

Aus der Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Jürgen Deckert

**Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle
Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels
funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Antonia Theresa Rietzler, geb. Mathies
aus Regensburg

Würzburg, Mai 2016

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. Carmen Villmann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2017

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Transkranielle Gleichstromstimulation	3
2.1.1 Historisches	3
2.1.2 Funktionsweise der tDCS und neurophysiologische Grundlagen	4
2.1.3 Bisherige Studienlage zur tDCS	10
2.1.4 Therapeutische Anwendungen der tDCS.....	14
2.1.5 Gesundheitliche Aspekte der tDCS	16
2.1.6 Vorteile der tDCS und Ausblick	17
2.2 Einführung in die funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie	18
2.2.1 Physiologische und physikalische Grundlagen	18
2.2.2 Das Messverfahren der fNIRS	19
2.2.3 Vorteile der fNIRS und Ausblick	21
2.3 Präfrontaler Kortex	21
2.3.1 Präfrontaler Kortex und Arbeitsgedächtnis.....	22
2.3.1.1 Das Mehrkomponentenmodell nach Baddeley	23
2.3.1.2 Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnis und PFC	25
2.3.1.3 N-Back-Aufgabe als Arbeitsgedächtnisaufgabe.....	28
2.4 Fragestellung und Hypothesen	29
3. Methoden.....	30
3.1 Stichprobe.....	30
3.2 Versuchsvorbereitung und Versuchsablauf	32
3.2.1 PANAS-Fragebogen zur Erfassung subjektiver Emotionen.....	33

3.2.2 Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis	34
3.2.3 Verbal-Fluency-Test	36
3.2.4 Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS	37
3.2.5 Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie	39
3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung	41
3.3.1 Statistische Auswertung des PANAS-Fragebogens	41
3.3.2 Statistische Auswertung der Verhaltensdaten	41
3.3.3 Statistische Auswertung der funktionellen NIRS-Daten	42
3.3.3.1 T-Tests gegen Null	42
3.3.3.2 T-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander	44
3.3.3.3 Vergleich der Stimulationsgruppen	45
4. Ergebnisse	49
4.1 Subjektive Emotionen (PANAS-Fragebogen)	49
4.2 Verhaltensdaten	50
4.2.1 Anzahl der Fehler	50
4.2.2 Anzahl der korrekten Antworten	51
4.2.3 Anzahl der verpassten Antworten	52
4.2.4 Mittlere Reaktionszeit	53
4.3 Funktionelle Daten	54
4.3.1 T-Test gegen Null	54
4.3.2 T-Test der Einzelbedingungen gegeneinander	56
4.3.3 Vergleich der Stimulationsgruppen	59
4.3.3.1 DLPFC als ROI	59
4.3.3.2 DLPFC und VLPFC als ROIs	60
4.3.3.3 Superiorer, mittlerer und inferiorer Frontalgyrus als ROIs	63

5. Diskussion	68
5.1 Diskussion der funktionellen NIRS-Daten	68
5.1.1 Der präfrontale Kortex als neuronales Korrelat von Arbeits- gedächtnisprozessen	68
5.1.2 Vergleich der Stimulationsgruppen	73
5.2 Diskussion der Verhaltensdaten	80
5.3 Einschränkungen der Arbeit und Ansatzpunkte zur Optimierung	85
5.3.1 Limitierungen bei der Anwendung von tDCS	86
5.3.2 Limitierungen bei der Untersuchung mittels fNIRS	88
5.3.3 Einschränkungen durch die Zusammensetzung der Stichprobe.....	90
6. Zusammenfassung und Ausblick	91
7. Literaturverzeichnis	93
8. Anhang	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Exemplarischer Aufbau der transkraniellen Gleichstromstimulation	5
Abbildung 2: Nacheffekte der tDCS in Abhängigkeit der Stromintensität (A) und der Stimulationsdauer (B).....	7
Abbildung 3: Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer	8
Abbildung 4: Darstellung von ΔC_{O_2Hb} (A) und ΔC_{HHb} (B) nach tDCS.	13
Abbildung 5: Darstellung von ΔC_{O_2Hb} nach Verum-Stimulation (A) und Sham-Stimulation (B).....	14
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines NIRS-Systems	20
Abbildung 7: Das Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley	24
Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der 0-Back-, 1-Back- und 2-Back-Bedingung mit Zielreizen	35
Abbildung 9: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der N-Back-Aufgabe.....	36
Abbildung 10: Darstellung des zeitlichen Ablaufs des VFT.....	37
Abbildung 11: Internationales 10-20-Elektroden-System zur Positionierung der EEG-Elektroden.....	40
Abbildung 12: Aus dem 10-20-System resultierende Positionierung der NIRS-Optoden auf einem exemplarischem Gehirn.....	40
Abbildung 13: DLPFC-definierende Kanäle.....	46
Abbildung 14: DLPFC- und VLPFC-definierende Kanäle.....	47
Abbildung 15: SFG-, MFG- und IFG-definierende Kanäle	48
Abbildung 16: Vergleich von positivem (PA) und negativem (NA) Affekt zwischen den Stimulationsgruppen.....	50
Abbildung 17: Vergleich der Fehleranzahl zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung	51

Abbildung 18: Vergleich der Anzahl der korrekten Antworten zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung	52
Abbildung 19: Vergleich der Anzahl der verpassten Antworten zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung	53
Abbildung 20: Vergleich der mittleren Reaktionszeit zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung	54
Abbildung 21: Signifikant aktive Kanäle für O ₂ Hb für die t-Tests gegen Null	55
Abbildung 22: Signifikant aktive Kanäle für HHb für die t-Tests gegen Null.....	56
Abbildung 23: Signifikant aktive Kanäle für O ₂ Hb für die t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander.....	57
Abbildung 24: Signifikant aktive Kanäle für HHb für die t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander	58
Abbildung 25: Vergleich der Aktivierung zwischen den Stimulationsgruppen im DLPFC und VLPFC	63
Abbildung 26: Vergleich der Aktivierung zwischen den Stimulationsgruppen im IFG	67
Abbildung 27: Mittels HD-Explore TM ermittelte Abbildungen des Stromflusses zwischen den Stimulationselektroden	78
Abbildung 28: Mittels COMETS ermittelte Abbildung des Stromflusses zwischen den Stimulationselektroden.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Versuchspersonen auf die Stimulationsgruppen.....	32
Tabelle 2: Korrelationen und kritische t-Werte der Einzelbedingungen für O ₂ Hb	43
Tabelle 3: Korrelationen und kritische t-Werte der Einzelbedingungen für HHb.....	43
Tabelle 4: Korrelationen und kritische t-Werte der Bedingungs-differenzen für O ₂ Hb ..	44
Tabelle 5: Korrelationen und kritische t-Werte der Bedingungs-differenzen für HHb ...	44
Tabelle 6: Ergebnisse des PANAS-Fragebogens vor (T1) und nach (T2) Versuchsdurchführung.....	49
Tabelle 7: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC als ROI) für O ₂ Hb	59
Tabelle 8: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC als ROI) für HHb.....	60
Tabelle 9: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC und VLPFC als ROIs) für O ₂ Hb.....	61
Tabelle 10: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC und VLPFC als ROIs) für HHb	62
Tabelle 11: Post-hoc-t-Test der Gruppenvergleiche für HHb	63
Tabelle 12: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (SFG, MFG und IFG als ROIs) für O ₂ Hb.....	64
Tabelle 13: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (SFG, MFG und IFG als ROIs) für HHb	66
Tabelle 14: Post-hoc-t-Test der Gruppenvergleiche im IFG für HHb.....	66
Tabelle 15: Auswahl an Talairach-Koordinaten für das Arbeitsgedächtnis und deren Umrechnung in MNI-Koordinaten.....	77

Abkürzungsverzeichnis

ADHD	Attention Deficit-/Hyperactivity Disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolpropionsäure
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ASRS	Adult ADHD Self-Report Scale
C	Konzentration
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
DBS	Deep brain stimulation
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
eDCS	Epidural direct current stimulation
EEG	Elektroenzephalogramm
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	Funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie
HHb	Deoxygeniertes/sauerstoffarmes Hämoglobin
IFG	Inferiorer Frontalgyrus
LDLPFC	Linker dorsolateraler präfrontaler Kortex
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
M	Mittelwert
MFG	Mittlerer Frontalgyrus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NSE	Neuronenspezifische Enolase
O ₂ Hb	Oxygeniertes/sauerstoffreiches Hämoglobin
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
RDLPFC	Rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex
ROI	Region of interest
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung
SFG	Superiorer Frontalgyrus
tDCS	Transcranial direct current stimulation
tMS	Transcranial magnetic stimulation
VL PFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
VP	Versuchsperson

1. Einleitung

Im Alltag sind wir ständig Situationen ausgesetzt, in welchen wir uns neue Informationen kurzzeitig merken wollen oder müssen - ob es nun um unbewusste Funktionen, wie beispielsweise unser Sprachverständnis geht, oder um bewusst wahrgenommene Vorgänge, wie etwa das Merken eben genannter Namen oder Telefonnummern.

Dafür müssen permanent neue Informationen und Reize aufgenommen, kurzfristig gespeichert und in einem abrufbaren Zustand aufrechterhalten werden, und zum gegebenen Zeitpunkt aktiviert und wiedergegeben werden. Die Basis für diesen komplexen Prozess bildet das Arbeitsgedächtnis. Durch die Fähigkeit der kurzfristigen Speicherung und Manipulation von Informationen spielt das Arbeitsgedächtnis für nahezu alle höheren kognitiven Leistungen eine wichtige Rolle. Als Schnittstelle zwischen Gedächtnis, Wahrnehmung und Aufmerksamkeit ist es für Lernprozesse aller Art, logisches Denken, das Verstehen unserer Umgebung und sogar der Steuerung unseres Verhaltens und Handelns von zentraler Bedeutung. Damit gilt das Arbeitsgedächtnis als eine der wichtigsten kognitiven Funktionen des Menschen (Baddeley, 1992).

Das neuronale Korrelat des Arbeitsgedächtnisses stellen dabei, neben Neuronen des posterioren parietalen Kortex und Neuronen subkortikaler Strukturen, vor allem Areale des präfrontalen Kortex (PFC) dar (D'Esposito, 2001). Viele neuropsychiatrische Erkrankungen sind mit einer abnormen kortikalen Aktivität im PFC und damit einer beeinträchtigten Funktion des Arbeitsgedächtnisses assoziiert (Pötter et al., 2005). Dazu zählen sowohl Krankheitsbilder wie beispielsweise Schizophrenie (Callicott et al., 2000), Depression (Zhang et al., 2015), Morbus Parkinson (Siegert et al., 2008) oder die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Ehli et al., 2008), als auch traumatische Hirnschädigungen (McDowell et al., 1997) oder zerebrovaskuläre Schädigungen des Gehirns (McDowd et al., 2003). Ein vielversprechendes nicht-invasives Therapiemittel in der Behandlung solcher Erkrankungen stellt die transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) dar, welche einen modulierenden Eingriff in die Aktivität kortikaler Neurone ermöglicht

(Boggio et al., 2006; Boggio et al., 2007a; Nitsche et al., 2008; Kang et al., 2009; Kang et al., 2012; Hoy et al., 2015; Rubio et al., 2015).

In vorliegender Arbeit wird deshalb untersucht, ob durch die transkranielle Gleichstromstimulation über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) das Arbeitsgedächtnis beeinflusst werden kann. Hierzu werden 56 gesunde Probanden untersucht, die mittels tDCS über dem linken DLPFC stimuliert werden. Die Versuchsteilnehmer werden dabei randomisiert drei Stimulationsgruppen zugeordnet (anodale Stimulation, kathodale Stimulation oder Sham-Stimulation). Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird durch die gleichzeitige Ausführung einer N-Back-Aufgabe (Kirchner, 1958; Baddeley, 2003) erfasst, wobei die Kortexaktivität innerhalb des DLPFC mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) aufgezeichnet wird. Erwartet werden bei dieser Untersuchung eine Leistungssteigerung des Arbeitsgedächtnisses mit einer gleichzeitig gesteigerten Exzitabilität kortikaler Neurone bei anodaler Stimulation und gegenteilige Effekte bei kathodaler Stimulation.

Im Folgenden soll zunächst eine Einführung in die theoretischen Hintergründe dieser Untersuchung erfolgen. Dabei wird sowohl das Verfahren der tDCS als auch die Funktionsweise der fNIRS genauer erläutert und ein Überblick über den bisherigen Forschungsstand gegeben. Des Weiteren soll auf die Thematik des Arbeitsgedächtnisses und des präfrontalen Kortex als dessen neuronales Korrelat eingegangen werden. Es ergeben sich Forschungshypothesen, die zum Abschluss der theoretischen Einführung formuliert werden. Im Methodenteil wird der Versuchsablauf detailliert dargestellt und das Vorgehen der statistischen Auswertung erläutert. Anschließend werden die Ergebnisse der Untersuchung erörtert und im darauf folgenden Diskussionsteil interpretiert und mit den Befunden aus bereits bestehender Literatur verglichen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation handelt es sich um ein Verfahren zur nicht-invasiven und schmerzfreien Stimulation des Gehirns mit dem Ziel die kortikale Erregbarkeit zu modulieren. Diese Veränderung der kortikalen Exzitabilität steht im Zusammenhang mit einer veränderten Aktivität der kortikalen Neurone (Nitsche & Paulus, 2000). Der genaue Mechanismus der tDCS konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Dennoch weisen aktuelle Studien darauf hin, dass dieses Verfahren eine neue Möglichkeit zur Therapie zahlreicher neurologischer oder neuropsychiatrischer Störungen darstellen könnte.

2.1.1 Historisches

Bereits Mitte des 18. Jahrhunderts entdeckte Luigi Galvani als Pionier der Elektrophysiologie die Auswirkungen elektrischen Stroms auf Froschschenkel. Seine Hypothese, tierisches Gewebe sei mit einer intrinsischen Elektrizität ausgestattet, die an grundlegenden physiologischen Prozessen wie der Reizweiterleitung in den Nerven sowie der Muskelkontraktion beteiligt ist, veröffentlichte er 1791 in seinem Werk *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari*. Kontroverse Ansichten, die dieses Phänomen betreffen, hatte Galvanis Gegner Alessandro Volta, die sich später auch bestätigen sollten. Die Experimente Galvanis und Voltas wurden 1802 von Giovanni Aldini durch die elektrische Stimulation des Kopfes eines hingerichteten Menschen weitergeführt. Als Vorreiter moderner Elektrophysiologie gelang es ihm später sogar, depressive Patienten mithilfe elektrischer Stimulation erfolgreich zu therapieren (Priori, 2003; Parent, 2004).

Eine weitere wichtige Studie zur elektrischen Erregbarkeit lebenden Gewebes beschrieb Eduard Hitzig zusammen mit Gustav Fritsch Mitte des 19. Jahrhunderts. In ihrer Untersuchung setzten sie den zerebralen Kortex eines Hundes elektrischen Strömen aus. Dabei konnte zum ersten Mal nachgewiesen werden, dass die elektrische Stimulation bestimmter Areale des Großhirns die Kontraktion bestimmter Muskeln hervorruft, die

mit diesem Hirnareal in Verbindung zu stehen scheinen. Somit ließ sich die Funktion der Großhirnrinde auf konkrete Regionen im Körper projizieren (Gross, 2007).

Ende des 19. Jahrhunderts gelang es Robert Bartholow seine an Tieren durchgeführten Untersuchungen der elektrischen Stimulation des Gehirns auf den lebenden Menschen zu übertragen. Ihm folgten Ezio Sciamanna und Alberto Aberti (Zago et al., 2008).

In den 1960er Jahren erlangte die Gleichstromstimulation erneut Interesse und war Gegenstand zahlreicher Tierexperimente (Bindman et al., 1962; Bindman et al., 1964). Erstmals konnten Hinweise auf die Auswirkungen des Gleichstroms auf die Strukturen des Gehirns geliefert werden, welche im Folgenden beschrieben werden.

2.1.2 Funktionsweise der tDCS und neurophysiologische Grundlagen

Die Erzeugung des Stroms erfolgt durch eine Gleichspannungsquelle in Form eines Batterie-betriebenen Stimulators. Dadurch wird ein konstanter Elektronenfluss ohne Richtungsänderung von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode generiert. Über zwei Elektroden wird ein schwacher Gleichstrom mit einer Intensität von 1-2 mA auf die Kopfoberfläche des Versuchsteilnehmers übertragen. Bei den Elektroden handelt es sich meist um flache Gummielektroden, die mittels Elektrodenpaste oder durch NaCl getränkte Schwämmchen in direktem Kontakt zur Kopfhaut stehen. So kann der elektrische Widerstand auf ein Minimum reduziert werden. Die Stimulation erfolgt beim Menschen also nicht-invasiv, was aber zur Folge hat, dass ein Großteil des applizierten Stroms über den Schädelknochen abgeleitet wird. Nur etwa 45% der ursprünglichen Stromdichte erreichen so den zu stimulierenden Kortex (Rush & Driscoll, 1968). Im Zuge der anodalen Stimulation wird die Anode als Stimulationselektrode über der Zielregion des Gehirns positioniert, wobei die Kathode die Referenzelektrode darstellt und entweder ebenfalls auf der Kopfoberfläche oder extrazephal platziert wird. Umgekehrte Verhältnisse gelten bei kathodaler Stimulation.

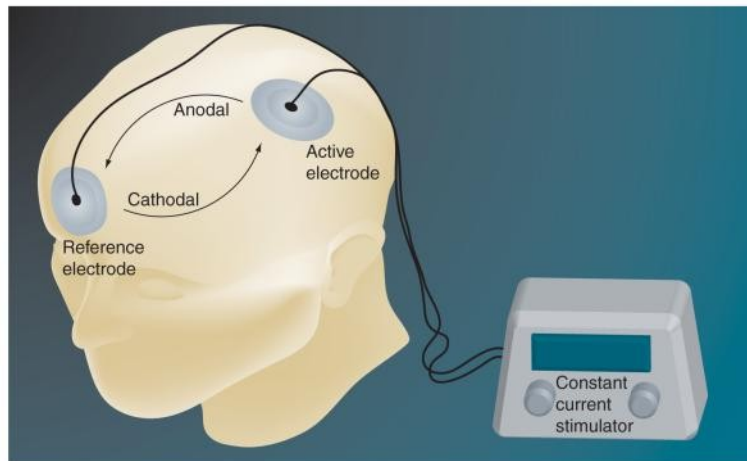


Abbildung 1: Exemplarischer Aufbau der transkraniellen Gleichstromstimulation (Schlaug & Renga, 2008)

Bindman und Kollegen konnten 1964 durch anodale Stimulation mittels epidural positionierter Elektroden über dem primären sensorischen Kortex bei Ratten erstmals eine Zunahme der spontanen neuronalen Aktivität feststellen, während kathodale Stimulation der gleichen Region die Aktivität reduzierte. Nach einer ausreichend lang andauernden Stimulation können diese Effekte sogar noch einige Zeit nach der Stimulation aufrecht erhalten werden (Bindman et al., 1964).

Zusätzlich stellten Creutzfeldt und Mitarbeiter (1962) fest, dass der Effekt der elektrischen Stimulation in linearer Korrelation zur Stromstärke steht. Dieses Ergebnis konnte ab einer Stromstärke von 200 μA beobachtet werden (Creutzfeldt et al., 1962).

Verantwortlich für eine Mehraktivierung der Neurone bei anodaler Gleichstromstimulation mit positiver Ladung bzw. eine Verringerung der Neuronenaktivität bei kathodaler Stimulation mit negativer Ladung ist eine Verschiebung des Ruhemembranpotenzials. Dabei bewirkt die anodale Stimulation eine Depolarisierung mit einer vermehrten spontanen neuronalen Entladungsrate, während sich die kathodale Stimulation hyperpolarisierend auf das Membranpotenzial auswirkt und eine verminderte neuronale Entladung zur Folge hat (Purpura & McMurtry, 1965; Scholfield, 1990). Die Richtung dieser Potenzialverschiebungen ist allerdings nicht für alle Neurone gleich. So konnten sowohl Creutzfeldt und Kollegen (1962) als auch Purpura und McMurtry (1965) ein umgekehrtes Verhalten in tieferen kortikalen

Schichten nachweisen. Dieser Effekt beruht auf der Tatsache, dass oberflächlich gelegene kortikale Neurone eine andere Ausrichtung aufweisen als Neurone, die in der Tiefe der Sulci lokalisiert sind. Wird ein Neuron quer zu seiner Ausrichtung vom elektrischen Feld getroffen, ergibt sich nur ein geringer oder gar kein Stimulationseffekt. Trifft der Strom allerdings in Längsrichtung auf das Neuron, wird eine Potenzialverschiebung in Richtung der Längsachse induziert. Somit kommt es in tieferen Schichten des Kortex durch die andere Ausrichtung der Neurone zu einem veränderten Stimulationseffekt oder sogar zu einem gegenteiligen Effekt als bei oberflächlich gelegenen Neuronen (Creutzfeldt et al., 1962; Purpura & McMurtry, 1965).

Der Wirkmechanismus der tDCS beruht also auf einer Veränderung des Ruhemembranpotenzials und wirkt dadurch neuromodulierend. Im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation löst die tDCS also selbst keine Aktionspotenziale aus, sondern erhöht lediglich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines spontanen Aktionspotenzials (Nitsche et al., 2008).

Die Auswirkungen der tDCS lassen sich neben der Polarität der Stimulation auch durch die Stimulationsintensität beeinflussen. Das Ausmaß der De- bzw. Hyperpolarisierung des Ruhemembranpotenzials durch tDCS wird dabei entscheidend beeinflusst durch die Stromdichte. Diese berechnet sich aus dem Quotienten von Stromstärke und Elektrodengröße (Nitsche & Paulus, 2000). In bisherigen Studien wurden Elektrodengrößen von 25-35 cm² verwendet, woraus sich bei Stromstärken von 1-2 mA Stromdichten zwischen 0,029 mA/cm² und 0,08 mA/cm² ergeben (Nitsche et al., 2008). Durch größere Stromdichten wird ein größerer Stimulationseffekt der tDCS hervorgerufen (Nitsche & Paulus, 2000) und tiefer gelegene Hirnareale können so erreicht werden (Nitsche et al., 2008).

Eine wichtige Rolle hinsichtlich der Effektivität der tDCS spielt außerdem die Ausrichtung des elektrischen Feldes. Dieses wird bestimmt durch die Positionierung der Elektroden. Je größer dabei der Abstand der beiden Elektroden zueinander ist, desto geringer ist die Ableitung des Stromes über den Schädel und desto größer ist demnach die Stromdichte in tiefer gelegenen Arealen des Gehirns (Miranda et al., 2006).

Wie bereits erwähnt lassen sich die Auswirkungen der tDCS auch durch die Stimulationsdauer modifizieren. Bereits 1964 stellten Bindman und Kollegen fest, dass

die Effekte der tDCS nach einer ausreichend langen Gleichstromstimulation bis zu fünf Stunden nach Stimulationsende nachweisbar sein können (Bindman et al., 1964). Diese Tatsache ist von grundlegender Bedeutung, wenn es darum geht die tDCS als potenzielles Therapiemittel einzusetzen. Eine systematische Untersuchung dieser Nacheffekte führte die Arbeitsgruppe um Nitsche und Paulus durch. Dabei ergab sich, dass eine Stimulation von mindestens 5 Minuten mit 0.6 mA bzw. 3 Minuten mit 1 mA notwendig ist, um solche Nacheffekte nach erfolgter tDCS aufrechtzuerhalten (Nitsche & Paulus, 2000).

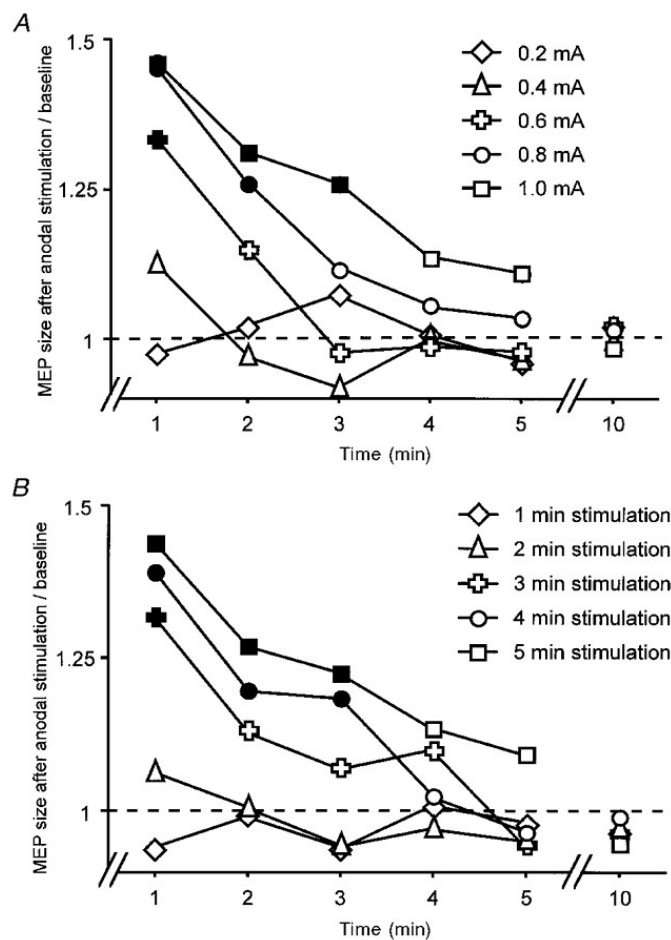


Abbildung 2: Nacheffekte der tDCS in Abhängigkeit der Stromintensität (A) und der Stimulationsdauer (B) (Nitsche & Paulus, 2000)

Bei einer neunminütigen Stimulation zeigten sich Nacheffekte von 30 Minuten, ab einer Stimulationsdauer von 13 Minuten waren sogar Nacheffekte bis zu 90 Minuten nach Stimulation nachweisbar (Nitsche & Paulus, 2001).

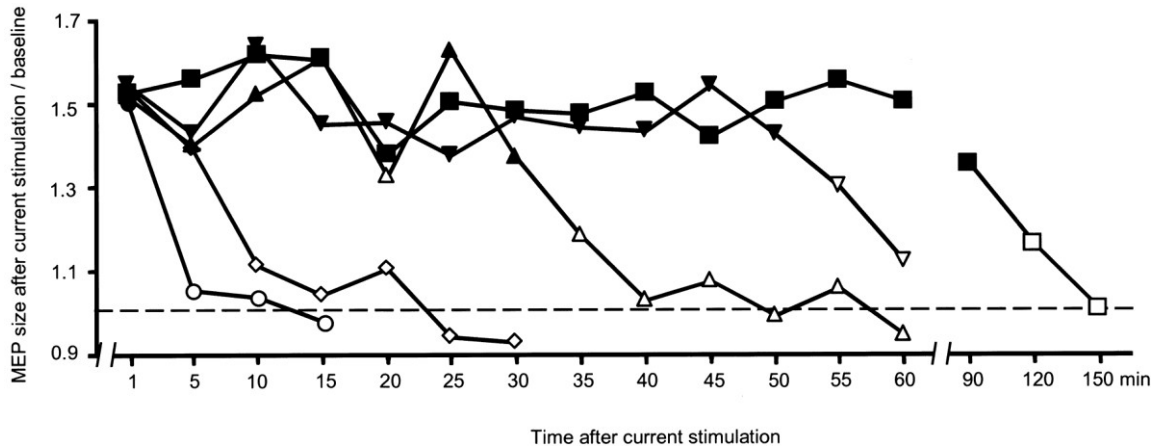


Abbildung 3: Nacheffekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (Nitsche & Paulus, 2001). Die Symbole stellen die Stimulationsdauer dar: Kreis=5 Minuten, Raute=7 Minuten, Dreiecke mit Spitze nach oben=9 Minuten, Dreiecke mit Spitze nach unten=11 Minuten, Quadrate=13 Minuten.

Der zugrundeliegende physiologische Mechanismus der anhaltenden Nacheffekte konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden. Dennoch gibt es Hinweise aus früherer Literatur, dass neben einer Potenzialverschiebung durch die Stimulation oder einem wiederkehrenden kortikalem Stimulus noch neuronale Langzeiteffekte existieren müssen, die für die Nacheffekte verantwortlich sind. Bereits im Jahre 1968 konnte Gartside in einer Untersuchung von Rattengehirnen belegen, dass nach einer zehnminütigen Stimulation des Kortex selbst die vorübergehende Ausschaltung der zerebralen Aktivitäten durch Hypothermie den anhaltenden Effekt nach der Stimulation nicht aufheben kann (Gartside, 1968). Dieser langfristigen Aktivität der Neurone nach erfolgter anodaler Stimulation liegt möglicherweise ein Mechanismus zugrunde, der dem Prinzip der sogenannten Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation*, LTP) folgt (Nitsche et al., 2008). Die LTP beschreibt einen Prozess, der eine lang anhaltende Verstärkung der synaptischen Übertragung eines Neurons zur Folge hat, indem in einer

präsynaptischen Nervenfasern innerhalb kurzer Zeit vermehrt Aktionspotenziale ausgelöst werden. Dieser Mechanismus wird auch als eine Form neuronaler Plastizität bezeichnet (Bliss & Lomo, 1973). Beobachtet wurde dieses Phänomen vornehmlich an glutamatergen Synapsen. Diese zeichnen sich durch das Vorhandensein von Glutamat-Rezeptoren aus, nämlich AMPA-Rezeptoren (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure-Rezeptoren) und NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren). Ein ausgelöstes Aktionspotential führt zur Ausschüttung von Glutamat, welches die AMPA-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran öffnet. Der darauf folgende Einstrom von Natrium-Ionen in die Postsynapse führt zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potential. Der NMDA-Rezeptor ist zunächst durch Magnesium-Ionen blockiert. Nur eine stärkere Depolarisation der Postsynapse durch wiederholt auftretende Aktionspotenziale bewirkt eine spannungsabhängige Abstoßung der Magnesium-Ionen vom NMDA-Rezeptor. Durch die resultierende Öffnung der NMDA-Rezeptoren wird der Einstrom von Calcium-Ionen in die Postsynapse ermöglicht. Die steigende Calcium-Konzentration löst eine Kaskade biochemischer Reaktionen aus, die in der frühen Phase der LTP zum vermehrten Einbau von AMPA-Rezeptoren in die Synapsenmembran führt oder deren Empfindlichkeit und somit Leitfähigkeit durch Phosphorylierung verstärkt. In der späten Phase der LTP wird ebenfalls durch eine Calcium-induzierte Kaskade die Proteinbiosynthese aktiviert, die zur Folge hat, dass neue Synapsen gebildet oder ruhende Synapsen wieder mobilisiert werden. Analog zur LTP versteht man unter der Langzeitdepression (*long-term depression*, LTD) eine anhaltende Verringerung der synaptischen Signalübertragung (Malinow et al., 2000). Bei der tDCS wurden einige zelluläre Mechanismen beobachtet, die Ähnlichkeiten mit dem Phänomen der LTP bzw. LTD aufweisen. Dabei geht man davon aus, dass die Mechanismen, die den Nacheffekten der Stimulation zugrundeliegen, bei anodaler tDCS denen der LTP gleichkommen. Dementsprechend sollen die aus kathodaler Stimulation resultierenden Prozesse mit den Mechanismen der LTD vergleichbar sein (Nitsche et al., 2008). In Studien mit Ratten führte anodale transkranielle Gleichstromstimulation zu einer Noradrenalin-vermittelten Steigerung des intrazellulären cAMP-Spiegels (zyklisches Adenosinmonophosphat) der Neurone (Hattori et al., 1990; Moriwaki, 1991), welcher modulierend bei der Induktion des LTP wirkt (Hopkins & Johnston, 1988). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die anodale Stimulation bei

Ratten eine Erhöhung des intrazellulären Calcium-Spiegels für bis zu 72 Stunden nach der Stimulation zur Folge hatte (Islam et al., 1995; Malenka & Nicoll, 1999). Nach einer Studie von Liebetanz und Mitarbeitern (2002) ist darüber hinaus anzunehmen, dass neben einem erhöhten Calcium-Spiegel und einer veränderten cAMP-Konzentration auch zelluläre NMDA-Rezeptoren am Mechanismus der Nacheffekte einer anodalen oder kathodalen Stimulation im Sinne der LTP bzw. LTD beteiligt sind. So konnten sie beispielsweise nachweisen, dass eine medikamentöse Blockade der NMDA-Rezeptoren durch NMDA-Rezeptorantagonisten die eigentliche Wirkung der tDCS nicht beeinflusste, wohl aber zur Unterdrückung der Nacheffekte führte (Liebetanz et al., 2002).

