten Korrelationskoeffizienten ( $r = 0,54$ ) ein kritischer t-Wert ( $t = 2,4691$ ) bestimmt, der für alle Gruppen gleichermaßen galt.

In unserer Analyse haben wir anstatt Oxy-Hb und Deoxy-Hb nur einen Wert pro Kanal dargestellt. Diesen ermittelten wir mittels Cui-Korrektur (121).

## **2.8 Statistische Analyse**

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics in der Version 19 verwendet. Es wurde hier ein Unterschied zwischen der Auswertung von Verhalten, das auch die Reaktionszeiten beim n-Back-Task beinhaltete und den subjektiven Daten aus dem PANAS-Fragebogen gemacht.

Um Unterschiede in den Haupteffekten und Interaktionseffekten zwischen den Stimulationsgruppen und der SHAM-Gruppe festzustellen, wurden univariate ANOVAs und anschließende t-Tests verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verhaltensdaten

##### 3.1.1 Genauigkeit

Im Verhalten hinsichtlich der Genauigkeit, hier definiert durch die Anzahl der Hits pro Block im n-Back-Task, fand sich für die Bedingung  $n$  ein Haupteffekt ( $F [2,108] = 153,6; p < 0,01$ ) mit signifikantem Abfall der Gesamtmittelwerte der Hits pro Block bei steigender Bedingung  $n$ . ( $m [0\text{-back}] = 13,5 \pm 0,5$ ;  $m [1\text{-back}] = 12,1 \pm 1,2$ ;  $m [2\text{-back}] = 9,6 \pm 2,0$ ). Zwischen den Stimulationsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $F [2,54] = 1,2; p > 0,1$ ). Für die Faktoren Gruppe und Bedingung zeigten sich lediglich Interaktionseffekte mit einer Tendenz zur Signifikanz ( $F [4,108] = 2,2; p < 0,1$ ). Deswegen schloss sich für jede Bedingung  $n$  noch eine univariate Varianzanalyse an, die allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede deutlich machte (0-Back-Hit:  $F [2,54] = 0,4; p > 0,1$ ; 1-Back-Hit:  $F [2,54] = 1,4; p > 0,1$ ; 2-Back-Hit:  $F [2,54] = 2,0; p > 0,1$ ).

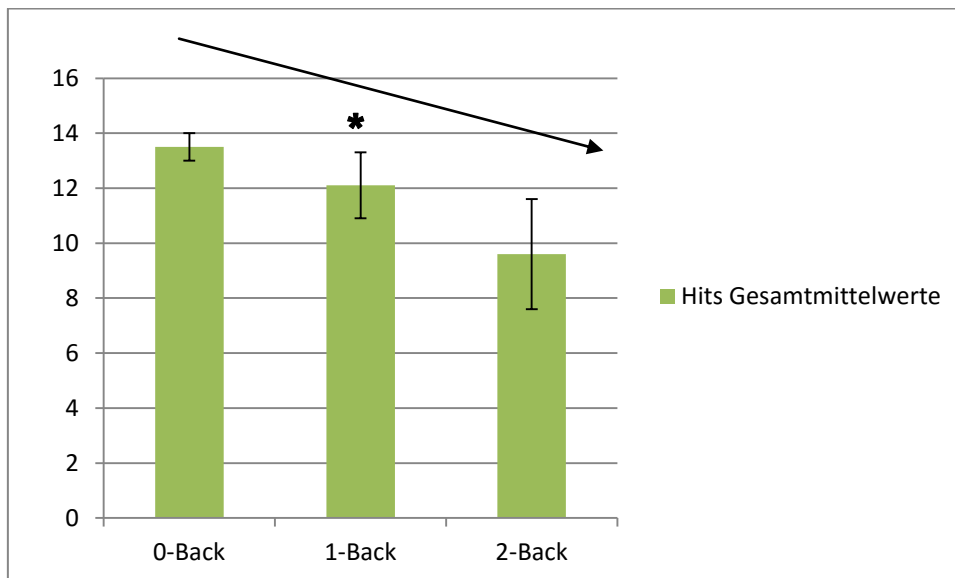


Abbildung 9: Vergleich der Hits in den drei Versuchsbedingungen

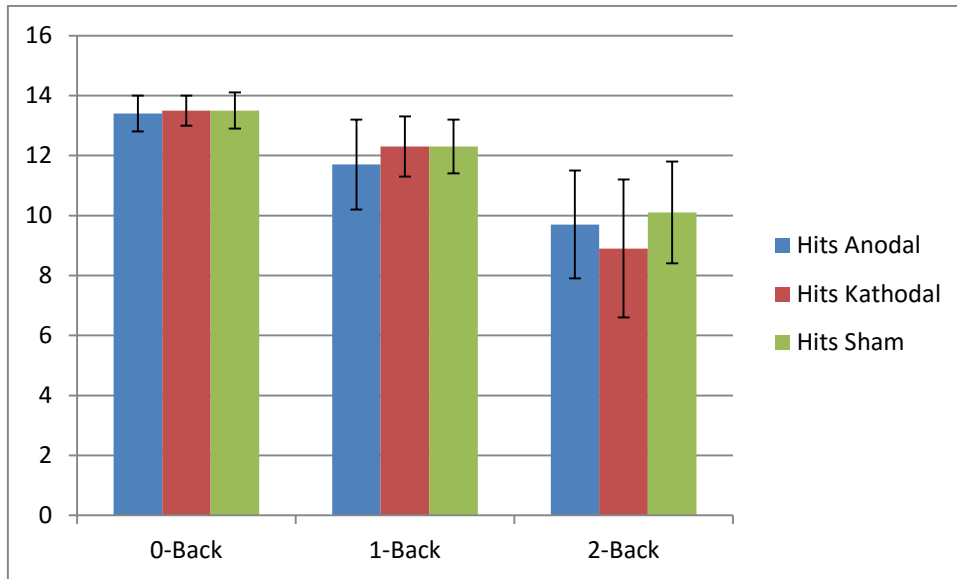


Abbildung 10: Gruppenvergleich der Hits in den drei Versuchsbedingungen

Hinsichtlich der falsch gedrückten Ziffern (Incorrects) pro Block fand sich für die Bedingung  $n$  ebenfalls ein Haupteffekt ( $F [2,108] = 27,8$ ;  $p < 0,01$ ) mit signifikantem Anstieg der Gesamtmittelwerte der Fehlerzahlen bei steigender Bedingung  $n$  ( $m [0\text{-back}] = 0,5 \pm 0,4$ ;  $m [1\text{-back}] = 0,6 \pm 0,8$ ;  $m [2\text{-back}] = 1,7 \pm 1,6$ ). Zwischen den Stimulationsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar ( $F [2,54] = 1,2$ ;  $p > 0,1$ ). Zwischen Gruppe und Bedingung zeigten sich keine signifikanten Interaktionseffekte ( $F [4,108] = 1,8$ ;  $p > 0,1$ ).

Bezüglich der Eingaben außerhalb des Zeitfensters (Misses) pro Block fand sich für die Bedingung  $n$  auch ein Haupteffekt ( $F [2,108] = 41,4$ ;  $p < 0,01$ ) mit signifikantem Anstieg der Gesamtmittelwerte der Misses bei steigender Bedingung  $n$  ( $m [0\text{-back}] = 0,1 \pm 0,2$ ;  $m [1\text{-back}] = 0,3 \pm 0,4$ ;  $m [2\text{-back}] = 0,7 \pm 0,7$ ). Zwischen den Stimulationsgruppen waren auch hier keine signifikanten Unterschiede nachweisbar ( $F [2,54] = 0,8$ ;  $p > 0,1$ ). Zwischen Gruppe und Bedingung zeigten sich keine signifikanten Interaktionseffekte ( $F [4,108] = 2,0$ ;  $p = 0,1$ ).

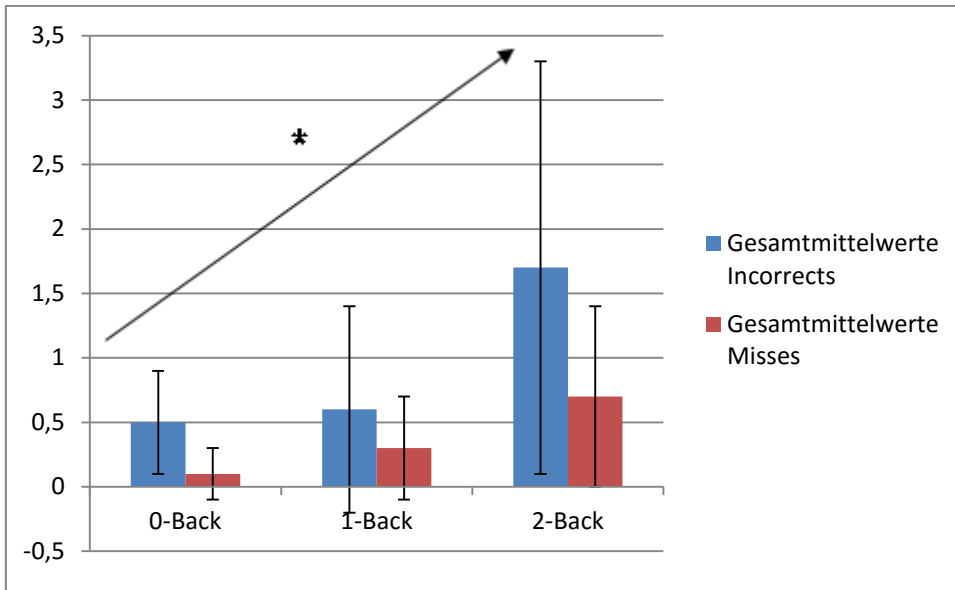


Abbildung 11: Vergleich der Incorrects in den drei Versuchsbedingungen

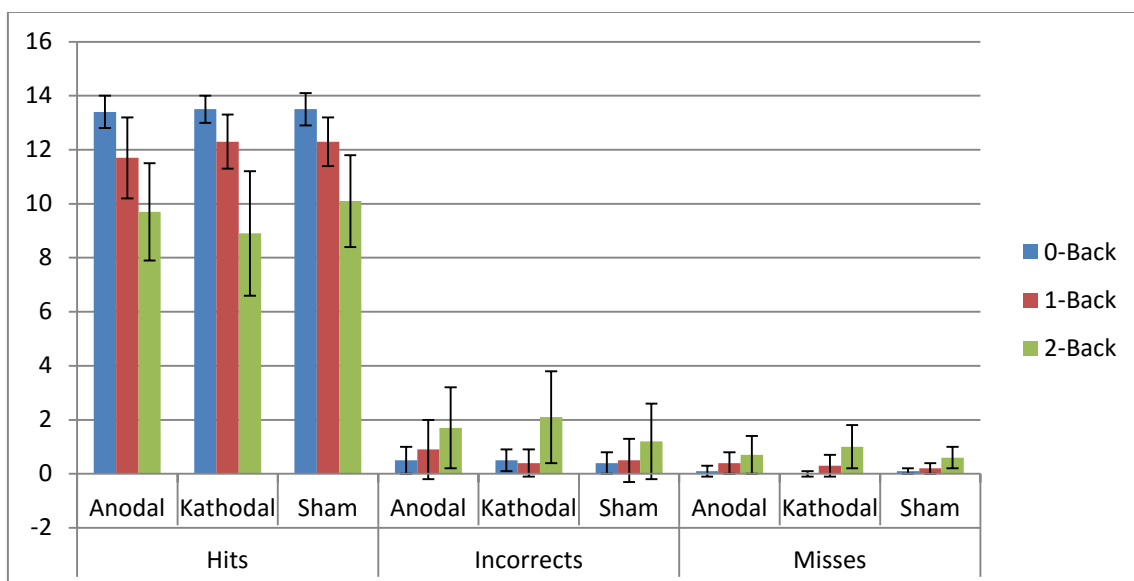


Abbildung 12: Anzahl der Hits, Incorrects und Misses im Vergleich der Versuchsgruppen untereinander in den drei Versuchsbedingungen

### 3.1.2 Mittlere Reaktionszeiten

Bei der mittleren Reaktionszeit hinsichtlich der Hits fand sich für die Bedingung n ein Haupteffekt ( $F [2,108] = 32,1; p < 0,01$ ) mit den höchsten mittleren Reaktionszeiten in der Bedingung 0-Back und den niedrigsten mittleren

Reaktionszeiten in der Bedingung 1-Back (0-Back =  $565,4 \pm 100,2$  ms; 1-Back =  $408,1 \pm 148,8$  ms; 2-Back =  $459,4 \pm 205,9$  ms).

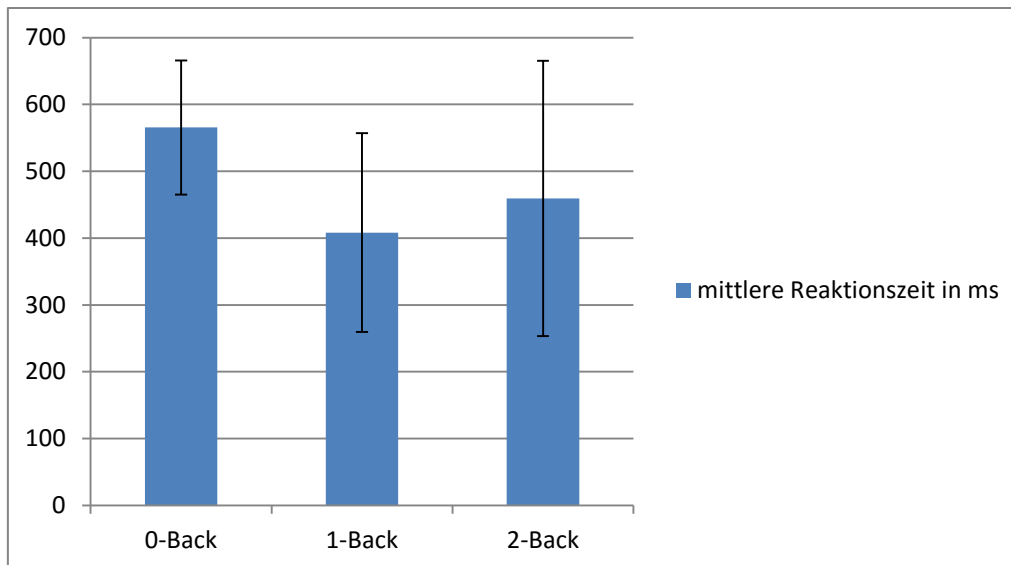


Abbildung 13: Vergleich der mittleren Reaktionszeit in den drei Versuchsbedingungen

Im Gesamten betrachtet, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen ( $F [2,54] = 0,4$ ;  $p > 0,1$ ). Für die Faktoren Bedingung und Gruppe wurde jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt gefunden ( $F [2,108] = 4,28$ ;  $p < 0,01$ ). Es wurden daraufhin univariate Varianzanalysen in Abhängigkeit von der mittleren Reaktionszeit durchgeführt und festgestellt, dass die erwähnten Interaktionseffekte auf signifikante Gruppenunterschiede in der Bedingung 1-Back zurückzuführen sind ( $F [2,54] = 3,3$ ;  $p < 0,05$ ). Beim t-Test bei unabhängigen Stichproben fand sich ein Unterschied zwischen der Gruppe, die mittels tDCS kathodal links stimuliert wurde und der Gruppe mit SHAM-Stimulation ( $t [36] = -2,26$ ;  $p < 0,05$ ). Es zeigten sich hier bei der Bedingung 1-Back signifikant geringere mittlere Reaktionszeiten bei der Stimulationsgruppe (mRT [kath] =  $358,3 \pm 116,9$  ms) als bei der SHAM-Gruppe (mRT [sham] =  $474,2 \pm 189,8$  ms).

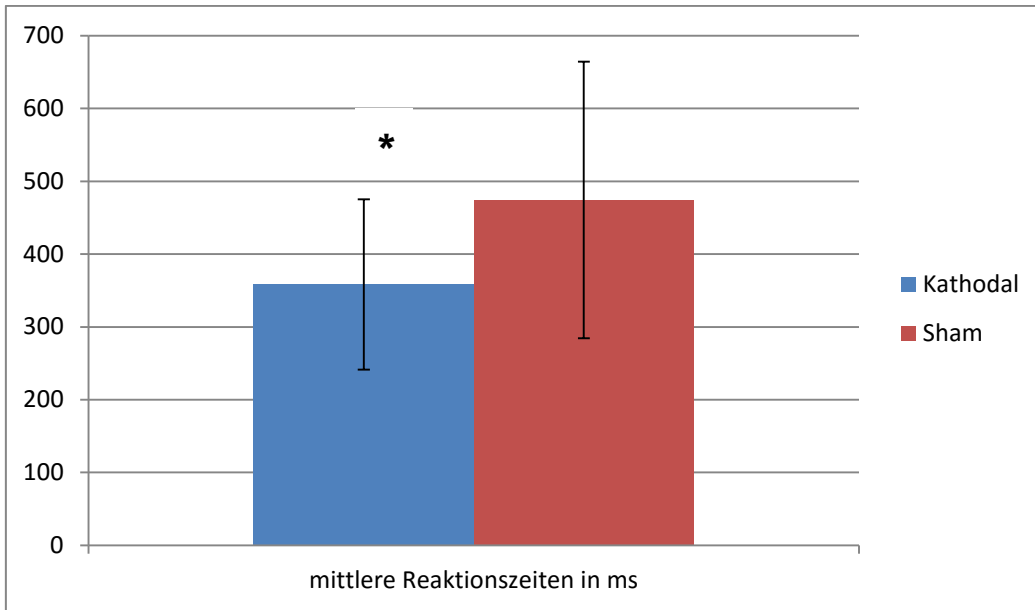


Abbildung 14: Vergleich der mittleren Reaktionszeit der Gruppen Kathodal links und Sham in der Bedingung 1-Back

Gruppe	Sham	Anodal links	Kathodal links	Interaktion Bed. * Gruppe	Univariate Varianzanalyse	t-Test bei unabh. Stichproben
<b>Hits</b>	N0: 13,5 ± 0,5	N0: 13,4 ± 0,6	N0: 13,5 ± 0,5	F [4,108] = 2,2; p < 0,1	N0: F [2,54] = 0,4; p > 0,1 N1: F [2,54] = 1,4; p > 0,1; N2: F [2,54] = 2,0; p > 0,1	
	N1: 12,3 ± 0,9	N1: 11,7 ± 1,5	N1: 12,3 ± 1,0			
	N2: 10,2 ± 1,7	N2: 9,7 ± 1,8	N2: 8,9 ± 2,3			
<b>Incorrects</b>	N0: 0,4 ± 0,4	N0: 0,5 ± 0,5	N0: 0,5 ± 0,4	F [4,108] = 1,8; p > 0,1		
	N1: 0,5 ± 0,8	N1: 0,9 ± 1,1	N1: 0,4 ± 0,5			
	N2: 1,2 ± 1,4	N2: 1,7 ± 1,5	N2: 2,1 ± 1,7			
<b>Misses</b>	N0: <0,1 ± 0,1	N0: <0,1 ± 0,2	N0: <0,1 ± 0,1	F [4,108] = 2,0; p = 0,1		
	N1: 0,2 ± 0,2	N1: 0,4 ± 0,4	N1: 0,3 ± 0,4			
	N2: 0,6 ± 0,6	N2: 0,7 ± 0,7	N2: 1,0 ± 0,8			
<b>mRT</b>	N0: 598,1 ± 112,9 ms	N0: 545,9 ± 100,2 ms	N0: 552,2 ± 100,8 ms	F [2,108] = 4,3; p < 0,01)	N0: F [2,54] = 1,4; p > 0,1 N1: F [2,54] = 3,3; p < 0,05 N2: F [2,54] = 0,9; p > 0,1	
	N1: 474,2 ± 189,9 ms	N1: 391,7 ± 108,2 ms	N1: 358,3 ± 116,9 ms			Kathodal links vs. Sham: t [36] = -2,26; p < 0,05)
	N2: 424,9 ± 162,4 ms	N2: 444,4 ± 175,8 ms	N2: 508,9 ± 265,6 ms			

Tabelle 4: Verhaltensdaten im Überblick



## 3.2 Subjektive Daten

### 3.2.1 PANAS

	Positive Emotion		Negative Emotion	
	Vor Messung (T1)	Nach Messung (T2)	Vor Messung (T1)	Nach Messung (T2)
Anodal links	21,2 ± 5,3	19,4 ± 5,5	1,9 ± 2,3	2,2 ± 2,9
Kathodal links	17,3 ± 4,4	15,3 ± 5,2	1,6 ± 2,7	2,8 ± 3,4
Sham	20,3 ± 6,8	15,4 ± 7,0	1,5 ± 1,9	2,4 ± 3,3

*Tabelle 5: Anzahl der Punkte der Attribute für positive Emotionen und negative Emotionen*

Im Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)-Fragebogen fand sich in Abhängigkeit von der Bedingung 1 (positive Emotion) für den Faktor Zeit ein Haupteffekt ( $F [1,54] = 31,9; p < 0,01$ ) mit einer signifikanten Abnahme der positiven Emotionen während der Messung ( $T1_{pos} = 19,6 \pm 5,8; T2_{pos} = 16,7 \pm 6,1$ ) sowie ein Interaktionseffekt für die Faktoren Zeit x Gruppe ( $F [2,54] = 3,6; p < 0,05$ ). Es zeigten sich hier zwischen den Versuchsgruppen signifikant unterschiedliche Abnahmen der positiven Emotionen während der Messung.

Um zu überprüfen, zwischen welchen Versuchsgruppen die signifikanten Unterschiede bestehen, wurde die Differenz der positiven Emotionen T1 (vorher) minus T2 (nachher) mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben ermittelt. Es zeigte sich hier ein Unterschied zwischen den Gruppen Anodal links und SHAM ( $t [36] = -2,67; p < 0,05$ ) mit einer stärkeren Abnahme der positiven Emotionen in der Sham-Gruppe ( $T1_{min}T2 [Anodal links] = 1,8 \pm 2,7; T1_{min}T2 [Sham] = 4,9 \pm 4,2$ ). Im Vergleich der Gruppe Kathodal links mit der Gruppe Sham zeigte sich hinsichtlich der mittleren Differenzen der positiven Emotion vorher und nachher eine Tendenz zum signifikanten Unterschied ( $t [36]$

= -1,9;  $p = 0,05$ ). Hier fand sich in der Gruppe Sham tendenziell auch eine stärkere Abnahme der positiven Emotionen ( $T1_{\min}T2$  [Kathodal links] =  $2,0 \pm 4,6$ ;  $T1_{\min}T2$  [Sham] =  $4,9 \pm 4,2$ ).

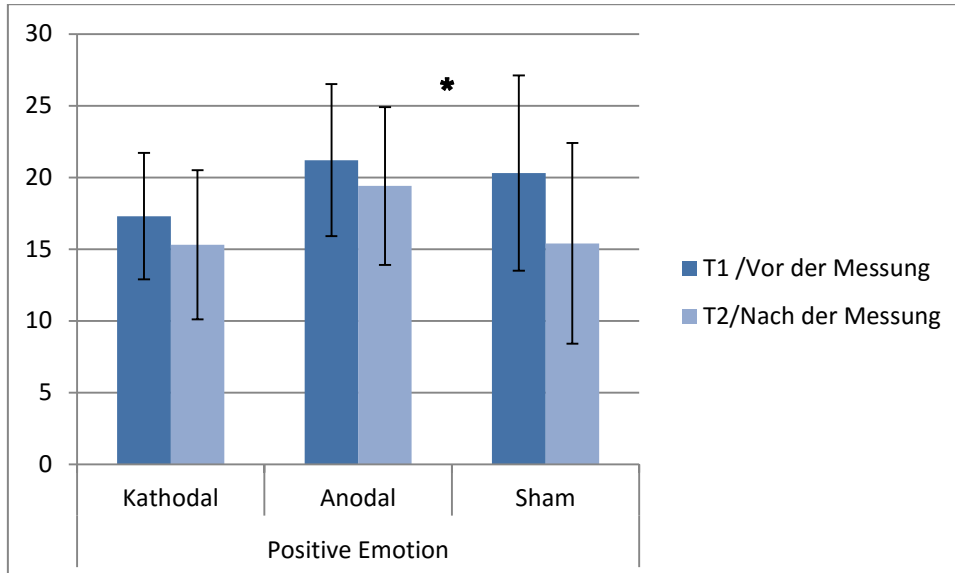


Abbildung 15: Vergleich der positiven Emotionen in den drei Versuchsgruppen vor und nach der Messung

In Abhängigkeit von der Bedingung 2 (negative Emotion) fand sich für den Faktor Zeit ein Haupteffekt ( $F [1,54] = 5,1$ ;  $p < 0,05$ ) mit einer signifikanten Zunahme der negativen Emotionen während der Messung ( $T1_{\text{neg}} = 1,6 \pm 2,3$ ;  $T2_{\text{neg}} = 2,5 \pm 3,2$ ). Hier zeigten sich jedoch keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe ( $F [2,54] = 0,6$ ;  $p > 0,1$ ). Insgesamt zeigte sich jedoch in allen Gruppen eine Zunahme der negativen Emotionen nach der Messung. Dies zeigt, dass das Bearbeiten der Aufgabe mit der NIRS-Haube und den applizierten Elektroden bei allen Versuchsgruppen gleichermaßen unangenehme Emotionen hervorgerufen hat.

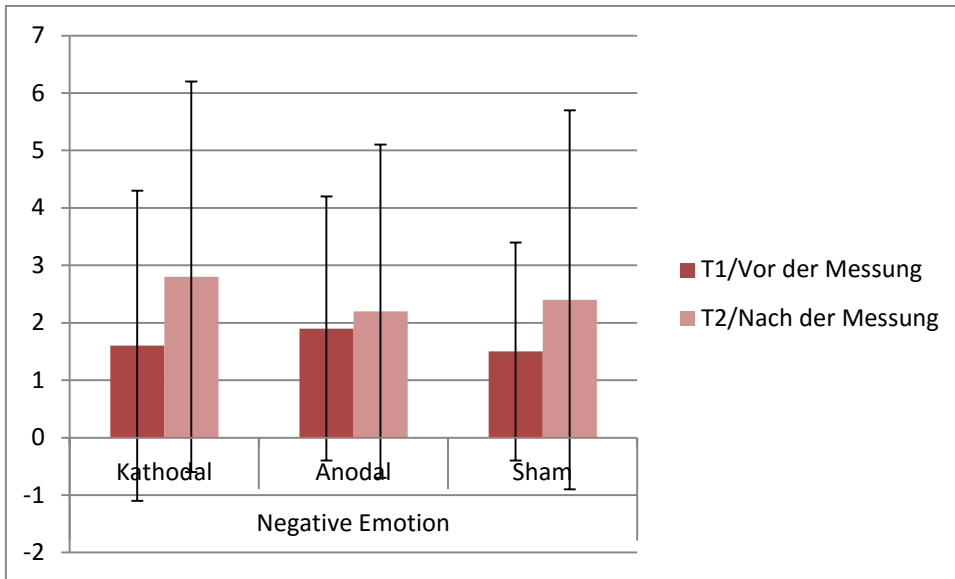


Abbildung 16: Vergleich der negativen Emotionen in den drei Versuchsgruppen vor und nach der Messung

### 3.3 NIRS-Daten

#### 3.3.1 Vergleich der Bedingungen zur Baseline

In der Auswertung der NIRS-Daten wurden alle 52 Kanäle und deren Position am Schädel der Probanden berücksichtigt.

	Sham	Anodal links	Kathodal links
<b>0-Back</b>	2,8309	2,6877	2,7261
<b>1-Back</b>	2,8002	2,5203	2,7024
<b>2-Back</b>	2,9854	2,6489	2,6562

Tabelle 6: Relevante t-Werte nach DAP-Korrektur

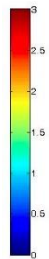
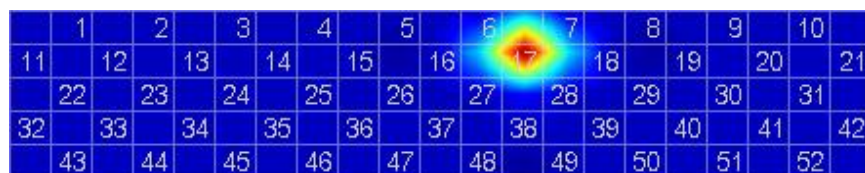
## Sham-Stimulation

Für die Gruppe Sham zeigte sich in der Bedingung 0-Back eine signifikante Aktivierung im Vergleich zur Baseline in Kanal 17. In der Bedingung 1-Back fand sich in keinem Kanal eine signifikante Aktivierung. In der Bedingung 2-Back zeigten sich ebenfalls multiple signifikante Aktivierungen im Vergleich zur Baseline in den Kanälen 1, 10, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51 und 52.

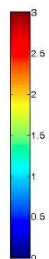
### Bedingung

t-Werte

#### 0-Back



#### 1-Back



#### 2-Back

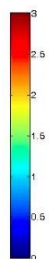
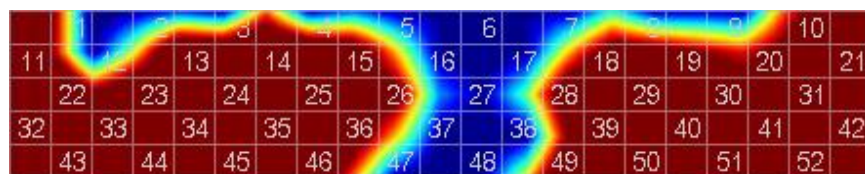


Abbildung 17: Aktivierungen in den Bedingungen im Vergleich zur Baseline, Gruppe Sham

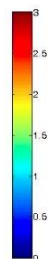
### Stimulation Anodal links

Für die Gruppe Anodal links fand sich in der Bedingung 0-Back im Vergleich zur Baseline in keinem Kanal ein statistisch relevanter t-Wert. In der Bedingung 1-Back zeigte sich in den Kanälen 32, 34 und 44 eine signifikante Aktivierung im Vergleich zur Baseline. In der Bedingung 2-Back war eine signifikante Aktivierung im Vergleich zur Baseline in den Kanälen 15 und 25 erkennbar.