2.1.3 Bisherige Studienlage zur tDCS

Viele Arbeiten beschäftigten sich zunächst vor allem mit der Frage des Wirkmechanismus der tDCS. Dabei wurde primär der Motorkortex stimuliert (Nitsche & Paulus, 2000). Mittlerweile gewinnt jedoch die Erforschung der tDCS als Therapeutikum neurologischer und psychiatrischer Krankheiten immer mehr an Interesse. Viele neuropsychiatrische Erkrankungen sind mit einem pathologisch erhöhten oder reduzierten kortikalen Erregungsniveau assoziiert (Pötter et al., 2005). Durch die Induktion kortikaler Erregungsveränderungen mittels tDCS erhofft man sich, die Symptome solcher Erkrankungen zu mindern. Aus diesem Grund wurden die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auch über nicht-motorischen Kortexregionen wie parietalem und präfrontalem Kortex untersucht.

Bei vielen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen spielen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen eine entscheidende Rolle, die durch eine gestörte kortikale Aktivität im PFC hervorgerufen werden. Die Erforschung der Stimulationswirkung auf entsprechende Areale erscheint also sinnvoll, da die tDCS eine vielversprechende nicht-invasive Therapieoption in der Behandlung solcher Erkrankungen darstellen würde (Nitsche et al., 2008).

Die Frage, ob durch tDCS eine Modulation des Arbeitsgedächtnisses möglich ist, war Inhalt zahlreicher Studien. Fregni und Mitarbeiter (2005) konnten nachweisen, dass nach Stimulation des linken präfrontalen Kortex mittels anodaler tDCS die

Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses gesteigert werden kann. Zur anodalen Stimulation des linken DLPFC wurde die Anode über F3 positioniert, gemäß dem 10-20-System für Elektroden des Elektroenzephalogramms, kurz EEG (Jasper, 1958). Die Kathode war auf der kontralateralen Seite supraorbital lokalisiert. Für die kathodale Stimulation galten umgekehrte Verhältnisse. Getestet wurden die Versuchsteilnehmer während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis. Dabei handelte es sich um eine 3-Back-Aufgabe mit Buchstabenmaterial. Während die anodale Stimulation des linken DLPFC zu einer Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung im Vergleich zur Sham-Stimulation führte, war die kathodale Stimulation des linken DLPFC wirkungslos. Ebenso brachte die anodale Stimulation über dem primären motorischen Kortex (Platzierung der Anode über M1) keine Veränderung (Fregni et al., 2005). Auch Boggio und Mitarbeiter (2006) stellten bei Parkinson-Patienten nach anodaler tDCS des linken DLPFC mit gleicher Positionierung der Elektroden wie oben eine signifikant gesteigerte Arbeitsgedächtnisleistung fest, wohingegen eine Placebo-Stimulation keine Wirkung zeigte. Dieses Ergebnis konnte jedoch erst ab einer Stimulationsintensität von 2 mA beobachtet werden. Bei einer Stimulationsintensität von 1 mA konnten dahingegen keine vergleichbaren Effekte aufgezeigt werden (Boggio et al., 2006). Bei Patienten mit Depressionen konnte ebenfalls eine Leistungsverbesserung des Arbeitsgedächtnisses nach tDCS beobachtet werden. In einer weiteren Studie untersuchten Boggio und Mitarbeiter (2007a) depressive Patienten, die an zehn aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 20 Minuten mit einer Intensität von 1 mA über dem linken DLPFC anodal stimuliert wurden. Dabei wurde die Anode über F3, entsprechend dem internationalen 10-20-System für EEG-Elektroden (Jasper, 1958), positioniert, die Kathode wurde supraorbital links angebracht. Zur Überprüfung der Ergebnisse dienten zwei verschiedene Kontrollgruppen. Eine Kontrollgruppe erhielt eine Sham-Stimulation, die andere Kontrollgruppe wurde okzipital stimuliert, wobei die Anode 2 cm oberhalb des Inion lokalisiert war. In einem Go-No-Go-Test erreichten die Patienten mit anodaler Stimulation über dem linken DLPFC signifikant bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppen (Boggio et al., 2007a). Ohn und Kollegen (2008) untersuchten die Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer. Im Zuge einer 30-minütigen anodalen Stimulation über dem linken präfrontalen Kortex mussten die Versuchsteilnehmer eine 3-Back-Aufgabe ausüben.

Dabei wurde auch hier die Anode über F3, gemäß dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958), und die Kathode supraorbital auf der kontralateralen Seite positioniert. Die Aufgabe wurde vor der Stimulation, während der Stimulation im zehn Minuten Takt und 30 Minuten nach der Stimulation durchgeführt. Im Vergleich zur Sham-Stimulation führte die anodale Stimulation zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung. Die Treffsicherheit während der 3-Back-Aufgabe stieg kontinuierlich mit der Stimulationsdauer an. Dieser Effekt konnte auch 30 Minuten nach der Stimulation noch aufrechterhalten werden (Ohn et al., 2008).

Im Gegensatz dazu existieren aber auch Studien, die gegenteilige Ergebnisse nach transkranieller Gleichstromstimulation des präfrontalen Kortex nachweisen. Marshall und Mitarbeiter (2005) beschrieben in ihrer Studie eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses während bifrontaler, sowohl anodaler als auch kathodaler tDCS über F3 und F4 gemäß dem internationalen 10-20-System für die Positionierung von EEG-Elektroden (Jasper, 1958). Die Gegenelektroden wurden jeweils über dem Mastoid positioniert. Stimuliert wurde mit 260 μ A und einer Stimulationsdauer von 15 Minuten, während die Versuchspersonen ein modifiziertes Sternberg-Paradigma durchführten. Sowohl anodale als auch kathodale Stimulation bewirkten eine signifikante Reduktion der Reaktionszeit während der Versuchsdurchführung (Marshall et al., 2005).

Nachdem kontroverse Meinungen und Ergebnisse zur Auswirkung der tDCS auf den präfrontalen Kortex und kognitive Funktionen existieren, besteht immer noch Forschungsbedarf auf diesem Gebiet. Auch die vorliegende Studie beschäftigt sich mit diesem Thema. Gemäß der Studie von Merzagora und Kollegen (2010) wird in vorliegender Arbeit untersucht, ob sich die positive Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation auf den präfrontalen Kortex und die Arbeitsgedächtnisleistung mithilfe einer fNIRS-Messung bestätigen lässt. Da Veränderungen der Neuronenaktivität in Zusammenhang mit Veränderungen des zerebralen Blutflusses stehen, untersuchten Merzagora und Mitarbeiter (2010) die Möglichkeit, die Auswirkungen der tDCS durch die Messung des regionalen zerebralen Blutflusses aufzuzeichnen. Die Veränderungen des kortikalen Blutflusses können über das nicht-invasive Verfahren der fNIRS (siehe 2.2) erfasst werden, welches somit eine sehr einfache Methode zur Messung der Effekte der tDCS darstellen würde. Merzagora und seine Mitarbeiter

(2010) untersuchten 22 gesunde Probanden, von denen zwölf nach aktiver tDCS getestet wurden. Die restlichen zehn Probanden erhielten eine Sham-Stimulation. Die Stimulation erfolgte mit einer Intensität von 1 mA für eine Dauer von zehn Minuten. Dabei wurde die Anode über dem linken, die Kathode über dem rechten präfrontalen Kortex positioniert. Dies entspricht den Positionen Fp1 (Anode) und Fp2 (Kathode) des internationalen 10-20-Systems für die Positionierung von EEG-Elektroden (Jasper, 1958). Die Veränderungen des kortikalen Blutflusses wurden über einen Zeitraum von 20 Minuten aufgezeichnet. Dabei bewirkte die anodale Stimulation einen signifikanten Anstieg der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb), wohingegen die kathodale Stimulation nur geringfügige Effekte hervorrief. Auch konnten nur vernachlässigbar kleine Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins (HHb) ermittelt werden (Merzagora et al., 2010).

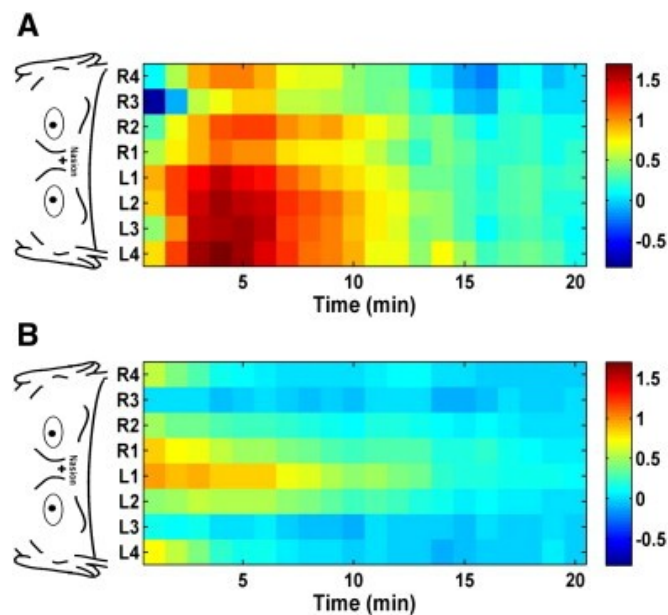


Abbildung 4: Darstellung von ΔC_{O_2Hb} (A) und ΔC_{HHb} (B) nach tDCS. Die Verteilung der acht NIRS-Kanäle (y Achse) ist im Verlauf der Zeit der Aufzeichnung der funktionellen Daten (x Achse) angegeben (Merzagora et al. 2010).

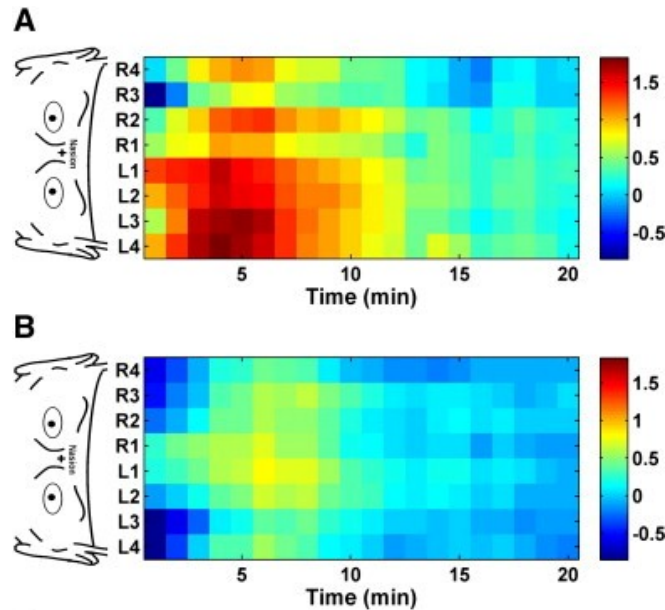


Abbildung 5: Darstellung von $\Delta\text{CO}_2\text{Hb}$ nach Verum-Stimulation (A) und Sham-Stimulation (B). Die Verteilung der acht NIRS-Kanäle (y Achse) ist im Verlauf der Zeit der Aufzeichnung der funktionellen Daten (x Achse) angegeben (Merzagora et al. 2010).

2.1.4 Therapeutische Anwendungen der tDCS

Wie oben bereits erwähnt sind viele neuropsychiatrische Erkrankungen Folge einer gestörten kortikalen Erregbarkeit. Demnach können sowohl eine reduzierte als auch eine abnorm gesteigerte kortikale Erregbarkeit Auslöser für pathologische Hirnfunktionen sein. Pötter und Kollegen (2005) gehen davon aus, dass mit steigender Abweichung des Erregungsniveaus vom physiologischen Bereich auch eine stärkere Beeinträchtigung der Hirnfunktion einhergeht. Durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) erhoffen sie sich eine relevante Verbesserung der Hirnfunktion, indem das kortikale Erregbarkeitsniveau in einen physiologischen Bereich verschoben wird (Pötter et al., 2005).

Da die transkranielle Gleichstromstimulation ebenso wie die rTMS mit einer Veränderung der Erregbarkeit der Neurone einhergeht, stellt die tDCS ein vielversprechendes Therapiemittel in der Behandlung solcher Erkrankungen dar (Nitsche et al., 2008). Im Folgenden wird nur ein kleiner Ausschnitt der zahlreichen Therapieoptionen aufgezeigt.

Die Depression ist eine psychische Störung, die aus einer reduzierten Aktivität des präfrontalen Kortex resultiert, vor allem im linken DLPFC (Zhang et al., 2015). Aus diesem Grund wurde versucht, die Symptome dieser Erkrankung durch anodale Stimulation des linken DLPFC zu mindern. In einer Studie untersuchten Fregni und Kollegen (2006b) erstmals die Auswirkungen der tDCS auf Arbeitsgedächtnisleistung und Stimmungsänderung bei Patienten mit einer Major Depression. Die Patienten erhielten an fünf Tagen in Folge jeweils eine anodale Stimulation von 20 Minuten mit einer Intensität von 1 mA über dem linken DLPFC. Die anodale Stimulation bewirkte im Gegensatz zur Sham-Stimulation sowohl eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung als auch eine positive Stimmungsänderung der Probanden. Eine Korrelation der beiden Parameter konnte jedoch nicht festgestellt werden (Fregni et al., 2006b). Auch Boggio und Mitarbeiter (2008) konnten in ihrer Studie eine signifikante Stimmungsverbesserung nach zehntägiger anodaler Stimulation (2 mA) des linken DLPFC nachweisen, wohingegen die Stimulation anderer Areale zu keiner Verbesserung führte. Diese Stimmungsänderung hielt bis zu einem Monat nach der Behandlung an (Boggio et al., 2008). Loo und Mitarbeiter (2010) stellten fest, dass eine fünf-malige Behandlung durch tDCS mit einer Intensität von 1 mA keine signifikante Verbesserung des Gesamteffekts der Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielte. Eine zehntägige Stimulation konnte dahingegen einen signifikanten Unterschied hervorrufen (Loo et al., 2010). Eine Folgestudie bestätigte diese Ergebnisse (Loo et al., 2012).

Auch die nach einem Schlaganfall resultierende Symptomatik konnte durch die Behandlung mittels tDCS gelindert werden. Bei Patienten, die infolge eines Schlaganfalls eine Handlähmung erlitten, konnte nach anodaler Stimulation des primären Motorkortex über dem entsprechenden Handareal eine Verbesserung der Handmotorik nachgewiesen werden (Hummel et al., 2005). Auch Boggio und Kollegen (2007b) konnten einen positiven Effekt der tDCS auf die Motorik bei Patienten mit einem zuvor erlittenen Schlaganfall feststellen. Dabei bewirkte sowohl die anodale Stimulation der betroffenen Hirnregion, als auch die kathodale Stimulation nicht-betroffener Areale eine Verbesserung der Motorik im Vergleich zur Sham-Stimulation (Boggio et al., 2007b).

Des Weiteren fand die tDCS ihren Einsatz in der Schmerztherapie. Fregni und Mitarbeiter (2006a) untersuchten die Auswirkung der anodalen Stimulation des motorischen Kortex bei Patienten mit zentralen Schmerzsyndromen nach Rückenmarksverletzungen. Dabei ergab sich eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik nach fünftägiger Behandlung mit einer jeweils 20 Minuten dauernden Stimulation und einer Intensität von 2 mA (Fregni et al., 2006a). Mit denselben Stimulationsparametern erreichten Fregni und Mitarbeiter (2006c) in einer Folgestudie die Schmerzreduktion bei Patienten mit Fibromyalgie.

Zukünftige Studien könnten das Behandlungsspektrum der tDCS noch erweitern und somit neue vielversprechende Perspektiven in der Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen eröffnen. Diskutiert wird unter anderem der Einsatz der tDCS als potenzielle Therapieoption in der Behandlung von Erkrankungen, die mit einem beeinträchtigtem Arbeitsgedächtnis einhergehen, wie beispielsweise Schizophrenie (Hoy et al., 2015), Morbus Parkinson (Boggio et al., 2006), die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Rubio et al., 2015) als auch zerebrovaskuläre (Kang et al., 2009) oder traumatische (Kang et al., 2012) Schädigungen des Gehirns.

2.1.5 Gesundheitliche Aspekte der tDCS

Zahlreiche Studien zur Sicherheit der tDCS ergaben, dass es sich bei diesem Verfahren um eine ungefährliche und nebenwirkungsarme Methode handelt, solange die Richtlinien bezüglich Kontraindikationen und Stimulationsparameter eingehalten werden (Nitsche et al., 2003a; Nitsche et al., 2003b; Iyer et al., 2005). Um kein nötiges Risiko einzugehen und um die Nebenwirkungen der tDCS auf ein Minimum zu reduzieren, ist diese Methode nicht geeignet bei vorbestehender Epilepsie und beim Tragen eines Herzschrittmachers, eines Cochlea-Implantats oder sonstiger Metallteile im Bereich des Kopfes (Nitsche et al., 2008). Auch während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollte aus Sicherheitsgründen auf eine tDCS verzichtet werden.

Die Befürchtung tDCS könne neuronale Dysfunktionen hervorrufen, konnte nicht bestätigt werden. Zum einen konnten durch bildgebende Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) als auch durch EEG-gestützte

Untersuchungen keine pathologischen Befunde nach der Behandlung durch tDCS festgestellt werden (Nitsche et al., 2003a). Zum anderen war der Wert der neuronenspezifischen Enolase (NSE) nach der tDCS-Behandlung nicht erhöht. Bei der NSE handelt es sich um ein neuronales Enzym, das als sensitiver Indikator neuronaler Schäden dient (Nitsche et al., 2003c). Außerdem schließen Nitsche und Mitarbeiter (2008) erregungstoxische Schäden aus, da sich die durch tDCS induzierten Änderungen der Erregung im physiologischen Bereich bewegen.

Die Nebenwirkungen während und nach der tDCS sind nicht gesundheitsschädlich und als harmlos einzustufen. Poreisz und Mitarbeiter (2007) fassten die Ergebnisse aus 567 tDCS-Behandlungen zusammen und stellten fest, dass ein leichtes Kribbeln unter der Elektrode während der Stimulation mit 70,6% als häufigste Nebenwirkung beschrieben wurde, gefolgt von leichter Müdigkeit (35,3%) und einem Juckreiz unter der Elektrode (30,4%). Nach der tDCS berichteten die Versuchsteilnehmer von Kopfschmerzen (11,8%), Übelkeit (2,9%) und Schlaflosigkeit (0,98%) (Poreisz et al., 2007). Des Weiteren wurden leichte Hautrötungen unter der Elektrode beobachtet, welche aber eher Ausdruck einer neural bedingten Vasodilatation sind, und somit keine Verletzung der Haut darstellen (Nitsche et al., 2008; Durand et al., 2002).

Um das Schmerzempfinden auf der Haut möglichst gering zu halten, wird empfohlen die Stromdichte auf einem möglichst geringen Niveau zu halten. Je größer die Stromdichte, desto größer ist auch das Areal der stimulierten Neurone, was zu einem unangenehmen Gefühl auf der Haut führen kann. Sollte dennoch erwünscht sein, die Nacheffekte der tDCS hinauszuzögern, sollte stattdessen die Stimulationsdauer verlängert werden (Nitsche et al., 2008).

2.1.6 Vorteile der tDCS und Ausblick

Schon jetzt ist die tDCS auf Grund der nachgewiesenen Veränderung der Erregbarkeit des zerebralen Kortex und den lang anhaltenden Effekten nach der Stimulation Gegenstand zahlreicher Studien. Vor allem die Untersuchung ihrer Auswirkungen auf Gedächtnis, Lernprozesse und Aufmerksamkeit bilden ein attraktives Forschungsgebiet. Besonders wegen den Vorteilen der tDCS gegenüber anderen neuromodulierenden Verfahren wie transkranieller Magnetstimulation (transcranial magnetic stimulation,

TMS), epiduraler Gleichstromstimulation (epidural direct current stimulation, eDCS) oder der tiefen Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) wird dieses Verfahren als neues vielversprechendes Hilfsmittel in der Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen diskutiert. Zu den Vorteilen zählen zum einen, dass das Verfahren der tDCS nicht-invasiv, einfach und flexibel anwendbar und kostengünstig ist, darüber hinaus gilt die tDCS bei Beachtung der Sicherheitsangaben als sehr sicher und nebenwirkungsarm (Costa et al., 2015). Wegen der geringen Nebenwirkungen lassen sich im Vergleich zu anderen neuromodulierenden Verfahren Placebo-kontrollierte Studien einfacher durchführen. Unerwünschte Nebeneffekte wie laute Geräusche oder zuckende Muskelkontraktionen fallen weg. Das oft beschriebene Kribbeln auf der Haut beim Aufbau der Spannung kann auch in der Sham-Stimulation durch eine nur wenige Sekunden dauernde Fade-in-Stimulation imitiert werden, so dass die Sham-Stimulation nicht mehr von der Verum-Stimulation zu unterscheiden ist (Gandiga et al., 2006; Nitsche et al., 2008; Costa et al., 2015). In der Studie von Poreisz und Kollegen (2007) gelang es lediglich 16,7% aller Versuchspersonen Verum- von Sham-Stimulation zu unterscheiden (Poreisz et al., 2007). Um die tDCS aber endgültig als Therapiemittel etablieren zu können, müssen die grundlegenden Mechanismen der tDCS zuerst vollständig verstanden werden. Bis jetzt ist der genaue Mechanismus der tDCS nicht ganzheitlich geklärt und der Einfluss der Stimulation einer Region des Gehirns auf andere Areale ist noch unbekannt. Es besteht somit weiterhin Forschungsbedarf.

2.2 Einführung in die funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie

Die funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Messung von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin im Blut. Auf diese Weise kann indirekt auch die kortikale Hirnaktivität erfasst werden.

2.2.1 Physiologische und physikalische Grundlagen

Das Verfahren beruht grundsätzlich darauf, dass nah-infrarotes Licht mit Wellenlängen zwischen 650 nm und 950 nm biologisches Gewebe mit relativ geringer Absorption durchdringen kann (Jöbsis, 1977). Dieser Wellenlängenbereich wird als optisches

Fenster bezeichnet. Dabei sind oxygeniertes Hämoglobin und deoxygeniertes Hämoglobin die Chromophore mit den größten Absorptionskoeffizienten. Das Licht aus dem Nah-Infrarot-Spektrum kann somit leicht die menschliche Schädelkalotte durchdringen und in das Hirngewebe eindringen. Dort wird ein Teil des Lichts durch oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin absorbiert, wobei O₂Hb und HHb unterschiedliche Absorptionsspektren aufweisen. Der Anteil des Lichts, der nicht absorbiert wird, wird reflektiert und verlässt das Gewebe wieder. Mögliche Konzentrationsänderungen von O₂Hb und HHb im Blut können aufgrund dieser Absorptions- und Reflexionseigenschaften mithilfe der fNIRS-Methode erfasst werden (Villringer & Chance, 1997). Auf Grundlage der neurovaskulären Kopplung kann dann indirekt durch diese wesentlichen Mechanismen auf die Hirnaktivität geschlossen werden. Das Prinzip der neurovaskulären Kopplung bezeichnet den räumlichen und zeitlichen Zusammenhang von neuronaler Aktivität und Veränderung des zerebralen Blutflusses mit Veränderung der Blutoxygenierung (Villringer & Dirnagl, 1995). Der Anstieg des lokalen Blutflusses nach vermehrter Neuronenaktivität durch einen erhöhten Bedarf an Sauerstoff übersteigt den eigentlichen Sauerstoffverbrauch der Neurone, so dass es zu einem Anstieg der Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin kommt bei gleichzeitiger Abnahme der HHb-Konzentration. Durch die Veränderung der O₂Hb- und HHb-Konzentration verändert sich auch die Menge des absorbierten Lichts, was wiederum durch das Verfahren der fNIRS detektiert werden kann. Mithilfe des sogenannten modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes kann über die Menge des absorbierten Lichts die Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin berechnet werden (Cope et al., 1988). Diese Konzentrationsänderungen wiederum lassen Rückschlüsse auf das Ausmaß der Hirnaktivierung zu. Die absoluten Konzentrationen von O₂Hb und HHb können allerdings nicht bestimmt werden.

2.2.2 Das Messverfahren der fNIRS

Als Messinstrument der fNIRS dienen sogenannte Optoden, die auf der Kopfoberfläche befestigt werden. Diejenigen Optoden, die Licht aussenden, werden als Emitter bezeichnet. Die Licht empfangenden Optoden werden Detektoren genannt.

Die Einheit aus Emitter und benachbartem Detektor ergibt einen Messkanal. Mittlerweile finden überwiegend Multi-Kanal-Systeme mit möglichst vielen Optoden Anwendung, da so größere Hirnareale gleichzeitig erfasst werden können. Die Steuerungseinheit des NIRS-Gerätes erzeugt Licht bestimmter Wellenlängen aus dem Nah-Infrarot-Spektrum, welches über die Emitter durch die Schädelkalotte in das Hirngewebe eindringt. Der Anteil des Lichts, der dort nicht absorbiert wird, gelangt als reflektiertes Licht wieder an die Kopfoberfläche und wird dort vom Detektor wieder aufgenommen. Aus dem Verhältnis zwischen ausgesandtem und reflektiertem Licht kann nun die Konzentrationsänderung von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin berechnet werden.

Die räumliche Auflösung der fNIRS ist allerdings begrenzt. Diese ergibt sich aus einem erforderlichen Mindestabstand der Optoden zueinander. Bei einem Optodenabstand von 3 cm ergibt sich eine Eindringtiefe des Lichts in das Hirngewebe von 0,5 - 2,0 cm (Fukui et al., 2003). Somit können durch das Verfahren der fNIRS lediglich Prozesse im äußeren Kortexbereich erfasst werden, tiefere Strukturen werden nicht mit eingeschlossen.

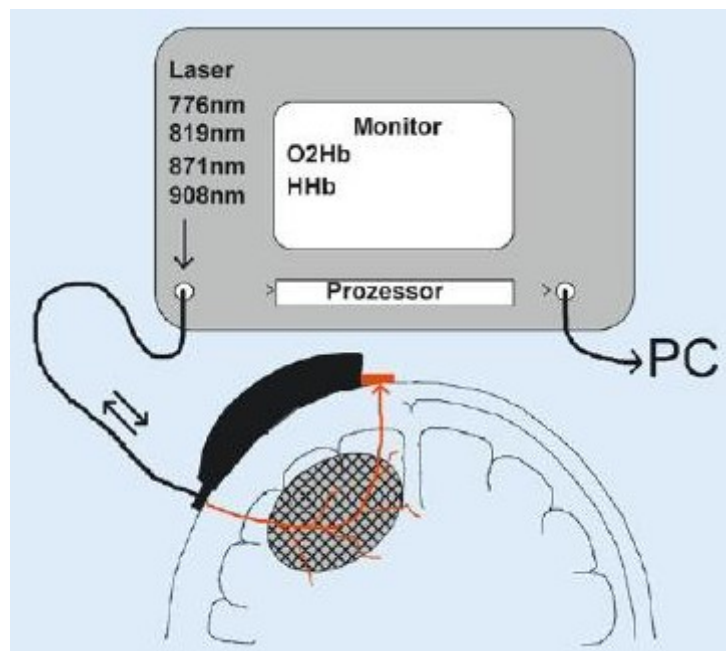


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines NIRS-Systems (Fallgatter et al. 2004)

2.2.3 Vorteile der fNIRS und Ausblick

Die Methode der fNIRS stellt eine einfache und zuverlässige Methode zur Reproduzierung der Hirnaktivität dar. Die Reliabilität des Verfahrens konnte in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen werden (Plichta et al., 2006; Plichta et al., 2007).

Aufgrund der vielen Vorteile, die das Verfahren der fNIRS bietet, erlangt es immer größeres Interesse. Zum einen zeichnet es sich durch die einfache Handhabung und die relativ geringen Kosten aus. Zum anderen stellt es ein sicheres Messverfahren dar, das unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten ist. Von Patienten und Versuchspersonen wird die fNIRS im Allgemeinen gut akzeptiert. Dafür spricht die natürliche Untersuchungssituation durch fehlende akustische Belastung, Bewegungsfreiheit und Nicht-Invasivität. Aufgrund der leichten Transportierbarkeit und der hohen Mobilität, ist es möglich Messungen direkt am Krankenbett vorzunehmen. Zudem ist die fNIRS leicht mit anderen bildgebenden Verfahren zu kombinieren und kann direkt während verschiedenen Therapiemaßnahmen angewandt werden (Fallgatter et al., 2004).

Aus diesen Gründen wurde in vorliegender Arbeit die Methode der fNIRS zur Messung der Hirnaktivität während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis mit gleichzeitiger tDC-Stimulation ausgewählt.

Trotz der vielen Vorteile der fNIRS als Messverfahren, müssen zum jetzigen Zeitpunkt noch einige Einschränkungen wie die geringe räumliche Auflösung und die eingeschränkte Eindringtiefe in subkortikale Schichten in Kauf genommen werden. Dennoch stellt dieses Verfahren eine geeignete Alternative zu deutlich mehr belastenden Verfahren wie Positronenemissionstomographie (PET) und fMRT dar.

2.3 Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex ist der am weitesten anterior gelegene Teil des Frontallappens und steht in starker Verbindung mit nahezu allen kortikalen Assoziationsfeldern und vielen subkortikalen Zentren. Der präfrontale Kortex als das komplexeste Areal des Gehirns ist dabei sowohl über efferente als auch afferente Verbindungen vernetzt, was

ihn dazu befähigt komplexe Prozesse zu koordinieren. So ist der präfrontale Kortex beteiligt an höheren kognitiven Funktionen und emotionalen Prozessen des Menschen hinsichtlich sozialer, psychischer und geistiger Leistungen (Müsseler, 2011). Funktionen wie Denken, Planen, Entscheiden, die Ausrichtung des Verhaltens, Schamgefühl, Selbstbewusstsein sowie motivationale und emotionale Prozesse oder moralisches Denken stehen damit in engem Zusammenhang mit dem präfrontalen Kortex (Stuss & Alexander, 2000; Berthoz et al., 2002; Johnson et al., 2002). Untersuchungen an Patienten mit Schädigungen bestimmter Regionen des präfrontalen Kortex zeigten starke Beeinträchtigungen in oben genannten Funktionen (Shallice & Burgess, 1991; al-Adawi et al., 1998; Rommel et al., 1999; Mataro et al., 2001). Diese Beeinträchtigungen beziehen sich dabei weniger auf routinierte sensorische und motorische Funktionen, sondern stehen vielmehr im Zusammenhang mit Beeinträchtigungen nicht-automatisierter kognitiver Funktionen, Gedächtnis- oder Motivationsproblemen und Persönlichkeitsveränderungen. Aus diesen Gründen wird dem präfrontalen Kortex oft auch die Rolle der "zentrale Exekutive" (Baddeley, 1986) zugeschrieben.

Aufgrund der hohen Konnektivität des präfrontalen Kortex scheint die kognitive Kontrolle auf einem komplexeren Netzwerk der Hirnareale zu beruhen und nicht auf dem präfrontalen Kortex alleine. Somit bleibt fraglich, ob die Ansicht des präfrontalen Kortex als zentrale Kontrollinstanz nicht zu vereinfacht dargestellt ist (Müsseler, 2011).

2.3.1 Präfrontaler Kortex und Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis kann als System zur temporären Speicherung, Aufrechterhaltung und zielgerichteter Weiterverarbeitung von Informationen aus Umwelt oder Gedächtnis definiert werden. Durch diese Fähigkeiten ist das Arbeitsgedächtnis fundamentale Voraussetzung für die Ausführung nahezu aller komplexen kognitiven Funktionen. Als Schnittstelle zwischen Gedächtnis, Wahrnehmung und Aufmerksamkeit ist es für Lernprozesse aller Art, logisches Denken, das Verstehen unserer Umgebung und sogar der Steuerung unseres Verhaltens und Handelns von zentraler Bedeutung. Damit gilt das Arbeitsgedächtnis als eine der wichtigsten kognitiven Funktionen des Menschen (Baddeley, 1992).

2.3.1.1 Das Mehrkomponentenmodell nach Baddeley

Im Gegensatz zu älteren Gedächtnismodellen, die von einem einheitlichen System zur temporären Speicherung von Informationen ausgegangen sind, postulierten Baddeley und Hitch 1974 ein Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses, in dem verschiedene Subsysteme für modalitätsspezifische Informationsspeicherung und -verarbeitung zuständig sind (Baddeley & Hitch, 1974).

In seiner ursprünglichen Form besteht dieses Modell aus drei verschiedenen Komponenten, die hierarchisch angeordnet sind. Dieses umfasst die zentrale Exekutive als übergeordnete Kontrollinstanz, welche selbst keine Informationen aufrechterhält, sondern die beiden untergeordneten Subsysteme (phonologische Schleife und visuell-räumlicher Notizblock) kontrolliert und koordiniert. Die zentrale Exekutive ist somit für die zielgerichtete Verarbeitung von Informationen verantwortlich, wohingegen die beiden untergeordneten Systeme der Speicherung von Informationen dienen. Die beiden Sklavensysteme arbeiten modalitätsspezifisch, wobei in der phonologischen Schleife akustische und verbal-phonologische Informationen aufrechterhalten werden und der visuell-räumliche Notizblock der Speicherung visuellen und nonverbalen Materials dient. Beide Subsysteme können wiederum in zwei Subkomponenten unterteilt werden. Eine Komponente wird durch den passiven Speicher gebildet, die andere Komponente ist ein aktiver Wiederholungsmechanismus. Der passive Speicher ist dabei zuständig für das Aufrechterhalten von eingehenden Informationen bis sie wenige Sekunden später wieder verblassen. Der aktive Wiederholungsmechanismus frischt Informationen, die im passiven Speicher hinterlegt sind, durch aktives inneres Wiederholen (sog. *Rehearsal*) fortlaufend auf und verhindert so ihren Verfall (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2003).

Später wurde das ursprüngliche Modell neben phonologischer Schleife und visuell-räumlichen Notizblock um ein weiteres Subsystem, den episodischen Puffer, ergänzt. Es handelt sich dabei um ein multimodales kurzzeitiges Speichersystem, das dazu befähigt ist, Informationen aus den Subsystemen zusammenzufügen. Des Weiteren steht der episodische Puffer in enger Verbindung zum Langzeitgedächtnis, was ihn dazu befähigt, eingehende Informationen für die weitere Speicherung vorzubereiten (Baddeley, 2000).

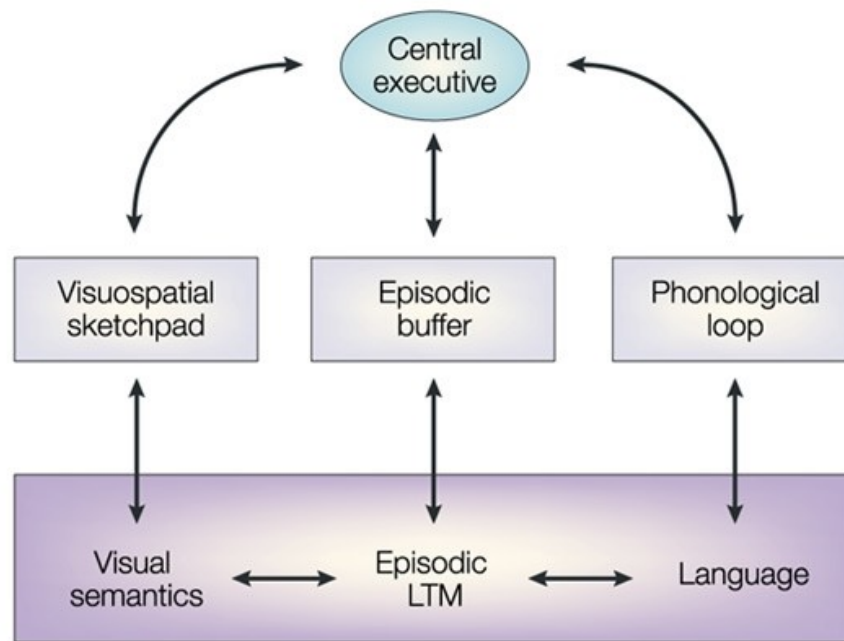


Abbildung 7: Das Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (Baddeley 2003)

Dieses Modell des Arbeitsgedächtnisses und die Unabhängigkeit der Subsysteme konnte durch experimentelle Befunde bestätigt werden. Die doppelte Dissoziation von visuell-räumlichen und verbal-phonologischen Arbeitsgedächtnis konnte in mehreren Studien belegt werden. Logie und Kollegen (1990) konnten in ihren Experimenten zeigen, dass die Kapazität der phonologischen Schleife vor allem durch verbale Gedächtnisaufgaben eingeschränkt wurde. Visuell-räumliche Aufgaben hingegen störten die Arbeit des visuell-räumlichen Notizblocks (Logie et al., 1990). Auch Tresch und Kollegen (1993) konnten einen Leistungszusammenbruch bei simultaner Bewältigung zweier Gedächtnisaufgaben beobachten, sobald beide Aufgaben dasselbe Subsystem beanspruchten (Tresch et al., 1993). Ebenso wurde bewiesen, dass eine simultane Belastung durch eine Aufgabe, die das System der phonologischen Schleife beansprucht, keinen störenden Einfluss auf die Bewältigung einer visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe hervorruft, wohingegen eine gleichzeitige Belastung des visuell-räumlichen Notizblocks oder der zentralen Exekutive einen Leistungszusammenbruch evokiert (Baddeley, 1992; Robbins et al., 1996). Als weiterer Nachweis für die doppelte Dissoziation des Arbeitsgedächtnisses dienen neuropsychologische Untersuchungen an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Eine Patientin mit Aneurysma in der rechten

Hemisphäre wies eine Beeinträchtigung des visuell-räumlichen Subsystems des Arbeitsgedächtnisses auf, wohingegen die Funktionalität der phonologischen Schleife nicht beeinträchtigt war (Hanley et al., 1991). Bei einem anderen Patienten wurde nach Schädel-Hirn-Trauma eine Leistungsminderung in der phonologischen Schleife diagnostiziert. Die anderen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses, also visuell-räumlicher Notizblock und zentrale Exekutive, waren intakt (Belleville et al., 1992). Bildgebende Studien sprechen ebenfalls für die Existenz zweier unabhängiger Subsysteme. In einer PET-Studie wurden gesunde Versuchspersonen aufgefordert zwei Aufgaben auszuführen, die zum einen das verbale Arbeitsgedächtnis und zum anderen das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis beanspruchten. Im Rahmen der PET-Untersuchung konnte die Aktivierung bei Beanspruchung der beiden Subsysteme an unterschiedlichen Orten lokalisiert werden. So wurden durch die verbale Gedächtnisaufgabe hauptsächlich Neuronen der linken Hemisphäre aktiviert, wohingegen die visuell-räumliche Aufgabe nur Regionen der rechten Hemisphäre beanspruchte (Smith et al., 1996). Die Existenz der zentralen Exekutive konnte bis jetzt nicht ausreichend belegt werden, dennoch zeigen Patienten mit einer verminderten funktionellen Integrität des präfrontalen Kortex Beeinträchtigungen im Bereich der zentralen Exekutive, während die beiden Subsysteme ungestört funktionieren können. Beispielsweise schnitten Patienten, die an Morbus Alzheimer erkrankt waren, bei der gleichzeitigen Ausführung zweier Gedächtnisaufgaben, die die beiden Subsysteme beanspruchen, wesentlich schlechter ab als die gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe. Dies spricht für ein Defizit in der exekutiven Funktion zwei simultan zu bewältigende Aufgaben zu kombinieren (Baddeley et al., 1991; Baddeley et al., 2001).

Obwohl das Mehrkomponentenmodell nach Baddeley als bahnbrechend und enorm einflussreich gilt, ist es in jüngerer Zeit zunehmend in Kritik geraten. Postle beispielsweise geht davon aus, dass neben den zwei der zentralen Exekutive untergeordneten Speichersysteme nach Baddeley weitaus mehr Subsysteme existieren, die eine feinere Differenzierung der Modalitäten zulassen (Postle, 2006).

2.3.1.2 Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnis und PFC

Da das beschriebene Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley einen rein theoriegeleiteten kognitiv-psychologischen Ansatz darstellt, wurden diesem

Mehrkomponentenmodell neuroanatomische Entsprechungen zugrunde gelegt. Es wurden neurowissenschaftliche Modelle postuliert, die mit Baddeleys theoretischen Erkenntnissen im Einklang standen. Als neuronale Korrelate der von Baddeley dargestellten Speichersysteme wurden vor allem Areale des PFC definiert (Fuster, 1980; Goldman-Rakic, 1987; Goldman-Rakic, 1990).

Mit Hilfe zahlreicher Untersuchungen an Menschen und nicht-menschlichen Primaten konnte die Rolle des präfrontalen Kortex für das Arbeitsgedächtnis herausgestellt werden. Schon vor mehr als 100 Jahren gab es erste Hinweise auf die Bedeutung des PFC bei kognitiven Vorgängen (Fuster, 1980). Erste Einblicke in die neuronale Grundlage des Arbeitsgedächtnisses brachten die Tierexperimente von Jacobsen (1937). Dabei konnte er nachweisen, dass Läsionen des PFC durch Teilexzision die kognitive Leistung (gemessen an einer *Delayed-Alternation*-Aufgabe) von Affen erheblich beeinträchtigte (Jacobsen & Nissen, 1937). Die Bedeutung des PFC für das Arbeitsgedächtnis konnte später vor allem durch elektrophysiologische Messungen herausgearbeitet werden. Dabei konnte an Affen die fortdauernde Aktivität der Neurone des PFC während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nachgewiesen werden (Fuster, 1973; Goldman-Rakic, 1987; Goldman-Rakic, 1990). Später konnte auch beim Menschen die Rolle des PFC bei Arbeitsgedächtnisprozessen herausgearbeitet werden. Patienten mit Läsionen im Bereich des PFC zeigten dementsprechend Defizite bei der Durchführung einer *Delayed-Response*-Aufgabe, einer *Delayed-Alternation*-Aufgabe und einer kombinierten *Non-Alternation-/Delayed-Reversal*-Aufgabe, was wiederum eine verminderte Arbeitsgedächtnisleistung nachweist (Verin et al., 1993). Bildgebende Verfahren (PET und fMRT) ermöglichten eine leichtere und genauere Bestimmung neuronaler Korrelate von Hirnfunktionen. So konnte die Annahme des PFC als neuronales Korrelat des Arbeitsgedächtnisses gefestigt werden. Eine Studienübersicht liefert die Arbeit von D'Esposito (2001). Die Rolle des PFC in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses wird vorwiegend lateralen Arealen des präfrontalen Kortex zugeschrieben. In vielen bildgebenden Studien konnte eine erhöhte Aktivität der Neurone im präfrontalen Kortex während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nachgewiesen werden. In einer fMRT-Studie von Braver und Kollegen (1997) zum Beispiel, wurden die Probanden aufgefordert während der bildgebenden Untersuchung eine N-Back-Aufgabe auszuführen. Dabei wurden der

dorsolaterale und linke inferiore präfrontale Kortex als für das Arbeitsgedächtnis relevante Regionen identifiziert (Braver et al., 1997). Auch Fiez und Mitarbeiter (1996) konnten in einer PET-gestützten Studie nachweisen, dass dorsolaterale Bereiche des präfrontalen Kortex an der Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis beteiligt sind (Fiez et al., 1996). In einigen NIRS-Studien konnte die Rolle des präfrontalen Kortex bei Leistungen des Arbeitsgedächtnisses weiter untermauert werden. Hoshi und Kollegen (2003) beispielsweise zeigten in einer NIRS-Untersuchung die Beteiligung des ventro- und dorsolateralen präfrontalen Kortex während einer N-Back-Aufgabe, indem sie den Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in entsprechenden Arealen nachwiesen (Hoshi et al., 2003). Auch Ehliis und Mitarbeiter (2008) folgten mit ihrer Studie diesen Ergebnissen. So konnten sie in ihrer Untersuchung mittels NIRS eine reduzierte Aktivierung des lateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit ADHS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe feststellen (Ehliis et al., 2008). Aktivierungen im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis scheinen also hauptsächlich in ventrolateralen (unterhalb des Gyrus frontalis inferior) und dorsolateralen (oberhalb des Gyrus frontalis inferior) Bereichen des PFC lokalisiert zu sein (D'Esposito, 2001).

Später fokussierte sich die Forschung auf die funktionelle Organisation von Arbeitsgedächtnisvorgängen innerhalb des PFC, die die anatomische Unterteilung in ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen Kortex berücksichtigte. Dazu existieren zwei gegensätzliche Ansätze. Zum einen wurde die "domänenspezifische" Organisation von Arbeitsgedächtnisvorgängen innerhalb des PFC postuliert, bei der Informationen hinsichtlich ihrer Modalität verarbeitet werden. Innerhalb dieses Modells ist der dorsolaterale PFC zuständig für die Speicherung räumlicher Informationen, wohingegen der ventrolaterale PFC für die Speicherung nicht-räumlicher Stimuli verantwortlich ist (Goldman-Rakic, 1987; Goldman-Rakic, 1995; Levy & Goldman-Rakic, 2000). Ein alternativer Ansatz schlägt die "prozessspezifische" Organisation von Arbeitsgedächtnisvorgängen vor, wobei der ventrolaterale PFC der Aufrechterhaltung und Speicherung von Informationen dient und dorsolaterale Anteile des PFC an komplexeren Verarbeitungsprozessen der gespeicherten Informationen beteiligt sind (Petrides, 1995). Die Modalität der Information spielt dabei keine Rolle. Die tatsächliche Organisation von Arbeitsgedächtnisprozessen innerhalb des PFC ist bis

heute nicht geklärt, wobei die Ergebnisse einiger Meta-Analysen eher auf eine prozessspezifische Organisation hinweisen. Eine Existenz beider Modelle nebeneinander gilt als wahrscheinlich, so dass Informationen im PFC sowohl domänenspezifisch als auch prozessspezifisch repräsentiert werden (Owen, 1997; Wager & Smith, 2003).

Nachdem das Arbeitsgedächtnis ein komplexes kognitives System darstellt, wird angenommen, dass der PFC als alleiniges neuronales Korrelat des Arbeitsgedächtnisses nicht ausreicht. Vielmehr sind neben dem PFC auch Neurone des posterioren parietalen Kortex und subkortikale Strukturen wie Thalamus und Basalganglien an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt, die miteinander in Verbindung stehen (D'Esposito, 2001; Ashby et al., 2005).

2.3.1.3 N-Back-Aufgabe als Arbeitsgedächtnisaufgabe

Eine geeignete Arbeitsgedächtnisaufgabe zur Messung exekutiver Funktionen stellt die sogenannte N-Back-Aufgabe dar (Baddeley, 2003). Erstmals vorgestellt wurde die N-Back-Aufgabe im Jahr 1958 von Kirchner (Kirchner, 1958). Bei dieser Aufgabe wird den Versuchspersonen eine Reihe von verbalen (Zahlen, Buchstaben oder Wörter) oder non-verbalen (Formen und Positionen) Stimuli präsentiert. Der Proband muss nun mit einer bestimmten Antwort reagieren, wenn der gegenwärtig gezeigte Stimulus mit dem Stimulus übereinstimmt, der n Schritte vorher präsentiert wurde. Bei 1-Back muss die Versuchsperson also reagieren, wenn der gezeigte Reiz dem vorhergegangenen Reiz entspricht. Analog dazu muss bei der 2-Back- bzw. 3-Back-Bedingung reagiert werden, wenn der aktuell präsentierte Reiz mit dem Reiz übereinstimmt, der zwei bzw. drei Schritte vorher dargeboten wurde. Der Faktor n kann also angepasst werden, um den Schwierigkeitsgrad zu erhöhen (Owen et al., 2005). Die Bewältigung der Aufgabe resultiert in einer neuronalen Aktivierung vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im parietalen Kortex und im inferioren frontalen Kortex (Braver et al., 1997; Baddeley, 2003). Dabei geht man davon aus, dass mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe auch das Ausmaß an kortikaler Aktivierung ansteigt (Owen et al., 2005).

2.4 Fragestellung und Hypothesen

Vor dem Hintergrund der kontrovers diskutierten Effekte der tDCS ist es Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen der tDCS über dem DLPF auf das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird durch die gleichzeitige Ausführung einer N-Back-Aufgabe erfasst, wobei die Kortexaktivität innerhalb des DLPFC mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie aufgezeichnet wird. Dabei wird angenommen, dass anodale Stimulation über dem DLPFC in einer Leistungssteigerung des Arbeitsgedächtnisses mit einer gleichzeitig gesteigerten Exzitabilität kortikaler Neurone resultiert. Bei kathodaler Stimulation werden gegenteilige Effekte erwartet (Priori et al., 1998; Nitsche & Paulus, 2000).

Im Einzelnen werden für diese Untersuchung folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1

Die drei Versuchsgruppen (anodal bzw. kathodal stimulierte Gruppe und Sham-Gruppe) unterscheiden sich signifikant in ihren Verhaltensdaten während der Durchführung der N-Back-Aufgabe.

Hypothese 2

Es sind kortikale Regionen nachweisbar, die aufgabenspezifisch besonders stark aktiviert werden und mithilfe der funktionellen NIRS erfasst werden können. Die einzelnen Bedingungen (0-Back, 1-Back und 2-Back) unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der kortikalen Aktivierungsintensität.

Hypothese 3

Es sind signifikante Unterschiede hinsichtlich der funktionellen Daten zwischen den Stimulationsgruppen und der Kontrollgruppe nachweisbar, so dass von einem positiven exzitatorischen Effekt der anodalen tDCS und einem negativen inhibitorischen Effekt der kathodalen tDCS ausgegangen werden kann.

3. Methoden

3.1 Stichprobe

Untersucht wurde eine Stichprobe von 56 gesunden Versuchspersonen in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg. Die Rekrutierung erfolgte über persönliche Kontakte bzw. über die lokale Internetplattform "www.wuewowas.de".

Alle Probanden waren rechtshändig gemäß der deutschen Übersetzung des *Edinburgh Handedness Inventory* EHI (Oldfield, 1971). Außerdem waren alle Versuchsteilnehmer deutsche Muttersprachler und zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 50 Jahren alt. Ausgeschlossen wurden Versuchspersonen, für die folgende Kriterien zutrafen: neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die Einnahme von Psychopharmaka, eine vorliegende Schwangerschaft, eine bestehende Epilepsie, das Tragen eines Herzschrittmachers, Cochlea-Implantats oder sonstiger implantierter Metallteile im Bereich des Kopfs. Vor Beginn der Messung wurde vom Versuchsleiter zusammen mit dem Probanden ein Screeningfragebogen zur Abfrage der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien ausgefüllt, um die Eignung des Versuchsteilnehmers zu bestätigen.

Zudem füllten die Probanden einen Fragebogen zur Erfassung der demographischen Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Familienstand, Schulabschluss und Berufsausbildung aus. Des Weiteren sollten die Probanden Angaben zur Menge konsumierter Zigaretten abgeben.

Außerdem unterzogen sich die Versuchsteilnehmer vor Beginn der Untersuchung einem neuropsychologischen Screening. Zum einen wurde der Fragebogen der Allgemeinen Depressionsskala ADS-K zur Erfassung depressiver Störungen ausgefüllt (Hautzinger & Bailer, 2003). Zum anderen wurde anhand der deutschsprachigen Version der *Adult ADHD Self-Report Scale* ASRS das Vorhandensein einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ermittelt (Kessler et al., 2005). Der ASRS-Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil, im Folgenden ASRS_1 genannt, bezieht sich auf Aufmerksamkeitsdefizite, wohingegen der zweite Teil des Tests, im Folgenden

ASRS_2 genannt, auf die Erfassung einer Hyperaktivität abzielt. Mithilfe des Fragebogens *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS), wurde der subjektive emotionale Zustand des Probanden vor beziehungsweise nach der Stimulation erfasst (Watson et al., 1988).

Von den anfänglich 56 gemessenen Versuchspersonen (VP) mussten 4 Probanden für die weitere statistische Auswertung ausgeschlossen werden. Bei einer weiblichen Versuchsperson (VP 10) musste der Versuch nach ca. 15 Minuten wegen Kreislaufbeschwerden abgebrochen werden. Ein Teilnehmer (VP 12) konnte aufgrund depressiver Symptome, ermittelt anhand eines $ADS-K > 17$, nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen werden ($ADS-K = 20$). Die Versuchspersonen 5 und 31 wurden aufgrund ungeeigneter Verhaltensdaten ausgeschlossen. Diese Probanden wiesen eine zu große Fehlerrate während der N-Back-Aufgabe auf, da sie die Aufgabe falsch verstanden hatten. Dabei galt eine Anzahl an korrekten Antworten, die mehr als die doppelte Standardabweichung unter der mittleren Anzahl der korrekten Antworten lag, als unzureichend. Insgesamt wurden also die Daten von 52 Versuchspersonen statistisch ausgewertet. Davon waren 24 weibliche und 28 männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von $26,37 \pm 4,45$ Jahren.

Die Versuchsteilnehmer wurden zu Beginn des Versuchs über eine Randomisierungsliste den drei Stimulationsgruppen zugewiesen. Anodal stimuliert wurden 18 Versuchspersonen, in der kathodal stimulierten Gruppe befanden sich 16 Teilnehmer und die verbleibenden 18 Probanden bildeten die Sham-Gruppe. Eine genaue Verteilung der Versuchspersonen auf die Stimulationsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Werten der ADS-K- und ASRS-Fragebögen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Verteilung der Versuchspersonen auf die Stimulationsgruppen (M=Mittelwert, SD=Standardabweichung. Das Alter ist in Jahren angegeben. Für ASRS_1, ASRS_2 und ADS-K sind die Summenwerte angegeben.).

	Anzahl VP	Geschlecht		Alter		ADS-K		ASRS_1		ASRS_2	
		♂	♀	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Sham	18	7	11	24,94	2,88	5,67	3,80	11,72	4,42	9,00	3,82
Anodal	18	11	7	27,61	5,87	6,33	3,79	9,67	3,33	7,44	3,78
Kathodal	16	10	6	26,56	3,83	6,88	4,63	12,38	3,01	9,25	4,16
Gesamt	52	28	24	26,37	4,45	6,27	4,02	11,21	3,77	8,54	3,92

Die Ergebnisse der Fragebogenauswertung mittels einfaktorieller Varianzanalyse ergaben sowohl für den ASRS ($F[2,49]=2.594$, $p=0.085$ für ASRS_1, $F[2,49]=1.094$, $p=0.343$ für ASRS_2) als auch den ADS-K ($F[2,49]=0.377$, $p=0.688$) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen. Schlussfolgernd ist also davon auszugehen, dass die Verteilung der Versuchspersonen auf die drei Stimulationsgruppen sowohl hinsichtlich Alter und Geschlecht, als auch in Bezug auf das neuropsychologische Screening homogen ist und die Randomisierung erfolgreich war.

3.2 Versuchsvorbereitung und Versuchsablauf

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt und entspricht der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung.

Nach ausführlicher Aufklärung über den theoretischen Hintergrund und den Ablauf des Versuchs sowie mögliche Nebenwirkungen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung aller Probanden eingeholt. Zudem wurden alle Versuchsteilnehmer über die Möglichkeit aufgeklärt, den Versuch jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können.

Nach Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien füllten die Probanden vor Beginn des Versuchs Fragebögen zur Erfassung der demographischen Daten, den EHI, ADS-K und ASRS aus. Die Paradigmen wurden ausführlich erklärt und zum besseren Verständnis zusammen mit dem Versuchsteilnehmer geübt. Im Anschluss erfolgte die Vermessung des Kopfes und die Markierung der EEG-Punkte Fpz und F3 gemäß dem

internationalen 10-20-System für EEG-Elektroden (Jasper, 1958) zur richtigen Positionierung von NIRS-Haube und tDCS-Elektroden und die Anbringung dieser. Der Versuch fand in einem fensterlosen, schalldichten und abgedunkeltem Raum statt. Die Versuchsteilnehmer saßen in einem Abstand von ca. 1 m vor einem 17-Zoll-Präsentationsbildschirm. Die Teilnehmer wurden aufgefordert eine angenehme Sitzposition einzunehmen und größere Bewegungen während des Versuchs zu vermeiden, um Artefakte in der Aufzeichnung zu verhindern. Unmittelbar vor der Versuchsdurchführung mussten die Versuchspersonen den ersten PANAS-Fragebogen (siehe 3.2.1) ausfüllen. Der eigentliche Versuchsdurchgang dauerte insgesamt ca. 27 Minuten. Zu Beginn der Aufzeichnung erfolgte eine Ruhemessung. Nach 120 Sekunden wurde die tDCS-Stimulation (siehe 3.2.4) gestartet und eine weitere Ruhemessung für 120 Sekunden folgte. Nach weiteren 30 Sekunden Relaxing-Time startete auf dem PC über das Präsentationsprogramm Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., USA) eine N-Back-Aufgabe mit Zahlenmaterial im Blockdesign (siehe 3.2.2). Diese bestand aus fünf regelmäßigen Durchgängen, die sich wiederum zusammensetzten aus den Bedingungen 0-Back, 1-Back und 2-Back mit einer 30 Sekunden dauernden Pause zwischen den Bedingungen. Die N-Back-Aufgabe nahm somit eine Zeit von insgesamt 15 Minuten in Anspruch. Der N-Back-Aufgabe folgte ein Verbal Fluency Test (VFT, siehe 3.2.3). Hierbei wiederholten sich drei Durchgänge, die jeweils aus einem VFT mit dem Buchstaben A, F bzw. S, einer aktiven Kontrollbedingung, bei der die Wochentage genannt werden mussten, und einer 30 Sekunden langen Pause zwischen den Bedingungen bestanden. Der Verbal Fluency Test dauerte also insgesamt 6 Minuten. Während des gesamten Versuchs wurde über funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie die Oxygenierung des Hirngewebes der Versuchsteilnehmer erfasst. Unmittelbar nach Beendigung des Versuchs füllten die Versuchspersonen einen weiteren PANAS-Fragebogen (siehe 3.2.1) aus.

3.2.1 PANAS-Fragebogen zur Erfassung subjektiver Emotionen

Mithilfe des Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), wird der subjektive emotionale Zustand des Probanden durch Selbstbeschreibung erfasst (Watson et al., 1988). Der Fragebogen präsentiert eine Liste von 20 Adjektiven, die das emotionale Befinden beschreiben. Davon beziehen sich zehn dieser Adjektive auf positive Affekte

(PA), die anderen zehn Adjektive beschreiben negative Affekte (NA). Die Versuchsperson soll diese Adjektive auf einer fünffach abgestuften Antwortskala von "ganz wenig oder gar nicht" bis hin zu "äußerst" entsprechend ihrer augenblicklichen Befindlichkeit bewerten. Für positiven und negativen Affekt werden im Anschluss die Gesamtsummen der Werte berechnet. Hinsichtlich der Auswertung entsprechen hohe Werte (>5) der PA- bzw. NA-Items für eine starke Merkmalsausprägung des jeweiligen Affekts.

In dieser Untersuchung sollte der Vergleich der beiden PANAS-Fragebögen vor bzw. nach Versuchsdurchführung Aufschluss über die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation und der NIRS-Messung auf die subjektiven Emotionen der Versuchsteilnehmer geben.

3.2.2 Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis

Um Unterschiede der Aktivität des Arbeitsgedächtnisses zwischen den drei Stimulationsgruppen (anodal stimulierte Gruppe, kathodal stimulierte Gruppe und Sham-Gruppe) festzustellen, wurden die Versuchsteilnehmer während einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Dabei müssen präsentierte Stimuli von dem Versuchsteilnehmer vorübergehend im Arbeitsgedächtnis gespeichert und nach kurzer Zeit über eine motorische Antwortreaktion wiedergegeben werden. Da der N-Back-Task mehrere Bereiche des Arbeitsgedächtnisses beansprucht, gilt dieser als gängiger Test zur Untersuchung der für das Arbeitsgedächtnis relevanten Regionen (Owen et al., 2005).

In vorliegender Arbeit wurde eine computergestützte N-Back-Aufgabe mit Zahlenmaterial im Blockdesign verwendet. Dabei erfolgte die Darbietung der Stimuli auf einem 17-Zoll großen Bildschirm. Auf dem Monitor war ein graues Quadrat mit 4 gleich großen, gleichmäßig verteilten weißen Kreisen zu sehen, in denen nacheinander Ziffern von 1 bis 4 in zufälliger Reihenfolge abgebildet wurden. Die Versuchspersonen mussten nun eine 0-Back-, eine 1-Back- und eine 2-Back-Bedingung absolvieren. Welche der drei Aufgaben gegenwärtig ausgeführt werden sollte, wurde in einer Überschrift über dem grauen Quadrat angezeigt.

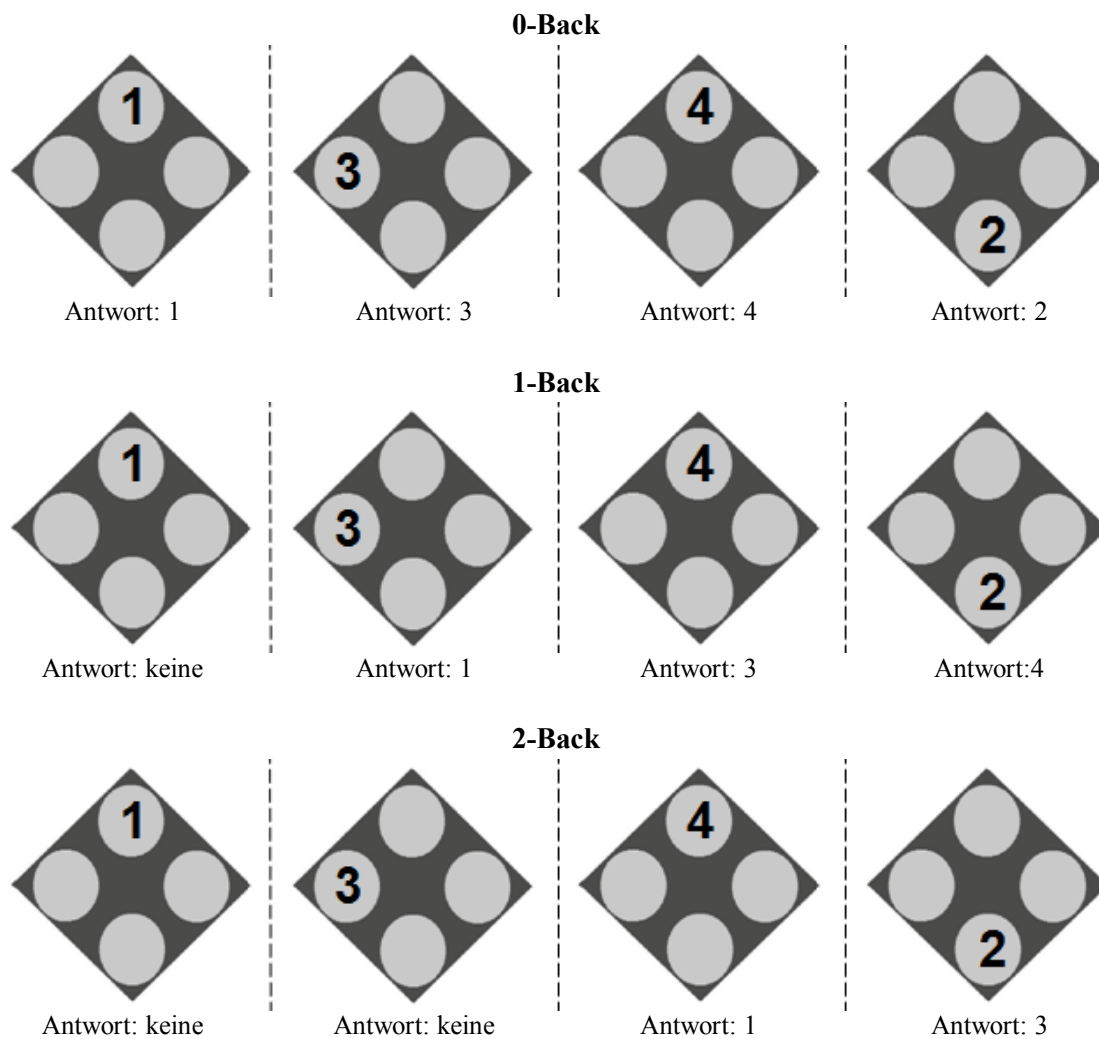


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der 0-Back-, 1-Back- und 2-Back-Bedingung mit Zielreizen

Jede Bedingung bestand aus der Präsentation von 14 Stimuli, d.h. 14 Ziffern von 1 bis 4 wurden in pseudo-randomisierter Reihenfolge dem Probanden vorgeführt. Dabei war die Abfolge der Ziffern bei allen Versuchsteilnehmern dieselbe. Die Antwortreaktion auf die Stimuli erfolgte per Tastendruck der Ziffern 1, 2, 3 oder 4 auf der Computertastatur. Aufgabe des Probanden war es, als Antwort auf einen erfolgten Stimulus diejenige Ziffer auf der Tastatur zu drücken, die in der Abfolge der Ziffern n Schritte vorher sichtbar war. Bei der 0-Back-Bedingung war es somit die Aufgabe des Probanden die auf dem Bildschirm gegenwärtig erscheinende Ziffer auf der Tastatur zu drücken. Bei der 1-Back-Bedingung entsprach die richtige Antwortreaktion dem

Tastendruck derjenigen Ziffer, die einen Schritt vorher auf dem Bildschirm abgebildet wurde. Analog dazu musste bei der 2-Back-Bedingung diejenige Ziffer auf der Tastatur betätigt werden, die zwei Schritte zurücklag. Während der gesamten Aufgabe ruhte die rechte Hand des Probanden auf der Tastatur. Der Durchlauf einer Bedingung dauerte jeweils 30 Sekunden. Danach folgte eine Ruhebedingung von 30 Sekunden, während der der Proband möglichst entspannt sitzen sollte. Für eine möglichst genaue Erfassung der Daten erfolgte eine fünfmalige Wiederholung der einzelnen Blöcke in gleicher Reihenfolge. Somit ergibt sich für die N-Back-Aufgabe eine Dauer von insgesamt 15 Minuten. Die Anzahl der Fehler, der richtigen Antworten und der verpassten Antworten sowie die mittlere Reaktionszeit bei richtigen Antworten wurden als Verhaltensdaten aufgezeichnet.