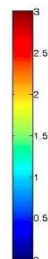
#### Bedingung

#### t-Werte

##### 0-Back



##### 1-Back



##### 2-Back

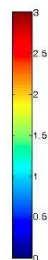
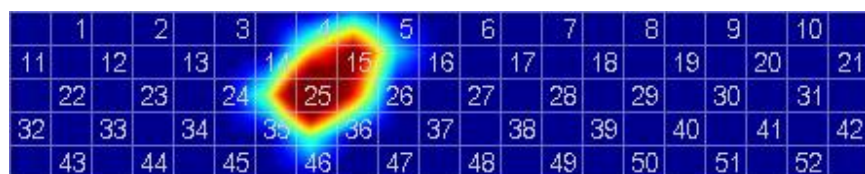


Abbildung 18: Aktivierungen in den Bedingungen im Vergleich zur Baseline, Gruppe Anodal links

### Stimulation Kathodal links

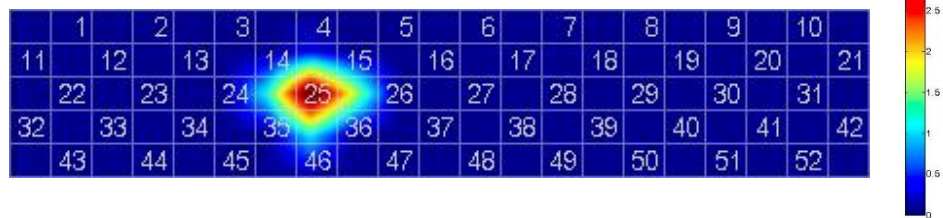
Für die Gruppe Kathodal links zeigte sich in der Bedingung 0-Back in Kanal 25 eine signifikante Aktivierung im Vergleich zur Baseline. In der Bedingung

1-Back zeigten sich signifikante Aktivierungen im Vergleich zur Baseline in den Kanälen 25, 28, 32, 33, 34, 43 und 44. Interessanterweise zeigten sich in der Bedingung 2-Back deutlich mehr signifikante Aktivierungen im Vergleich zur Baseline als in der Gruppe Anodal links. Die Aktivierungen zeigten sich in den Kanälen 3, 4, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 32, 34, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 45, 46 und 49, was man anhand der Grafik auch deutlich sehen kann.

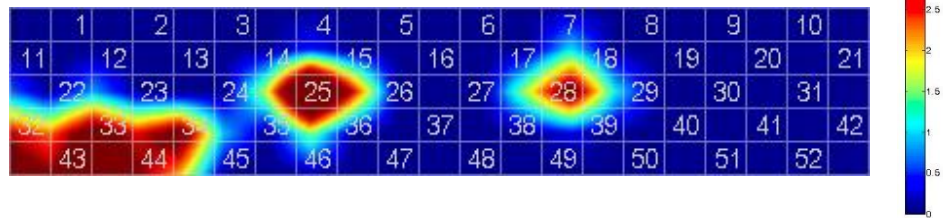
**Bedingung**

**t-Werte**

**0-Back**



**1-Back**



**2-Back**

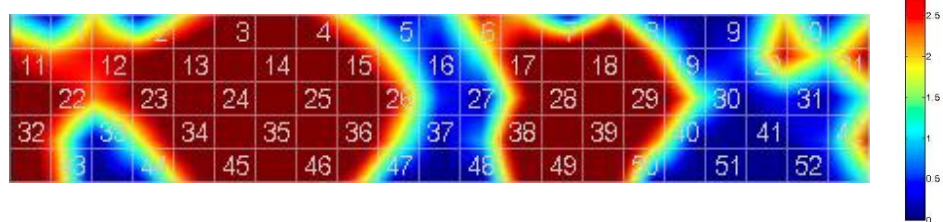


Abbildung 19: Aktivierungen in den Bedingungen im Vergleich zur Baseline, Gruppe Kathodal links

Somit fällt auf, dass in der Bedingung 2-Back in den Gruppen Sham und Kathodal links deutlich mehr NIRS-Kanäle signifikante t-Werte aufwiesen.

### 3.3.2 Gruppenvergleiche in den Bedingungen

#### Bedingung

#### t-Werte

#### 2-Back

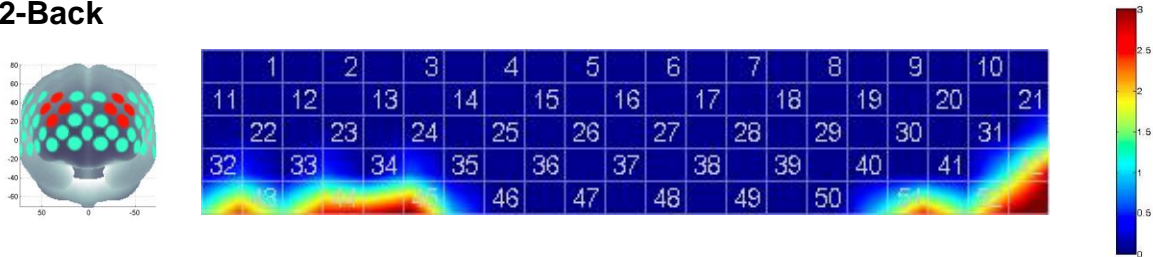


Abbildung 20: Aktivierungen im Vergleich der Gruppen Anodal links und Sham in der Bedingung 2-Back

Hier fanden sich im Vergleich der Gruppe Sham mit der Gruppe Anodal links in der Bedingung 2-Back in den Kanälen 42 ( $t [36] = 2,8; p < 0,01$ ), 43 ( $t [36] = 2,6; p < 0,05$ ), 44 ( $t [36] = 2,8; p < 0,01$ ), 45 ( $t [36] = 3,2; p < 0,01$ ), 51 ( $t [36] = 2,7; p < 0,05$ ) sowie 52 ( $t [36] = 2,9; p < 0,01$ ) signifikant höhere Aktivierungen in der Bedingung Sham. Es muss also durch die tDCS-Stimulation mit dem genannten Setting (Anode links, Kathode rechts) zu einer signifikanten Störung der Aktivität in den genannten Kanälen gekommen sein. Interessant ist hierbei, dass die betroffenen signifikanten Kanäle gegensätzlich zu unseren Erwartungen beidseits frontotemporal gelegen sind. Sie befinden sich somit in Bereichen, die nicht direkt mittels tDCS stimuliert wurden. In den Kanälen mit Lokalisation über beiden DLPFC zeigten sich überraschenderweise keinerlei signifikante Auffälligkeiten im Gruppenvergleich.

Die Grafiken zu den restlichen Gruppenvergleichen sind hier nicht aufgeführt, da nach DAP-Korrektur mit dem errechneten Korrelationskoeffizienten 0,4926 und dem dadurch resultierenden t-Wert von 2,5515 als Grenzwert keine signifikanten Unterschiede in den Werten in den Kanälen ersichtlich waren.

Es fällt auf, dass insgesamt die Aktivitäten in den Kanälen der Gruppe Anodal links geringer waren als in der Gruppe Sham, während die Aktivitäten im Vergleich der Gruppen Kathodal/Sham relativ ähnlich sind.

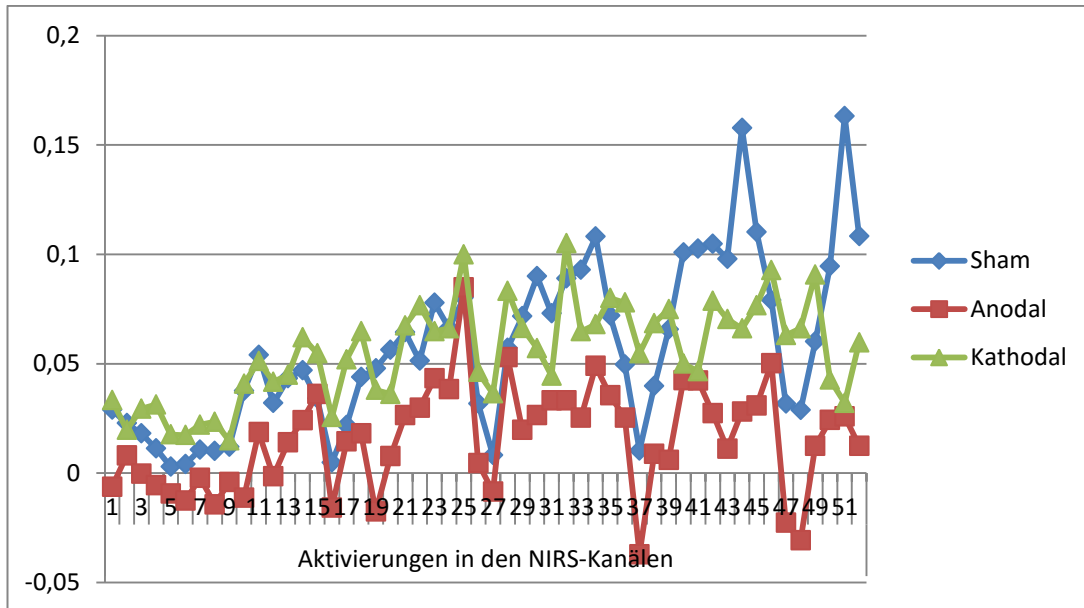


Abbildung 21: Aktivierungen in den einzelnen NIRS-Kanälen im Gruppenvergleich, Bedingung 2-Back

### 3.3.3 Vergleiche in den Differenzen der Bedingungen

Um die Unterschiede hinsichtlich der unterschiedlichen Werte in den drei Bedingungen N0-Back, N1-Back und N2-Back genauer darzustellen, wurden Differenzen der Werte für die 52 Kanäle gebildet. Hier wurden die Werte in Bedingung 1-Back mit denen aus Bedingung 0-Back verglichen sowie die Werte aus 2-Back mit 0-Back und die Werte aus 2-Back mit 1-Back. Mittels DAP-Korrektur wurde erneut für jede Bedingung in jeder Gruppe ein kritischer t-Wert festgelegt.

	Sham	Anodal links	Kathodal links
1 > 0	2,9003	2,3830	2,6520
2 > 0	2,8757	2,5756	2,5294
2 > 1	2,6682	2,5113	2,5777

Tabelle 7: Kritische t-Werte der Differenzen nach DAP-Korrektur



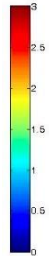
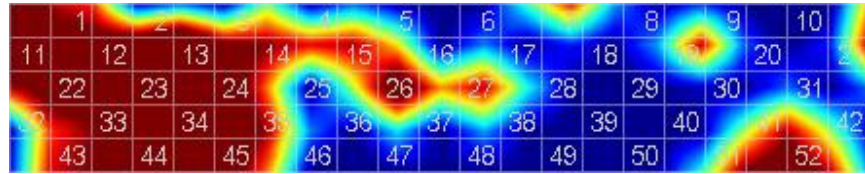
## Sham-Stimulation

### Bedingung

### t-Werte

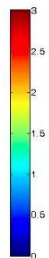
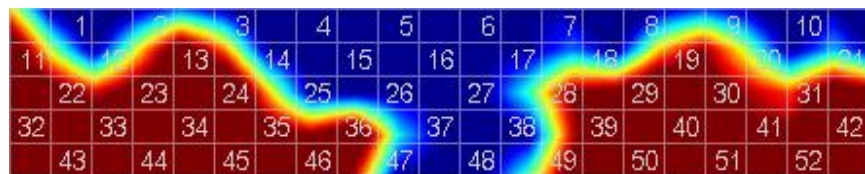
#### 2-Back

##### > 1-Back



#### 2-Back

##### > 0-Back



#### 1-Back

##### > 0-Back

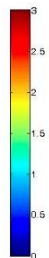


Abbildung 22: Aktivierungen in den Differenzen der Bedingungen, Gruppe Sham

In der Gruppe Sham fanden sich für die Differenz der Bedingungen N2 > N1 in den Kanälen 1, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 33, 34, 35, 41, 43, 44, 45, 51 und 51 signifikant höhere Aktivierungen in der Bedingung N2. Für die Differenz der Bedingungen N2 > N0 fanden sich in den Kanälen 11, 13, 19, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51 und 52 signifikant höhere Aktivierungen in Bedingung N2. Diese Unterschiede in den Aktivierungen untermalen erneut die Steigerung des Schwierigkeitsgrads mit steigender Bedingung n. Für die Differenz der Bedingungen N1 > N0 zeigte sich im Kanal 46 eine signifikant höhere Aktivierung in Bedingung N1.

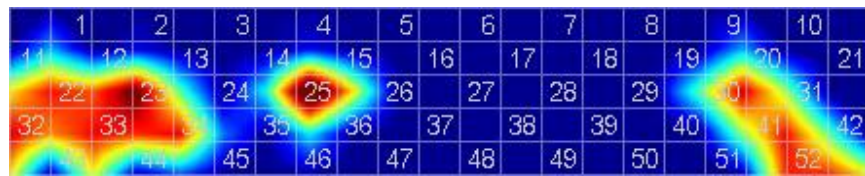
## Stimulation Anodal links

### Bedingung

### t-Werte

#### 2-Back

##### > 0-Back



#### 1-Back

##### > 0-Back



#### 2-Back

##### > 1-Back



Abbildung 23: Aktivierungen in den Differenzen der Bedingungen, Gruppe Anodal links

In der Gruppe Anodal Links fanden sich für die Differenz der Bedingungen N2 > N0 in den Kanälen 22, 23, 25, 30, 32, 33, 34, 41 und 52 signifikant höhere Aktivierungen in der Bedingung N2. Für die Differenz der Bedingungen N1 > N0 finden sich in den Kanälen 23, 30, 32, 33, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51 und 52 signifikant höhere Aktivierungen in der Bedingung N1. Dies bestätigt, dass der n-Back-Task als Arbeitsgedächtnisaufgabe in den Bedingungen N1 und N2 eine Aktivität induziert, die durch die Aufgabe 0-Back nicht hervorgerufen wird. Diese Aktivität scheint zunächst unabhängig von der tDCS-Stimulation zu sein, da von den stimulierten Arealen (Kanäle 4, 14, 15, 25 und 7, 17, 18, 28) nur Kanal 25 im Vergleich N2 > N0 eine signifikante Aktivierung zeigt. In der Differenz der

Bedingungen N2 > N1 zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied in der Aktivierung.

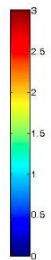
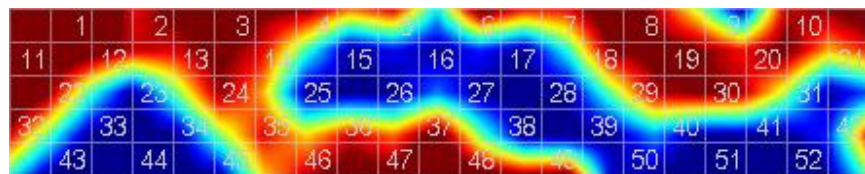
Stimulation Kathodal links

**Bedingung**

**t-Werte**

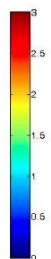
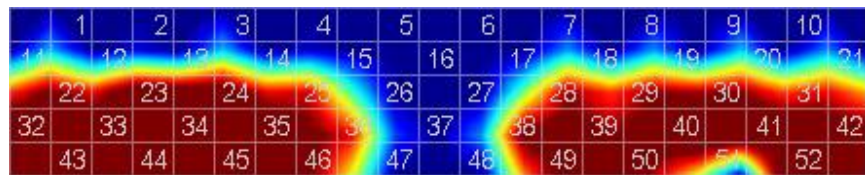
**2-Back**

**> 1-Back**



**2-Back**

**> 0-Back**



**1-Back**

**> 0-Back**

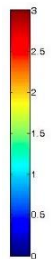


Abbildung 24: Aktivierungen in den Differenzen der Bedingungen, Gruppe Kathodal links

In der Gruppe Kathodal Links fanden sich für die Differenz der Bedingungen N2 > N1 in den Kanälen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 42, 46, 47, 48 und 49 signifikant höhere Aktivierungen in der Bedingung N2. Für die Differenz der Bedingungen N2 > N0 zeigten sich in den Kanälen 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50 und 52 signifikant höhere Aktivierungen in der Bedingung N2. Für die Differenz der Bedingungen N1 > N0

fanden sich in den Kanälen 23, 32, 33, 34, 40, 43, 44, 45 und 50 signifikant höhere Aktivierungen in Bedingung N1. Hier zeigt sich erneut der offenbar steigende Schwierigkeitsgrad mit steigender Bedingung n mit adäquater Steigerung der Oxy-Hb-Sättigung.