Abbildung 9: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der N-Back-Aufgabe. Die dargestellte Sequenz wird insgesamt fünfmal wiederholt.

3.2.3 Verbal-Fluency-Test

Der Verbal Fluency Test (VFT) stellt einen geeigneten neuropsychologischen Test zur Aktivierung des Frontalhirns dar. Ziel dieses Tests ist es, in einer vorgegebenen Zeit so viele Wörter wie möglich zu einem bestimmten Kriterium zu nennen. Dabei werden zwei verschiedene Versionen des Tests unterschieden. In der sogenannten phonemischen Version des VFT wird ein Anfangsbuchstabe vorgegeben, zu dem möglichst viele Wörter genannt werden müssen, in der semantischen Version wird eine Kategorie vorgegeben, der die genannten Wörter angehören müssen. Bei der durch den VFT verursachten Aktivierung inferiorer und lateraler präfrontaler Areale ergaben einige NIRS-Untersuchungen einen deutlichen Hemisphärenunterschied mit einer erhöhten Oxygenierung im linksfrontalen Kortex (Fallgatter et al., 1997; Herrmann et al., 2006), wohingegen in anderen Studien keine Seitendifferenz festgestellt werden konnte (Herrmann et al., 2003).

In vorliegender Arbeit wurden die Probanden mithilfe eines phonemischen Verbal Fluency Tests untersucht. Vor Beginn des VFT wurden die Versuchspersonen aufgefordert die Augen geschlossen zu halten und möglichst entspannt zu sitzen. Die Messung begann mit einer zehn Sekunden dauernden Aufzeichnung der Baseline-Aktivität. Danach wurden die Versuchsteilnehmer instruiert innerhalb 30 Sekunden möglichst viele verschiedene Wörter zu der jeweiligen Bedingung (Wörter mit Anfangsbuchstaben A, F bzw. S) zu nennen. Nicht relevant war es, ob Substantive, Verben oder Adjektive genannt wurden. Wiederholungen und die Nennung von Eigennamen waren nicht erlaubt. Außerdem wurden zusammengesetzte Wörter, die mit dem gleichen Wort beginnen, nicht mitgezählt. Nach jeder der drei Bedingungen (Wörter mit Anfangsbuchstaben A, F bzw. S) wurden als Kontrollbedingung die Wochentage in moderater Geschwindigkeit innerhalb 30 Sekunden fortlaufend aufgesagt. Nach jeder Bedingung bzw. Kontrollbedingung folgte eine ebenfalls 30 Sekunden dauernde Ruhebedingung. Der gesamte Verbal Fluency Test nahm somit eine Zeit von insgesamt sechs Minuten in Anspruch. Der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 10 noch einmal schematisch dargestellt. Die Auswertung des VFT floss nicht in vorliegende Arbeit mit ein, wurde aber der Vollständigkeit halber hier aufgeführt.



Abbildung 10: Darstellung des zeitlichen Ablaufs des VFT. Die Reihenfolge wiederholt sich, ausgenommen der Baseline-Bedingung, für die Buchstaben F und S.

3.2.4 Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS

Um den Effekt der elektrischen Stimulation auf den präfrontalen Kortex zu untersuchen, wurde das Verfahren der transkraniellen Gleichstromstimulation angewendet (Nitsche & Paulus, 2000). Die Stimulation erfolgte durch einen Batterie-betriebenen Stimulator (DC-Stimulator, NeuroConn GmbH, Ilmenau, Germany). Der Strom wurde mittels zweier Gummielektroden auf den Schädel der Studienteilnehmer übertragen. Die

Elektroden waren 7 cm lang und 5 cm breit, hatten also eine Gesamtfläche von 35 cm². Eine der beiden Elektroden war an vier Stellen perforiert, um die Positionierung unter den Optoden der NIRS-Haube (siehe 3.2.5) mit den Nummern 14 und 17 (jeweils Emitter und Detektor) zu ermöglichen. Dies war notwendig, da während der Stimulation des DLPFC mittels tDCS eine gleichzeitige Messung der Aktivität im präfrontalen Kortex durch funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie stattfinden sollte. Zur besseren Leitfähigkeit wurden die Elektroden mit Elektroden-Paste (Ten20 Conductive Paste, Weaver and Company, USA) bestrichen und anschließend auf der entfetteten Kopfhaut des Probanden angebracht. Eine Elektrode wurde als Stimulationselektrode über dem linken DLPFC positioniert, entsprechend der Stimulationsposition F3 des internationalen 10-20-Systems für EEG-Elektroden (Jasper, 1958). Die Referenzelektrode wurde in maximaler Distanz zur Stimulationselektrode auf dem linken Mastoid platziert, um den Anteil des Stroms, der über den Schädel abgeleitet wird, möglichst gering zu halten und somit die Stromdichte in tieferen Arealen des Gehirns zu erhöhen (Miranda et al., 2006). Über eine Randomisierungsliste wurden die Versuchspersonen den zwei Stimulationsgruppen (anodale oder kathodale Stimulation) bzw. der Sham-Gruppe zugeordnet. Der Versuch wurde als Doppelblindstudie gestaltet. Weder der Versuchsleiter noch der Versuchsteilnehmer hatte also Kenntnis über die jeweilige Gruppenzugehörigkeit der Versuchsperson. Ermöglicht wurde dies, indem Sham- und Real-Stimulation über einen Code verschlüsselt waren, der in den DC-Stimulator eingegeben werden musste. Im Anschluss an die Versuchsdurchführung wurden die Probanden befragt, ob sie vermuteten tatsächlich stimuliert worden zu sein oder nicht. Die Befragungsergebnisse zeigten, dass die Versuchspersonen keinen Unterschied zwischen Verum-Stimulation und Sham-Stimulation erkannten, sodass die Voraussetzung einer doppelblinden Stimulation als sichergestellt gelten kann. Anodal stimuliert wurden letztendlich 18 Versuchspersonen, in der kathodal stimulierten Gruppe befanden sich 16 Teilnehmer und 18 Probanden erhielten die Sham-Stimulation. Bei der Teilnehmergruppe, die anodal stimuliert wurde, wurde die anodale Elektrode als Stimulationselektrode über dem linken DLPFC positioniert. Analoges gilt für die kathodal stimulierte Gruppe. Über die Elektroden wurde das Gehirn mit einem konstanten schwachen Gleichstrom von 2 mA stimuliert. Die Impedanz durfte 20 k Ω nicht überschreiten. Die Aufblende der Stromzufuhr zu Beginn der Stimulation und die

Ausblendung am Ende nahmen jeweils eine Zeit von 10 s in Anspruch. Beim Aufbau der elektrischen Spannung kann ein leichtes Brennen oder Kribbeln auf der Haut ausgelöst werden, was nach einiger Zeit jedoch wieder nachlässt (Poreisz et al., 2007). Um die Bedingungen der echten Stimulation in der Sham-Gruppe zu imitieren, erhielten die Probanden dieser Gruppe zu Beginn ebenfalls eine Stimulation mit gleicher Stromstärke. Diese wurde allerdings nach 10 s automatisch abgebrochen, so dass die Stromzufuhr zwar keine Auswirkungen auf die Gehirnaktivität hat, aber die Versuchspersonen dieser Gruppe ebenfalls das typische leichte Kribbeln oder Brennen auf der Haut verspürten. Insgesamt dauerte die Stimulation ca. 27 Minuten.

3.2.5 Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie

Die relativen Konzentrationen von O₂Hb und HHb wurden mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie ermittelt. Verwendet wurde hierfür das NIRS-Gerät ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Co., Japan). Die Messung erfolgte über ein 52-Kanalsystem, bestehend aus 33 Optoden, von denen wiederum 17 Optoden Emitter und 16 Optoden Detektoren des nah-infraroten Lichtes waren. Der Interoptodenabstand betrug dabei 30 mm. Die Optoden waren flexibel in einer Messhaube fixiert, die über elastische Gummibänder am Kopf des Versuchsteilnehmers befestigt wurde. Die Position der NIRS-Haube orientierte sich dabei an dem internationalen 10-20-System für EEG-Elektroden (Jasper, 1958), um eine ungefähre Zuordnung der einzelnen Kanäle zu den Hirnarealen zu ermöglichen (Okamoto et al., 2004). So wurde die mittlere Optode der unteren Optodenreihe an der Elektrodenposition Fpz ausgerichtet, die untere Optodenreihe war in Richtung T3 bzw. T4 ausgerichtet. Dadurch wurde gewährleistet, dass alle für den präfrontalen Kortex relevanten Bereiche bei der Aufzeichnung erfasst werden konnten (Okamoto et al., 2004). Das ETG-4000-System arbeitet mit Licht zweier verschiedener Wellenlängen (695±20 nm und 830±20 nm), um eine getrennte Messung von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin zu ermöglichen (Boas et al., 2004). Die zeitliche Auflösung, mit der die Veränderungen des absorbierten Nah-Infrarot-Lichts erfasst wurden, betrug 10 Hz. Über die Menge des absorbierten Nah-Infrarot-Lichts wurden die relativen Konzentrationen von O₂Hb und HHb berechnet (Obrig & Villringer, 2003).

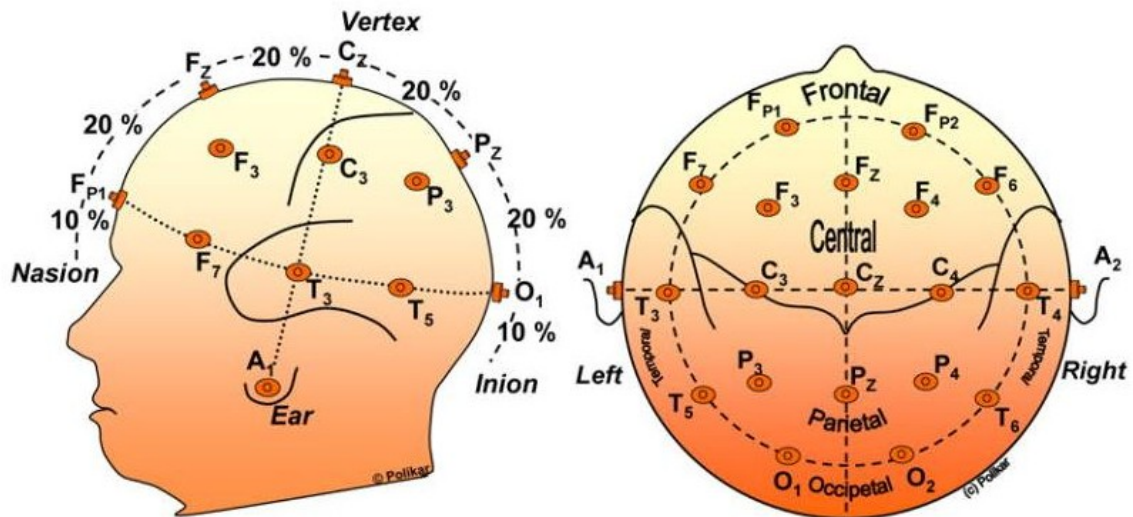


Abbildung 11: Internationales 10-20-Elektroden-System zur Positionierung der EEG-Elektroden (Polikar et al., 2007)

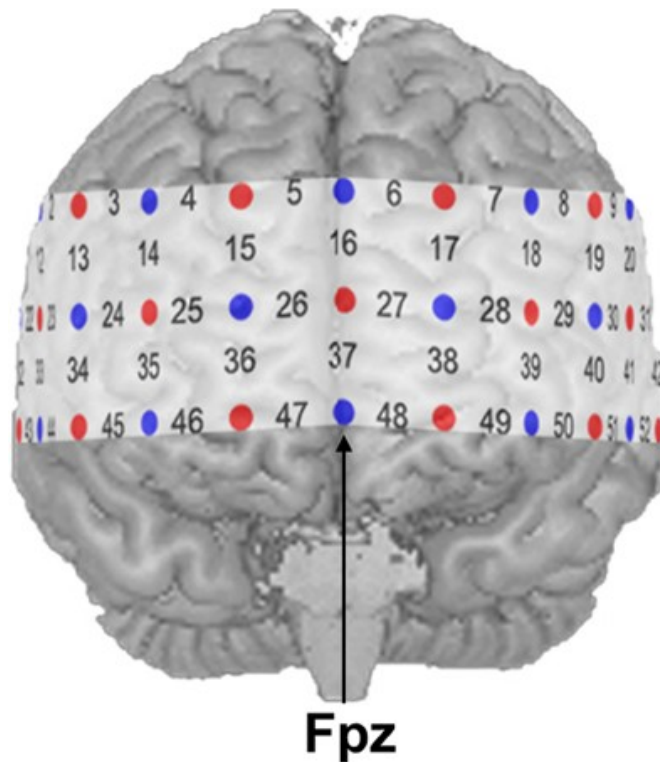


Abbildung 12: Aus dem 10-20-System resultierende Positionierung der NIRS-Optoden auf einem exemplarischem Gehirn. Emittier rot dargestellt, Detektoren blau dargestellt (Verner et al., 2013).

3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

3.3.1 Statistische Auswertung des PANAS-Fragebogens

Die statistische Auswertung der Daten aus dem PANAS-Fragebogen erfolgte mit den Computerprogrammen SPSS Statistics (IBM SPSS Inc., USA) und Microsoft Office (Microsoft Corp., USA). Zur Analyse der Auswirkungen des Effekts der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die subjektiven Emotionen, wurden die Daten mithilfe einer dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (2x2x3-ANOVA) ausgewertet. Dabei stellten die Faktoren Bedingung (positiver und negativer Affekt) und Zeitpunkt (vor bzw. nach Testdurchführung) die Innersubjektfaktoren dar und der Zwischensubjektfaktor wurde über die Gruppe definiert (Sham, Anodal und kathodal). Die abhängigen Variablen wurden über den positiven und negativen Affekt ausgedrückt. Die Daten wurden mithilfe des Mauchly-Tests auf Sphärizität überprüft und gegebenenfalls nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Falls signifikante Abweichungen zwischen den Mittelwerten auftraten, wurden zur Überprüfung Post-hoc-t-Tests gerechnet, um die Art des Effekts zu identifizieren.

Ergaben die Varianzanalysen einen p -Wert < 0.05 , konnte von statistischer Signifikanz ausgegangen werden.

3.3.2 Statistische Auswertung der Verhaltensdaten

Zur Analyse der Verhaltensdaten während der N-Back-Aufgabe wurde mithilfe der Programme SPSS Statistics (IBM SPSS Inc., USA) und Microsoft Office (Microsoft Corp., USA) eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (3x3-ANOVA) mit den Faktoren Aufgabenbedingung und Gruppe gerechnet. Den Innersubjektfaktor stellte dabei der Faktor Bedingung (0-Back, 1-Back und 2-Back) dar. Der Zwischensubjektfaktor wurde über die Gruppe definiert (Sham, Anodal und Kathodal). Die abhängigen Variablen waren die Anzahl der korrekten Antworten, die Fehlerzahl und die Anzahl der verpassten Antworten während der N-Back-Aufgabe sowie die mittlere Reaktionszeit bei richtigen Antworten. Zur Sicherstellung der Sphärizität, also der Varianzhomogenität bei Messwiederholung, wurde hier ebenfalls das Korrekturverfahren nach Greenhouse-Geisser angewandt. Auch hier klärte ein

anschließend gerechneter Post-hoc-t-Test die Art des Effekts im Falle eines signifikanten Haupteffekts oder eines Interaktionseffekts.

Ergab sich ein p -Wert < 0.05 , konnte von statistischer Signifikanz ausgegangen werden.

3.3.3 Statistische Auswertung der funktionellen NIRS-Daten

Zur statistischen Auswertung der erhobenen funktionellen Daten wurden die Computerprogramme Microsoft Office (Microsoft Corp., USA), SPSS Statistics (IBM SPSS Inc., USA) und MatLab (The MathWorks Inc., USA) verwendet. Die während der fNIRS-Messung erfassten funktionellen Daten wurden vom NIRS-Untersuchungs-Computer exportiert und mittels MatLab weiter verarbeitet. Die Daten im Zeitverlauf je Kanal wurden zunächst mit der ETG-Software V1.84ek (Hitachi Medical Co., Japan) durch Berechnung eines *moving average* mit einem Zeitfenster von fünf Sekunden geglättet. Durch einen 0,5-Hz-Tiefpassfilter wurden Anteile mit höheren Frequenzen abgeschwächt, wohingegen ein 0,01-Hz-Hochpassfilter tiefere Frequenzen dämpfte.

Vor der Auswertung wurden die während der Messung aufgetretenen Marker-Probleme mithilfe von MatLab korrigiert. Dabei wurden die fehlenden Zeiten für Beginn und Ende einer Bedingung manuell eingefügt. Dies geschah sowohl für die Daten des O₂Hb als auch für die Daten des HHb.

Zur statistischen Auswertung wurden die Zeitverläufe in Abhängigkeit der Bedingungen in Zeitsegmente von 45 Sekunden unterteilt (10 s Baseline, 30 s Aktivierungsphase, 5 s post Aktivierungsphase), und über die einzelnen Durchgänge je Bedingung, Kanal und Versuchsperson gemittelt (Fallgatter et al., 2004). Vor der Segmentierung erfolgte eine weitere Filterung der Daten mit einem diskreten Cosinus-Filter.

3.3.3.1 T-Tests gegen Null

Um kortikale Regionen mit signifikanten Aktivierungen deskriptiv beschreiben zu können, wurden t-Tests gegen Null durchgeführt. Da es sich hierbei um multiple Vergleiche handelt, wurde mithilfe der D/AP-Korrektur (Dubey/Armitage-Parmar-Korrektur) ein α -Level von 5% sichergestellt (Sankoh et al., 1997). Hierbei wurde die statistische Korrelation der Daten mit eingerechnet. Der resultierende kritische t-Wert

wurde zur Festlegung der signifikanten Kanäle herangezogen (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Der t-Test erfolgte für alle drei Gruppen (anodale, kathodale oder Sham-Stimulation), für alle drei Bedingungen (0-Back, 1-Back und 2-Back), für jeden der 52 Kanäle und für beide Chromophore (O₂Hb und HHb). Dabei wurde zunächst jeweils die Differenz des empirisch bestimmten Mittelwertes der Hirnaktivität während der Baseline und des empirisch bestimmten Mittelwertes der Aktivität während der jeweiligen Bedingung gegen Null gerechnet. Die resultierenden t-Werte wurden mit dem jeweiligen kritischen t-Wert verglichen. Diese vom Zufall bereinigten t-Werte dienen also zur Darstellung signifikanter Unterschiede der Hirnaktivität.

Tabelle 2: Korrelationen und kritische t-Werte der Einzelbedingungen für O₂Hb

	0-Back	1-Back	2-Back
Anodal			
Korrelation	0,5298	0,5776	0,4313
Kritischer t-Wert	2,6764	2,5857	2,8612
Kathodal			
Korrelation	0,4578	0,4404	0,4264
Kritischer t-Wert	2,8566	2,8904	2,9177
Sham			
Korrelation	0,4524	0,5171	0,4552
Kritischer t-Wert	2,8219	2,7005	2,8166

Tabelle 3: Korrelationen und kritische t-Werte der Einzelbedingungen für HHb

	0-Back	1-Back	2-Back
Anodal			
Korrelation	0,3881	0,4143	0,3188
Kritischer t-Wert	2,9416	2,8929	3,0696
Kathodal			
Korrelation	0,4425	0,3494	0,3407
Kritischer t-Wert	2,8865	3,0667	3,0837
Sham			
Korrelation	0,3739	0,3927	0,3136
Kritischer t-Wert	2,9678	2,9331	3,0792

3.3.3.2 T-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander

Analog dem oben genannten Verfahren für t-Tests wurden des Weiteren t-Tests der Kontraste der einzelnen Bedingungen (0-Back, 1-Back, 2-Back) gegeneinander durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen hinsichtlich der kortikalen Aktivierungsintensität zu erfassen. Zum einen wurden die Kontraste der 1-Back-Aufgabe gegen die der 0-Back-Aufgabe für Baseline-korrigierte Werte getestet. Zum anderen folgten t-Tests der 2-Back-Aufgabe gegen die 0-Back-Aufgabe und der 2-Back-Aufgabe gegen die 1-Back-Aufgabe. Dies geschah für alle drei Gruppen (anodale, kathodale und Sham-Stimulation) und für beide Chromophore (O₂Hb und HHb).

Tabelle 4: Korrelationen und kritische t-Werte der Bedingungs differenzen für O₂Hb

	1-Back>0-Back	2-Back>0-Back	2-Back>1-Back
Anodal			
Korrelation	0,6721	0,5366	0,5493
Kritischer t-Wert	2,4042	2,6635	2,6395
Kathodal			
Korrelation	0,4280	0,5189	0,5153
Kritischer t-Wert	2,9146	2,7372	2,7443
Sham			
Korrelation	0,5841	0,5348	0,4893
Kritischer t-Wert	2,5733	2,6669	2,7528

Tabelle 5: Korrelationen und kritische t-Werte der Bedingungs differenzen für HHb

	1-Back>0-Back	2-Back>0-Back	2-Back>1-Back
Anodal			
Korrelation	0,5021	0,3811	0,4218
Kritischer t-Wert	2,7287	2,9546	2,8789
Kathodal			
Korrelation	0,3513	0,3566	0,3667
Kritischer t-Wert	3,0632	3,0528	3,0333
Sham			
Korrelation	0,4106	0,3399	0,4084
Kritischer t-Wert	2,8998	3,0307	2,9039

3.3.3.3 Vergleich der Stimulationsgruppen

Den nächsten Schritt der statistischen Auswertung stellten die Vergleiche der drei Stimulationsgruppen untereinander dar. Hierbei wurden zunächst auch t-Tests analog dem oben beschriebenen Verfahren gerechnet (genaue Beschreibung siehe Anhang). Hierbei konnten keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden, weshalb auf ein alternatives Auswertungsverfahren zurückgegriffen wurde.

Die grundsätzlichen Aktivierungsmuster während unserer N-Back-Aufgabe entsprechen, sowohl für die t-Tests gegen Null als auch für die t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander, weitestgehend den zu erwartenden aktiven Regionen aus der Literatur, also Bereichen, die sich auf Teile des präfrontalen Kortex projizieren lassen (siehe 4.3.1, 4.3.2 und 5.1.1). Plausibel erschien also die aus vorhandener Literatur abgeleitete a-priori-Definition sogenannter *Regions of Interest* (ROIs), die Bereiche des präfrontalen Kortex abbilden sollen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA. Hierbei wird also nur ein Teilbereich der Gesamtheit der Messkanäle in die statistische Auswertung mit einbezogen.

Im Falle von signifikanten Gruppenhaupteffekten oder Interaktionen mit dem Faktor Gruppe wurden zur Überprüfung post-hoc-t-Tests gerechnet, um die Art des Effekts genauer zu definieren. Für die post-hoc-t-Tests wurden die Daten mithilfe des Levene-Tests auf Sphärizität überprüft. Ergab dieser Test ein signifikantes Ergebnis, so konnte die Varianzgleichheit der Daten nicht angenommen werden. War der Test nicht signifikant, konnte von einer Varianzgleichheit ausgegangen werden.

Falls signifikante Haupteffekte für die Aufgabenbedingung auftraten, wurde auf eine weitere Analyse mittels post-hoc-t-Test verzichtet, da diese Effekte bereits in oben beschriebenen t-Tests gegen Null und den t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander dargestellt wurden.

Definition des DLPFC als ROI

Basierend auf früheren Publikationen von Owen und Kollegen (2005) als auch von Kopf und Mitarbeitern (2013) wurden für die weitere Analyse diejenigen Kanäle als ROI definiert, die während Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis signifikante Veränderungen der Hirnoxxygenierung zeigten. Diesen Hirnarealen entsprechend

ergaben die Kanäle 3, 4, 13, 14, 15, 24, 25, 35, 36, 46, 7, 8, 17, 18, 19, 28, 29, 38, 39 und 49 die ROI-definierenden Kanäle. Somit definieren zehn Kanäle den DLPFC der rechten Hemisphäre (RDLPC) und zehn Kanäle den DLPFC der linken Hemisphäre (LDLPFC) (Owen et al., 2005; Kopf et al., 2013).

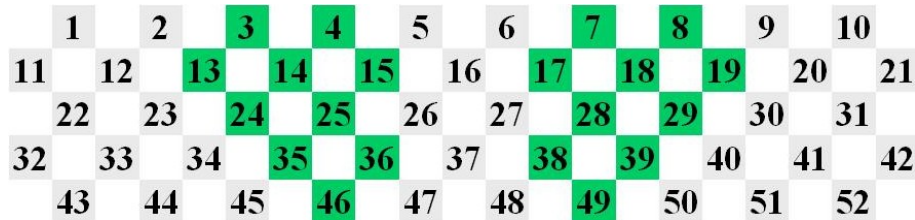


Abbildung 13: DLPFC-definierende Kanäle (grün dargestellt)

Die Berechnung der ROI erfolgte über die Bildung des Mittelwertes aller Werte aus den Kanälen des RDLPC bzw. des LDLPC. Dadurch konnten aus der Ganzkopfanalyse die für das Arbeitsgedächtnis wichtigsten Areale herausgefiltert werden. Es ergab sich somit ein einziger Wert für alle drei Gruppen (anodal stimulierte, kathodal stimulierte und Sham-Gruppe), für beide Seiten (rechter DLPFC und linker DLPFC), für alle drei Aufgaben (0-Back, 1-Back und 2-Back) und für beide Chromophore (O₂Hb und HHb). Im Anschluss wurde sowohl für O₂Hb als auch für HHb als abhängige Variable eine dreifaktorielle Varianzanalyse (2x3x3-ANOVA) gerechnet mit den Innersubjektfaktoren Seite (rechter bzw. linker DLPFC) und Aufgabenbedingung (0-Back, 1-Back bzw. 2-Back), sowie mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (anodal stimulierte, kathodal stimulierte oder Sham-Gruppe). Ergaben die Varianzanalysen einen p-Wert<0.05, konnte von statistischer Signifikanz ausgegangen werden. Auch hier wurden die Daten mithilfe des Mauchly-Tests auf Sphärizität überprüft und gegebenenfalls nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Definition des DLPFC und VLPFC als ROIs

In einem zweiten Schritt wurden basierend auf einer weiteren Studie von Kopf und Kollegen (2011) neue ROIs definiert und analog dem oben genannten Verfahren ausgewertet. Als ROIs wurden der DLPFC und zusätzlich der VLPFC (ventrolateraler präfrontaler Kortex) festgelegt. Die Kanäle 3, 4, 13, 14, 15, 24, und 25 wurden dem rechten DLPFC zugeordnet, die Kanäle 7, 8, 17, 18, 19, 28 und 29 bildeten den linken

DLPFC. Außerdem wurden die Kanäle 34, 35, 45 und 46 als rechter VLPFC und die Kanäle 39, 40, 49 und 50 als linker VLPFC definiert (Kopf et al., 2011).

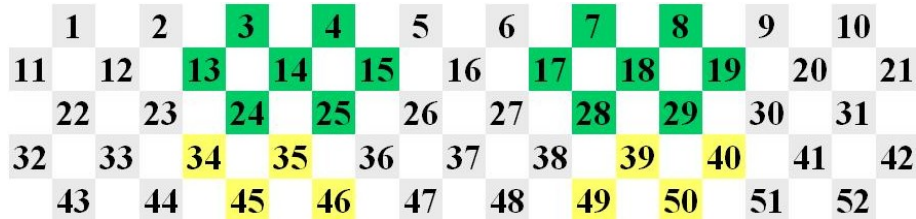


Abbildung 14: DLPFC- und VLPFC-definierende Kanäle (DLPFC grün dargestellt, VLPFC gelb dargestellt)

Somit konnte mit den Innersubjektfaktoren Seite (rechte bzw. linke Hemisphäre), Aufgabenbedingung (0-Back, 1-Back bzw. 2-Back) und dem zusätzlichen Innersubjektfaktor ROI (DLPFC bzw. VLPFC) sowie mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (anodal, kathodal und Sham) eine vierfaktorielle Varianzanalyse (2x2x3x3-ANOVA) gerechnet werden. Dies geschah ebenfalls für beide Chromophore (O₂Hb und HHb). Zur Sicherstellung der Sphärizität wurde hier ebenfalls das Korrekturverfahren nach Greenhouse-Geisser angewandt.

Definition des superioren, mittleren und inferioren Frontalgyrus als ROIs

Da auch durch diese plausiblen Definitionen der ROIs keine eindeutigen Ergebnisse erzielt worden sind, wurden alternative ROIs basierend auf den Ergebnissen der Publikationen von Arsalidou und Taylor (2011) als auch von Verner und Kollegen (2013) ermittelt und explorativ untersucht. Als ROIs werden hier der superiore Frontalgyrus (SFG), der mittlere Frontalgyrus (MFG) und der inferiore Frontalgyrus (IFG) definiert. Dabei handelt es sich um drei verschiedene kortikale Strukturen des präfrontalen Kortex, die vor allem mit dem Zahlengedächtnis und rechnerischen Aufgaben im Zusammenhang stehen. In der rechten Hemisphäre werden die Kanäle 5, 15, 26, 36 und 47 dem rechten superioren Frontalgyrus zugeordnet, die Kanäle 3, 4, 14, 25, 35 und 46 bilden den rechten mittleren Frontalgyrus und die Kanäle 13, 24, 34 und 45 stellen den rechten inferioren Frontalgyrus dar. Analog dazu bilden in der linken Hemisphäre die Kanäle 6, 17, 27, 38 und 48 den linken superioren Frontalgyrus, die Kanäle 7, 8, 18, 28, 39 und 49 werden dem linken mittleren Frontalgyrus zugeordnet

und die Kanäle 19, 29, 40 und 50 ergeben den linken inferioren Frontalgyrus (Arsalidou & Taylor, 2011; Verner et al., 2013).

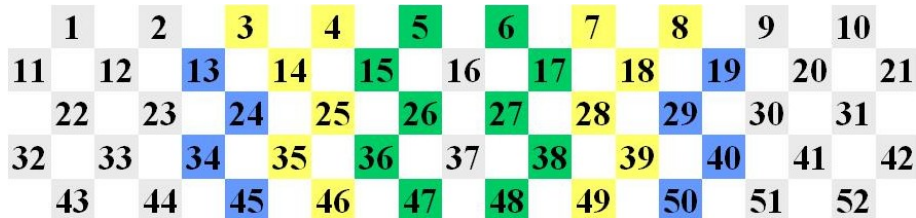


Abbildung 15: SFG-, MFG- und IFG-definierende Kanäle (SFG grün dargestellt, MFG gelb dargestellt, IFG blau dargestellt)

Auch hier wurde im Anschluss sowohl für O₂Hb als auch für HHb eine vierfaktorielle Varianzanalyse (2x3x3x3-ANOVA) mit den Innersubjektfaktoren Seite (linke oder rechte Hemisphäre), Aufgabenbedingung (0-Back, 1-Back oder 2-Back), ROI (superiorer, mittlerer oder inferiorer Frontalgyrus) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (anodal stimulierte, kathodal stimulierte und Sham-Gruppe) gerechnet. Die Sicherstellung der Sphärizität erfolgte hier ebenfalls mithilfe der Greenhouse-Geisser-Korrektur.

4. Ergebnisse

4.1 Subjektive Emotionen (PANAS-Fragebogen)

Bei der Auswertung des PANAS konnte kein signifikanter Gruppenhaupteffekt nachgewiesen werden ($F[2,49]=0.670$, $p=0.517$). Die mittleren Summenwerte des PANAS-Fragebogen je Versuchsgruppe sind in Tabelle 6 angegeben. Im Test der Innersubjekteffekte ergaben sich jedoch sowohl für die Bedingung (positiver und negativer Affekt) als auch für den Zeitpunkt (vor bzw. nach Testdurchführung) statistisch signifikante Haupteffekte (Bedingung: $F[1,49]=291.718$, $p<0.001$, Zeitpunkt: $F[1,49]=8.876$, $p=0.004$). Des Weiteren konnte ein statistisch bedeutsamer Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Bedingung und Zeitpunkt nachgewiesen werden ($F[1,49]=8.078$, $p=0.007$). Keine signifikanten Ergebnisse konnten dagegen in der Interaktion Bedingung*Gruppe ($F[2,49]=0.659$, $p=0.522$), Zeitpunkt*Gruppe ($F[2,49]=0.665$, $p=0.519$) oder Bedingung*Zeitpunkt*Gruppe ($F[2,49]=0.266$, $p=0.768$) ermittelt werden. Die nachfolgend gerechneten Post-hoc-t-Tests zur Überprüfung des Haupteffekts für den Faktor Zeitpunkt ermittelten signifikante Unterschiede des positiven Affekts vor und nach der Versuchsdurchführung ($T=3.284$, $p=0.002$). Für den negativen Affekt konnten keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Vergleich festgestellt werden ($T=-0.166$, $p=0.869$).

Tabelle 6: Ergebnisse des PANAS-Fragebogens vor (T1) und nach (T2) Versuchsdurchführung (M=Mittelwert, SD=Standardabweichung)

	PANAS T1				PANAS T2			
	PA		NA		PA		NA	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Sham	25,06	5,31	11,72	2,67	22,28	5,41	11,33	2,30
Anodal	26,94	6,71	11,22	1,35	23,78	7,17	11,44	2,55
Kathodal	26,38	4,92	11,44	1,75	24,94	5,92	11,81	1,56
Gesamt	26,12	5,67	11,46	1,98	23,62	6,20	11,52	2,16

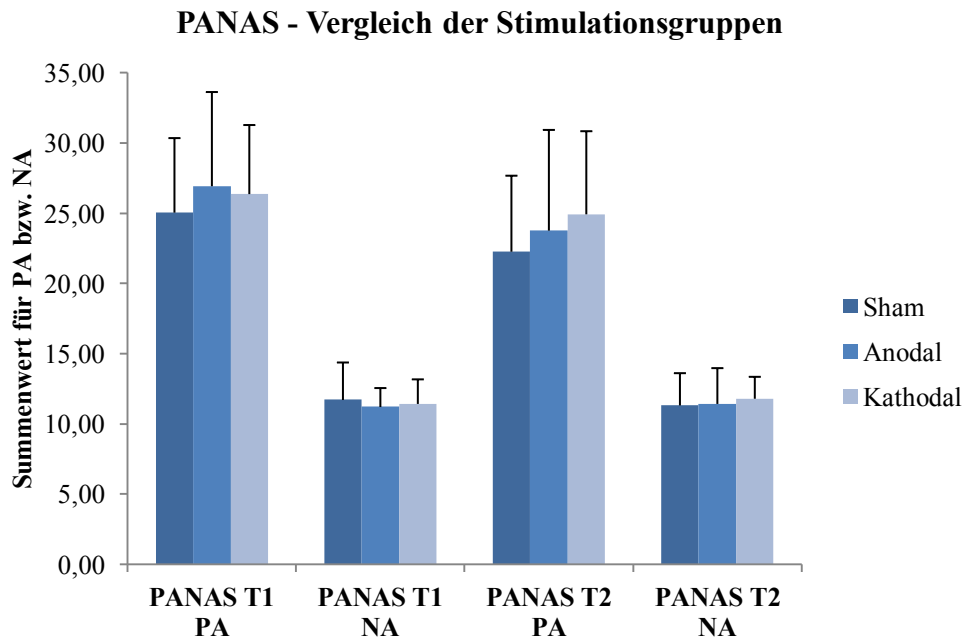


Abbildung 16: Vergleich von positivem (PA) und negativem (NA) Affekt zwischen den Stimulationsgruppen jeweils vor (T1) und nach (T2) Versuchsdurchführung (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

4.2 Verhaltensdaten

4.2.1 Anzahl der Fehler

Die Varianzanalyse mit der abhängigen Variable "Anzahl der Fehler während der N-Back-Aufgabe" ergab einen hoch signifikanten Haupteffekt für die Bedingung ($F[1.25,61.21]=41.534$, $p<0.001$). Die nachfolgend gerechneten post-hoc-t-Tests zur Überprüfung des Haupteffekts ergaben bezüglich der Fehleranzahl signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich zwischen der Bedingung 0-Back und 2-Back ($T=-6.680$, $p<0.001$) als auch in der Gegenüberstellung von 1-Back und 2-Back ($T=-6.742$, $p<0.001$). Der Vergleich von 0-Back und 1-Back zeigte keinen signifikanten Unterschied ($T=-1.798$, $p=0.078$).

Ein signifikanter Gruppenhaupteffekt ($F[2,49]=0.659$, $p=0.522$) konnte nicht bestätigt werden. Die Gruppen der Probanden mit anodaler Stimulation oder kathodaler Stimulation unterschieden sich also nicht signifikant von der Sham-Gruppe. Die

jeweiligen Mittelwerte der Fehleranzahl je Aufgabenbedingung sind in Abbildung 17 dargestellt. Außerdem konnte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung und Gruppe ($F[2.50,61.21]=0.681$, $p=0.541$) nachgewiesen werden.

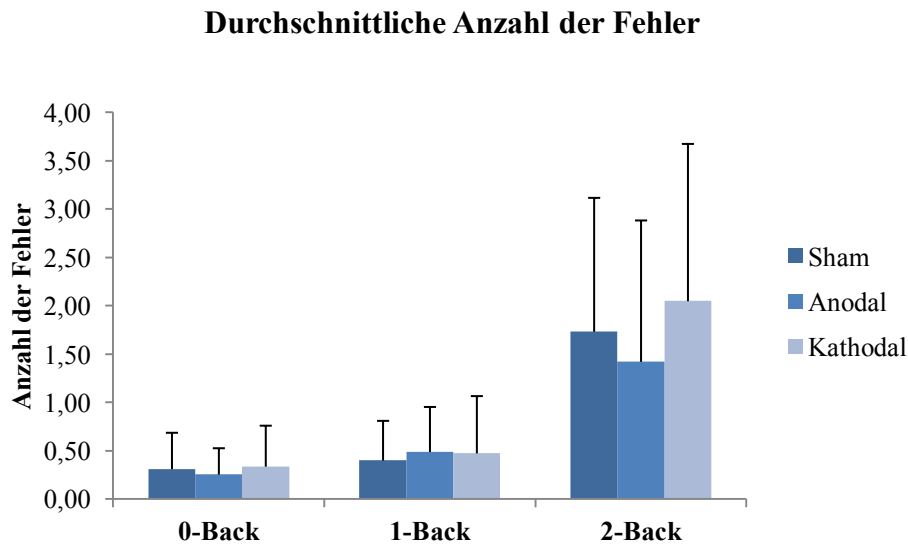


Abbildung 17: Vergleich der Fehleranzahl zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

4.2.2 Anzahl der korrekten Antworten

Die Betrachtung der abhängigen Variable "Anzahl der korrekten Antworten" ergab ebenso einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F[1.36,66.75]=198.533$, $p<0.001$). Der post-hoc-t-Test identifizierte sowohl zwischen 0-Back und 1-Back einen signifikanten Unterschied ($T=10.183$, $p<0.001$), als auch zwischen den Bedingungen 0-Back und 2-Back ($T=15.803$, $p<0.001$) und 1-Back und 2-Back ($T=12.941$, $p<0.001$).

Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Effekt für einen Gruppenunterschied ($F[2,49]=0.624$, $p=0.540$) oder für die Wechselwirkung zwischen Bedingung und Gruppe ($F[2.72,66.75]=0.514$, $p=0.656$). Die durchschnittliche Anzahl der korrekten Antworten je Stimulationsgruppe ist in Abbildung 18 dargestellt.

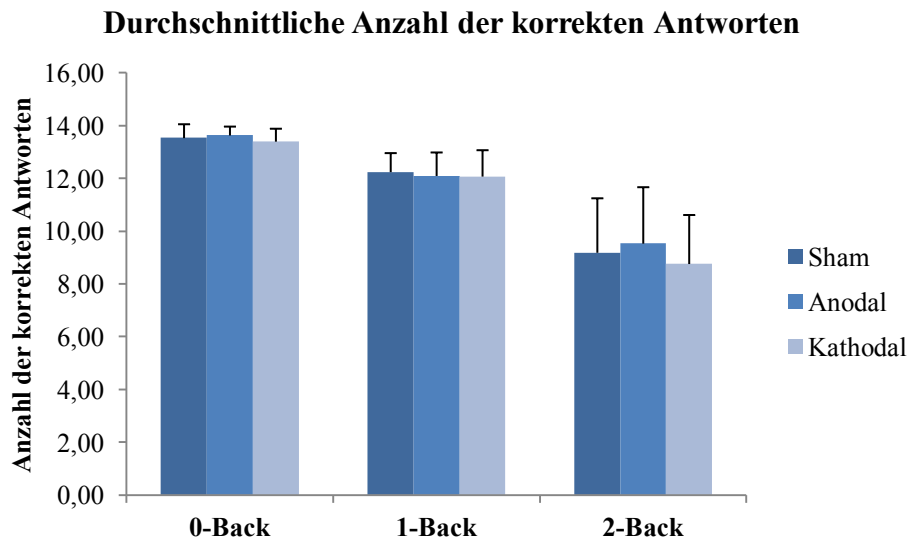


Abbildung 18: Vergleich der Anzahl der korrekten Antworten zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

4.2.3 Anzahl der verpassten Antworten

Auch bei der Untersuchung der abhängigen Variablen "Anzahl der verpassten Antworten" ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Bedingung ($F[1.51,74.21]=43.155$, $p<0.001$). In den anschließend gerechneten post-hoc-t-Tests zur Überprüfung der Art des Effekts zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen der Bedingung 0-Back und 1-Back ($T=-3.173$, $p=0.003$), 0-Back und 2-Back ($T=-7.473$, $p<0.001$) sowie zwischen 1-Back und 2-Back ($T=-6.809$, $p<0.001$).

Im Test der Zwischensubjekteffekte war der Haupteffekt Gruppe nicht signifikant ($F[2,49]=0.359$, $p=0.700$). Ebenso konnten keine statistisch bedeutsamen Interaktionseffekte zwischen Bedingung und Gruppe nachgewiesen werden ($F[3.03,74.21]=0.073$, $p=0.975$). Abbildung 19 zeigt die Mittelwerte der Anzahl der verpassten Antworten für jede der drei Versuchsgruppen.

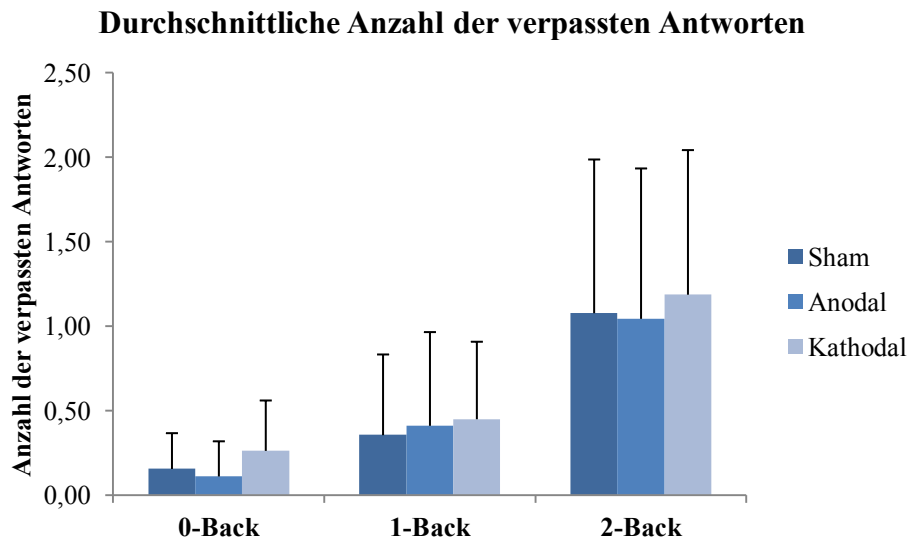


Abbildung 19: Vergleich der Anzahl der verpassten Antworten zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

4.2.4 Mittlere Reaktionszeit

Die Varianzanalyse mit der abhängigen Variable "mittlere Reaktionszeit bei richtigen Antworten" zeigte ebenfalls einen hoch signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F[1.78,86.89]=16.057$, $p<0.001$). Der anschließende post-hoc-t-Test ergab hinsichtlich der Reaktionszeit signifikante Differenzen im Vergleich zwischen 0-Back und 1-Back ($T=6.314$, $p<0.001$), wie auch zwischen 0-Back und 2-Back ($T=3.332$, $p=0.002$). Dabei war die mittlere Reaktionszeit während der 0-Back-Aufgabe in allen drei Gruppen höher als während der 1-Back- oder 2-Back-Aufgabe. Die Unterschiede zwischen der 1-Back- und der 2-Back-Bedingung waren nicht signifikant ($T=-1.910$, $p=0.062$).

Für den Haupteffekt Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse ermittelt werden ($F[2,49]=0.817$, $p=0.448$). Auch konnte keine signifikante Interaktion zwischen Bedingung und Gruppe beobachtet werden ($F[3.55,86.98]=0.281$, $p=0.869$). Die mittleren Reaktionszeiten sind in Abbildung 20 dargestellt.

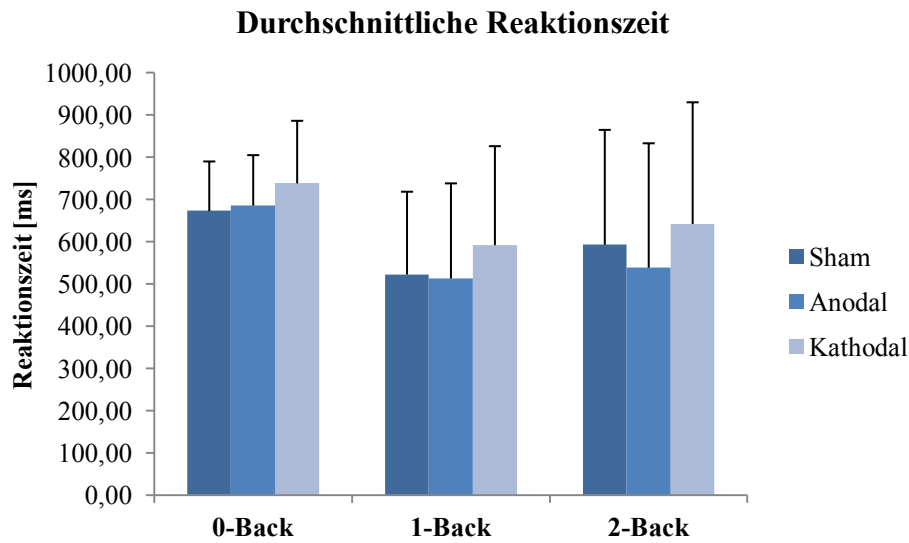


Abbildung 20: Vergleich der mittleren Reaktionszeit zwischen den Stimulationsgruppen für jede Aufgabenbedingung (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

4.3 Funktionelle Daten

4.3.1 T-Test gegen Null

Für O₂Hb ergaben die t-Tests gegen Null während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe in allen drei Stimulationsgruppen (anodal stimulierte, kathodal stimulierte und Sham-Gruppe) signifikante Anstiege der Hirnaktivierung (Signifikanzniveau $p < 0.05$) im Bereich des DLPFC und VLPFC während der 1-Back-Aufgabe und weitere Anstiege während der 2-Back-Aufgabe, wohingegen während der 0-Back-Aufgabe keine Aktivierung gegenüber der Baseline festgestellt werden konnte. In der Sham-Gruppe resultierte die 1-Back-Aufgabe in einer beidseitigen Oxygenierung im Bereich des DLPFC. Während der 1-Back-Aufgabe zeigte sich in der Gruppe der anodal stimulierten Versuchspersonen eine schwache Oxygenierung mit nur zwei signifikant aktiven Kanälen im inferioren Bereich der rechten Probeset-Hälfte. In der kathodal stimulierten Gruppe war ebenso nur eine schwache Oxygenierung mit jeweils einem signifikanten Kanal pro Hemisphäre festzustellen. Für die 2-Back-Aufgabe ergaben sich deutlichere Aktivierungsmuster. So fand sich in allen drei Stimulationsgruppen eine deutliche Oxygenierung im Bereich des

DLPFC und des VLPFC. In der anodal stimulierten Gruppe und in der Sham-Gruppe war diese Aktivierung rechtshemisphärisch etwas stärker ausgeprägt, in der kathodal stimulierten Gruppe kann wegen der nur schwachen Oxygenierung in der linken Hemisphäre von einer kompletten Lateralisierung der Aktivität ausgegangen werden.

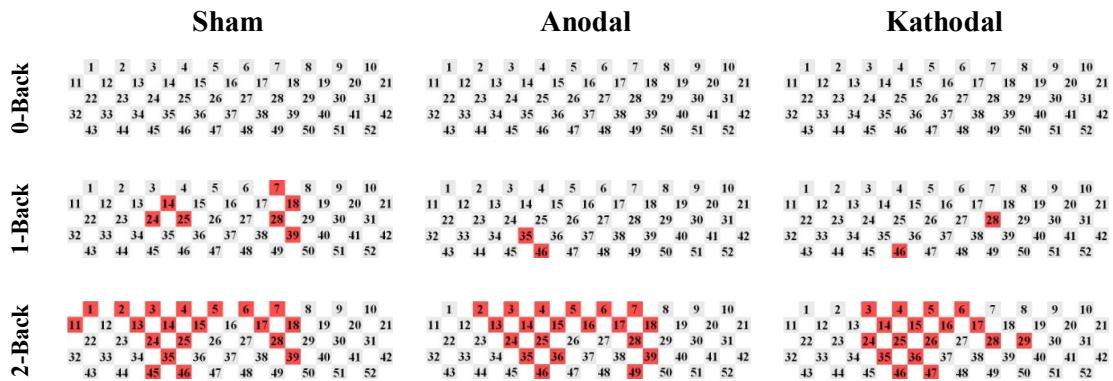


Abbildung 21: Signifikant aktive Kanäle für O₂Hb für die t-Tests gegen Null (signifikant aktive Kanäle rot dargestellt)

HHb zeigte ein vergleichbares Muster, indem die Aktivierung von der 0-Back-Aufgabe hin zur 2-Back-Aufgabe anstieg. Jedoch ergab sich auch schon während der 0-Back-Aufgabe in allen drei Stimulationsgruppen eine leichte Deoxygenierung in wenigen Kanälen. In den Gruppen, die anodal bzw. kathodal stimuliert wurden, war diese Aktivierung beidseitig im Bereich des DLPFC lokalisiert, in der Sham-Gruppe zeigte sich lediglich ein signifikant aktiver Kanal im lateralen Bereich des rechten PFC. Während der 1-Back-Aufgabe wurden ebenso wie für O₂Hb nur wenige Kanäle signifikant aktiv, die aber in allen drei Stimulationsgruppen dem DLPFC oder VLPFC entsprechen. Während der Durchführung der 2-Back-Aufgabe wurde in allen drei Gruppen eine signifikante Deoxygenierung im Bereich des DLPFC in beiden Hemisphären deutlich, wobei diese rechtshemisphärisch deutlicher ausgeprägt war. Im Gegensatz zu O₂Hb war hier bei der kathodal stimulierten Gruppe keine Lateralisierung der Aktivität auf die rechte Hemisphäre mehr erkennbar.

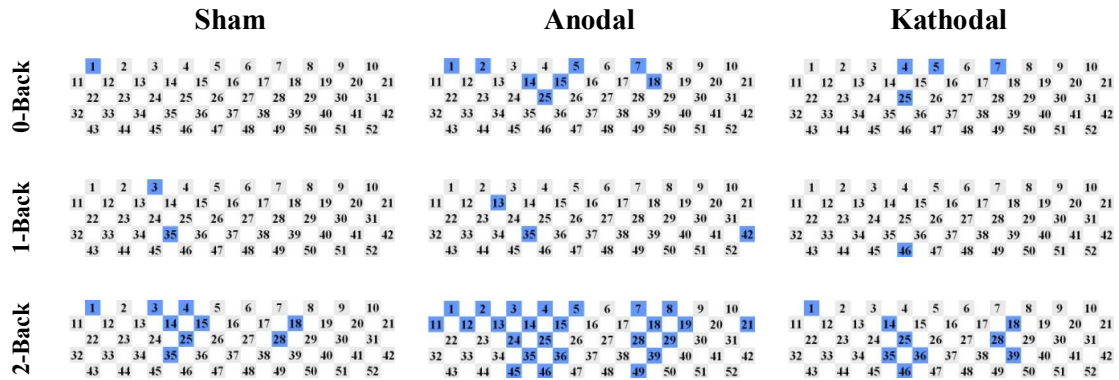


Abbildung 22: Signifikant aktive Kanäle für Hb für die t-Tests gegen Null (signifikant aktive Kanäle blau dargestellt)

4.3.2 T-Test der Einzelbedingungen gegeneinander

Die t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander ergaben für O₂Hb unterschiedliche Ergebnisse in allen drei Gruppen. Als signifikant galt ein Ergebnis auch hier bei einem p-Wert < 0,05. Für den Kontrast 1-Back-Aufgabe gegen 0-Back-Aufgabe zeigte die Gruppe, die anodal stimuliert wurde, eine vernachlässigbar schwach signifikante Oxygenierung in nur einem Kanal im lateralen Bereich des linken Kortex. Ein vergleichbares Ergebnis lieferte die Sham-Gruppe mit jeweils nur einem signifikant aktiven Kanal in jeder Hemisphäre im Bereich des DLPFC. Im Gegensatz dazu ergab der Kontrast 1-Back gegen 0-Back in der Gruppe der kathodal stimulierten Versuchspersonen eine signifikante Oxygenierung mit insgesamt elf aktiven Kanälen. Davon lagen neun aktive Kanäle im inferioren lateralen Bereich des Probesets der linken Hemisphäre. Rechtshemisphärisch waren lediglich zwei Kanäle signifikant aktiv. Somit kann in diesem Fall von einer Lateralisierung auf die linke Gehirnhälfte ausgegangen werden. Für den Vergleich der 2-Back-Aufgabe mit der 0-Back-Aufgabe ergab sich in der Sham-Gruppe eine beidseitige Oxygenierung im Bereich des DLPFC. Rechtshemisphärisch ging diese auch in weiter lateral gelegene Areale über, sodass die Aktivierung in der rechten Gehirnhälfte insgesamt deutlich stärker ausgeprägt war. Dieses Ergebnis verdeutlicht die eigentliche Auswirkung der N-Back-Aufgabe auf die Aktivität des DLPFC ohne Stimulation dieses Bereichs. In der Gruppe, die anodal stimuliert wurde, konnte diese Lateralisierung der Oxygenierung nicht mehr beobachtet

werden. Mit insgesamt 17 aktiven Kanälen zeigten die Versuchspersonen dieser Gruppe eine Aktivierung im Bereich des DLPFC, annähernd ausgeglichen verteilt auf beide Hemisphären. In der kathodal stimulierten Versuchsgruppe wurde dahingegen eine linkshemisphärische Lateralisierung des O₂Hb-Anstiegs im Bereich des DLPFC deutlich. Auf der rechten Seite des Probesets war nur ein Kanal signifikant aktiv. Der Kontrast der 2-Back-Aufgabe gegen die 1-Back Aufgabe ergab in der Sham-Gruppe mit nur drei aktiven Kanälen eine schwache Oxygenierung im Bereich des superioren DLPFC. Die anodal stimulierte Gruppe zeigte im Vergleich dazu eine deutlichere Oxygenierung. Diese war beidseitig präfrontal lokalisiert, war jedoch rechts stärker ausgebildet. Für die kathodal stimulierte Gruppe ergab sich ein einseitiger, auf die rechte Hemisphäre beschränkter Anstieg des O₂Hb ebenfalls im Bereich des DLPFC.

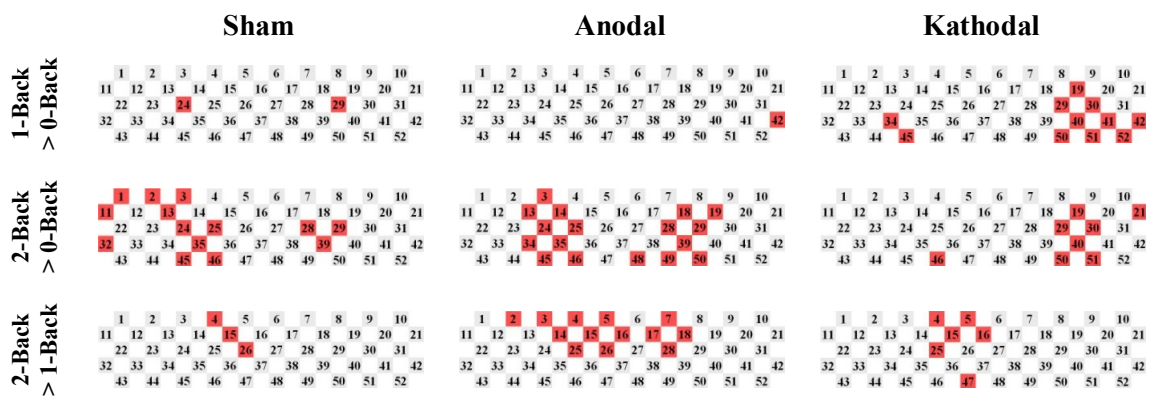


Abbildung 23: Signifikant aktive Kanäle für O₂Hb für die t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander (signifikant aktive Kanäle rot dargestellt)

Für HHb ergab der Kontrast 1-Back-Aufgabe gegen 0-Back-Aufgabe für die Sham-Gruppe und die Gruppe, die anodal stimuliert wurde, im Vergleich zu O₂Hb analoge Ergebnisse. Die Sham-Gruppe zeigte eine vernachlässigbar schwache Deoxygenierung mit nur einem signifikanten Kanal in der rechten Hemisphäre. In der anodal stimulierten Gruppe konnten ebenso lediglich drei signifikant aktive Kanäle im lateralen Bereich des Probesets beobachtet werden, so dass von keiner signifikanten Veränderung der Deoxygenierung ausgegangen werden muss. In der Gruppe, die kathodal stimuliert wurde, führte der Kontrast 1-Back gegen 0-Back dahingegen zu

einer deutlichen Deoxygenierung in beiden Hemisphären mit insgesamt 14 signifikant aktiven Kanälen in den lateralen Arealen des Kortex. Der Vergleich der 2-Back-Aufgabe mit der 0-Back-Aufgabe ergab für die Sham-Gruppe bzw. für die Versuchspersonen, die anodal stimuliert wurden, eine zu O₂Hb vergleichbare Aktivierung, wobei diese für HHb in beiden Fällen mit nur vier aktiven Kanälen in der Sham-Gruppe bzw. zehn aktiven Kanälen in der anodalen Gruppe deutlich schwächer ausfällt. Im Gegensatz zu O₂Hb waren in der kathodal stimulierten Gruppe hauptsächlich Kanäle der rechten Hemisphäre in dorsolateralen Arealen des PFC signifikant aktiv. Für den Kontrast 2-Back gegen 1-Back ließ sich in der anodal stimulierten Gruppe eine beidseitig annähernd gleich verteilte Deoxygenierung feststellen. Diese war im Vergleich zu O₂Hb deutlicher auf den DLPFC projizierbar. Die kathodal stimulierte Gruppe zeigte analog zu den Ergebnissen der O₂Hb-Auswertung eine Deoxygenierung in dorsolateralen Bereichen des PFC, die rechtshemisphärisch stärker ausgeprägt war. Für die Sham-Gruppe ergaben sich keine Kanäle mit signifikanter Deoxygenierung für den Kontrast 2-Back gegen 1-Back.

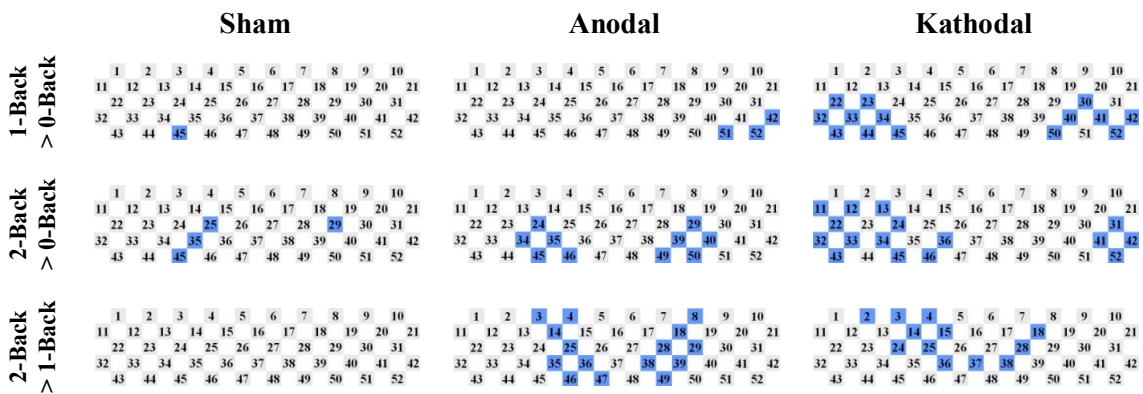


Abbildung 24: Signifikant aktive Kanäle für HHb für die t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander (signifikant aktive Kanäle blau dargestellt)

4.3.3 Vergleich der Stimulationsgruppen

4.3.3.1 DLPFC als ROI

Entsprechend der in Kapitel 3.3.3.3 verwendeten Definition des DLPFC als ROI ergab die Varianzanalyse dieser ROIs für O₂Hb mit den Innersubjekt Faktoren Seite (rechter DLPFC und linker DLPFC) und Aufgabenbedingung (0-Back, 1-Back und 2-Back) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (anodal stimulierte, kathodal stimulierte und Sham-Gruppe) einen signifikanten Haupteffekt sowohl für den Faktor Seite ($F[1,49]=9.406$, $p=0.004$) als auch für den Faktor Aufgabenbedingung ($F[2,89]=14.190$, $p<0.001$). Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Seite und Aufgabenbedingung ($F[2,98]=5.987$, $p=0.004$). Ein signifikanter Gruppenhaupteffekt ($F[2,49]=0.267$, $p=0.767$) oder eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Innersubjekt Faktoren und dem Faktor Gruppe (Seite*Gruppe: $F[2,49]=1.267$, $p=0.291$, Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=0.429$, $p=0.787$, Seite*Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=2.024$, $p=0.097$) konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 7: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC als ROI) für O₂Hb (angegeben sind nur potenzielle Gruppenhaupteffekte und Interaktionen mit der Gruppe)

O ₂ Hb		
	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Zwischensubjektfaktor		
Gruppe	0.267 [2,49]	0.767
Interaktionen		
Seite*Gruppe	1.267 [2,49]	0.291
Aufgabenbedingung*Gruppe	0.429 [4,98]	0.787
Seite*Aufgabenbedingung*Gruppe	2.024 [4,98]	0.097

Die Varianzanalyse mit HHb als abhängige Variable zeigte für den DLPFC als ROI ebenso einen statistisch signifikanten Haupteffekt für die Innersubjekt Faktoren Seite ($F[1,49]=21.188$, $p<0.001$) und Aufgabenbedingung ($F[1.73,84.66]=17.011$, $p<0.001$). Eine Interaktion zwischen den beiden Innersubjekt Faktoren konnte hier jedoch nicht mehr nachgewiesen werden ($F[2,98]=1.442$, $p=0.241$). Im Test der Zwischensubjekt-

effekte war der Haupteffekt Gruppe nicht signifikant ($F[2,49]=1.982$, $p=0.149$). Auch konnten keine signifikanten Interaktionen der Innersubjekt faktoren mit dem Zwischen-subjekt faktor Gruppe beobachtet werden (Seite*Gruppe: $F[2,49]=0.711$, $p=0.496$, Bedingung*Gruppe: $F[3.46,84.66]=0.690$, $p=0.581$, Seite*Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=1.761$, $p=0.143$).

Tabelle 8: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC als ROI) für HHb (angegeben sind nur potenzielle Gruppenhaupteffekte und Interaktionen mit der Gruppe)

HHb		
	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Zwischensubjekt faktor		
Gruppe	1.982 [2,49]	0.149
Interaktionen		
Seite*Gruppe	0.711 [2,49]	0.496
Aufgabenbedingung*Gruppe	0.690 [3.46,84.66]	0.581
Seite*Aufgabenbedingung*Gruppe	1.761 [4,98]	0.143

4.3.3.2 DLPFC und VLPFC als ROIs

Mit der Definition des VLPFC und des DLPFC als ROI beeinflusste noch ein weiterer Innersubjekt faktor, nämlich die ROI (VLPFC oder DLPFC) die Varianzanalyse. Diese ergab für die abhängige Variable O_2Hb ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt für die Seite ($F[1,49]=7.285$, $p=0.010$) und die Aufgabenbedingung ($F[2,98]=19.735$, $p<0.001$). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt für den Innersubjekt faktor ROI ($F[1,49]=1.728$, $p=0.195$). Signifikante Interaktionen zwischen den verschiedenen Innersubjekt faktoren konnten nur für die Interaktion von ROI und Aufgabenbedingung nachgewiesen werden. Diese war mit $F[2,98]=18.413$ und $p<0.001$ hoch signifikant. Alle anderen Interaktionseffekte wurden als nicht signifikant eingestuft (ROI*Seite: $F[1,49]=2.731$, $p=0.105$, Bedingung*Seite: $F[1.63,79.67]=3.315$, $p=0.051$, ROI*Bedingung*Seite: $F[1.78,87.34]=0.588$, $p=0.539$). Ein signifikanter Effekt für einen Gruppenunterschied konnte mit der Varianzanalyse nicht ermittelt werden ($F[2,49]=0.281$, $p=0.756$). Ebenso ergaben sich keine statistisch bedeutsamen

Interaktionseffekte zwischen den Innersubjektfaktoren und dem Faktor Gruppe (ROI*Gruppe: $F[2,49]=0.038$, $p=0.963$, Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=0.230$, $p=0.921$, Seite*Gruppe: $F[2,49]=0.064$, $p=0.938$, ROI*Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=0.440$, $p=0.779$, ROI*Seite*Gruppe: $F[2,49]=1.834$, $p=0.171$, Bedingung*Seite*Gruppe: $F[3.25,79.67]=0.927$, $p=0.438$, ROI*Bedingung*Seite*Gruppe: $F[3.57,87.34]=0.395$, $p=0.790$).