### 3.3.4 Gruppenvergleiche in den Differenzen der Bedingungen

#### Vergleich Bedingung N2 > N1

Zunächst wurden die Differenzen der Bedingungen N2 > N1, also somit die Änderungen der Aktivierung von der Bedingung 1-Back zur Bedingung 2-Back, für die drei Untersuchungsgruppen analysiert.

Im Vergleich der Differenzen der Gruppe Sham mit der Gruppe Anodal links fand sich in der Gruppe Sham mehr Aktivität in Kanal 12 ( $t [36] = 2,8; p < 0,01$ ), Kanal 33 ( $t [36] = 2,6; p < 0,05$ ), Kanal 34 ( $t [36] = 2,9; p < 0,01$ ), Kanal 44 ( $t [36] = 3,3; p < 0,01$ ) und Kanal 45 ( $t [36] = 2,9; p < 0,01$ ) als in der Gruppe Anodal links. Somit liegt eine signifikante Störung der Aktivierung in der Stimulationsgruppe Anodal Links in den genannten Kanälen vor. Diese Kanäle finden sich erneut rechts frontotemporal; also in einem Bereich, den nicht direkt stimuliert wurde. Diese Ergebnisse korrelieren mit dem oben beschriebenen Gruppenvergleich der Bedingung 2-Back, wo es auch zu einer signifikanten Störung durch die tDCS-Stimulation mit Anode links/Kathode rechts kam.

#### Bedingung

#### t-Werte

#### N2 > N1

#### Sham/

#### Anodal

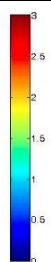
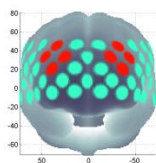


Abbildung 25: Aktivierungen im Vergleich der Gruppe Anodal links und der Gruppe Sham in den Differenzen der Bedingungen N2 > N1



## Bedingung

t-Werte

N2 > N1

Anodal/

Kathodal

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	

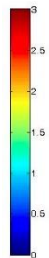


Abbildung 27: Aktivierungen im Vergleich der Gruppe Anodal links und der Gruppe Kathodal links in den Differenzen der Bedingungen N2 > N1

### Vergleich Bedingung N2 > N0

Die Werte für die Differenzen N2 > N0, also somit die Änderungen der Aktivierung von der Bedingung 0-Back zur Bedingung 2-Back, wurden ebenfalls für die drei Untersuchungsgruppen analysiert.

Im Vergleich der Gruppe Sham mit der Gruppe Anodal Links zeigte sich in Kanal 45 ( $t [36] = 2,9; p < 0,01$ ) eine signifikante Störung der Aktivität in der Gruppe Anodal Links.

Im Vergleich der Gruppe Sham mit der Gruppe Kathodal Links präsentierten sich keine signifikanten Unterschiede.

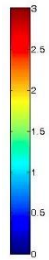
Im Vergleich der Stimulationsgruppen untereinander wurde in Kanal 45 ein schwaches Plus an Aktivierung in der Gruppe Kathodal Links deutlich ( $t [36] = -2,5; p < 0,05$ ).

Bedingung

t-Werte

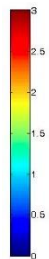
Sham/

Anodal



Sham/

Kathodal



Anodal/

Kathodal

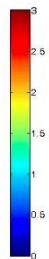


Abbildung 28: Aktivierungen im Vergleich der Versuchsgruppen untereinander in den Differenzen der Bedingungen N2 > N0

Schließlich wurden auch die Versuchsgruppen auf Unterschiede in den Differenzen N1 > N0 analysiert.

Hier fanden sich für alle drei Vergleiche keinerlei statistisch relevante Gruppenunterschiede in den Aktivierungen.

### 3.3.5 Gruppenvergleiche bezüglich der Lokalisation des DLPFC

Die Optoden 4, 14, 15 und 25 des NIRS-Geräts befanden sich zusammen mit den dazugehörigen Kanälen direkt an der Stelle, an der die tDCS-Elektrode am Schädel über dem rechten DLPFC angebracht war. Die zweite tDCS-Elektrode befand sich am Schädel über dem linken DLPFC, welcher durch die Optoden 7,

17, 18 und 28 und deren dazugehörige Kanäle erfasst wurde. Gemäß unserer Hypothese, dass eine Schädelseite durch die tDCS-Stimulation hochreguliert wird, während die kontralaterale Seite herunterreguliert wurde, sollte sich hier zeigen, ob dieser Effekt im NIRS sichtbar ist. In Abhängigkeit von den genannten Optoden fand sich für die Bedingung  $n$  ein Haupteffekt mit signifikanten Unterschieden in den Werten je nach Bedingung  $n$  ( $F [2,108] = 7,2; p < 0,01$ ). Für die Faktoren Bedingung und Gruppe wurden keine signifikanten Interaktionseffekte festgestellt. Allerdings zeigte sich hinsichtlich der Seite der Kanäle (linker und rechter DLPFC) ein Haupteffekt mit signifikanten Unterschieden in den Werten, je nach Applikationsseite ( $F [1,54] = 11,7; p < 0,01$ ). Hier fand sich jedoch auch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Interaktion zwischen Seite und Gruppe. Für die acht verschiedenen Optoden und die dazugehörigen Kanäle zeigte sich ein Haupteffekt mit signifikant unterschiedlichen Werten ( $F [3,162] = 43,2; p < 0,001$ ). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen. Allerdings zeigten sich für einzelne Optoden ein signifikanter Seitenunterschied ( $F [3,162] = 3,2; p < 0,05$ ) sowie ein signifikanter Unterschied je nach Versuchsbedingung  $n$  ( $F [6,324] = 16,2; p < 0,001$ ). Insgesamt zeigte sich hier ein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Bedingung, Seite und Optode mit signifikanten Unterschieden in den Werten je nach Schädelseite und genauer Lokalisation der Optoden sowie in Abhängigkeit von der Bedingung  $n$ . ( $F [6,324] = 3,6; p < 0,01$ ). Hier waren allerdings auch keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen ersichtlich ( $F [12,324] = 1,0; p > 0,05$ ). Es werden keine weiteren Optodenvergleiche mehr angeführt, da es offensichtlich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen gab und es somit keinen Hinweis darauf gibt, dass die tDCS-Stimulation einen Einfluss auf die darunter liegenden Hirnabschnitte hat.



## **4. Diskussion**

### **4.1 Ergebnisdiskussion**

#### **4.1.1 Subjektive Daten**

Die Versuchsgruppen wurden auf subjektiv angegebenen Alkohol-, Nikotin- und Koffeinkonsum, Ergebnisse im ADS-K (Fragebogen zur Allgemeinen Depressionsskala) und Ergebnisse im ASRS (Fragebogen zur ADHS-Selbsteinschätzung) miteinander verglichen. Des Weiteren wurden die subjektiven positiven und negativen Emotionen vor und nach der Messung mittels PANAS-Fragebogen (Positive and Negative Affect Schedule) analysiert.

Nur rechtshändige Probanden waren in die Studie mit eingeschlossen, somit konnte man eine annähernd ähnliche Rechts-Links-Verteilung der verantwortlichen Hirnstrukturen vermuten.

Die Gruppen unterschieden sich in keinem der Punkte, somit war sichergestellt, dass keine Störfaktoren zu erwarten waren und dass keine Fehlerquelle in diesem Bereich vorlag.

#### **4.1.2 Verhalten: Genauigkeit**

Die Verhaltensanalyse beinhaltete die Analyse der Anzahl der richtig und falsch gegebenen Antworten sowie die Anzahl der Misses (= Antworten außerhalb des Zeitfensters) und außerdem die mittlere Reaktionszeit in den drei verschiedenen Versuchsgruppen. Zunächst wurden die Versuchsgruppen auf Unterschiede hinsichtlich der Genauigkeit im n-Back-Task verglichen. Hierfür wurde zuerst die Anzahl der Hits in den drei Bedingungen 0-Back, 1-Back und 2-Back miteinander verglichen. Die Mittelwerte der Hits in der jeweiligen Bedingung wurden in der Analyse berücksichtigt. Es sollte also getestet werden, ob sich Unterschiede in der Anzahl der richtig gedrückten Ziffern zwischen den drei Bedingungen des Paradigmas und anschließend auch zwischen den Versuchsgruppen finden. Mit Steigerung der Bedingung stieg

auch der Schwierigkeitsgrad an. Es wurden somit mit steigender Bedingung  $n$  weniger richtige Antworten gegeben. Jede der drei Bedingungen stellte offenbar unterschiedliche Anforderungen an die Probanden. Bei der Bedingung 0-Back wurde nur die Reaktionszeit beansprucht, da der visuelle Reiz (Sehen einer Ziffer), mutmaßlich durch Zusammenarbeit des räumlich-visuellen Notizblocks und der phonologischen Schleife so schnell wie möglich in eine motorische Reaktion umgewandelt werden musste (Drücken der entsprechenden Ziffer auf der Tastatur). In der Bedingung 1-Back war dies ganz ähnlich: Man sah eine Ziffer auf dem Bildschirm und konnte den Finger bereits auf dem richtigen Knopf auf der Tastatur platzieren und musste drücken, sobald die Ziffer auf dem Bildschirm verschwand und der nächsten wich. Bedingung 2-Back war die schwerste aller Bedingungen, da man sich durchgehend Zahlen merken musste, um sie zwei Stellen später zu drücken. Hier war deutlich mehr Konzentration und Einsatz der Komponenten des Arbeitsgedächtnisses gefordert als bei den beiden vorhergehenden Bedingungen.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich hinsichtlich der Incorrects und Misses. Die Probanden haben mit steigender Bedingung  $n$  mehr Fehler gemacht und öfter zu spät gedrückt. Dies unterstützt das oben beschriebene Ergebnis bezüglich der Hits. Weitere Tests zu Interaktionseffekten zwischen Gruppe und Bedingung wurden für die Incorrects und Misses nicht mehr durchgeführt, da die Anzahl der Eingabe von richtigen Ziffern (Hits) von uns als maßgebend definiert wurde und sich diese, wie oben beschrieben, in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschied.

Auch vergleichbare Studien, die den  $n$ -Back-Task als Paradigma nutzen, zeigten, dass eine höhere Bedingung  $n$  einen höheren Schwierigkeitsgrad und somit eine höhere Fehlerrate mit sich bringt (47, 122). Beim Gruppenvergleich in unserer Studie zeigte sich jedoch, dass dieser Anstieg der Fehlerrate bei steigender Bedingung  $n$  in allen drei Versuchsgruppen ähnlich war. Die Probanden hatten also unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit gleichermaßen Probleme, die richtige Ziffer zu drücken, sobald der Schwierigkeitsgrad gestiegen war.

Die tDCS-Stimulation hat also keinen Effekt auf die Genauigkeit gehabt: Probanden aus den Stimulationsgruppen hatten eine ähnlich starke Abnahme der Hits und einen ähnlichen Anstieg der Misses und Incorrects wie Probanden aus der Placebogruppe. Interessanterweise hat eine andere Studie mit depressiven Patienten gezeigt, dass bilaterale tDCS-Stimulation mit der Anode über dem linken DLPFC und der Kathode über dem rechten DLPFC (entspricht der Stimulation anodal links in unserer Studie) im Vergleich zur Sham-Stimulation zu einer akuten Steigerung der richtigen Antworten im n-Back-Task führt (101). Es ist also denkbar, dass tDCS bei Patienten, bei denen durch eine psychiatrisch-neurologische Erkrankung bereits ein Defizit des Arbeitsgedächtnisses besteht, durchaus zu einer Verbesserung führt, die man in den Verhaltensdaten des n-Back-Tasks beobachten kann. Da in unserer Studie nur gesunde Probanden untersucht wurden, scheint dieser Effekt nicht signifikant zu sein. Ein weiterer Grund für die Diskrepanz könnte die Intensität der Stimulation sein. Während in der beschriebenen Studie von Oliveira und Kollegen (101) eine Stimulation von 2 mA genutzt wurde, betrug die Stimulationsintensität in der vorliegenden Studie nur 1 mA. Im Vergleich der beiden Studien zeigte sich hinsichtlich der Dauer der Stimulationen auch ein wesentlicher Unterschied. Während in unserer Studie nach bereits 4-minütiger tDCS-Stimulation der n-Back-Task gestartet wurde und währenddessen weiter mit tDCS stimuliert wurde, fand bei Oliveira und Kollegen (101) erst eine 30-minütige tDCS-Stimulation statt und der n-Back-Task startete im Anschluss nach 15-minütiger Pause. Dies untermauert, dass scheinbar eine längere tDCS-Stimulation nötig ist, um einen signifikanten Effekt im Sinne einer Potenzierung zu erzielen. Wenn man nach Bindman und Kollegen geht, hat eine Stimulation von unter 5 Minuten keinen Effekt (63). Man kann also annehmen, dass zum Start unseres n-Back-Tasks nach 4-minütiger Stimulation noch keine Effekte zu erwarten gewesen wären. Da allerdings während des kompletten n-Back-Tasks von ca. 15 Minuten Dauer kontinuierlich weiter stimuliert wurde, hätte man mit der Zeit eine Verbesserung im Verhalten erwarten können, da man schon vorher herausgefunden hat, dass eine 13-minütige Stimulation Nacheffekte bis zu 90 Minuten haben kann (68). Die fehlende Signifikanz lässt sich also

entweder durch die Tatsache erklären, dass eine Stimulation zeitlich parallel zur früh gestarteten Arbeitsgedächtnisaufgabe in unserem bilateralen Setting keinen sichtbaren Effekt hat, die Intensität der Stimulation von 1 mA zu niedrig gewählt war oder andererseits bei Personen ohne Defizit in diesem Bereich kein Effekt sichtbar ist. In einer anderen Studie zeigte sich nach bereits 10-minütiger anodaler tDCS-Stimulation mit 1 mA über dem linken DLPFC eine Steigerung der richtigen Antworten in einem 3-Back-Task (13). Der wesentliche Unterschied zu unserer Studie war hier die Position der Referenzelektrode, die kontralateral supraorbital appliziert wurde. Das lässt also vermuten, dass die simultane Applikation der tDCS-Elektroden über beiden DLPFC in unserer Studie ein unterschiedliches Stromfeld generiert hat, das in anderen Studien beobachtete Verhaltenseffekte unterdrückt.