Tabelle 9: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC und VLPFC als ROIs) für O₂Hb (angegeben sind nur potenzielle Gruppenhaupteffekte und Interaktionen mit der Gruppe)

O ₂ Hb		
	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Zwischensubjektfaktor		
Gruppe	0.281 [2,49]	0.756
Interaktionen		
Seite*Gruppe	0.064 [2,49]	0.938
Aufgabenbedingung*Gruppe	0.230 [4,98]	0.921
ROI*Gruppe	0.038 [2,49]	0.963
Seite*Aufgabenbedingung*Gruppe	0.927 [3.25,79.67]	0.438
ROI*Aufgabenbedingung*Gruppe	0.440 [4,98]	0.779
ROI*Seite*Gruppe	1.834 [2,49]	0.171
ROI*Aufgabenbedingung*Seite*Gruppe	0.395 [3.57,87.34]	0.790

Die gleiche Varianzanalyse mit dem VLPFC und dem DLPFC als ROI zeigte für HHb im Test der Innersubjekteffekte signifikante Ergebnisse für den Faktor ROI ($F[1,49]=13.822$, $p<0.001$) und den Faktor Aufgabenbedingung ($F[2,98]=23.341$, $p<0.001$). Für den Innersubjektfaktor Seite ergab sich keine statistische Signifikanz ($F[1,49]=3.661$, $p=0.062$). Ebenso wie bei der abhängigen Variable O₂Hb, ergab sich ein statistisch signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Faktor ROI und der Aufgabenbedingung ($F[2,98]=24.766$, $p<0.001$). Zwischen den anderen Innersubjektfaktoren konnte keine signifikante Interaktion beobachtet werden (ROI*Seite $F[1,49]=0.001$, $p=0.977$, Bedingung*Seite: $F[2,98]=0.086$, $p=0.917$, ROI*Bedingung*Seite: $F[2,98]=0.938$, $p=0.395$). Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab mit $F[2,49]=3.192$ und $p=0.0498$ einen schwach signifikanten Gruppen-

haupteffekt. Statistisch bedeutsame Interaktionen zwischen dem Faktor Gruppe und den Innersubjekteffekten konnten nicht nachgewiesen werden (ROI*Gruppe: $F[2,49]=0.614$, $p=0.545$, Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=0.480$, $p=0.750$, Seite*Gruppe: $F[2,49]=0.726$, $p=0.489$, ROI*Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=2.375$, $p=0.057$, ROI*Seite*Gruppe: $F[2,49]=1.930$, $p=0.156$, Bedingung*Seite*Gruppe: $F[4,98]=1.725$, $p=0.151$, ROI*Bedingung*Seite*Gruppe: $F[4,98]=0.784$, $p=0.538$). Zur Überprüfung der Art des Gruppenhaupteffekts wurde anschließend ein post-hoc-t-Test gerechnet. Da die Faktoren Seite, Aufgabenbedingung und ROI nicht mit dem Faktor Stimulationsgruppe interagieren, wurden diese gemittelt und damit eine neue Variable berechnet. Die post-hoc-t-Tests mit dieser neu definierten Variable und der Gruppierungsvariable Stimulationsgruppe ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die anodal stimuliert wurde und der Gruppe, die kathodal stimuliert wurde ($T=-2.414$, $p=0.022$). Ebenso konnte im Vergleich von Sham-Gruppe und anodal stimulierter Gruppe ein signifikanter Unterschied identifiziert werden ($T=-2.064$, $p=0.047$). Der Vergleich von kathodal stimulierter Gruppe und Sham-Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied ($T=0.618$, $p=0.541$).

Tabelle 10: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (DLPFC und VLPFC als ROIs) für HHb (angegeben sind nur potenzielle Gruppenhaupteffekte und Interaktionen mit der Gruppe, Signifikanz $p<0.05$ blau dargestellt)

HHb		
	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Zwischensubjektfaktor		
Gruppe	3.192 [2,49]	0.0498
Interaktionen		
Seite*Gruppe	0.726 [2,49]	0.489
Aufgabenbedingung*Gruppe	0.480 [4,98]	0.750
ROI*Gruppe	0.614 [2,49]	0.545
Seite*Aufgabenbedingung*Gruppe	1.725 [4,98]	0.151
ROI*Aufgabenbedingung*Gruppe	2.375 [4,98]	0.057
ROI*Seite*Gruppe	1.930 [2,49]	0.156
ROI*Aufgabenbedingung*Seite*Gruppe	0.784 [4,98]	0.538

Tabelle 11: Post-hoc-t-Test der Gruppenvergleiche für HHb (Signifikanz $p < 0.05$ blau dargestellt)

Vergleich der Stimulationsgruppen	T-Wert	Signifikanz
Sham ↔ Anodal	-2,064	0,047
Sham ↔ Kathodal	0,618	0,541
Anodal ↔ Kathodal	-2,414	0,022

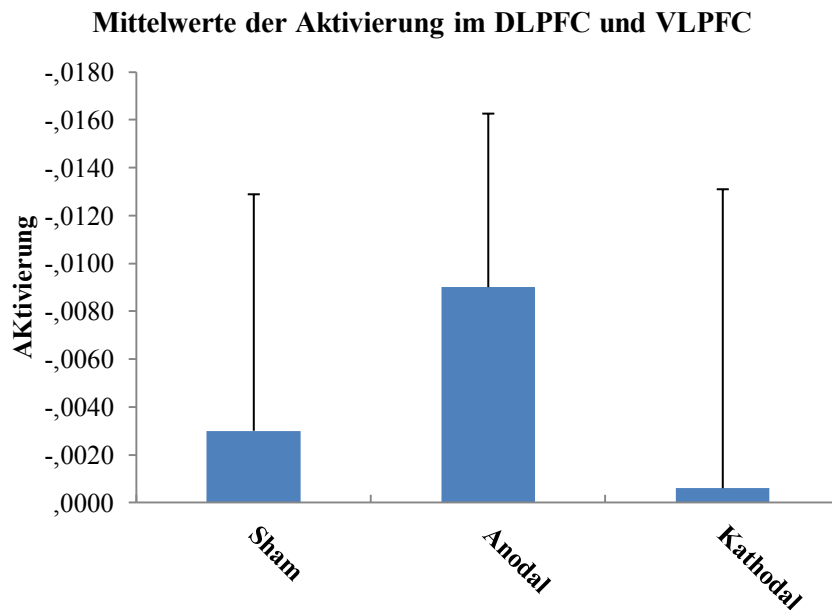


Abbildung 25: Vergleich der Aktivierung zwischen den Stimulationsgruppen im DLPFC und VLPFC (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

4.3.3.3 Superiorer, mittlerer und inferiorer Frontalgyrus als ROIs

Für die Definition von superiorem, mittlerem und inferiorer Frontalgyrus als ROI ergab die gerechnete ANOVA für die unabhängige Variable O_2Hb im Test der Innersubjekteffekte signifikante Ergebnisse für den Faktor Aufgabenbedingung ($F[2,98]=16.312$, $p < 0.001$) sowie für den Faktor Seite ($F[1,49]=10.700$, $p=0.002$). Ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor ROI konnte nicht nachgewiesen werden ($F[1.17,57.06]=2.776$, $p=0.096$). Des Weiteren war die Interaktion zwischen den Faktoren Aufgabenbedingung und ROI ($F[2.16,105.89]=10.849$, $p < 0.001$) sowie die

Interaktion zwischen den Faktoren Aufgabenbedingung und Seite ($F[1.74,85.39]=4.075$, $p=0.025$) statistisch signifikant. Zwischen den anderen Innersubjektfaktoren konnten keine signifikanten Interaktionseffekte festgestellt werden (ROI*Seite: $F[1.29,63.06]=0.418$, $p=0.571$, Bedingung*ROI*Seite: $F[2.03,99.52]=0.551$, $p=0.581$). Im Test der Zwischensubjekteffekte war der Haupteffekt Gruppe nicht signifikant ($F[2,49]=0.587$, $p=0.560$). Ebenso ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Interaktionen der Innersubjektfaktoren mit dem Faktor Gruppe (Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=0.255$, $p=0.897$, ROI*Gruppe: $F[2.33,57.06]=0.186$, $p=0.861$, Seite*Gruppe: $F[2,49]=0.062$, $p=0.940$, Bedingung*ROI*Gruppe: $F[4.32,105.89]=0.976$, $p=0.428$, Bedingung*Seite*Gruppe: $F[3.49,85.37]=1.261$, $p=0.293$, ROI*Seite*Gruppe: $F[2.57,63.06]=1.174$, $p=0.323$, Bedingung*ROI*Seite*Gruppe: $F[4.06,99.52]=0.961$, $p=0.433$).

Tabelle 12: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (SFG, MFG und IFG als ROIs) für O₂Hb (angegeben sind nur potenzielle Gruppenhaupteffekte und Interaktionen mit der Gruppe)

O ₂ Hb		
	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Zwischensubjektfaktor		
Gruppe	0.587 [2,49]	0.560
Interaktionen		
Seite*Gruppe	0.062 [2,49]	0.940
Aufgabenbedingung*Gruppe	0.255 [4,98]	0.897
ROI*Gruppe	0.186 [2.33,57.06]	0.861
Seite*Aufgabenbedingung*Gruppe	1.261 [3.49,85.37]	0.293
ROI*Aufgabenbedingung*Gruppe	0.976 [4.32,105.89]	0.428
ROI*Seite*Gruppe	1.174 [2.57,63.06]	0.323
ROI*Aufgabenbedingung*Seite*Gruppe	0.961 [4.06,99.52]	0.433

In der Varianzanalyse mit denselben ROIs für die abhängige Variable HHb konnte ein signifikanter Haupteffekt für die Innersubjektfaktoren Aufgabenbedingung ($F[2,98]=18.302$, $p<0.001$) und ROI ($F[1.26,61.65]=10.612$, $p=0.001$) nachgewiesen werden. Für den Faktor Seite ergab sich keine Signifikanz ($F[1,49]=3.944$, $p=0.053$). Ebenso ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren

Aufgabenbedingung und ROI ($F[2.17,106.45]=16.100$, $p<0.001$). Signifikante Interaktionen zwischen den anderen Innersubjekteffekten konnten jedoch nicht beobachtet werden (Bedingung*Seite: $F[2,98]=0.226$, $p=0.798$, ROI*Seite: $F[1.08,53.10]=1.702$, $p=0.198$, Bedingung*ROI*Seite: $F[2.28,111.94]=0.760$, $p=0.486$). Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab keinen signifikanten Gruppenhaupteffect ($F[2,49]=2.780$, $p=0.072$), jedoch war die Interaktion zwischen den Faktoren ROI und Gruppe signifikant ($F[2.51,61.65]=3.015$, $p=0.045$). Zur Überprüfung der Art des Interaktionseffekts zwischen Gruppe und ROI wurden zuerst univariate Varianzanalysen gerechnet, um festzustellen, in welcher der drei ROIs (superiorer, mittlerer oder inferiorer Frontalgyrus) ein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen zu beobachten war. Dabei wurden die Faktoren Aufgabenbedingung und Seite als irrelevant eingestuft und deswegen für alle drei ROIs gemittelt. Somit wurde im weiteren Verlauf also nur mit dem Innersubjektfaktor ROI (superiorer, mittlerer und inferiorer Frontalgyrus) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (anodal stimulierte, kathodal stimulierte und Sham-Gruppe) weiter gerechnet. Die univariaten Varianzanalysen im Test der Zwischensubjekteffekte ergaben im inferioren Frontalgyrus eine Signifikanz für den Gruppenunterschied ($F[2,49]=3.730$, $p=0.031$). Die anschließend gerechneten post-hoc-t-Tests ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen der Versuchsgruppe, die anodal stimuliert wurde, und der Gruppe, die kathodal stimuliert wurde ($T=-2.694$, $p=0.013$). Im Vergleich von Sham-Gruppe und anodal stimulierter Gruppe ($T=1.695$, $p=0.099$) bzw. im Vergleich von Sham-Gruppe und kathodal stimulierter Gruppe ($T=-1.137$, $p=0.264$) konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb des inferioren Frontalgyrus identifiziert werden. Für alle anderen Innersubjekteffekte ergab sich keine statistisch bedeutsame Interaktion mit der Gruppe (Bedingung*Gruppe: $F[4,98]=0.325$, $p=0.848$, Seite*Gruppe: $F[2,49]=0.829$, $p=0.443$, Bedingung*ROI*Gruppe: $F[4.35,106.45]=1.852$, $p=0.119$, Bedingung*Seite*Gruppe: $F[4,98]=2.153$, $p=0.080$, ROI*Seite*Gruppe: $F[2.17,53.10]=0.393$, $p=0.693$, Bedingung*ROI*Seite*Gruppe: $F[4.57,111.94]=1.040$, $p=0.395$).

Tabelle 13: Varianzanalyse der Gruppenvergleiche (SFG, MFG und IFG als ROIs) für HHb (angegeben sind nur potenzielle Gruppenhaupteffekte und Interaktionen mit der Gruppe, Signifikanz $p < 0.05$ blau dargestellt)

HHb		
	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
<u>Zwischensubjektfaktor</u>		
Gruppe	2.780 [2,49]	0.072
<u>Interaktionen</u>		
Seite*Gruppe	0.829 [2,49]	0.443
Aufgabenbedingung*Gruppe	0.325 [4,98]	0.848
ROI*Gruppe	3.015 [2.51,61.65]	0.045
Seite*Aufgabenbedingung*Gruppe	2.153 [4,98]	0.080
ROI*Aufgabenbedingung*Gruppe	1.852 [4.35,106.45]	0.119
ROI*Seite*Gruppe	0.393 [2.17,53.10]	0.693
ROI*Aufgabenbedingung*Seite*Gruppe	1.040 [4.57,111.94]	0.395

Tabelle 14: Post-hoc-t-Test der Gruppenvergleiche im IFG für HHb (Signifikanz $p < 0.05$ blau dargestellt)

Vergleich der Stimulationsgruppen im IFG	T-Wert	Signifikanz
Sham ↔ Anodal	1,695	0,099
Sham ↔ Kathodal	-1,137	0,264
Anodal ↔ Kathodal	-2,694	0,013

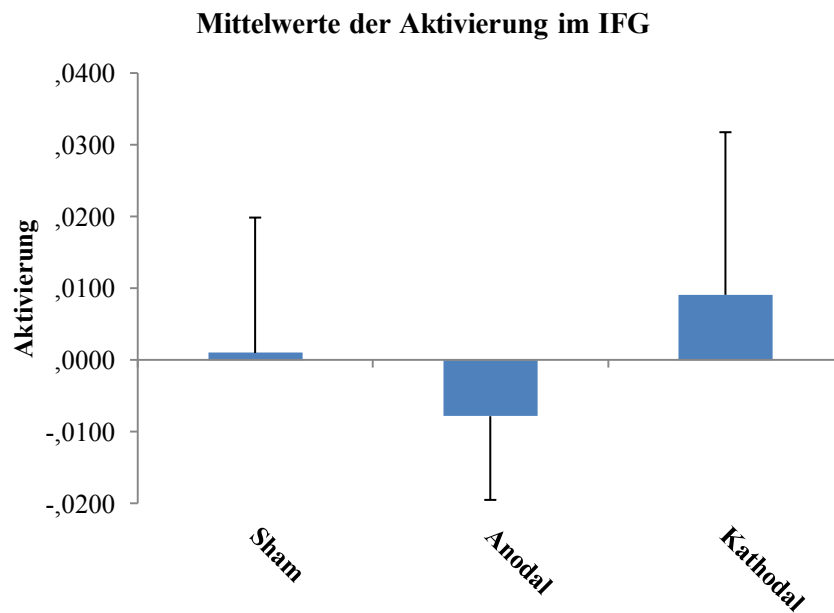


Abbildung 26: Vergleich der Aktivierung zwischen den Stimulationsgruppen im IFG (Mittelwerte mit Standardabweichungen)

Für alle durchgeführten ROI-Analysen konnten signifikante Haupteffekte für die Aufgabenbedingung nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen der t-Tests der Einzelbedingungen gegeneinander, weswegen auf eine weitere Auswertung dieser Haupteffekte mittels post-hoc-t-Test verzichtet werden konnte.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, mögliche Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation auf das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Dabei applizierten wir bei unseren Probanden Gleichstrom über dem linken DLPFC, während diese eine N-Back-Aufgabe zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses durchführten. Im Vorfeld musste zum einen geklärt werden, ob unsere N-Back-Aufgabe tatsächlich wie intendiert kortikale Regionen aktiviert, die im Bereich des präfrontalen Kortex liegen. Zum anderen musste nachgewiesen werden, dass sich das Verfahren der NIRS auch dazu eignet Arbeitsgedächtnisprozesse aufzuzeichnen. Die Auswirkungen der anodalen, kathodalen oder Sham-Stimulation wurden anhand der Veränderung der Konzentrationen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin in drei Stimulationsgruppen untersucht. Angenommen wurde, dass anodale Stimulation die kortikale Hirnaktivität steigert, wohingegen kathodale Stimulation die kortikale Exzitabilität hemmt (Priori et al., 1998; Nitsche & Paulus, 2000). Diese Annahme konnte in dieser Studie nur teilweise und nur in schwach ausgeprägter Form gestützt werden.

5.1 Diskussion der funktionellen NIRS-Daten

5.1.1 Der präfrontale Kortex als neuronales Korrelat von Arbeitsgedächtnisprozessen

Die Befunde aus der Literatur beschreiben immer wieder den präfrontalen Kortex als neuronales Korrelat bei Arbeitsgedächtnisprozessen (Braver et al., 1997; Owen et al., 2005; Jaeggi et al., 2010). Wichtig für die Interpretation unserer Ergebnisse war es also zum einen im Vorfeld nachzuweisen, dass auch bei Durchführung unserer gewählten N-Back-Aufgabe als Arbeitsgedächtnisaufgabe diejenigen Hirnareale signifikant aktiv werden, die dem präfrontalen Kortex zugeordnet werden können. Zum anderen sollte so geklärt werden, ob das Verfahren der NIRS eine geeignete Methode zur Erfassung neuronaler Korrelate grundlegender Arbeitsgedächtnisprozesse darstellt.

In vorliegender Arbeit konnte mithilfe der NIRS-Untersuchung während der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis ein Anstieg der Konzentration von O₂Hb von der

0-Back-Aufgabe über die 1-Back-Aufgabe hin zur 2-Back-Aufgabe festgestellt werden. Dieses Aktivierungsmuster war in allen drei Stimulationsgruppen zu erkennen. Während der 1-Back-Aufgabe konnte eine schwache Oxygenierung mit zwei (anodal und kathodal stimulierte Gruppe) bzw. sieben (Sham-Gruppe) signifikanten Kanälen beobachtet werden. Wie erwartet stieg mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad auch die Aktivierung der Hirnregionen an. So nahm während der 2-Back-Aufgabe die Oxygenierung in allen drei Versuchsgruppen mit bis zu 20 signifikant aktiven Kanälen weiter zu. Unter Berücksichtigung der Zuordnung der EEG-Elektrodenpositionen zu den Gehirnregionen waren diese Kanäle im Bereich des DLPFC und des VLPFC lokalisiert. In der Gruppe, die anodal stimuliert wurde, und in der Sham-Gruppe waren die signifikant aktiven Kanäle in beiden Hemisphären zu finden, wohingegen sich die Aktivität in der kathodal stimulierten Gruppe eher rechtshemisphärisch lateralisierte. Diese grundsätzlichen Aktivierungsmuster während unserer N-Back-Aufgabe entsprechen also weitestgehend den Ergebnissen aus der Literatur. Es existieren nur wenige Arbeiten, die die Auswirkungen von Arbeitsgedächtnisaufgaben mittels NIRS untersuchten, dennoch konnte auch dort die resultierende Aktivierung des PFC nachgewiesen werden (Schreppel et al., 2008). Vergleichbare Studien, die das Arbeitsgedächtnis mit anderen bildgebenden Verfahren wie fMRT untersuchten, konnten ebenso aktive Regionen während Arbeitsgedächtnisprozessen in Teilen des PFC darstellen (Braver et al., 1997; Owen et al., 2005).

Durch die Übereinstimmung unserer funktionellen Daten mit den Befunden aus vorangegangenen Studien kann die Hypothese von der Existenz kortikaler Regionen, die durch die gewählte N-Back-Aufgabe aktiviert werden, also gestützt werden.

Für HHb weichte das Aktivierungsmuster während der Arbeitsgedächtnisaufgabe etwas von dem für O₂Hb ab. So konnten hier schon während der Durchführung der 0-Back-Aufgabe Deoxygenierungen beobachtet werden. Diese waren für die anodal und die kathodal stimulierte Gruppe in Bereichen des DLPFC lokalisiert, während sich für die Sham-Gruppe nur ein einziger signifikant aktiver Kanal im lateralen Bereich des PFC ergab. Während der 1-Back-Aufgabe und der 2-Back-Aufgabe entsprachen die Ergebnisse für HHb weitestgehend denen für O₂Hb. Identisch waren die signifikant aktiven Kanäle jedoch nicht. Die Lateralisierung während der 2-Back-Aufgabe bei der kathodal stimulierten Gruppe, wie sie bei O₂Hb beobachtet wurde, war bei HHb

aufgehoben. Die abweichenden Befunde zwischen den Chromophoren erklären sich möglicherweise dadurch, dass HHb ein weniger robuster Indikator für Veränderungen des zerebralen Blutflusses ist als O₂Hb. Begründet wird dies dadurch, dass die Konzentrationsänderung des HHb sowohl von der venösen Oxygenierung als auch vom Maß der venösen Dilatation während kortikaler Aktivierung beeinflusst wird. Somit muss ein Abfall der HHb-Konzentration nicht mehr zwingend als Indikator für den zerebralen Blutfluss und damit die Hirnaktivität gelten. Dahingegen verändert sich die Konzentration des O₂Hb immer in gleicher Richtung mit dem zerebralen Blutfluss und stellt somit den besseren Indikator für Änderungen der Hirnaktivität mit der größeren statistischen Power dar (Hoshi et al., 2001; Ehli et al., 2005; Herrmann et al., 2005). Im Gegensatz dazu korrelierte in Studien mit kombinierten fMRT-fNIRS Untersuchungen das BOLD-Signal (*blood-oxygenation-level-dependent-signal*) der fMRT-Messung stärker mit Konzentrationsänderungen von HHb der fNIRS-Messung als mit Konzentrationsveränderungen von O₂Hb, was wiederum für HHb als aussagekräftigeren Indikator bei NIRS-Untersuchungen spricht (Huppert et al., 2006; Schroeter et al., 2006). Eine andere Studie mit ähnlichem Versuchsaufbau, also simultaner Messung von fMRT und fNIRS, stufte auch O₂Hb als repräsentativeren Parameter für NIRS-Untersuchungen ein, da sich hierbei zwischen O₂Hb und dem BOLD-Signal eine höhere Korrelation ergab (Strangman et al., 2002b). Laut Obrig und Villringer (2003) ist die Veränderung des totalen Hämoglobins am besten geeignet um Veränderungen des zerebralen Blutflusses zu beurteilen (Obrig & Villringer, 2003). Aus diesen gegensätzlichen Studienergebnissen geht hervor, dass noch nicht vollständig geklärt ist, welches der beiden Chromophore nun besser zur Interpretation der Hirnaktivierung geeignet ist.

Des Weiteren konnten frühere Studien zeigen, dass mit der Zunahme des Schwierigkeitsgrades der Aufgabe auch eine Zunahme der Aktivierung einhergeht (Braver et al., 1997; Owen et al., 2005; Herff et al., 2013). Ob sich die einzelnen Aufgabenbedingungen (0-Back, 1-Back und 2-Back) in vorliegender NIRS-Untersuchung nun signifikant voneinander unterscheiden, so dass davon auszugehen ist, dass der Schwierigkeitsgrad auch in unserer Aufgabe und damit die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses von der 0-Back-Aufgabe zur 2-Back-Aufgabe wie beabsichtigt signifikant steigt, wird im Folgenden geklärt. Der Vergleich von 1-Back-Aufgabe und

0-Back-Aufgabe ergab für beide Chromophore in der Gruppe, die anodal stimuliert wurde und in der Sham-Gruppe ein vernachlässigbar schwach signifikantes Ergebnis. In der Gruppe, die anodal stimuliert wurde konnte für O₂Hb nur ein signifikant aktiver Kanal nachgewiesen werden, für HHb waren es drei signifikant aktive Kanäle im linkslateralen Bereich des Probesets. In der Sham-Gruppe war für O₂Hb lediglich ein Kanal pro Hemisphäre im Bereich des DLPFC signifikant aktiv, für HHb war es nur ein Kanal rechtshemisphärisch. Durch diesen nur gering erhöhten zerebralen Blutfluss während der 1-Back-Aufgabe ist davon auszugehen, dass die 1-Back-Aufgabe das Arbeitsgedächtnis nur unwesentlich mehr beansprucht als die 0-Back-Aufgabe. Inhaltlich erfordert wohl die 1-Back-Aufgabe im Vergleich zur 0-Back-Aufgabe neben der Aufnahme des Stimulus und der Reaktion auf den Stimulus zusätzlich das Speichern und Abrufen der Information (Baddeley, 2003). Betrachtet man nun die Ergebnisse, beanspruchen diese zusätzlichen Bearbeitungsschritte des Arbeitsgedächtnisses die neuronale Aktivität offenbar nur schwach. Möglicherweise ist aber auch ein Lerneffekt während Durchführung der Aufgabe Grund für dieses Ergebnis. Vorstellbar wäre, dass im Laufe der Aufgabe eine gewisse Routine einkehrt. Untermauert wird diese These auch durch die Tatsache, dass die mittlere Reaktionszeit während der 1-Back-Aufgabe in allen drei Versuchsgruppen geringer war als während der 0-Back-Aufgabe. Ein gegensätzliches Ergebnis lieferte allerdings die Gruppe, die kathodal stimuliert wurde. Mit elf signifikant aktiven Kanälen für O₂Hb und 14 signifikant aktiven Kanälen für HHb zeigt sich hier bereits beim Vergleich der 1-Back-Aufgabe mit der 0-Back-Aufgabe ein eindeutiger Unterschied, sodass von einer signifikanten Mehraktivierung während der 1-Back-Aufgabe ausgegangen werden kann. Diese Aktivierung lateralisiert sich für O₂Hb auf inferior lateral gelegene Bereiche der linken Hemisphäre, für HHb verteilen sich die aktiven Kanäle annähernd gleich auf beide Hemisphären. Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Stimulationsgruppen weisen möglicherweise schon auf die Auswirkungen der tDCS hin. Dies wird unten stehend noch genauer erörtert (siehe 5.1.2). Deutlichere Unterschiede zwischen den Aufgaben zeigt der Vergleich von 2-Back mit 0-Back in allen drei Stimulationsgruppen im Bereich des DLPFC, so dass von einer signifikant höheren Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses während der 2-Back-Aufgabe ausgegangen werden kann. Lediglich die hemisphärische Verteilung der signifikant aktiven Kanäle war in den

Stimulationsgruppen nicht gleich, was aber wiederum auf die Auswirkungen der tDCS zurückzuführen ist (siehe 5.1.2). Auch konnte in der Gruppe, die kathodal stimuliert wurde, bei HHb im Gegensatz zu O₂Hb keine Lateralisierung auf die linke Gehirnhälfte festgestellt werden. Welchem der beiden Chromophore nun mehr Bedeutung beigemessen werden muss, konnte bis jetzt noch nicht vollständig geklärt werden (siehe oben). Eine eindeutige Interpretation dieser Aktivierungsmuster ist also nicht möglich. Des Weiteren konnten für beide Chromophore auch signifikante Unterschiede zwischen der 2-Back-Aufgabe und der 1-Back-Aufgabe in der anodal und der kathodal stimulierten Gruppe nachgewiesen werden, die auch hier im Bereich des DLPFC lokalisiert waren. Für die Sham-Gruppe war der Unterschied mit nur drei signifikanten Kanälen für O₂Hb im Bereich des rechten DLPFC etwas schwächer ausgeprägt. Für HHb konnten in der Sham-Gruppe sogar gar keine signifikant aktiven Kanäle nachgewiesen werden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass möglicherweise O₂Hb einen robusteren Indikator für NIRS-Messungen darstellt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass zum einen die gewählte N-Back-Aufgabe in unserer Studie Arbeitsgedächtnisprozesse wie beabsichtigt beansprucht und mit steigendem Schwierigkeitsgrad (also steigendem n) der N-Back-Aufgabe die Arbeitsgedächtnisleistung signifikant stärker beansprucht wird. Somit ist sichergestellt, dass unsere N-Back-Aufgabe alle Stufen grundlegender Arbeitsgedächtnisprozesse aktiviert (Baddeley, 2003). Zum anderen konnte durch eine weitestgehende Übereinstimmung unserer funktionellen Daten mit den Befunden in oben genannter Literatur nachgewiesen werden, dass die Methode der NIRS durchaus geeignet ist, neuronale Korrelate grundlegender Funktionen des Arbeitsgedächtnisses wiederzugeben. Anzumerken ist hier, dass die Ergebnisse der Sham-Gruppe die Eignung der N-Back-Aufgabe zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen und die Darstellung dieser mithilfe der fNIRS am besten darlegen, da hier keine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS stattfand. Betrachtet man also die Ergebnisse der Sham-Gruppe isoliert, kann unsere Hypothese, dass kortikale Regionen nachweisbar sind, die aufgabenspezifisch mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Aufgabenbedingungen besonders stark aktiviert werden, durchaus gestützt werden.

5.1.2 Vergleich der Stimulationsgruppen

Hauptziel unserer Studie war es, mögliche neuronale Effekte der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Erwartet haben wir einen exzitatorischen Effekt der anodalen Stimulation, wohingegen sich die kathodale Stimulation inhibitorisch auf die Erregbarkeit kortikaler Neurone des DLPFC auswirken sollte. Dabei stützte sich unsere Hypothese auf frühere Studien, bei denen ein solcher Effekt nach transkranieller Stimulation des Motorkortex beobachtet wurde (Priori et al., 1998; Nitsche & Paulus, 2000). Elektrophysiologische Nachweise für die Wirksamkeit der tDCS sollten dabei die Ergebnisse aus der NIRS-Untersuchung liefern.

Unsere Annahme, dass auch bei der Stimulation des Arbeitsgedächtnisses signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen nachgewiesen werden können, so dass von einem positiven Effekt der anodalen tDCS und einem negativen Effekt der kathodalen tDCS ausgegangen werden kann, konnte bei unserer Untersuchung der funktionellen NIRS-Daten nicht vollkommen gestützt werden. Es konnte lediglich eine Tendenz zu dieser Annahme nachgewiesen werden.

Bei der Analyse des DLPFC und des VLPFC als ROI ergab die statistische Auswertung für HHb einen schwach signifikanten Unterschied zwischen der anodal stimulierten Gruppe und der Kontrollgruppe. Allerdings zeigten die statistischen Auswertungen der anderen ROIs keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Stimulationsgruppen und der Kontrollgruppe. Des Weiteren konnte sowohl bei der Analyse von DLPFC und VLPFC als ROI, als auch bei der Analyse des inferioren Frontalgyrus ein signifikanter Unterschied zwischen anodal und kathodal stimulierter Gruppe nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die Stimulationen zwar in die intendierte Richtung laufen, aber die Effekte nicht stark genug sind, um einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe nachzuweisen. Zusammenfassend können wir also lediglich eine Tendenz der exzitatorischen bzw. inhibitorischen Wirksamkeit der tDCS beobachten, eindeutige Signifikanzen bleiben jedoch aus, was also darauf hinweist, dass sich durch die Stimulation des linken DLPFC das Arbeitsgedächtnis nicht oder nur schwach (und somit ohne therapeutische Einsetzbarkeit) modulieren lässt.