#### **4.1.3 Verhalten: Mittlere Reaktionszeiten**

Für den Vergleich der Gruppen hinsichtlich der mittleren Reaktionszeit wurden lediglich die Reaktionszeiten bei den „Hits“ beachtet, da man davon ausgehen muss, dass bei den falsch und zu spät gegebenen Antworten einerseits Unkonzentriertheit eine Rolle gespielt hat oder andererseits schlichtweg geraten wurde.

Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren Bedingung und Gruppe. Die Versuchsgruppe Kathodal links wies in der Bedingung 1-Back signifikant bessere Reaktionszeiten auf als die Gruppe mit Sham-Stimulation. Dies zeigt, dass die bilaterale tDCS-Stimulation mit der Kathode über dem linken DLPFC und der Anode über dem rechten DLPFC die Reaktionszeiten von gesunden Personen bei einem N1-Back-Task im Vergleich zu Personen, die nicht stimuliert wurden, verbessert. Durch die Nutzung eines modifizierten n-Back-Tasks mit dem gewählten Setting stellt sich hier allerdings die Frage, ob dieses Ergebnis tatsächlich eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses darstellt. Möglich wäre ebenso, dass die Personen in dieser Gruppe durch die kathodale Stimulation einfach besser in der Lage waren, sich zu konzentrieren und besser vorbereitet waren, um bei Erscheinen der nächsten Zahl auf dem

Bildschirm schneller eine Taste zu drücken. Wenn es hier durch die Stimulation wirklich zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses gekommen wäre, hätten die Veränderungen auch in der Bedingung 2-Back und im Bereich Genauigkeit sichtbar sein müssen.

In einer Studie von Ferrucci und Kollegen kam es durch eine 15-minütige unilaterale kathodale tDCS-Stimulation mit 2 mA auch zu einer Verbesserung der Reaktionszeiten in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (103). Allerdings wurde hier ein Sternberg-Task anstelle des n-Back-Tasks verwendet, sodass hier unterschiedliche Paradigmen vorliegen und daher ein direkter Vergleich schwer möglich ist.

Interessanterweise führte im Gegensatz dazu in einer anderen Studie von Marshall und Kollegen die bilaterale anodale und kathodale Stimulation mit zwei Paar Elektroden über dem linken und rechten DLPFC mit der jeweiligen Referenzelektrode über dem Mastoid zu einer Verschlechterung der Reaktionszeit (80) in einem modifizierten Sternberg-Task. Die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich unserer N1-Back-Aufgabe lassen sich durch die methodischen Unterschiede der Studien erklären. Während bei Marshall und Kollegen jeweils eine Referenzelektrode am Mastoid platziert war, wurde in unserer Studie die Referenzelektrode jeweils über dem kontralateralen DLPFC appliziert. Die Elektroden mit den gegensätzlichen Polaritäten könnten also ein individuelles intrakranielles Stromfeld erzeugt haben, das eine andere spezifische Reaktion zur Folge hatte. Dies erklärt sicher auch teilweise die unterschiedlichen Ergebnisse in anderen Studien. Boggio und Kollegen (41) und Fregni und Kollegen (13) platzierten in ihren Studien die Referenzelektrode kontralateral supraorbital und fanden keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Reaktionszeiten.

Des Weiteren unterschieden sich Dauer und Intensität der Stimulationen im Vergleich zu unserer Studie. Marshall und Kollegen stimulierten mit einer sehr schwachen Stromstärke von nur 260  $\mu$ A für 15 Minuten, während in der vorliegenden Studie mit einer stärkeren Intensität von 1 mA stimuliert wurde, jedoch die Arbeitsaufgabe bereits nach 4 Minuten startete. In der zuvor

erwähnten Studie von Ferrucci und Kollegen (103) wurde mit einer Intensität von 2 mA für 15 Minuten stimuliert, also nicht nur intensiver als in unserer Studie, sondern auch länger, bevor die Arbeitsgedächtnisaufgabe gestartet wurde. Dies lässt also vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen Stromstärke bzw. Stimulationsdauer und Effekten auf die Reaktionszeit besteht.

Man könnte also annehmen, dass in der vorliegenden Studie vielleicht auch Effekte hinsichtlich der Reaktionszeit in der Bedingung 2-Back zu erwarten gewesen wären, wenn mit einer höheren Intensität stimuliert worden wäre oder die Dauer der Stimulation vor Beginn des n-Back-Tasks höher gewesen wäre. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus dem Bereich Genauigkeit. Zusätzlich könnte die bilaterale Lokalisation der Elektroden durch ein verändertes Stromfeld positive Effekte auf das Arbeitsgedächtnis unterbunden haben, da Ferrucci und Kollegen beispielsweise eine extracephale Referenzelektrode gewählt hatten (103) und damit Effekte beobachten konnten. Dies sollte allerdings in weiteren Studien genauer untersucht werden, da man Interaktionseffekte in den unterschiedlichen Versuchs-Settings nicht ausschließen kann.

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wurden für die Bedingung 0-Back höhere Reaktionszeiten ermittelt als in den anderen beiden Bedingungen. Bei der Bedingung 1-Back zeigten sich insgesamt die niedrigsten Reaktionszeiten. Diese Ergebnisse lassen erneut darauf schließen, dass die Bedingungen im n-Back-Task unterschiedliche Anforderungen an die Probanden gestellt haben. Diese sind nicht kongruent zu den steigenden Anforderungen mit steigender Bedingung  $n$ , die im Bereich Genauigkeit beobachtet wurden. Es wird daher vermutet, dass nicht alle Bedingungen die gleichen Verarbeitungsprozesse im Hirn erfordern, da trotz steigendem Schwierigkeitsgrad  $n$  die Reaktionszeiten nicht analog dazu ansteigen.

Bei der Bedingung 0-Back war reine Schnelligkeit gefordert. Die Probanden haben eine Zahl auf dem Bildschirm gesehen, mussten diese visuell verarbeiten und eine motorische Antwort generieren. Dies kostet Zeit. Ein gutes Vergleichsbeispiel ist hierbei die Reaktionszeit beim Bremsvorgang im Auto. Man hat herausgefunden, dass vom Zeitpunkt des Sichtens einer Gefahr bis

zum Start der motorischen Reaktion der „Vollbremsung“ im 98%-Perzentil ca. 1,03 Sekunden vergehen (123). Um einen adäquaten Vergleich zu unserer Reaktionszeit herstellen zu können, muss man die Zeit, die das Umsetzen des Fußes von Gas zu Bremse und die Schwelldauer der Bremsanlage in Anspruch nehmen, abziehen, da in unserer Studie einerseits die Finger der Probanden bereits auf den entsprechenden Tasten auf der Tastatur lagen und andererseits das Drücken der Taste bei allen Bedingungen gleich war und somit keine Rolle spielt. Es ergibt sich also eine reine Wahrnehmungszeit von 0,58 Sekunden im 98%-Perzentil. Dies korreliert mit unseren errechneten Reaktionszeiten für einen vergleichbaren Prozess von dargebotener visueller Information und folgender motorischer Antwort. Logischerweise hat man in der Bedingung 1-Back mehr Zeit für diesen Prozess, da man die visuell aufgenommene Zahl erst bei Auftreten der nächsten Zahl auf dem Bildschirm drücken musste. Dies könnte die signifikant niedrigeren Reaktionszeiten für die Bedingung 1-Back im Vergleich zu 0-Back erklären. In Bedingung 2-Back stiegen die Reaktionszeiten dann wieder an, da man sich immer zwei Zahlen gleichzeitig merken musste, bevor man mit der motorischen Antwort den beschriebenen Prozess beenden konnte. Dies war scheinbar mit Unsicherheit und Verzögerung verbunden, weswegen die mittleren Reaktionszeiten höher waren als in Bedingung 1-Back.

Zusammenfassend zeigen die erwähnten Studien teilweise unterschiedliche Erkenntnisse hinsichtlich der Veränderung der Reaktionszeiten durch tDCS. Dies ist auf die unterschiedlichen Versuchsaufbauten und die variierenden Stimulationsparametern zurückzuführen. Insgesamt korrelieren diese Ergebnisse aber mit dem Wissen, dass Teile des Arbeitsgedächtnisses im Präfrontalkortex lokalisiert sind und mittels n-Back-Task beeinflusst werden können.

#### **4.1.4 NIRS-Daten**

Die vorliegende Studie sollte einerseits zeigen, dass eine Beanspruchung des menschlichen Arbeitsgedächtnisses zu einer relativen Konzentrationsänderung von Oxy-Hb und Deoxy-Hb führt. Andererseits sollte herausgefunden werden, ob es durch eine Stimulation des Präfrontalkortex mittels tDCS zu einem

signifikanten Unterschied in den Konzentrationsänderungen im Vergleich zur Baseline kommt. Die Baseline ist in der vorliegenden Untersuchung definiert als ein Zustand, in dem der Proband in Ruhe in der Untersuchungskabine sitzt, während die Konzentrationsänderungen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb mittels Nahinfrarotspektroskopie in Echtzeit aufgezeichnet werden. Probanden der beiden Stimulationsgruppen erhielten währenddessen eine tDCS-Stimulation, während die Probanden aus der Placebo-Gruppe eine SHAM-Stimulation erhielten. Während der Baseline-Konstitution fand keine Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses durch den n-Back-Task statt.

Merzagora und Kollegen haben 2011 berichtet, dass eine bifrontale tDCS-Stimulation mit 1 mA zu einer gesteigerten Oxy-Hb-Konzentration im Bereich der Anode über dem linken DLPFC führt (104). In dieser Studie fanden die tDCS-Stimulation und die Dokumentation der Konzentrationen mittels NIRS bei ruhenden Probanden ohne n-Back-Task statt. Die Lokalisation der tDCS-Elektroden war annähernd identisch zu unserer Stimulationsgruppe Anodal links mit nur leichter Verschiebung nach ventral (Anode über Fp1, Kathode Fp2). Man kann also sagen, dass das genannte Setting von Merzagora und Kollegen hier der Baseline der Gruppe Anodal links entspricht, mit der nun verglichen werden soll.

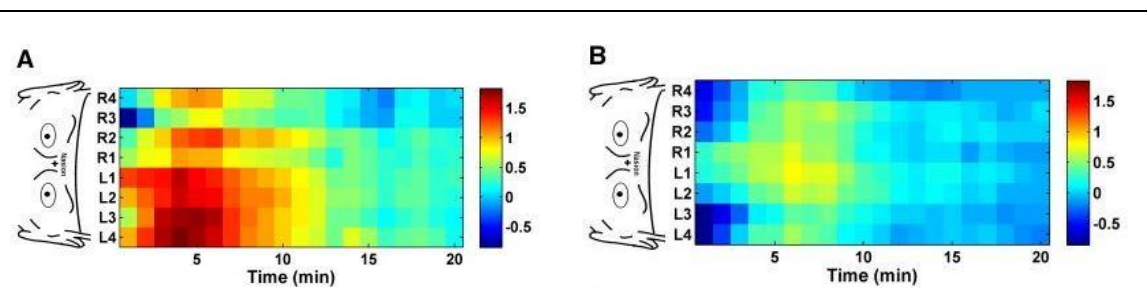


Abbildung 29: A: Bifrontale Stimulation mit 1 mA, Anode links, Kathode rechts. B: Sham-Stimulation; Merzagora und Kollegen, 2010; Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Merzagora und dem Elsevier-Verlag (111)



Hier zeigt sich in der Stimulationsbedingung eine deutlich erhöhte Aktivität im Bereich der Anode über dem linken DLPFC (A) im Vergleich zur SHAM-Stimulation (B).

Wenn man diese Ergebnisse als Grundlage nimmt, können mit den vorliegenden gezeigten Ergebnissen der Gruppe Anodal links diejenigen Unterschiede in den Konzentrationsänderungen dargestellt werden, die unmittelbar durch den n-Back-Task als Arbeitsgedächtnisaufgabe induziert wurden. In der Bedingung 2-Back wurden aufgrund der Anforderung und Hypothese die größten Unterschiede erwartet. Im Vergleich der Gruppe Anodal links mit der Gruppe Sham in der Bedingung 2-Back zeigt sich eine deutlich höhere Aktivierung in beiden Hemisphären in der Gruppe Sham. In der Ruhebedingung fand man in der Gruppe Sham kaum Aktivität. Die Aktivität, die durch die Arbeitsgedächtnisleistung beim 2-Back-Task hervorgerufen wird, ist also in der Gruppe Sham deutlich als Konzentrationsänderung von Oxy-Hb im Sinne einer Mehraktivierung im Vergleich zur Baseline sichtbar.

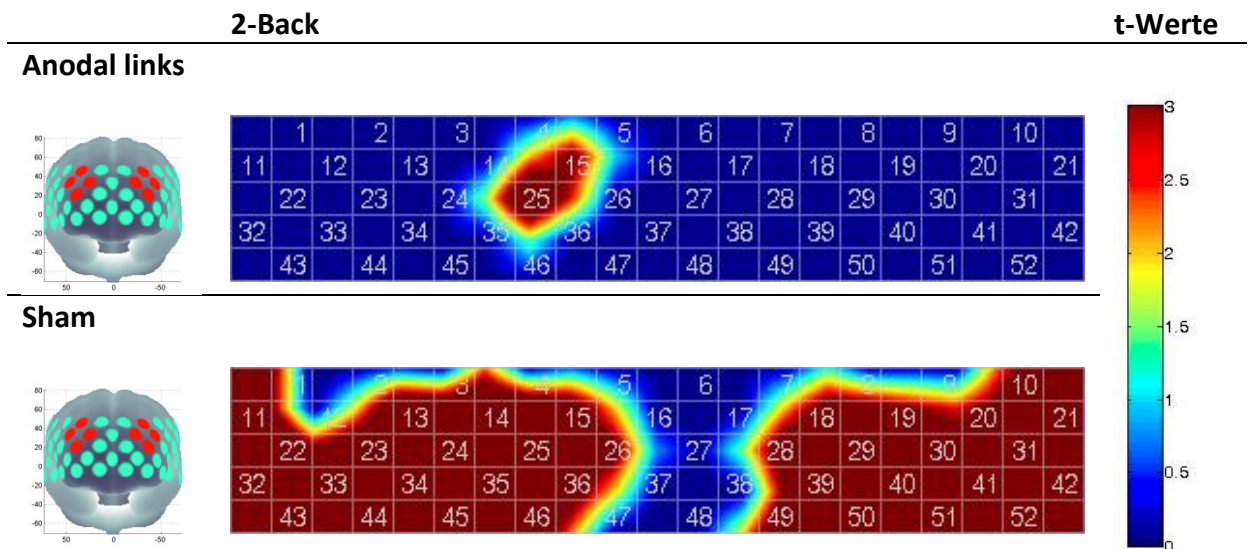


Abbildung 30: Vergleich zur Baseline, Bedingung 2-Back, Anodal links und Sham; unsere Studie

Die Gruppe Anodal links zeigt dagegen eine vergleichbar geringe Aktivierung. Hier zeigt sich nur im Bereich der Kathode auf der rechten Seite eine geringe Mehraktivierung. Möglicherweise ist in dieser Gruppe die Aktivierung im Bereich der Anode (linker DLPFC) beim ruhenden Probanden schon so hoch, dass durch den 2-Back-Task keine signifikante Mehr-Aktivierung mehr stattfindet. Fraglich ist jedoch, weshalb es auf der Gegenseite (rechter DLPFC) im Bereich der Kathode nur zu einer verhältnismäßig geringen Mehr-Aktivierung kommt. Hier findet man in Merzagoras Studie im Ruhezustand keine signifikanten Oxy-Hb-Konzentrationsänderungen. Somit sollte – analog zur Sham-Gruppe – eine Mehraktivierung durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Stimulationsgruppe Anodal links im Bereich der rechten Hemisphäre auch deutlich und weitreichender sichtbar sein. Hier zeigte sich allerdings nur eine geringe Mehraktivierung im Bereich der Kathode, die sich aber auf einen deutlich kleineren Bereich der rechten Hemisphäre beschränkt als in der Sham-Gruppe. Es scheint hier also einen Effekt gegeben zu haben, der eine Aktivierung analog zur Sham-Gruppe unterdrückt.