Damit steht das Ergebnis aus vorliegender Untersuchung nicht in Einklang mit den Daten aus früheren Studien, die die Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis ebenfalls auf funktioneller Ebene mittels EEG oder fMRT untersuchten.

In den meisten Fällen konnte ein exzitatorischer Effekt nach anodaler Stimulation beschrieben werden. In einer kombinierten tDCS-EEG-Studie beobachteten Keeser und Mitarbeiter (2011) beispielsweise bei anodaler Stimulation des linken DLPFC und gleichzeitiger Ausführung einer N-Back-Aufgabe einen Anstieg der P2- und P3-Amplituden der ereigniskorrelierten Potentiale über der Fz-Elektrode (Keeser et al., 2011). Zu ähnlichen Resultaten kamen Hoy und Kollegen (2013), die im Vergleich zur Sham-Stimulation nach anodaler tDCS während einer 2-Back-Aufgabe eine deutliche Leistungszunahme im Theta-Frequenzband über der Elektrodenposition F3 beobachteten (Hoy et al., 2013).

Einen gleichzeitigen positiven Effekt von anodaler Stimulation und negativen Effekt von kathodaler Stimulation konnten zum Beispiel Stagg und Kollegen (2013) nachweisen. Mittels Perfusions-MRT konnte hier eine Zunahme der Durchblutung innerhalb des linken DLPFC während anodaler Stimulation des linken DLPFC und eine Abnahme während kathodaler Stimulation beobachtet werden (Stagg et al., 2013). Auch Zaehle und Mitarbeiter (2011) beschreiben in ihrer kombinierten tDCS-EEG-Studie vergleichbare Ergebnisse, indem sie den Einfluss von tDCS auf die oszillatorische Hirnaktivität demonstrierten. Während anodaler Stimulation des DLPFC beobachteten sie nach der Untersuchung verschiedener Frequenzbänder des EEGs einen Anstieg sowohl der Alpha-Aktivität als auch der Theta-Aktivität, wohingegen die kathodale Stimulation gegensätzliche Ergebnisse hervorrief (Zaehle et al., 2011).

Warum unsere Studien-Ergebnisse von denen früherer Untersuchungen abweichen, soll im Folgenden geklärt werden.

In oben genannten Studien dienten stets die Methoden der EEG oder fMRT als elektrophysiologische Nachweise für die Wirksamkeit der tDCS, da kombinierte tDCS-NIRS-Studien bislang eher rar sind. Es stellt sich also die Frage, ob die Aufzeichnung der funktionellen Daten mittels NIRS möglicherweise nicht sensibel genug ist, um Änderungen der Neuronenaktivität nach elektrischer Stimulation zu erfassen. Eventuell war auch die hämodynamische Reaktion auf die veränderte Neuronenaktivität zu gering,

um von den NIRS-Sensoren detektiert werden zu können. Bisher existieren nur wenige Untersuchungen, die die Auswirkungen der tDCS mithilfe der NIRS erfassten (Merzagora et al., 2010; Khan et al., 2013; Ishikuro et al., 2014). Die exzitatorische bzw. inhibitorische Wirksamkeit der tDCS konnte aber dennoch auch mittels NIRS nachgewiesen werden. Da in solchen Studien aber meist vom präfrontalen Kortex abweichende Areale, wie der Motorkortex (Khan et al., 2013) oder der dorsomediale präfrontale Kortex (Ishikuro et al., 2014), stimuliert wurden und zudem nicht die Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis Gegenstand dieser Arbeiten waren, ist ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nur schwer möglich. Merzagora und Kollegen (2010) konnten allerdings auch bei der Stimulation des präfrontalen Kortex signifikante Veränderungen der Blutoxygenierung mithilfe der NIRS feststellen, wobei wie erwartet die anodale Stimulation zu einem Anstieg von O₂Hb führte und die kathodale Stimulation gegensätzliche Ergebnisse lieferte (Merzagora et al., 2010). Dies beantwortet also unsere Frage und beweist, dass die Untersuchung der tDCS-Auswirkungen mittels NIRS durchaus sensibel genug ist, um die Veränderungen der Neuronenaktivität zu erfassen.

Die NIRS wäre eine willkommene Methode, die neuronalen Mechanismen zu untersuchen, die der tDCS zugrunde liegen, da hierdurch die Nachteile, die fMRT und EEG zur Untersuchung der elektrophysiologischen Wirksamkeit der tDCS mit sich bringen, umgangen werden können. So besteht im Gegensatz zur fMRT eine größere Bewegungsfreiheit während der Messung und das elektrische Feld der tDCS würde nicht durch die Messapparatur gestört werden, da die NIRS, anders als das EEG, selbst kein elektrisches Feld erzeugt, sondern optischen Prinzipien folgt (McKendrick et al., 2015). Aufgrund der zahlreichen Vorteile der NIRS besteht also weiterhin Bedarf, die Eignung dieser Methode zur Messung der neuronalen Auswirkungen der tDCS noch genauer zu untersuchen.

Nach einem weiteren Grund dafür, dass in unserer Untersuchung im Gegensatz zu früheren Studien kein eindeutig signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen nachgewiesen werden konnte, muss auch im Studiendesign und der Zusammensetzung der Stichprobe gesucht werden. Oben beschriebene Vergleichsstudien, die auch die Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis diskutierten, arbeiteten mit einer Stichprobe von 10 - 24 Versuchspersonen (Merzagora

et al., 2010; Keeser et al., 2011; Zaehle et al., 2011; Hoy et al., 2013; Stagg et al., 2013). Unsere Stichprobe mit 56 Probanden, von denen 52 mit in die statistische Auswertung eingeschlossen werden konnten, war also mehr als doppelt so groß. Denkbar wäre, dass die Ergebnisse aus der Literatur durch die viel kleineren Stichproben nicht repräsentativ sind und der gleiche Versuch mit einer größeren Anzahl an Probanden keine signifikanten Ergebnisse mehr erzielen würde. Deswegen wären weitere Untersuchungen mit einer größeren, vielleicht sogar einheitlichen, Anzahl an Versuchspersonen aufschlussreich in der Frage nach dem Einfluss von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis.

Weiterhin sollte die Möglichkeit betrachtet werden, dass bei gesunden Probanden, mit einem "normal" funktionierendem DLPFC die Neuronenaktivität durch tDCS nicht unbedingt weiter gesteigert werden kann, da bereits eine Höchstgrenze an Aktivität erreicht wurde. Da pathologische Hirnfunktionen oft durch eine abnorm reduzierte oder gesteigerte kortikale Erregbarkeit verursacht werden, gehen Pötter und Kollegen (2005) davon aus, dass durch Verschiebung des Erregbarkeitsniveaus in einen physiologischen Bereich (hier induziert durch rTMS) Hirnfunktionen relevant verbessert werden können (Pötter et al., 2005). Analog dazu besteht bei einem pathologisch funktionierendem DLPFC mehr Spielraum in der Verbesserung der kortikalen Erregbarkeit durch tDCS und Versuche an Patienten würden vermutlich eindeutigere Ergebnisse erzielen (Karim et al., 2010).

Bei Betrachtung der Stimulationsparameter kann kein Grund für fehlende eindeutig signifikante Ergebnisse in unserer Studie gefunden werden. Mit einer Stimulationsdauer von 25 Minuten und einer Stimulationsintensität von 2 mA (und der sich bei einer Elektrodenfläche von 35 cm² daraus ergebenden Stromdichte von 0,057 mA/cm²), sollten nach Nitsche und Paulus (2000) ausreichend starke Stimulationseffekte der tDCS hervorgerufen werden.

Eine weitere Erklärung für fehlende signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen könnte auch in möglicherweise unzureichenden Stimulationseffekten durch tDCS gefunden werden. So stellt sich die Frage, ob mit unserer Anordnung der Stimulationselektroden, entsprechend dem 10-20-System für EEG-Elektroden (Jasper, 1958), tatsächlich auch der DLPFC erreicht wurde.

Mittlerweile existieren Computer-Programme, die mittels standardisierten Kopfmodellen das Stromflussmuster zwischen den Elektroden präziser darstellen können (Bikson et al., 2012). Deswegen überprüften wir die Platzierung der Elektroden in unserem Versuchsaufbau mit Hilfe der Software HD-Explore™ (Soterix Medical Inc., USA). Um zu untersuchen, ob die für das Arbeitsgedächtnis relevanten Hirnstrukturen tatsächlich innerhalb des Stromflusses lagen und somit stimuliert wurden, mussten diese Areale zuerst über MNI (Montreal Neurological Institute and Hospital)-Koordinaten definiert werden. Die MNI-Koordinaten stellen ein dreidimensionales Koordinatensystem des menschlichen Gehirns dar, um bestimmte Areale des Gehirns genauer lokalisieren zu können. Die Koordinaten der für das Arbeitsgedächtnis wichtigen Hirnregionen entnahmen wir als Talairach-Koordinaten der Publikation von Karakas und Kollegen (2013), da hier ein unserem sehr ähnliches Working-Memory-Paradigma zur Ermittlung der Koordinaten herangezogen wurde (Karakas et al., 2013). Diese Talairach-Koordinaten wurden mit Hilfe eines Rechners (<http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html>) in MNI-Koordinaten umgewandelt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Auswahl an Talairach-Koordinaten für das Arbeitsgedächtnis und deren Umrechnung in MNI-Koordinaten

			Talairach			MNI		
BA	9	L	-42	20	31	-43	20	32
BA	46	L	-45	34	19	-46	35	19
BA	24/32/33	L	-7	12	39	-8	11	42
BA	44	L	-52	10	14	-55	12	13
BA	45	L	-49	19	13	-51	21	12

Die HD-Explore™-Software ermittelt nach Eingabe der Elektrodenposition (Fp3 für die Stimulationselektrode und A1 für die Referenzelektrode) und der Stromstärke (2 mA) an einem 332-Elektroden-Modell den Stromfluss und die dazugehörige elektrische Feldstärke. Die Ergebnisse können dann in koronaler, sagittaler und axialer Schnittebene untersucht werden. Um nun zu überprüfen, ob wir mit unserer Elektrodenanordnung tatsächlich das Arbeitsgedächtnis stimuliert haben, wurden die Schnittebenen so gewählt, dass sie mit oben genannten MNI-Koordinaten

übereinstimmten. Dabei ergaben sich in unserer Untersuchung elektrische Feldstärken von 0,12 - 0,34 V/m. Wir können also davon ausgehen, dass wir an keiner Stelle, die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert ist, tatsächlich stimuliert haben.

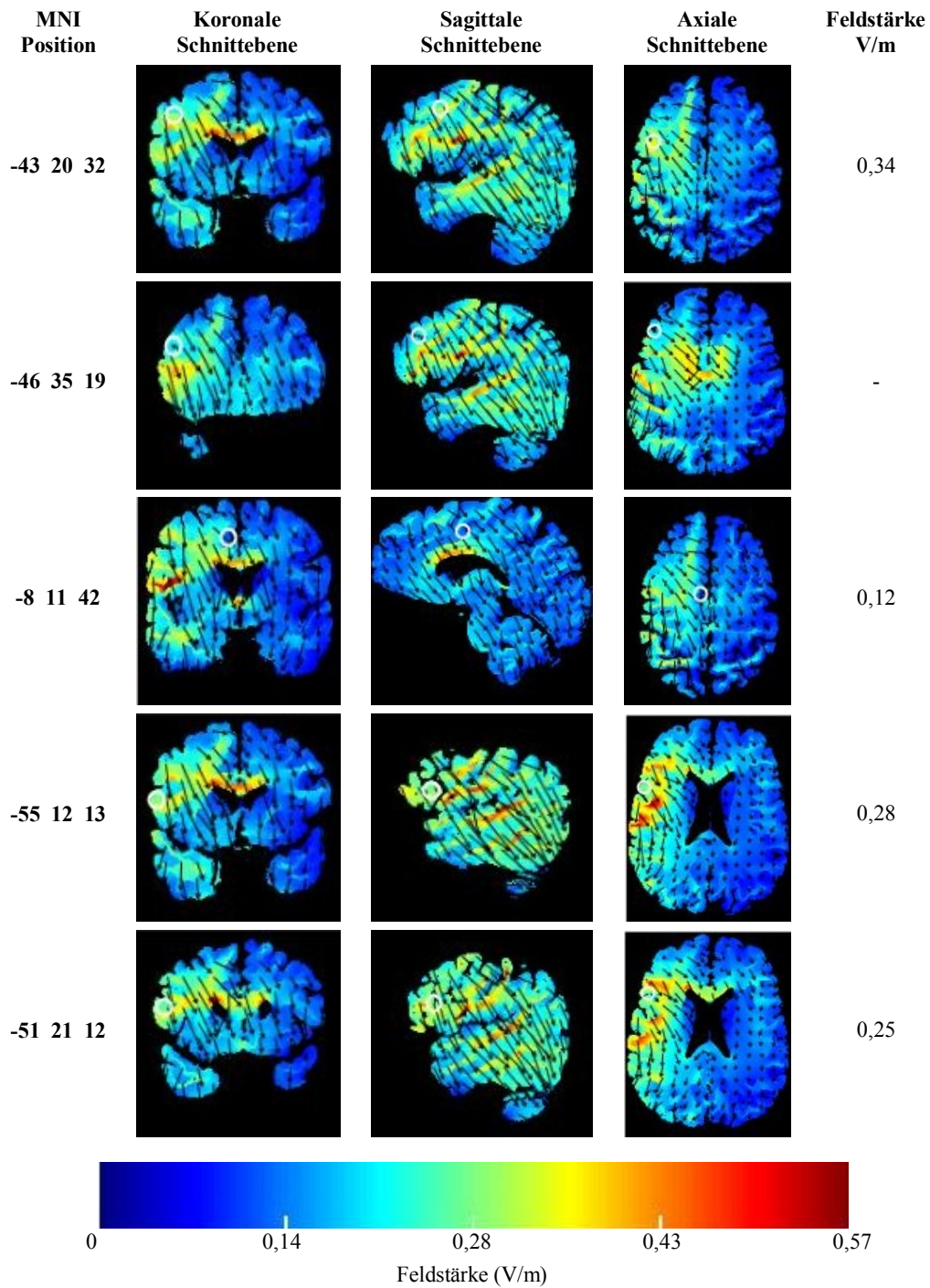


Abbildung 27: Mittels HD-Explore™ ermittelte Abbildungen des Stromflusses zwischen den Stimulationselektroden

Allerdings muss hier erwähnt werden, dass diese Simulations-Software die Stromverteilung nur abschätzen kann. Dies wird deutlich, wenn man dieselbe Untersuchung mit einem vergleichbaren Programm durchführt. Nach Eingabe unserer Stimulationsparameter in das Programm COMETS (Computational NeuroEngineering Lab., Hanyang University, Korea) ergab sich bei gleicher Elektrodenanordnung ein Stromfluss, der hauptsächlich in medialen Regionen des Gehirns lokalisiert war. Zwar konnte hier auch kein elektrisches Feld in Arealen, die mit dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht werden, nachgewiesen werden, dennoch gibt dieser Vergleich Aufschluss darüber, dass diese Simulationen nur Abschätzungen darstellen, da beide Programme zwei völlig unterschiedliche Ergebnisse generieren.

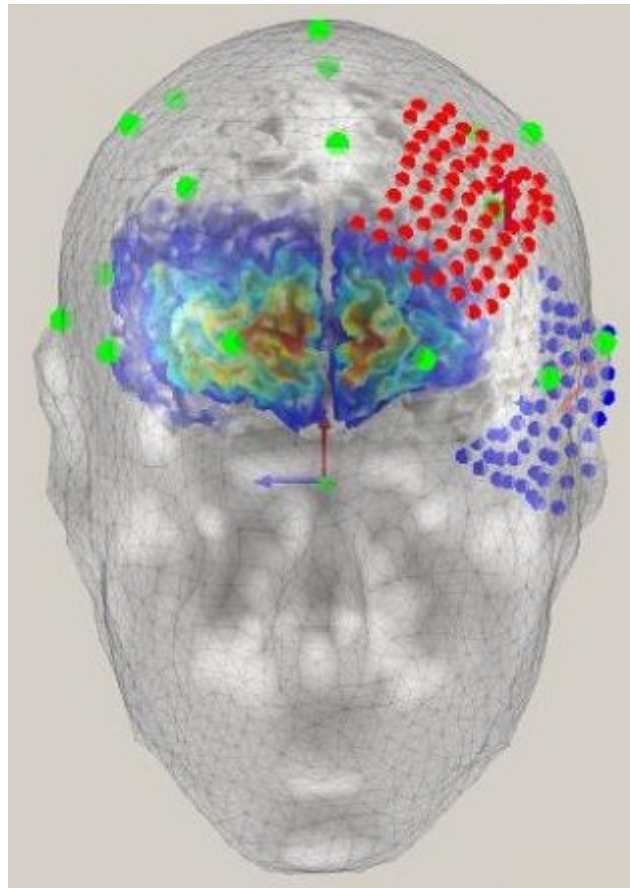


Abbildung 28: Mittels COMETS ermittelte Abbildung des Stromflusses zwischen den Stimulationselektroden

Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass es sehr schwierig ist, den Effekt der tDCS auf eine bestimmte kognitive Hirnfunktion zu ermitteln. Zwar wird der DLPFC als Zentrum kognitiver Funktionen und neuronales Korrelat des Arbeitsgedächtnisses betrachtet, dennoch geht man davon, dass aufgrund der Komplexität des Arbeitsgedächtnisses auch andere Strukturen des Gehirns an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt sind. So werden neben dem PFC auch Bereiche des posterioren parietalen Kortex und subkortikale Strukturen wie Thalamus und Basalganglien als Bestandteile von komplexen kognitiven Prozessen diskutiert (D'Esposito, 2001; Ashby et al., 2005). Demnach reicht es womöglich nicht aus, nur den DLPFC mittels tDCS zu stimulieren, um deren Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Vermutlich werden die Vorgänge im DLPFC durch das Zusammenspiel mit zahlreichen anderen Strukturen des Gehirns beeinflusst, sodass die Effekte der tDCS verändert oder sogar aufgehoben werden. Vielleicht spielt hier auch die Anordnung der Referenzelektrode, in unserem Fall über dem Mastoid, eine beeinflussende Rolle. Es muss in Erwägung gezogen werden, dass die kortikalen Bereiche unter dieser Elektrode möglicherweise auch Veränderungen ausgesetzt sind, die durch das elektrische Feld evoziert werden, und diese einen Einfluss auf komplexe kognitive Vorgänge haben (Nitsche et al., 2008). Auch wenn es eher unwahrscheinlich ist, dass durch die Platzierung der Referenzelektrode über dem Mastoid eine Beeinflussung kognitiver Funktionen bewirkt wird, sollte dennoch zum sicheren Ausschluss dieser Vermutung eine extrazephal Anordnung der Referenzelektrode in Erwägung gezogen werden. Ein störender zerebraler Stimulationseffekt unter der Referenzelektrode könnte dadurch umgangen werden. Anbieten würde sich hier beispielsweise eine Platzierung der Elektrode auf dem Musculus deltoideus über dem Schultergelenk (Accornero et al., 2007; Cogiamanian et al., 2007; Nitsche et al., 2008).

5.2 Diskussion der Verhaltensdaten

Zusätzlich zu den funktionellen Daten wurden zur vergleichenden Interpretation auch die Verhaltensdaten ausgewertet.

Die Auswertung der Verhaltensdaten zeigte, dass der Schwierigkeitsgrad wie beabsichtigt in allen drei Versuchsgruppen von der 0-Back-Aufgabe zur

2-Back-Aufgabe zunimmt, da die Anzahl der korrekten Antworten von der 0-Back-Aufgabe über die 1-Back-Aufgabe zur 2-Back-Aufgabe hin abnimmt und die Anzahl der verpassten Antworten in der gleichen Reihenfolge zunimmt. Die Anzahl der Fehler nahm nur im Vergleich der 1-Back-Aufgabe mit der 2-Back-Aufgabe und im Vergleich von 0-Back-Aufgabe und 2-Back-Aufgabe signifikant zu. Zwischen 0-Back-Aufgabe und 1-Back-Aufgabe erhöhte sich die Fehleranzahl zwar geringfügig, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass während der als leicht einzustufenden 0-Back-Aufgabe viele falsche Eingaben durch Flüchtigkeitsfehler getätigt wurden.

Zwei Versuchspersonen mussten wegen einer zu großen Fehlerhäufigkeit während der N-Back-Aufgabe von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Es ist davon auszugehen, dass diese die Anweisungen zur Aufgabe nicht richtig verstanden hatten.

Die Tendenz unserer Ergebnisse geht aber, vor allem bei gleichzeitiger Betrachtung von steigender Fehlerhäufigkeit und Abnahme der Zahl der richtigen Antworten, in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse früherer Studien (McElree, 2001; Jaeggi et al., 2009; Jaeggi et al., 2010). In diesen konnte ebenso gezeigt werden, dass bei N-Back-Aufgaben mit zunehmendem n auch die Anzahl der Fehlalarme zunahm oder die Anzahl der richtigen Antworten abnahm. Anders als in vorliegender Untersuchung konnte aber auch immer ein Anstieg der mittleren Reaktionsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Begründet wird dieses Verhalten damit, dass mit steigendem n mehr dargebotene Stimuli gespeichert, aufrechterhalten, zurückverfolgt und zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder abgerufen werden müssen, was wiederum mehr Zeit in Anspruch nimmt. Wider Erwarten nahm in vorliegender Studie die Reaktionsgeschwindigkeit von der 0-Back-Aufgabe hin zur 1-Back-Aufgabe ab. Zwischen 1-Back-Aufgabe und 2-Back-Aufgabe ergab die mittlere Reaktionszeit keinen signifikanten Unterschied. Warum für die 0-Back-Aufgabe die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten gemessen wurden, liegt möglicherweise daran, dass im Laufe der Aufgabendurchführung ein Lerneffekt eingetreten ist. Dieser hat dazu geführt, dass die Aufgabe nach einer gewissen Zeit (also ab der 1-Back-Aufgabe) routinierter und dadurch schneller ausgeführt werden konnte. Der fehlende signifikante Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit von der 1-Back-Aufgabe zur 2-Back-Aufgabe in unserer Studie reflektiert möglicherweise die beschränkte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses

(McElree, 2001). Laut Jaeggi und Kollegen (2009) wurde dieses Kapazitätslimit bei N-Back-Aufgaben in früheren Publikationen jedoch erst ab $n > 1$ (Verhaeghen & Basak, 2005) oder sogar erst ab $n > 2$ (Honey et al., 2002; Harvey et al., 2005; Caseras et al., 2006; Sweet et al., 2006; Jaeggi et al., 2009) erreicht, d.h. es wurden noch signifikant längere Reaktionszeiten im Vergleich von 1-Back- und 2-Back-Aufgabe oder sogar zwischen 2-Back- und 3-Back-Aufgabe festgestellt, die auf eine erhöhte Belastung des Arbeitsgedächtnisses zurückzuführen sind. Jaeggi und Mitarbeiter (2009) vermuten, dass der Grund für diese abweichenden Ergebnisse der Reaktionszeiten an unterschiedlichen Interstimulusintervallen liegt, die das Zeitfenster bestimmen, in dem eine Antwort getätigt werden kann. Je kleiner dieses Zeitfenster ist, desto geringer ist der Unterschied zwischen 2-Back- und 3-Back-Aufgabe hinsichtlich der Reaktionszeit. Diese Vermutung beruht auf der Arbeit von Pesonen und Mitarbeitern (2007), bei der während der N-Back-Aufgabe der nächste Stimulus erst eingeblendet wurde, sobald der Proband auf den vorherigen geantwortet hatte. Dabei ergaben sich im Vergleich von 2-Back- und 3-Back-Aufgabe weitaus höhere Differenzen in den Reaktionszeiten, als es im Vergleich von 1-Back und 2-Back der Fall war (Pesonen et al., 2007). Bei einem kleineren Interstimulusintervall (in unserem Fall waren es knapp über 2000 ms), bei dem der Proband durch das vorgegebene Antwortfenster zu wenig Zeit hat bei schwieriger werdenden Aufgaben zu reagieren, ist also davon auszugehen, dass der Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Schwierigkeitsstufen der N-Back-Aufgaben nicht mehr erfasst werden kann (Jaeggi et al., 2009).

Zusammenfassend ist nun davon auszugehen, dass die einfache 0-Back-Aufgabe das Arbeitsgedächtnis nur geringfügig beansprucht, da lediglich der derzeit präsentierte Stimulus wiedergegeben werden muss. Bei der 1-Back-Aufgabe spielt dann zudem die Speicherfunktion des Arbeitsgedächtnisses eine Rolle, da der zuvor präsentierte Reiz bis zu seiner Abrufung kurzzeitig aufrecht erhalten werden muss. Der zeitliche Abstand der Reiz-Darbietung, die Zurückverfolgung des Reizes und dessen Abrufung zu einem vorgegebenen Zeitpunkt bestimmt bei Aufgaben mit $n > 1$ als zusätzlicher Faktor den veränderten Schwierigkeitsgrad. Die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses ist also abhängig von der Aufgabenbedingung (0-Back, 1-Back oder 2-Back) und des Schwierigkeitsgrades und kann dadurch systematisch variiert werden (Jonides et al., 1997; Jaeggi et al., 2010). Die N-Back-Aufgabe beansprucht also in Abhängigkeit vom

Wert n grundlegende Prozesse des Arbeitsgedächtnisses, indem die Versuchspersonen die dargebotenen Informationen speichern und deren Inhalte bis zu ihrer Abrufung aufrecht erhalten (Jonides et al., 1997), wodurch die N-Back-Aufgabe eine angemessene Methode zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses darstellt (Owen et al., 2005). Durch die tendenzielle Übereinstimmung unserer Verhaltensdaten mit der Literatur kann also davon ausgegangen werden, dass auch die N-Back-Aufgabe, so wie sie von uns gewählt wurde, zur Untersuchung grundlegender Arbeitsgedächtnisprozesse durchaus geeignet ist.

Unsere Hypothese, dass die Stimulation des linken DLPFC durch tDCS einen signifikanten Einfluss auf das Verhalten während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe hat, konnte in unserer Studie jedoch nicht gestützt werden. Die drei Stimulationsgruppen unterscheiden sich in ihren Verhaltensdaten nicht signifikant voneinander, da weder bei der Anzahl der Fehler, der Anzahl der richtigen Antworten, der Anzahl der verpassten Antworten noch bei der mittleren Reaktionszeit signifikante Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen nachgewiesen werden konnten. Somit ist davon auszugehen, dass die Stimulation des DLPFC durch tDCS keinen Einfluss auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses hat.

Der fehlende Gruppenunterschied steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien. Sowohl Fregni und Mitarbeiter (2005), als auch Ohn und seine Kollegen (2008) konnten in ihren Studien durch die anodale Stimulation des präfrontalen Kortex eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nachweisen. In beiden Studien erreichten die Probanden während anodaler Stimulation des präfrontalen Kortex eine signifikant höhere Anzahl an korrekten Antworten bei der Durchführung einer N-Back-Aufgabe als sie während der Sham-Stimulation erlangen konnten (Fregni et al., 2005; Ohn et al., 2008). Die Gründe für diese von unserer Studie abweichenden Ergebnisse liegen vermutlich im abweichenden Studiendesign. Zum einen könnte die geringere Anzahl an Versuchspersonen eine Rolle spielen. Sowohl Fregni und Kollegen (2005), als auch Ohn und Mitarbeiter (2008) führten ihre Untersuchungen an jeweils nur 15 Probanden durch. Hierbei stellt sich die Frage, inwieweit ein signifikantes Studienergebnis mit einer derart kleinen Stichprobe repräsentativ sein kann. Zum anderen ist möglicherweise auch die Gestaltung der N-Back-Aufgabe ein Grund dafür, dass in beiden Studien eine signifikant höhere

Treffsicherheit nach anodaler Stimulation erreicht wurde. So wurde die Arbeitsgedächtnisleistung nur während einer 3-Back-Aufgabe untersucht, anders als in vorliegender Studie, bei der der Wert n im Verlauf der Untersuchung zwischen $n=0$, $n=1$ oder $n=2$ variiert wurde. Die 3-Back-Aufgabe ist als anspruchsvoller einzustufen als eine N-Back-Aufgabe, die auf maximal $n=2$ gesteigert wird. Es ist davon auszugehen, dass diese schwierigere Aufgabe eindeutiger Ergebnisse bei der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses liefert. Es sollte auch die abweichende Positionierung der tDCS-Elektroden als mögliche Ursache für die unterschiedlichen Resultate in Erwägung gezogen werden. Bei anodaler Stimulation positionierten wir die Anode über dem linken DLPFC, wobei die Kathode über dem linken Mastoid angebracht wurde. Die Arbeitsgruppen um Fregni (2005) bzw. Ohn (2008) platzierten die Anode ebenfalls über dem linken DLPFC, wohingegen die Gegenelektrode supraorbital auf der kontralateralen Seite positioniert wurde. Es wäre also denkbar, dass diese veränderte Kathodenposition Einfluss auf die Ergebnisse hat. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob in unserem Versuch der DLPFC ausreichend lange durch tDCS stimuliert wurde, um Veränderungen der Neuronenaktivität hervorzurufen. Ohn und Kollegen (2008) konnten nachweisen, dass sich der größte Effekt durch tDCS nach einer 30-minütigen Stimulation ergibt. Wir hingegen haben nur ca. 25 Minuten stimuliert. Andererseits konnten Fregni und Mitarbeiter (2005) den positiven Effekt durch tDCS bereits nach einer Stimulationsdauer von nur zehn Minuten nachweisen. Genauso konnten Nitsche und Paulus (2000) zeigen, dass die Auswirkungen der tDCS zwar abhängig von der Stimulationsdauer sind, aber schon eine Stimulation von fünf Minuten mit 0.6 mA bzw. drei Minuten mit 1 mA ausreichend ist, um Nacheffekte nach erfolgter tDCS aufrechtzuerhalten. Von einer zu kurzen Stimulationsdauer in unserem Versuch ist also nicht auszugehen (Nitsche & Paulus, 2000; Fregni et al., 2005; Ohn et al., 2008).

Alles in allem wäre es sinnvoll, den gleichen Versuch mit verändertem Studiendesign durchzuführen, wie z.B. der Änderung der Elektrodenpositionierung, Erhöhung der Stimulationsdauer und -intensität oder der Erhöhung des Schwierigkeitsgrades der N-Back-Aufgabe.

Als weiterer Grund für das Fehlen eindeutiger Verhaltenseffekte nach tDCS in unserer Untersuchung sollte außerdem die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass kein

direkter Zusammenhang zwischen Hirnaktivierung und Verhaltensdaten existiert, sodass die Verhaltenseffekte nur ein sehr unspezifisches Maß für die Untersuchung der Auswirkung kortikaler Aktivitätsänderungen bei Arbeitsgedächtnisprozessen darstellen. Nachdem das Arbeitsgedächtnis ein sehr komplexes kognitives System beschreibt, ist davon auszugehen, dass neben dem DLPFC auch andere kortikale und subkortikale Strukturen an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt sind (D'Esposito, 2001; Ashby et al., 2005). Möglich wäre also, dass diese simultan ablaufende Interaktion der Hirnareale in einem angepassten bzw. veränderten Verhalten resultiert und die Verhaltenseffekte somit die Auswirkungen der tDCS-bedingten Modulation des Arbeitsgedächtnisses nur unzureichend widerspiegeln können.

Dennoch ist hier anzumerken, dass das therapeutische Interesse an tDCS aber in erster Linie die Auswirkungen auf das Verhalten darstellen. Somit stellt sich die Frage, inwiefern der Einsatz der tDCS als Therapiemittel zur Modulation des Arbeitsgedächtnisses bei Krankheiten mit pathologisch veränderter kortikaler Erregbarkeit Sinn macht. Jedoch wäre es möglich, dass sich die Stimulation des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS bei Patienten anders auf das Verhalten auswirkt als, wie in dieser Studie, bei gesunden Versuchspersonen. Grundlage dieser Überlegung ist, dass viele neuropsychiatrische Erkrankungen auf eine gestörte kortikale Erregbarkeit zurückzuführen sind. Wird durch die tDCS nun eine Veränderung dieses Erregbarkeitsniveaus in den physiologischen Bereich induziert, ist davon auszugehen, dass eindeutiger Verhaltenseffekte beobachtet werden können. Eine Überlegung wäre es also, Patientenstudien mit ähnlichem Studiendesign durchzuführen, um zu überprüfen, ob die Stimulation durch tDCS bei Patienten mit beeinträchtigtem Arbeitsgedächtnis zu deutlicheren Funktionsveränderungen führt (Karim et al., 2010).

5.3 Einschränkungen der Arbeit und Ansatzpunkte zur Optimierung

In vorliegender Studie können die Hypothesen weitestgehend nicht bestätigt werden. Als mögliche Ursache müssen auch methodische Defizite diskutiert werden.