Dieser Effekt könnte beispielsweise durch die bereits dokumentierte inhibitorische Wirkung der kathodalen Stimulation durch Hyperpolarisation erklärt werden (57). Eine Mehraktivierung auf der Seite der Kathode, wie wir sie in der Sham-Gruppe sehen, würde dadurch unterdrückt.

Eine weitere mögliche Erklärung für die fehlende Mehraktivierung zeigt der direkte Vergleich der Gruppen Anodal links und Sham in der Bedingung 2-Back. Hier findet sich im Vergleich eine signifikante Störung der Gruppe Anodal links, die sich vor allem in Kanälen beidseits frontotemporal (rechts > links) präsentiert. Gleiches sehen wir in der Analyse vom Übergang der Bedingung N1 zu N2. Diese nachgewiesene Störung in der Stimulationsgruppe Anodal links spiegelt sich allerdings nicht im Verhalten bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe wider, da wir keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in der Genauigkeit oder der mittleren Reaktionszeit im n-Back-Task im Vergleich zur Sham-Gruppe sehen.



### Gruppenvergleich Sham/Kathodal links; Bedingung N2 > N1

t-Werte

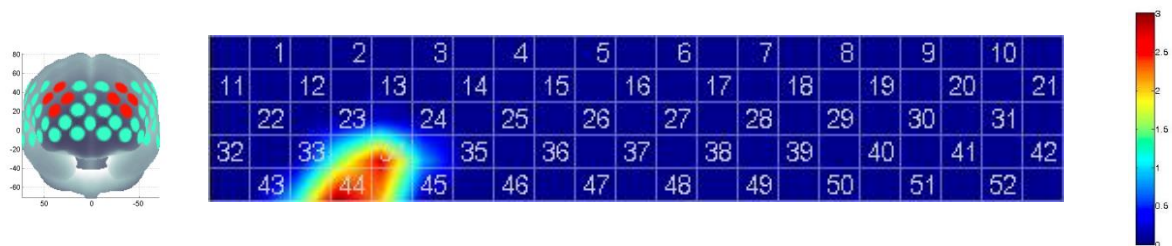


Abbildung 33: Gruppenvergleich Sham/Kathodal links, Bedingung N2 > N1

Dies lässt sich jedoch dadurch erklären, dass in der Gruppe Kathodal links bereits in der Bedingung 1-Back im Bereich rechts frontotemporal eine Mehr-Aktivierung im Vergleich zur Baseline vorhanden ist, die in der Bedingung 2-Back einfach nicht mehr signifikant gesteigert wird und somit die Aktivierung in der Sham-Gruppe höher ist (vgl. Abb. 19). Im solitären Vergleich der Bedingung 2-Back zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Fraglich ist, weswegen in der Gruppe Kathodal links im Bereich der Kathode linkshemispherical keine inhibitorische Wirkung im Vergleich zur Sham-Gruppe auftritt. Analog zur den Beobachtungen der Gruppe Anodal links mit der Kathode auf der rechten Seite sollte hier auch eine Störung im Bereich der Kathode auftreten, falls die kathodale Stimulation für diese Störung verantwortlich ist.

Die vorher beschriebene Störung rechts frontotemporal im Vergleich Anodal links/Sham in der Bedingung 2-Back und  $2 > 1$  kann also nicht nur auf einer Hyperpolarisation durch die Kathode beruhen, sondern ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Möglicherweise ist tatsächlich das in diesem Setting generierte Stromfeld für die genannten Veränderungen verantwortlich. Zur weiteren Verdeutlichung dieses Aspekts ist auf den folgenden Abbildungen der Stromfluss in der Gruppe Anodal links in der Bedingung 2-Back zu sehen:

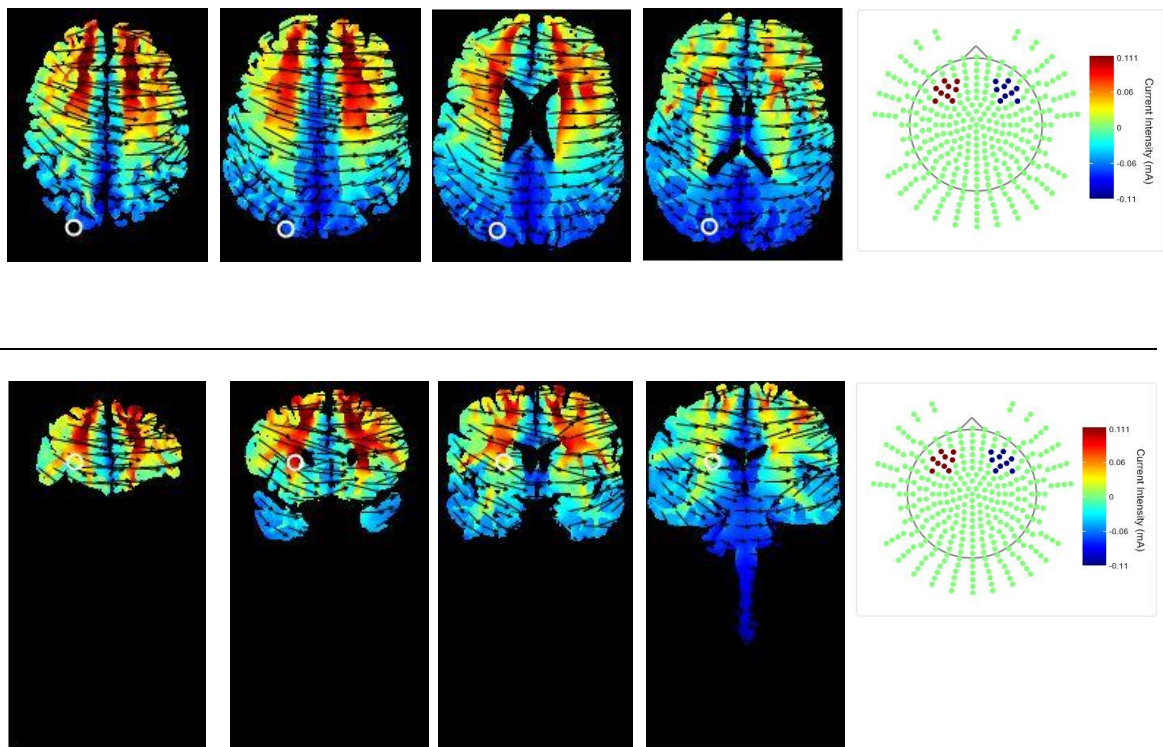


Abbildung 34: Stromfluss bei tDCS mit Anode über dem linken DLPFC und der Kathode über dem rechten DLPFC, axial und coronar

Hier zeigt sich der Elektronenfluss von der Kathode zur Anode vom rechten DLPFC zum linken DLPFC bei der Positionierung der Elektroden mit der Anode über dem linken und der Kathode über dem rechten DLPFC. Es ist daher anzunehmen, dass sich exzitatorische Effekte durch die Anode und inhibitorische Effekte durch die Kathode gegenseitig beeinflussen und sogar teilweise aufheben, da sich der Stromfluss offensichtlich nicht konkret auf die stimulierten Bezirke im Präfrontalkortex beschränkt. Es zeigt, dass die Effekte von tDCS womöglich weitreichender sind als zunächst angenommen, da ein deutlich größeres Areal vom Stromfeld eingenommen wird als die Fläche, die von den tDCS-Elektroden beansprucht wird. Dies bestätigt auch Ergebnisse aus einer Studie von Lang und Kollegen, in der mittels PET herausgefunden werden konnte, dass weitaus mehr Hirnregionen auf eine tDCS-Stimulation reagieren als erwartet (83). tDCS kann also demzufolge nicht immer als fokale Stimulationsmethode gewertet werden, die nur am jeweiligen Applikationsort ihre Wirkung zeigt. Des Weiteren machen diese Ergebnisse deutlich, dass

weitere Studien mit bilateralem Design nötig sind, um die beschriebenen Wechselwirkungen besser verstehen zu können.

Bei der genauen Analyse der Kanäle, die sich als Lokalisation der Störung in den Stimulationsgruppen im Vergleich zur Sham-Gruppe herausgestellt haben, fällt auf, dass diese vor allem rechts frontotemporal lokalisiert sind. Anatomisch befinden sich dort der rechte Gyrus temporalis superior et medius und der rechte mittlere und obere Temporallappen. Studien haben gezeigt, dass diese Bereiche des Hirns an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt sind (124). Man hätte hier also mit einer negativen Beeinflussung der Reaktionszeiten oder einem schlechteren Ergebnis hinsichtlich der Genauigkeit im n-Back-Task rechnen können, die in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht beobachtet werden konnte. Fraglich ist, ob ein solcher Effekt möglicherweise bei einer anderen Stimulationsintensität oder einer anderen Anordnung der Elektroden auftreten könnte. Hinweise darauf gibt die bereits erwähnte Studie von Marshall und Kollegen (80), in der die bilaterale tDCS-Stimulation mit jeweiliger Referenzelektrode über dem Mastoid zu einer Verschlechterung der Reaktionszeit geführt hat. Trotz der vergleichbar niedrigen Intensität von 260 mA wurde hier ebenfalls vermutet, dass das spezifisch generierte Stromfeld für die Beeinträchtigung der Reaktionszeiten verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu steht die bereits erwähnte Studie von Ferrucci und Kollegen (103), in der eine unilaterale kathodale tDCS-Stimulation mit 2 mA zu einer Verkürzung der Reaktionszeiten geführt hat. Doch auch hier wurde durch den Einsatz einer extracephalen Referenzelektrode ein anderes Stromfeld als in unserer Studie generiert, das für diesen Effekt verantwortlich sein könnte. Allerdings wurde bei beiden Vergleichsstudien keine Methode der funktionellen Bildgebung angewendet, sodass der hirnanatomische Ursprung der beobachteten Verschlechterungen/Verbesserungen der Reaktionszeiten nicht verdeutlicht wird. Diese Ergebnisse weisen also darauf hin, dass es für zukünftige Studien durchaus sinnvoll ist, die hämodynamischen Veränderungen parallel zu analysieren, um eventuelle Ergebnisse im Verhalten mit Auffälligkeiten in bestimmten Hirnbereichen in Kontext zu setzen. Je nach Lokalisation der Elektroden verändert sich das Stromfeld, was unterschiedliche

Effekte auf die kognitive Leistung zur Folge hat. Zudem ist eine Dokumentation durch funktionelle Bildgebung sinnvoll, da tDCS in Hirnbereichen Störungen verursachen kann, die nicht primär stimuliert werden. Aufgaben, die Probanden während der tDCS-Stimulation gestellt werden, zielen häufig auf die Hirnbereiche ab, die konkret stimuliert werden sollen. Wenn aber auch andere Hirnabschnitte unbeabsichtigt durch tDCS stimuliert werden, können die jeweiligen Auswirkungen auf das Verhalten schwer analysiert werden, wenn keine simultane Überprüfung durch eine adäquate Aufgabe stattfindet.

#### **4.1.5 PANAS**

In der Analyse des Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)-Fragebogens zeigte sich, dass es insgesamt in allen Gruppen zu einer gleichmäßigen Zunahme der negativen Emotionen nach der Messung kam. Die Messung war also mit einer Gesamtzeit von ca. 29 Minuten plus Vor- und Nachbereitung vermutlich anstrengend für die Probanden. In der Analyse der positiven Emotionen zeigten sich ein Haupteffekt für den Faktor Zeit mit einer signifikanten Abnahme der positiven Emotionen während der Messung und ein Interaktionseffekt für die Faktoren Zeit x Gruppe. Hier wurde deutlich, dass in der Sham-Gruppe eine stärkere Abnahme der positiven Emotionen stattfand als in der Gruppe, die mittels tDCS anodal links stimuliert wurde. Im Vergleich mit der Gruppe, die kathodal links stimuliert wurde, zeigte sich ebenfalls eine Tendenz zur stärkeren Abnahme der positiven Emotionen in der Sham-Gruppe. Probanden, die eine echte Stimulation mittels tDCS erhalten hatten, fühlten sich nach der Messung also besser als Probanden, die keine Stimulation erhalten hatten. Dies traf insbesondere auf die Gruppe zu, die anodal links stimuliert wurde.

Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von Plazier und Kollegen, dass bifrontale tDCS-Stimulation über dem linken und rechten DLPFC zu keinem signifikanten Stimmungswandel führt (125). Eine andere Studie führte zu dem Ergebnis, dass anodale tDCS über dem linken DLPFC im Vergleich zur Sham-Stimulation zu

einer signifikanten Steigerung der positiven Emotionen und einer Tendenz zu einer Reduktion der negativen Emotionen nach der Stimulation führt (126). Allerdings fanden hier jeweils 10 tDCS-Stimulationen für je 20 Minuten über 2 Wochen statt, bevor man den PANAS analysierte. Diese Studie war also deutlich intensiver und länger als unsere vorliegende Untersuchung. Dennoch zeigt unsere Studie ein ähnliches Ergebnis. Es wurde zwar keine direkte Steigerung der positiven Emotionen beobachtet, aber dafür eine signifikant geringere Abnahme der positiven Emotionen nach tDCS-Stimulation. Wenn man davon ausgeht, dass anodale Stimulation eine gesteigerte Erregbarkeit am Stimulationsort verursacht (57), zeigt dies, dass der linke DLPFC in die Verarbeitung von Emotionen involviert sein muss und die Stimulation mit tDCS die Emotionsregulation modulieren kann. Wenn aber durch das genutzte Setting, wie bereits oben erwähnt, ein individuelles Stromfeld generiert wurde, das weitaus mehr als nur fokale Effekte im Stimulationsgebiet nach sich zieht, können auch andere Bereiche des Hirns stimuliert worden sein und zu den beobachteten Veränderungen geführt haben.

## **4.2 Methodendiskussion**

### **4.2.1 n-Back-Task**

Der n-Back-Task hat sich in der vorliegenden Studie als wirksames Paradigma zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses herausgestellt. Wie schon aus vorherigen Studien ersichtlich (47, 48, 122), ändert sich das Verhalten im n-Back-Task bei steigender Bedingung n und somit Steigerung des Schwierigkeitsgrades. Je höher die Bedingung n, desto weniger richtige Antworten haben die Probanden, auch unabhängig ihrer Gruppenzugehörigkeit, gegeben bzw. umso mehr Fehler gemacht. In der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie sahen wir in der Placebogruppe ohne tDCS-Stimulation in der Bedingung 2-Back Aktivierungen über beiden Präfrontalkortices. Dies zeigt, dass beide Präfrontalkortices am Arbeitsgedächtnis beteiligt sind und diese Aktivierungen durch den n-Back-Task induziert werden können. Der n-Back-



Task eignet sich daher in der vorliegenden Studie wunderbar, um Effekte auf das Arbeitsgedächtnis des Menschen zu verdeutlichen.

#### **4.2.2 tDCS und Stimulationsparameter**

Normalerweise werden in anderen aktuellen Studien Stromstärken zwischen 200  $\mu$ A (80) und 2 mA verwendet (101, 103). Die gewählte Intensität von 1 mA in unserer Studie ist somit vergleichbar mit anderen aktuellen tDCS-Studien. Außerdem wurde nachgewiesen, dass die tDCS-Stimulation in dieser Stärke unter Beachtung der Kontraindikationen für den Menschen ungefährlich und nebenwirkungsarm ist (127). Studien, in denen mit 2 mA stimuliert wurde, haben zwar bisher deutlichere Effekte erzielen können (101, 103), jedoch konnten zu Beginn mögliche Wechselwirkungen durch unser bilaterales Studiendesign im Hinblick auf die relativen Konzentrationsänderungen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb nicht ausgeschlossen werden. Darum stellte die Stimulation mit 1 mA einen guten Mittelwert dar. Zudem konnte eine andere Studie bereits Effekte mit einer Stromstärke von 1 mA beobachten (104).

Bezüglich der Lokalisation der Elektroden orientierte sich die vorliegende Untersuchung ebenfalls an anderen aktuellen Studien zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses. Hier wurde bereits mehrfach berichtet, dass der DLPFC als Sitz des Arbeitsgedächtnisses angesehen werden kann und somit die EEG-Punkte F3 und F4 als Stimulationsorte zur Beeinflussung geeignet sind (12, 13). Insbesondere die anodale Stimulation hat in vergangenen Studien gezeigt, dass sie durch die exzitatorische Wirkung das Arbeitsgedächtnis positiv beeinflussen kann (13, 41, 89, 98). In der vorliegenden Studie sollte gezielt herausgefunden werden, was passiert, wenn man die beiden DLPFC simultan anodal und kathodal stimuliert, da es zu diesem Setting bisher nur wenige Studien gibt und eventuelle Wechselwirkungen nur spärlich erforscht sind.

Die Dauer der Stimulation spielte in der vorliegenden Studie eine eher untergeordnete Rolle, da hauptsächlich die akuten Effekte von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis und die zerebralen hämodynamischen Veränderungen in

Echtzeit beobachtet werden sollten. Während Studien mit Patienten, die an neurophysiologischen Erkrankungen leiden, eher zum Ziel haben, die Langzeiteffekte von tDCS zu untersuchen (86, 91, 93), sollte hier konkret herausgefunden werden, welche Veränderungen tDCS akut im Gehirn bewirkt. Um Langzeiteffekte zu untersuchen, hätte man eine mehrzeitige Stimulation bzw. eine zeitlich versetzt zu bearbeitende Arbeitsgedächtnisaufgabe wählen müssen.

#### **4.2.3 Nahinfrarotspektroskopie**

Die Nahinfrarotspektroskopie hat sich als Methode der funktionellen Bildgebung als sehr sinnvoll für unsere Fragestellung erwiesen. Schon in anderen Studien hat man gesehen, dass man mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie hämodynamische Veränderungen in Echtzeit aufzeichnen kann (104, 113, 128). Diese können dann individuell mit anderen Faktoren in Kontext gesetzt werden. In der vorliegenden Studie konnten nicht nur die jeweiligen hämodynamischen Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen analysiert werden, sondern auch bei jeder einzelnen Bedingung der Arbeitsgedächtnisaufgabe konkrete Veränderungen detektiert werden.

#### **4.2.4 Studiendesign**

Die vorliegende Studie ist die erste uns bekannte Studie, die tDCS mit bilateralem Setting als Methode der non-invasiven Hirnstimulation, die Nahinfrarotspektroskopie als Methode der funktionellen Bildgebung und einen dreistufigen n-Back-Task als Arbeitsgedächtnisaufgabe miteinander vereint und zeitlich parallel ablaufen lässt. Somit war es uns möglich, nicht nur akute Effekte zu beobachten, sondern auch Hypothesen über mögliche Wechselwirkungen anzustellen. Während in anderen tDCS-Studien hauptsächlich Verhaltenseffekte analysiert wurden (13, 77, 80, 84, 103), war es uns möglich, auch zeitgleich die Hämodynamik der zerebralen Sauerstoffsättigung als Maß der Aktivität zu beurteilen. Zusätzlich war es durch das zweimalige Ausfüllen

des PANAS-Fragebogens auch noch möglich, Änderungen in der Stimmung zu erfassen.

Das Probandenkollektiv ist mit 57 Probanden in drei Versuchsgruppen epidemiologisch und statistisch gesehen eher klein und kann deshalb nur mit Einschränkungen auf die Grundgesamtheit übertragen werden. Die Ergebnisse zeigen jedoch bereits, dass das gewählte bilaterale Setting in Kombination mit der Aufgabe verbesserungswürdig ist, was man in größeren Folgestudien zu diesem Thema berücksichtigen sollte. Andererseits zeigen sie aber auch, dass es durchaus sinnvoll ist, eine Methode der funktionellen Bildgebung parallel anzuwenden, da man dort häufig schon neurophysiologische Änderungen detektieren kann, ohne dass signifikante Verhaltenseffekte auftreten.

Das vorliegende Studiendesign hat bestätigt, dass die Durchführung einer Placebostimulation mit dem Ziel einer doppelten Verblindung mit dem von uns genutzten DC-Stimulator hervorragend funktioniert. In anderen Studien musste beispielsweise der Stimulator manuell ausgeschaltet werden, wenn man die Sham-Bedingung starten wollte (74, 89). Dadurch kam es meist zu einer Interaktion zwischen Probanden und Untersucher, die eine Studie potenziell beeinflussen kann. In der vorliegenden Studie wurde durch die Erstellung einer Random-Liste jedem Probanden ein Zahlencode zugeordnet. Die Eingabe dieses Codes löste entweder eine echte oder eine Sham-Stimulation aus. Bei immer gleichzeitiger Applikationsweise der tDCS-Elektroden wussten somit weder der Proband noch der Untersucher, ob eine reale Stimulation stattfand oder nicht.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte herausgefunden werden, ob die bilaterale Stimulation mittels transkranieller Gleichstromstimulation das Arbeitsgedächtnis von gesunden Probanden beeinflussen kann. Stimulationsorte waren der rechte und linke dorsolaterale Präfrontalkortex mit der Referenzelektrode auf der jeweils kontralateralen Seite. Aus diesem Grund wurden zwei Versuchsgruppen gebildet, die jeweils anodal oder kathodal links für eine Gesamtdauer von ca. 25 Minuten stimuliert wurden. Eine dritte Versuchsgruppe erhielt eine Sham-Stimulation und fungierte daher als Placebogruppe. Als Paradigma nutzten wir einen n-Back-Test mit je drei Bedingungen (0-Back, 1-Back und 2-Back), der vier Minuten nach Stimulationsbeginn startete. Einerseits wurden die Ergebnisse hinsichtlich des Verhaltens anhand der richtig und falsch gegebenen Antworten sowie andererseits die mittleren Reaktionszeiten im n-Back-Task analysiert.

Hier zeigte sich im Bereich Genauigkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen und somit keine signifikante Verbesserung des Verhaltens durch tDCS. Es gibt einerseits Hinweise darauf, dass man mit einer höheren Stromstärke als den hier gewählten 1 mA stimulieren muss. Andererseits ist es möglich, dass die bilaterale Stimulation mit tDCS im vorliegenden Setting nur bei Menschen eine Wirkung zeigt, die aufgrund von neurophysiologischen Erkrankungen bereits ein Defizit des Arbeitsgedächtnisses aufweisen. Zusätzlich spielt die Position der Referenzelektrode am jeweils kontralateralen DLPFC eine Rolle und hat in der vorliegenden Studie vermutlich zu Wechselwirkungen und Störeffekten geführt. Hinsichtlich der mittleren Reaktionszeiten zeigten sich ebenfalls Hinweise darauf, dass das bilateral generierte Stromfeld signifikante Effekte minimiert hat. Es zeigt sich in der Bedingung 1-Back eine verbesserte Reaktionszeit in der Gruppe, die kathodal links stimuliert wurde. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht für die Bedingung 2-Back zu beobachten, weswegen dies nicht als klassischer Effekt auf das Arbeitsgedächtnis gedeutet werden kann. Möglicherweise hätte hier analog zu Vergleichsstudien ebenfalls eine höhere Intensität oder eine längere

Stimulationsdauer zu Effekten in der Bedingung 2-Back führen können. Diese Fragestellung bezüglich der Kombination der Stimulationsparameter sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Hinsichtlich der Beeinflussung der positiven und negativen Emotionen zeigte sich, dass die anodale tDCS-Stimulation über dem linken DLPFC mit Referenzelektrode über dem rechten DLPFC zu einer signifikant geringeren Abnahme der positiven Emotionen unmittelbar nach der Messung führt. Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus vorherigen Studien und zeigt, dass sich die Emotionsverarbeitung mittels tDCS beeinflussen lässt.

Des Weiteren wurde die Dynamik der relativen Oxy-Hb und Deoxy-Hb-Konzentrationen in den verschiedenen Hirnarealen in Echtzeit während des n-Back-Tasks mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie mit 52 Emitttern und Detektoren überprüft. Hier zeigte sich, dass vor allem die Gruppe, die anodal über dem linken DLPFC und kathodal über dem rechten DLPFC stimuliert wurde, in der Bedingung 2-Back eine signifikant geringere Mehraktivierung zur Baseline im Bereich der Kathode rechtshemisphäral aufweist. Im genaueren Vergleich zeigt sich eine Störung der Aktivität dieser Gruppe im Vergleich zur Sham-Kondition, die sich beidseits frontotemporal präsentiert mit einer deutlicheren Störung auf der rechten Seite. Ein ähnlicher Effekt mit einer Störung rechts frontotemporal konnte im Übergang von N1 zu N2 in der Gruppe Anodal links beobachtet werden. Dieser Effekt zeigte sich überraschenderweise auch in der Stimulationsgruppe, die umgekehrt kathodal links und anodal rechts stimuliert wurde. Da dieser Bereich rechts frontotemporal des Hirns vor allem bei Aufmerksamkeitsprozessen eine Rolle spielt, stellt sich die Frage, ob das vorliegende tDCS-Setting und das damit verbundene Stromfeld einen negativen Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse haben könnten. In der vorliegenden Studie konnten hinsichtlich des Verhaltens keine dazu passenden signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Dies sollte in weiterführenden Studien mit anderen Stimulationsintensitäten genauer untersucht werden. Die in anderen Studien beobachteten Phänomene, dass die anodale Stimulation eine exzitatorische Wirkung und die kathodale Stimulation eine inhibitorische

Wirkung hat, konnten in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. Vermutlich hat das generierte Stromfeld durch parallel eingesetzte anodale und kathodale Stimulation gegenseitige Effekte gestört oder sogar aufgehoben. Das hier genutzte Setting ist somit nur bedingt für Studien zu empfehlen. Zumindest hat sich dadurch aber gezeigt, dass tDCS auch andere Hirnbereiche außerhalb des Stimulationsgebiets beeinflussen und nicht als eingeschränkt lokale Stimulationsmethode angesehen werden kann. Zudem hat sich gezeigt, dass die Dokumentation der hämodynamischen Veränderungen mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie eine durchaus effektive Methode ist, um Veränderungen der Hirnaktivität simultan zur Stimulation mit tDCS aufzuzeigen und mit beobachteten Verhaltensdaten in Kontext zu setzen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Dresler T, Schecklmann M, Ernst LH, Pohla C, Warrings B, Fischer M, et al. Recovery of cortical functioning in abstinent alcohol-dependent patients: Prefrontal brain oxygenation during verbal fluency at different phases during withdrawal. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(2):135-45.
2. Stebbins GT, Gabrieli JD, Masciari F, Monti L, Goetz CG. Delayed recognition memory in Parkinsons disease: a role for working memory? *Neuropsychologia*. 1999;37(4):503-10.
3. Müller W. Zur Funktion des Gehirns. Tier- und Humanphysiologie. Springer-Lehrbuch: Springer Berlin Heidelberg; 2004. p. 467-91.
4. Pritzel M, Brand M, Markowitsch H. Aufbau und Funktion des Nervensystems. Gehirn und Verhalten: Spektrum Akademischer Verlag; 2003. p. 11-31.
5. Aufbau und Funktion des Gehirns. Demenz: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 13-7.
6. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in cognitive sciences*. 2003;7(9):415-23.
7. Willis ML, Palermo R, Burke D, McGrillen K, Miller L. Orbitofrontal cortex lesions result in abnormal social judgements to emotional faces. *Neuropsychologia*. 2010;48(7):2182-7.
8. Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Movement Disorders*. 2012;27(2):174-8.
9. Fuster JM. Prefrontal cortex: Springer; 1988.
10. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*. 2001;24(1):167-202.
11. Hernandez AE. Language switching in the bilingual brain: What's next? *Brain and language*. 2009;109(2):133-40.
12. Nardone R, De Blasi P, Bergmann J, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, et al. Theta burst stimulation of dorsolateral prefrontal cortex modulates pathological language switching: A case report. *Neuroscience letters*. 2011;487(3):378-82.
13. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermpohl F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*. 2005;166(1):23-30.
14. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation*. 1968;2:89-195.
15. Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. *The psychology of learning and motivation*. 1974;8:47-89.
16. Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992;255(5044):556-9.
17. Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*. 1956;63(2):81.
18. Baddeley A. The magical number seven: Still magic after all these years? 1994.
19. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*. 2000;4(11):417-23.
20. D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*. 1995;378(6554):279-81.
21. Levie WH, Lentz R. Effects of text illustrations: A review of research. *ECTJ*. 1982;30(4):195-232.

22. Hanley JR, Young AW, Pearson NA. Impairment of the visuo-spatial sketch pad. *The quarterly Journal of experimental Psychology*. 1991;43(1):101-25.
23. Conrad R. Acoustic confusions in immediate memory. *British journal of Psychology*. 1964;55(1):75-84.
24. Besner D. Phonology, lexical access in reading, and articulatory suppression: A critical review. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1987;39(3):467-78.
25. Colle HA, Welsh A. Acoustic masking in primary memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1976;15(1):17-31.
26. Salamé P, Baddeley A. Noise, unattended speech and short-term memory. *Ergonomics*. 1987;30(8):1185-94.
27. Baddeley AD, Thomson N, Buchanan M. Word length and the structure of short-term memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*. 1975;14(6):575-89.
28. Baddeley A, Papagno C, Vallar G. When long-term learning depends on short-term storage. *Journal of memory and language*. 1988;27(5):586-95.
29. Vallar G, Baddeley AD. Fractionation of working memory: Neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1984;23(2):151-61.
30. Baddeley A, Vallar G, Wilson B. Sentence comprehension and phonological memory: Some neuropsychological evidence. 1987.
31. Wilson B, Baddeley A. Semantic, episodic, and autobiographical memory in a postmeningitic amnesic patient. *Brain and Cognition*. 1988;8(1):31-46.
32. Hummel J. Binding problem. *The MIT encyclopedia of the cognitive sciences*. 1999:85-86.
33. Tulving E. Memory: Performance, knowledge, and experience. *European Journal of Cognitive Psychology*. 1989;1(1):3-26.
34. GOLDMAN-RAKIC PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;769(1):71-84.
35. Knight RT, D'Esposito M. Lateral prefrontal syndrome: a disorder of executive control. *Neurological foundations of cognitive neuroscience*. 2003:259-79.
36. Repovš G, Baddeley A. The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*. 2006;139(1):5-21.
37. Lopez OL, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *European neurology*. 1994;34(5):277-82.
38. de Ribaupierre A, Hitch GJ. *The development of working memory*: Psychology Press; 1994.
39. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*. 1997;5(1):49-62.
40. Prabhakaran V, Narayanan K, Zhao Z, Gabrieli J. Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature neuroscience*. 2000;3(1):85-90.
41. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2006;249(1):31-8.
42. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Working Memory Impairments in Alcohol-Dependent Participants Without Clinical Amnesia. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 2001;25(2):185-91.
43. Osaka N, Otsuka Y, Hirose N, Ikeda T, Mima T, Fukuyama H, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) applied to left dorsolateral prefrontal cortex disrupts verbal working memory performance in humans. *Neuroscience letters*. 2007;418(3):232-5.
44. Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*. 2008;44(4):329-37.



45. Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112(9):1672-5.
46. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*. 1958 Apr;55(4):352-8. PubMed PMID: 13539317. Epub 1958/04/01. eng.
47. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Perrig WJ, Meier B. The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory*. 2010;18(4):394-412.
48. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 2005;25(1):46-59.
49. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Lauber EJ, Awh E, Minoshima S, et al. Verbal Working Memory Load Affects Regional Brain Activation as Measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1997 1997/07/01;9(4):462-75.
50. Schottky W. Über spontane Stromschwankungen in verschiedenen Elektrizitätsleitern. *Annalen der Physik*. 1918;362(23):541-67.
51. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(7):1623-9.
52. RUSH S, DRISCOLL DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia & Analgesia*. 1968;47(6):717-23.
53. Paulus W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Supplements to Clinical neurophysiology*. 2002;56:249-54.
54. Nawani H, Kalmady SV, Bose A, Shivakumar V, Rakesh G, Subramaniam A, et al. Neural basis of tDCS effects on auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A case report evidence for cortical neuroplasticity modulation. *The journal of ECT*. 2014;30(1):e2-e4.
55. Halko M, Datta A, Plow E, Scaturro J, Bikson M, Merabet LB. Neuroplastic changes following rehabilitative training correlate with regional electrical field induced with tDCS. *Neuroimage*. 2011;57(3):885-91.
56. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Experimental brain research*. 2003;150(3):375-8.
57. Nitsche M, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527(3):633-9.
58. Padeberg P, Großheinrich N, Schläpfer T. *Depressive Erkrankungen*. W: Siebner H., Ziemann U.(red.). *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg; 2007.
59. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*. 2008;1(3):206-23.
60. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*. 1965;28(1):166-85.
61. Rosen SC, Stamm JS. Transcortical polarization: facilitation of delayed response performance by monkeys. *Experimental neurology*. 1972;35(2):282-9.
62. Albert D. The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*. 1966;4(1):65-77.
63. Bindman LJ, Lippold O, Redfearn J. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*. 1964;172(3):369-82.
64. Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of physiology*. 2004;557(1):175-90.
65. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neuroscience letters*. 1990;116(3):320-4.

66. Moriwaki A. Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain research*. 1991;544(2):248-52.
67. Antal A, Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain research bulletin*. 2006;68(6):459-63.
68. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
69. Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*. 2012;216(1):1-10.
70. Mahmoudi H, Haghghi AB, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disability & Rehabilitation*. 2011;33(15-16):1383-8.
71. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain stimulation*. 2009;2(4):201-7. e1.
72. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007;35(3):1113-24.
73. Mordillo-Mateos L, Turpin-Fenoll L, Millán-Pascual J, Núñez-Pérez N, Panyavin I, Gómez-Argüelles JM, et al. Effects of simultaneous bilateral tDCS of the human motor cortex. *Brain stimulation*. 2012;5(3):214-22.
74. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety*. 2006;23(8):482-4.
75. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(2):196-201.
76. Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *European journal of neuroscience*. 2007;26(1):242-9.
77. Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Birbaumer N. The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans. *International Journal of Neuroscience*. 1981;14(1-2):101-14.
78. Moliadze V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*. 2010;121(12):2165-71.
79. Ohn SH, Park C-I, Yoo W-K, Ko M-H, Choi KP, Kim G-M, et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*. 2008;19(1):43-7.
80. Marshall L, Mölle M, Siebner HR, Born J. Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC neuroscience*. 2005;6(1):23.
81. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(4):845-50.
82. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*. 2007;72(4):208-14.
83. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*. 2005;22(2):495-504.

84. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug and alcohol dependence*. 2008;92(1):55-60.
85. Mondino M, Bennabi D, Poulet E, Galvao F, Brunelin J, Haffen E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2014;15(4):261-75.
86. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacomuzzi M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of affective disorders*. 2009;118(1):215-9.
87. Köhler U. tDCS am DLPFC zur Raucherentwöhnung: 2012.
88. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(1):32-40.
89. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1):197-209.
90. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(12):3988-98.
91. Hummel F, Celnik P, Giroux P, Floel A, Wu W-H, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 2005;128(3):490-9.
92. Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(4):363-369.
93. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet Neurology*. 2006;5(8):708-12.
94. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Archives of neurology*. 2008;65(12):1571-6.
95. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):335-42.
96. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 2003;56:255.
97. Jo JM, Kim Y-H, Ko M-H, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2009;88(5):404-9.
98. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC neuroscience*. 2011;12(1):2.
99. Elmer S, Burkard M, Renz B, Meyer M, Jancke L. Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behavioral and Brain Functions*. 2009;5(1):29.
100. You DS, Kim D-Y, Chun MH, Jung SE, Park SJ. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain and language*. 2011;119(1):1-5.
101. Oliveira JF, Zanao TA, Valiengo L, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neuroscience letters*. 2013;537:60-4.

102. Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of affective disorders*. 2007;101(1):91-8.
103. Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, Cogiamanian F, Mrakic-Sposta S, Mameli F, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *Journal of cognitive neuroscience*. 2008;20(9):1687-97.
104. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, Mordillo-Mateos L, Aguilar J, Onaral B, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*. 2010;49(3):2304-10.
105. Henningsen H, Ende-Henningsen B. Neurobiologische Grundlagen der Plastizität des Nervensystems. *Neurorehabilitation Grundlagen, Praxis, Dokumentation*. 1999:29-40.
106. Hebb DO. *The organization of behavior: A neuropsychological approach*: John Wiley & Sons; 1949.
107. Bertram H-U. Ist eine Null-Abfallgesellschaft erstrebenswert?
108. Stockl A, Lemmer A, Oechsner H, Jungbluth T. Online-Messungen in NawaRo-Biogasanlagen mittels Nah-Infrarot-Reflexions-Spektroskopie (NIRS) zur Erfassung substratspezifischer Parameter. 2010.
109. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (New York, NY)*. 1977;198(4323):1264.
110. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-Infrared spectroscopy: Theory and applications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996;10(3):406-18.
111. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Adults: A Work in Progress. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;115(6):1373-83.
112. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput*. 2012 2012/08/01;26(4):279-87. English.
113. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2001;11(4):213-22.
114. Runge B-U. *Physikalisches Anfängerpraktikum*. Skript-Universität Konstanz. 2007.
115. Han C-H, Song H, Kang Y-G, Kim B-M, Im C-H. Hemodynamic responses in rat brain during transcranial direct current stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Biomedical Optics Express*. 2014;5(6):1812-21.
116. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*. 1988;54(6):1063.
117. Tausch A. Der "Fragebogen zur Emotionskontrolle"(ECQ2-D): Untersuchungen mit einer deutschen Adaptation des Emotion Control Questionnaire. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 1996;17(2):84-95.
118. Crawford JR, Henry JD. The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*. 2004;43(3):245-65.
119. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*. 2003;16(2):95-9.
120. Sankoh AJ, Huque MF, Dubey SD. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in medicine*. 1997;16(22):2529-42.
121. Cui X, Bray S, Reiss AL. Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*. 2010;49(4):3039-46.

122. Jansma J, Ramsey N, Van Der Wee N, Kahn R. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophrenia research*. 2004;68(2):159-71.
123. Zöllner H, Hugemann W, editors. Zur Problematik der Bremsreaktionszeit im Straßenverkehr. 37 BDP-Kongreß für Verkehrspsychologie; 1998.
124. Herrmann MJ, Woidich E, Schreppe T, Pauli P, Fallgatter AJ. Brain activation for alertness measured with functional near infrared spectroscopy (fNIRS). *Psychophysiology*. 2008;45(3):480-6.
125. Plazier M, Joos K, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: a placebo controlled study. *Brain stimulation*. 2012;5(4):454-61.
126. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D, Reisinger E, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain stimulation*. 2012;5(3):242-51.
127. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56(3):255-76.
128. Scheeren T, Schober P, Schwarte L. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012;26(4):279-87.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ADS-K = Allgemeine Depressionsskala

ANOVA = Analysis of Variances

ASRS = ADHD Self-Report Scale

cAMP = Cyclisches Adenosinmonophosphat

DAP = Dubey/Armitage-Parmar

Deoxy-Hb = Deoxygeniertes Hämoglobin

DLPFC = Dorsolateraler Präfrontalkortex

EEG = Elektroenzephalogramm

EHI = Edinburgh Inventory of Handedness

fMRT = Funktionelle Magnetresonanztomografie

LTD = Long term depression = Langzeitdepression

LTP = Long term potentiation = Langzeitpotenzierung

MEP = Motorisch-evozierte Potentiale

NIRS = Near-infrared spectroscopy = Nahinfrarotspektroskopie

OFC = Orbitofrontaler Kortex

Oxy-Hb = Oxygeniertes Hämoglobin

PANAS = Positive and Negative Affect Schedule

Sham = Placebostimulation

STD = Short term depression = Kurzzeitdepression

STP = Short term potentiation = Kurzzeitpotenzierung

tDCS = Transcranial direct current stimulation = Transkranielle Gleichstromstimulation

TMS = Transkranielle Magnetstimulation

VLPFC = Ventrolateraler Präfrontalkortex

## 8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses; Baddeley &amp; Hitch (15).....</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 2: Funktioneller Aufbau der Nahinfrarotspektroskopie.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 3: Applikation der NIRS-Haube .....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 4: Monitoring der relativen Konzentrationsänderungen bei der Nahinfrarotspektroskopie.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5: n-Back-Task .....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 6: Gummipplatten der tDCS-Elektroden .....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 7: Kanäle 4, 14, 15, 25 am rechten DLPFC und Kanäle 7, 17, 18, 28 am linken DLPFC .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 8: Applikation der NIRS-Haube über den tDCS-Elektroden.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 9: Vergleich der Hits in den drei Versuchsbedingungen.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 10: Gruppenvergleich der Hits in den drei Versuchsbedingungen... </i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 11: Vergleich der Incorrects in den drei Versuchsbedingungen .....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 12: Anzahl der Hits, Incorrects und Misses im Vergleich der Versuchsgruppen untereinander in den drei Versuchsbedingungen .....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 13: Vergleich der mittleren Reaktionszeit in den drei Versuchsbedingungen.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 14: Vergleich der mittleren Reaktionszeit der Gruppen Kathodal links und Sham in der Bedingung 1-Back.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 15: Vergleich der positiven Emotionen in den drei Versuchsgruppen vor und nach der Messung .....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 16: Vergleich der negativen Emotionen in den drei Versuchsgruppen vor und nach der Messung .....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 17: Aktivierungen in den Bedingungen im Vergleich zur Baseline, Gruppe Sham .....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 18: Aktivierungen in den Bedingungen im Vergleich zur Baseline, Gruppe Anodal links .....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 19: Aktivierungen in den Bedingungen im Vergleich zur Baseline, Gruppe Kathodal links .....</i>	<i>55</i>



<i>Abbildung 20: Aktivierungen im Vergleich der Gruppen Anodal links und Sham in der Bedingung 2-Back.....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 21: Aktivierungen in den einzelnen NIRS-Kanälen im Gruppenvergleich, Bedingung 2-Back.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 22: Aktivierungen in den Differenzen der Bedingungen, Gruppe Sham.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 23: Aktivierungen in den Differenzen der Bedingungen, Gruppe Anodal links.....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 24: Aktivierungen in den Differenzen der Bedingungen, Gruppe Kathodal links.....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 25: Aktivierungen im Vergleich der Gruppe Anodal links und der Gruppe Sham in den Differenzen der Bedingungen N2 &gt; N1 .....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 26: Aktivierungen im Vergleich der Gruppe Kathodal links und der Gruppe Sham in den Differenzen der Bedingungen N2 &gt; N1 .....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 27: Aktivierungen im Vergleich der Gruppe Anodal links und der Gruppe Kathodal links in den Differenzen der Bedingungen N2 &gt; N1 .....</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 28: Aktivierungen im Vergleich der Versuchsgruppen untereinander in den Differenzen der Bedingungen N2 &gt; N0.....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 29: A: Bifrontale Stimulation mit 1 mA, Anode links, Kathode rechts. B: Sham-Stimulation; Merzagora und Kollegen, 2010; Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Merzagora und dem Elsevier-Verlag (111).....</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 30: Vergleich zur Baseline, Bedingung 2-Back, Anodal links und Sham; unsere Studie.....</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 31: Gruppenvergleich Sham/Anodal links in Bedingung 2-Back.....</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 32: Gruppenvergleich Sham/Anodal links, Bedingung N2 &gt; N1 .....</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 33: Gruppenvergleich Sham/Kathodal links, Bedingung N2 &gt; N1 ...</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 34: Stromfluss bei tDCS mit Anode über dem linken DLPFC und der Kathode über dem rechten DLPFC, axial und coronar.....</i>	<i>78</i>

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der tDCS-Studien .....	24
Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen des ASRS-Fragebogens und ADS-K-Fragebogens im Vergleich der Versuchsgruppen untereinander .....	33
Tabelle 3: Übersicht zeitlicher Ablauf der Studie .....	34
Tabelle 4: Verhaltensdaten im Überblick .....	49
Tabelle 5: Anzahl der Punkte der Attribute für positive Emotionen und negative Emotionen .....	50
Tabelle 6: Relevante t-Werte nach DAP-Korrektur .....	52
Tabelle 7: Kritische t-Werte der Differenzen nach DAP-Korrektur .....	57

## **10. Danksagung**

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Priv.-Doz. Dr. Martin Herrmann für die Überlassung des Themas, die Erlaubnis zur Nutzung der für die Dissertation verwendeten Geräte sowie für seine wissenschaftliche und fachliche Unterstützung. Er war stets in allen Belangen ein geschätzter Ansprechpartner.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung danken. Bei allen Fragen und Schwierigkeiten waren sie stets ansprechbar und bemüht, zu helfen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester Lisa, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Meinen Eltern danke ich insbesondere für das Ermöglichen meiner Ausbildung und dafür, dass ich mich immer auf sie verlassen kann. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Darüber hinaus danke ich meinem Lebensgefährten Christian, der nicht nur bei allen Problemen und Schwierigkeiten ein offenes Ohr hatte, sondern mich auch oft in meinem Ehrgeiz bestärkt hat, diese Arbeit bis ins Detail sorgfältig abzuschließen.