5.3.1 Limitierungen bei der Anwendung von tDCS

Zwar stellt das Verfahren der tDCS durch oben beschriebene Vorteile (siehe 2.1.6) eine attraktive Perspektive in der Erforschung und Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen dar, trotzdem sind der Arbeit mit tDCS Grenzen gesetzt. Die Stimulationseffekte der tDCS werden beeinflusst durch Stimulationsintensität, Stimulationsdauer, Elektrodengröße und Elektrodenplatzierung, sowie durch den Abstand von Stimulations- und Referenzelektrode oder durch interindividuelle Unterschiede (Shin et al., 2015). Diese Einflussfaktoren spielen mit Sicherheit auch eine Rolle bei der Validität unserer Ergebnisse.

Die Effektivität der tDCS wird in erster Linie durch Stimulationsparameter wie Stromdichte (definiert als Quotient aus Stromstärke und Elektrodengröße), Dauer der Stimulation und Richtung des elektrischen Feldes sowie durch interindividuelle Unterschiede bestimmt. Je größer die Stromdichte, desto stärker sind die Effekte der Stimulation ausgeprägt. Folglich kann die Vergleichbarkeit von tDCS-Studien nur gewährleistet werden, wenn die Stimulationsparameter einheitlich gewählt werden. Interindividuelle Unterschiede wie das Geschlecht der Versuchspersonen nehmen ebenso Einfluss auf die Effektivität der tDCS und stellen somit einen limitierenden Faktor in der Arbeit mit tDCS dar (Nitsche et al., 2008). Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass bei Stimulation des Motorkortex Frauen besser auf die kathodale Stimulation ansprachen als Männer (Kuo et al., 2006), wohingegen bei Stimulation des visuellen Kortex die anodale Stimulation bei Frauen effektiver war als bei Männern (Chaieb et al., 2008). Diskutiert wird auch der Einfluss des Alters auf die Effektivität der tDCS, ein Nachweis dafür konnte aber bisher nicht geliefert werden (Nitsche et al., 2008). Dies sollte also in zukünftigen Studien berücksichtigt werden, indem die Versuchspersonen hinsichtlich dieser Faktoren annähernd gleich auf die Versuchsgruppen aufgeteilt werden.

Der Einfluss anderer interindividueller Unterschiede wie Haare, Kopfhaut, Knochenzusammensetzung, subkutanes Fett, zerebrospinale Flüssigkeit etc. ist zwar von untergeordnetem Interesse, dennoch haben diese Faktoren durch ihre abweichende Leitfähigkeit Auswirkungen auf den Stromfluss (Truong et al., 2013) und somit die

Effektivität der Stimulation, was die Vorhersagbarkeit der tDCS stark beeinträchtigt (de Berker et al., 2013).

Des Weiteren ist die Anwendung der tDCS limitiert durch die eingeschränkte räumliche Fokalität der Stimulation, welche bedingt ist durch die Größe der Elektroden und die bipolare Anordnung der Elektroden auf der Schädeloberfläche. Bei großen Elektroden verbreitet sich der applizierte Strom auch in benachbarte Hirnareale und könnte dort unerwünschte Effekte auslösen. Die Referenzelektrode hat einen entscheidenden Einfluss auf die Fokalität der tDCS, indem sie zum einen die Richtung des elektrischen Felds beeinflusst, und zum anderen Stimulationseffekte in Arealen auslösen könnte, die unter der Referenzelektrode gelegen sind. Die Referenzelektrode ist also keineswegs physiologisch inert, was zur Folge haben könnte, dass unerwünschte Wechselwirkungen zwischen den Effekten der Stimulations- und der Referenzelektrode auftreten könnten. Um dieses Problem der eingeschränkten Fokalität zu umgehen, könnte beispielsweise die Stimulationselektrode möglichst klein gewählt werden, wohingegen die Referenzelektrode möglichst groß sein sollte (Nitsche et al., 2007). Wie Nitsche und Kollegen in ihrer Studie nachwiesen, ist durch die Größenreduktion der Stimulationselektrode von 35 cm^2 auf 3.5 cm^2 die Modulation der Erregbarkeit auf ein räumlich viel kleineres Hirnareal begrenzt. Die Stromdichte sollte dabei allerdings konstant gehalten werden. Somit werden dem beabsichtigtem Stimulationsort benachbarte Hirnareale weniger vom applizierten Strom beeinflusst. Durch die Vergrößerung der Referenzelektrode von 35 cm^2 auf 100 cm^2 , bei gleichbleibender Stromstärke, konnte die Stromdichte (und damit die Effektivität) unter der Referenzelektrode soweit verringert werden, sodass Stimulationseffekte in diesem Bereich wie gewünscht ausblieben (Nitsche et al., 2007). Alternativ kommt auch eine extrazepale Platzierung der Referenzelektrode in Betracht um zu gewährleisten, dass das darunter liegende Areal in keinerlei Beziehung zu dem zu untersuchenden Hirnareal und dessen Funktion steht (Accornero et al., 2007; Cogiamanian et al., 2007). In vorliegender Studie wurden zwei Standardelektroden von je 35 cm^2 verwendet, die bipolar zephal platziert wurden, sodass davon ausgegangen werden muss, dass die Fokalität der Stimulation massiv eingeschränkt war. Möglicherweise können auch in unserer Untersuchung durch die Modifikation der Elektrodengröße und -position bei sonst gleich bleibendem Versuchsaufbau deutlichere Stimulationseffekte erzielt werden.

Zukünftig kann möglicherweise das Verfahren der High-definition tDCS (HD-tDCS) Abhilfe für das Problem der beschränkten Fokalität leisten. Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Modifikation der "klassischen" tDCS mit veränderter Elektrodenanordnung, mit dem Ziel die Fokalität der Stimulationselektrode zu erhöhen und die funktionellen Nebenwirkungen der Referenzelektrode zu minimieren. Dabei kommt eine 4x1-Elektrodenanordnung zum Einsatz, bei der die vier Referenzelektroden zirkulär mit gleichem Abstand um die Stimulationselektrode im Zentrum angeordnet sind (Datta et al., 2009; Villamar et al., 2013). Aktuelle Studien belegen zum einen eine Zunahme der Fokalität unter der Stimulationselektrode, zum anderen konnten keine signifikanten Stimulationseffekte unter den Referenzelektroden beobachtet werden (Edwards et al., 2013). Leider existieren bisher nur wenige Studien, die die Methode der HD-tDCS anwenden. Dennoch stellt dieses Verfahren eine vielversprechende Alternative zur "klassischen" tDCS dar.

5.3.2 Limitierungen bei der Untersuchung mittels fNIRS

Auch das Verfahren der fNIRS limitiert möglicherweise die Ergebnisse unserer Untersuchung durch einige methodische Defizite. Die Eindringtiefe des Lichts beträgt etwa die Hälfte des Optodenabstands. Bei einem Abstand von 3 cm zwischen den Optoden ergibt sich also eine Eindringtiefe von ungefähr 1,5 cm. Somit sind NIRS-Messungen auf oberflächliche kortikale Regionen des Gehirns beschränkt (Strangman et al., 2002a). Zwar kann so der für Arbeitsgedächtnisprozesse essentielle DLPFC erfasst werden, tiefer gelegene, subkortikale Strukturen, die möglicherweise auch in komplexe und mehrstufige Arbeitsgedächtnisprozesse integriert sind, werden aber nicht erfasst. Die Schlussfolgerungen aus vorliegenden Ergebnissen müssen also noch einmal überdacht werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass in unserer Untersuchung signifikant aktive Gehirnregionen existieren, die aber durch die geringe Eindringtiefe des Lichts nicht erkannt wurden.

Auch die Positionierung des NIRS-Probe-Sets spielt eine entscheidende Rolle. So dringt das Licht nur in Bereiche des Gehirns ein, die unmittelbar unter der NIRS-Haube liegen, in unserem Fall also frontale oder parietale Regionen (Ehlis et al., 2008). Somit können

nicht-frontale Areale des Gehirns nicht mit in die Messung einbezogen werden, obwohl sie möglicherweise an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt sind.

Die Eindringtiefe des Lichts und die Signalstärke werden zudem durch interindividuelle Unterschiede beeinflusst. Beschaffenheit und Farbe von Haaren und Kopfhaut spielen durch unterschiedliche Absorptionseigenschaften ebenso eine Rolle wie die Dicke des Schädels (Strangman et al., 2002a). Sinnvoll ist deswegen immer ein Testdurchlauf der NIRS-Messung vor Beginn des eigentlichen Versuchsablaufs, der die Signalstärke an jeder einzelnen Optode misst, wie es auch vor unserer Untersuchung durchgeführt wurde. Durch die Möglichkeit der erneuten verbesserten Platzierung der Optoden kann die Eindringtiefe des Lichts optimiert und die Signalstärke maximiert werden.

Ein weiteres Problem stellen Unterschiede in der Größe des Kopfumfangs dar. Die NIRS-Haube kann durch die Orientierung am 10-20-System für EEG-Elektroden (Jasper, 1958) standardisiert platziert werden, dennoch variiert das gemessene Hirnareal je nach Umfang des Schädels (Strangman et al., 2002a).

Hinzu kommt, dass das Tragen der NIRS-Haube von der Mehrzahl der Studienteilnehmer als unangenehm empfunden wird. Nur durch ein sehr festes Anliegen der Optoden auf der Kopfoberfläche, kann eine ausreichende Signalstärke erreicht werden. Bei einer Gesamttragedauer von knapp 30 Minuten, können die Optoden durchaus stark auf die Kopfhaut drücken. Die Auswertung des PANAS vor und nach Versuchsdurchführung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten. Dabei bewerteten die Versuchspersonen ihre Stimmungslage in der Skala der positiven Affekte bei der zweiten Befragung nach Versuchsdurchführung weniger positiv als zuvor. Für die negativen Affekte gaben die Probanden keine statistisch signifikante Veränderung des Gefühlszustands an. Da allerdings zwischen den Stimulationsgruppen kein Unterschied der Veränderung der Stimmungslage festgestellt werden konnte, ist davon auszugehen, dass die tDCS keinen Einfluss auf die subjektive Gefühlslage nimmt. Obwohl Lippold und Redfearn (1964) von einem positiven bzw. negativen Effekt der tDCS auf die Stimmungslage berichteten (Lippold & Redfearn, 1964), konnten diese Ergebnisse in späteren Untersuchungen nicht mehr gestützt werden und stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Zum Beispiel ergaben die Befunde aus Untersuchungen von Plazier und

Kollegen (2012), dass weder anodale noch kathodale tDCS über dem DLPFC einen Einfluss auf die Stimmungslage der Probanden hat (Plazier et al., 2012). Auch Motohashi und Kollegen (2013) konnten in ihrer tDCS-Studie keine Stimmungsveränderung nach anodaler tDCS über dem linken DLPFC evaluieren (Motohashi et al., 2013). Es ist eher davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Angaben des Gefühlszustands auf die lange dauernde Messung und die Versuchsdurchführung selbst zurückzuführen sind. Das Tragen der NIRS-Haube könnte hier auch eine wesentliche Rolle spielen. Denkbar wäre nun, dass das unangenehme Empfinden auf der Kopfhaut von der eigentlichen Untersuchung ablenkt, sodass verfälschte Ergebnisse zustande kommen.

5.3.3 Einschränkungen durch die Zusammensetzung der Stichprobe

Als weiterer möglicher Schwachpunkt der vorliegenden Untersuchung muss die Zusammensetzung der Stichprobe analysiert werden.

Mit einer Anzahl von nur 56 Versuchsteilnehmern, von denen zudem vier für die statistische Auswertung ausgeschlossen werden mussten, ist die Stichprobe als relativ klein einzustufen. Die Aussagekraft von Studien mit kleiner Stichprobe ist meist nicht repräsentativ. Es wäre also sinnvoll, die gleiche Untersuchung mit einem größeren Probandenkollektiv durchzuführen, um so eindeutigere Ergebnisse zu erzielen.

Hinzu kommt, dass die Zusammensetzung unserer Stichprobe sehr homogen war. Es wurden überwiegend Studenten mit einem Durchschnittsalter von 26,37 und einer relativ kleinen Standardabweichung davon (4,45 Jahre) untersucht, so dass nicht von einer Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation ausgegangen werden kann. Mit der Ausweitung der Stichprobe auf unterschiedliche Bildungsstandards und andere Altersgruppen könnte die Aussagekraft unserer Studie optimiert werden.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In zahlreichen Untersuchungen konnte der präfrontale Kortex (PFC) als entscheidendes neuronales Korrelat des Arbeitsgedächtnisses herausgestellt werden. In vorliegender Studie wurden die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) auf Arbeitsgedächtnisprozesse untersucht. Die Effekte der tDCS wurden an 56 erwachsenen Versuchspersonen getestet, die randomisiert drei Stimulationsgruppen zugeordnet wurden (anodale, kathodale und Sham-Stimulation). Während der Stimulation des linken DLPFC mittels tDCS führten die Versuchspersonen eine N-Back-Aufgabe aus, um die Funktion des Arbeitsgedächtnisses erfassen zu können. Die Auswirkungen der tDCS auf die neuronale Aktivität innerhalb des DLPFC wurden mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessen.

Entsprechend vorhandener Literatur erwarteten wir eine gesteigerte Exzitabilität kortikaler Neurone bei anodaler Stimulation und inhibitorische Effekte durch kathodale Stimulation (Priori et al., 1998; Nitsche & Paulus, 2000). In vorliegender Untersuchung konnte lediglich eine Tendenz zu dieser Annahme beobachtet werden, eindeutige Signifikanzen blieben jedoch aus. Bei Betrachtung verschiedener Regions of Interest (ROIs) konnten nur signifikante Unterschiede zwischen der anodal und der kathodal stimulierten Gruppe nachgewiesen werden, was dafür spricht, dass die Auswirkungen der tDCS zwar in die intendierte Richtung gehen, die Effekte aber nicht stark genug sind, um auch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe nachweisen zu können. Somit müssen wir davon ausgehen, dass sich die Neurone des DLPFC nur schwach durch die transkranielle Stimulation beeinflussen lassen. Auch auf Ebene der Verhaltensdaten entsprachen unsere Ergebnisse nicht denen der Literatur. Angenommen wurde eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung durch anodale Stimulation und eine Verschlechterung durch kathodale Stimulation (Fregni et al., 2005; Ohn et al., 2008). Unsere drei Stimulationsgruppen wichen weder in der Anzahl der Fehler, noch in der Anzahl der richtigen Antworten, der Anzahl der verpassten Antworten oder in der mittleren Reaktionszeit voneinander ab, was darauf schließen lässt, dass die Stimulation des DLPFC auch keinen Einfluss auf das Verhalten während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe hat.

Obwohl die Ergebnisse unserer Studie durch fehlende Signifikanzen nicht hypothesenkonform sind, gehen sie dennoch tendenziell in die beabsichtigte Richtung. Die Tendenz zur anodal-exzitatorischen und kathodal-inhibitorischen Wirkung der tDCS liefert Hinweise darauf, dass die Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS durchaus möglich ist. Die weitere Erforschung der Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis scheint also sehr vernünftig, vor allem in Anbetracht der möglichen Etablierung der tDCS als vielversprechende Therapieoption neuropsychiatrischer Erkrankungen. Weiterführende Studien sollten die Wirksamkeit der tDCS weiter untersuchen und eine Optimierung der tDCS-induzierten Effekte überprüfen. Ansatzpunkte hierfür wären beispielsweise die Durchführung umfangreicherer Studien mit einem größeren Probandenkollektiv und veränderten Stimulationsparametern oder Studien, die die Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis auch bei psychiatrischen Patienten untersucht.

7. Literaturverzeichnis

- Accornero, N., Li Voti, P., La Riccia, M. & Gregori, B. (2007). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res*, 178(2), 261-6.
- al-Adawi, S., Powell, J. H. & Greenwood, R. J. (1998). Motivational deficits after brain injury: a neuropsychological approach using new assessment techniques. *Neuropsychology*, 12(1), 115-24.
- Arsalidou, M. & Taylor, M. J. (2011). Is $2+2=4$? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *Neuroimage*, 54(3), 2382-93.
- Ashby, F. G., Ell, S. W., Valentin, V. V. & Casale, M. B. (2005). FROST: a distributed neurocomputational model of working memory maintenance. *J Cogn Neurosci*, 17(11), 1728-43.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-9.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-39.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S. & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 8), 1492-508.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114 (Pt 6), 2521-42.

- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. in Bower, G. H., ed. *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, New York: Academic Press, 47-89.
- Belleville, S., Peretz, I. & Arguin, M. (1992). Contribution of articulatory rehearsal to short-term memory: evidence from a case of selective disruption. *Brain Lang*, 43(4), 713-46.
- Berthoz, S., Armony, J. L., Blair, R. J. & Dolan, R. J. (2002). An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain*, 125(Pt 8), 1696-708.
- Bikson, M., Rahman, A. & Datta, A. (2012). Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci*, 43(3), 176-83.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. & Redfearn, J. W. (1962). Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*, 196, 584-5.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. & Redfearn, J. W. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol*, 172, 369-82.
- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-56.
- Boas, D. A., Dale, A. M. & Franceschini, M. A. (2004). Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S275-88.
- Boggio, P. S., Bermanpohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., Rigonatti, S. P. & Fregni, F. (2007a). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*, 101(1-3), 91-8.

- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 249(1), 31-8.
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2007b). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*, 25(2), 123-9.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11(2), 249-54.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E. & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10(11), 1078-92.
- Caseras, X., Mataix-Cols, D., Giampietro, V., Rimes, K. A., Brammer, M., Zelaya, F., Chalder, T. & Godfrey, E. L. (2006). Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. *Psychosom Med*, 68(6), 947-55.
- Chaieb, L., Antal, A. & Paulus, W. (2008). Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Vis Neurosci*, 25(1), 77-81.
- Cogiமானian, F., Marceglia, S., Ardolino, G., Barbieri, S. & Priori, A. (2007). Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci*, 26(1), 242-9.

- Cope, M., Delpy, D. T., Reynolds, E. O., Wray, S., Wyatt, J. & van der Zee, P. (1988). Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol*, 222, 183-9.
- Costa, T. L., Lapenta, O. M., Boggio, P. S. & Ventura, D. F. (2015). Transcranial direct current stimulation as a tool in the study of sensory-perceptual processing. *Atten Percept Psychophys*, 77(6), 1813-40.
- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H. & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, 5, 436-52.
- D'Esposito, M. (2001). Functional Neuroimaging of Working Memory. in Cabeza, R. & Kingstone, A., eds., *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*, London: The MIT Press, 293-327.
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D. & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul*, 2(4), 201-7, 207 e1.
- de Berker, A. O., Bikson, M. & Bestmann, S. (2013). Predicting the behavioral impact of transcranial direct current stimulation: issues and limitations. *Front Hum Neurosci*, 7, 613.
- Durand, S., Fromy, B., Bouye, P., Saumet, J. L. & Abraham, P. (2002). Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol*, 540(Pt 1), 261-9.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M. & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage*, 74, 266-75.
- Ehlis, A. C., Bahne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J. & Fallgatter, A. J. (2008). Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a

- functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res*, 42(13), 1060-7.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A. & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69(3), 315-31.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagener, A., Michel, T. & Herrmann, M. J. (2004). [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, 75(9), 911-6.
- Fallgatter, A. J., Roesler, M., Sitzmann, L., Heidrich, A., Mueller, T. J. & Strik, W. K. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Brain Res Cogn Brain Res*, 6(1), 67-72.
- Fiez, J. A., Raife, E. A., Balota, D. A., Schwarz, J. P., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci*, 16(2), 808-22.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W., Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., Nitsche, M. A. & Pascual-Leone, A. (2006a). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2), 197-209.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Paulus, W. & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, 166(1), 23-30.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P. & Pascual-Leone, A. (2006b). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety*, 23(8), 482-4.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. &

- Boggio, P. S. (2006c). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54(12), 3988-98.
- Fukui, Y., Ajichi, Y. & Okada, E. (2003). Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models. *Appl Opt*, 42(16), 2881-7.
- Fuster, J. M. (1973). Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol*, 36(1), 61-78.
- Fuster, J. M. (1980). *The Prefrontal Cortex*. New York: Raven.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C. & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-50.
- Gartside, I. B. (1968). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature*, 220(5165), 382-3.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. in Plum, F., ed. *Handbook of Physiology: The Nervous System*, Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 373-417.
- Goldman-Rakic, P. S. (1990). Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res*, 85, 325-35; discussion 335-6.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci*, 769, 71-83.
- Gross, C. G. (2007). The discovery of motor cortex and its background. *J Hist Neurosci*, 16(3), 320-31.

- Hanley, J. R., Young, A. W. & Pearson, N. A. (1991). Impairment of the visuo-spatial sketch pad. *Q J Exp Psychol A*, 43(1), 101-25.
- Harvey, P. O., Fossati, P., Pochon, J. B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J. F. & Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, 26(3), 860-9.
- Hattori, Y., Moriwaki, A. & Hori, Y. (1990). Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 116(3), 320-4.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (2003). *Allgemeine Depressions Skala (ADS)*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Herff, C., Heger, D., Fortmann, O., Hennrich, J., Putze, F. & Schultz, T. (2013). Mental workload during n-back task-quantified in the prefrontal cortex using fNIRS. *Front Hum Neurosci*, 7, 935.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C. & Fallgatter, A. J. (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull*, 61(1), 51-6.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wagener, A., Jacob, C. P. & Fallgatter, A. J. (2005). Near-infrared optical topography to assess activation of the parietal cortex during a visuo-spatial task. *Neuropsychologia*, 43(12), 1713-20.
- Herrmann, M. J., Walter, A., Ehlis, A. C. & Fallgatter, A. J. (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging*, 27(6), 888-94.
- Honey, G. D., Fu, C. H., Kim, J., Brammer, M. J., Croudace, T. J., Suckling, J., Pich, E. M., Williams, S. C. & Bullmore, E. T. (2002). Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*, 17(2), 573-82.

- Hopkins, W. F. & Johnston, D. (1988). Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus. *J Neurophysiol*, 59(2), 667-87.
- Hoshi, Y., Kobayashi, N. & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol (1985)*, 90(5), 1657-62.
- Hoshi, Y., Tsou, B. H., Billock, V. A., Tanosaki, M., Iguchi, Y., Shimada, M., Shinba, T., Yamada, Y. & Oda, I. (2003). Spatiotemporal characteristics of hemodynamic changes in the human lateral prefrontal cortex during working memory tasks. *Neuroimage*, 20(3), 1493-504.
- Hoy, K. E., Bailey, N. W., Arnold, S. L. & Fitzgerald, P. B. (2015). The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 228(2), 191-6.
- Hoy, K. E., Emonson, M. R., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, 51(9), 1777-84.
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C. & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128(Pt 3), 490-9.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A. & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, 29(2), 368-82.
- Ishikuro, K., Urakawa, S., Takamoto, K., Ishikawa, A., Ono, T. & Nishijo, H. (2014). Cerebral functional imaging using near-infrared spectroscopy during repeated performances of motor rehabilitation tasks tested on healthy subjects. *Front Hum Neurosci*, 8, 292.

- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y. & Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*, 684(2), 206-8.
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S. & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872-5.
- Jacobsen, C. F. & Nissen, H. W. (1937). Studies of cerebral function in primates. *Journal of Comparative Psychology*, 23(1), 101-112.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Perrig, W. J. & Meier, B. (2010). The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory*, 18(4), 394-412.
- Jaeggi, S. M., Schmid, C., Buschkuhl, M. & Perrig, W. J. (2009). Differential age effects in load-dependent memory processing. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 16(1), 80-102.
- Jasper, H. H. (1958). The ten–twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jöbsis, F. F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323), 1264-7.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E. & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125(Pt 8), 1808-14.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S. & Koeppe, R. A. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *J Cogn Neurosci*, 9(4), 462-75.
- Kang, E. K., Baek, M. J., Kim, S. & Paik, N. J. (2009). Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci*, 27(6), 645-50.

- Kang, E. K., Kim, D. Y. & Paik, N. J. (2012). Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Rehabil Med*, 44(4), 346-50.
- Karakas, S., Baran, Z., Ceylan, A. O., Tileylioglu, E., Tali, T. & Karakas, H. M. (2013). A comprehensive neuropsychological mapping battery for functional magnetic resonance imaging. *Int J Psychophysiol*, 90(2), 215-34.
- Karim, A. A., Schneider, M., Lotze, M., Veit, R., Sauseng, P., Braun, C. & Birbaumer, N. (2010). The truth about lying: inhibition of the anterior prefrontal cortex improves deceptive behavior. *Cereb Cortex*, 20(1), 205-13.
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., Karch, S., Moller, H. J., Nitsche, M. A. & Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*, 55(2), 644-57.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B. & Walters, E. E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*, 35(2), 245-56.
- Khan, B., Hodics, T., Hervey, N., Kondraske, G., Stowe, A. M. & Alexandrakis, G. (2013). Functional near-infrared spectroscopy maps cortical plasticity underlying altered motor performance induced by transcranial direct current stimulation. *J Biomed Opt*, 18(11), 116003.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol*, 55(4), 352-8.
- Kopf, J., Dresler, T., Reicherts, P., Herrmann, M. J. & Reif, A. (2013). The effect of emotional content on brain activation and the late positive potential in a word n-back task. *PLoS One*, 8(9), e75598.

- Kopf, J., Schecklmann, M., Hahn, T., Dresler, T., Dieler, A. C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J. & Reif, A. (2011). NOS1 ex1f-VNTR polymorphism influences prefrontal brain oxygenation during a working memory task. *Neuroimage*, 57(4), 1617-23.
- Kuo, M. F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport*, 17(16), 1703-7.
- Levy, R. & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133(1), 23-32.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(Pt 10), 2238-47.
- Lippold, O. C. & Redfearn, J. W. (1964). Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry*, 110, 768-72.
- Logie, R. H., Zucco, G. M. & Baddeley, A. D. (1990). Interference with visual short-term memory. *Acta Psychol (Amst)*, 75(1), 55-74.
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V. & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 200(1), 52-9.
- Loo, C. K., Sachdev, P., Martin, D., Pigot, M., Alonzo, A., Malhi, G. S., Lagopoulos, J. & Mitchell, P. (2010). A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(1), 61-9.
- Malenka, R. C. & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 285(5435), 1870-4.
- Malinow, R., Mainen, Z. F. & Hayashi, Y. (2000). LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol*, 10(3), 352-7.

- Marshall, L., Molle, M., Siebner, H. R. & Born, J. (2005). Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neurosci*, 6, 23.
- Mataro, M., Jurado, M. A., Garcia-Sanchez, C., Barraquer, L., Costa-Jussa, F. R. & Junque, C. (2001). Long-term effects of bilateral frontal brain lesion: 60 years after injury with an iron bar. *Arch Neurol*, 58(7), 1139-42.
- McDowd, J. M., Filion, D. L., Pohl, P. S., Richards, L. G. & Stiers, W. (2003). Attentional abilities and functional outcomes following stroke. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 58(1), P45-53.
- McDowell, S., Whyte, J. & D'Esposito, M. (1997). Working memory impairments in traumatic brain injury: evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychologia*, 35(10), 1341-53.
- McElree, B. (2001). Working memory and focal attention. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 27(3), 817-35.
- McKendrick, R., Parasuraman, R. & Ayaz, H. (2015). Wearable functional near infrared spectroscopy (fNIRS) and transcranial direct current stimulation (tDCS): expanding vistas for neurocognitive augmentation. *Front Syst Neurosci*, 9, 27.
- Merzagora, A. C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B. & Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*, 49(3), 2304-10.
- Miranda, P. C., Lomarev, M. & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(7), 1623-9.
- Moriwaki, A. (1991). Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res*, 544(2), 248-52.

- Motohashi, N., Yamaguchi, M., Fujii, T. & Kitahara, Y. (2013). Mood and cognitive function following repeated transcranial direct current stimulation in healthy volunteers: a preliminary report. *Neurosci Res*, 77(1-2), 64-9.
- Müsseler, J. (2011). *Allgemeine Psychologie*. Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1(3), 206-23.
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97(4), 3109-17.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2003a). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-76.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F. & Paulus, W. (2003b). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114(11), 2220-2; author reply 2222-3.
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C. & Paulus, W. (2003c). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 114(4), 600-4.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-901.

- Obrig, H. & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1), 1-18.
- Ohn, S. H., Park, C. I., Yoo, W. K., Ko, M. H., Choi, K. P., Kim, G. M., Lee, Y. T. & Kim, Y. H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*, 19(1), 43-7.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Oda, I., Isobe, S., Suzuki, T., Kohyama, K. & Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21(1), 99-111.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci*, 9(7), 1329-39.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 46-59.
- Parent, A. (2004). Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci*, 31(4), 576-84.
- Pesonen, M., Hamalainen, H. & Krause, C. M. (2007). Brain oscillatory 4-30 Hz responses during a visual n-back memory task with varying memory load. *Brain Res*, 1138, 171-7.
- Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*, 769, 85-96.
- Plazier, M., Joos, K., Vanneste, S., Ost, J. & De Ridder, D. (2012). Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood

- changes in healthy volunteers: a placebo controlled study. *Brain Stimul*, 5(4), 454-61.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31(1), 116-24.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P. & Fallgatter, A. J. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28(8), 733-41.
- Polikar, R., Topalis, A., Green, D., Kounios, J. & Clark, C. M. (2007). Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Comput Biol Med*, 37(4), 542-58.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72(4-6), 208-14.
- Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, 139(1), 23-38.
- Pötter, M., Peller, M. & Siebner, H. R. (2005). Therapeutische Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation in der Neurologie - Möglichkeiten und Grenzen. *Klinische Neurophysiologie*, 36(04), 186-201.
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*, 114(4), 589-95.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N. & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257-60.

- Purpura, D. P. & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-85.
- Robbins, T. W., Anderson, E. J., Barker, D. R., Bradley, A. C., Fearnlyhough, C., Henson, R. & Hudson, S. R. (1996). Working memory in chess. *Mem Cognit*, 24(1), 83-93.
- Rommel, O., Widdig, W., Mehrrens, S., Tegenthoff, M. & Malin, J. P. (1999). ['Frontal lobe syndrome' caused by severe head trauma or cerebrovascular diseases]. *Nervenarzt*, 70(6), 530-8.
- Rubio, B., Boes, A. D., Laganiere, S., Rotenberg, A., Jeurissen, D. & Pascual-Leone, A. (2015). Noninvasive brain stimulation in pediatric attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Child Neurol*.
- Rush, S. & Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47(6), 717-23.
- Sankoh, A. J., Huque, M. F. & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*, 16(22), 2529-42.
- Schlaug, G. & Renga, V. (2008). Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert Rev Med Devices*, 5(6), 759-68.
- Scholfield, C. N. (1990). Properties of K-currents in unmyelinated presynaptic axons of brain revealed revealed by extracellular polarisation. *Brain Res*, 507(1), 121-8.
- Schreppel, T., Egetemeir, J., Schecklmann, M., Plichta, M. M., Pauli, P., Ellgring, H., Fallgatter, A. J. & Herrmann, M. J. (2008). Activation of the prefrontal cortex in working memory and interference resolution processes assessed with near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 57(4), 188-93.
- Schroeter, M. L., Kupka, T., Mildner, T., Uludag, K. & von Cramon, D. Y. (2006). Investigating the post-stimulus undershoot of the BOLD signal--a simultaneous fMRI and fNIRS study. *Neuroimage*, 30(2), 349-58.

- Shallice, T. & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114 (Pt 2), 727-41.
- Shin, Y. I., Foerster, A. & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69, 154-75.
- Siegert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D. & Abernethy, D. A. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22(4), 450-61.
- Smith, E. E., Jonides, J. & Koeppe, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex*, 6(1), 11-20.
- Stagg, C. J., Lin, R. L., Mezue, M., Segerdahl, A., Kong, Y., Xie, J. & Tracey, I. (2013). Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, 33(28), 11425-31.
- Strangman, G., Boas, D. A. & Sutton, J. P. (2002a). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52(7), 679-93.
- Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H. & Boas, D. A. (2002b). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, 17(2), 719-31.
- Stuss, D. T. & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*, 63(3-4), 289-98.
- Sweet, L. H., Rao, S. M., Primeau, M., Durgerian, S. & Cohen, R. A. (2006). Functional magnetic resonance imaging response to increased verbal working memory demands among patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*, 27(1), 28-36.
- Tresch, M. C., Sinnamon, H. M. & Seamon, J. G. (1993). Double dissociation of spatial and object visual memory: evidence from selective interference in intact human subjects. *Neuropsychologia*, 31(3), 211-9.

- Truong, D. Q., Magerowski, G., Blackburn, G. L., Bikson, M. & Alonso-Alonso, M. (2013). Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *Neuroimage Clin*, 2, 759-66.
- Verhaeghen, P. & Basak, C. (2005). Ageing and switching of the focus of attention in working memory: results from a modified N-back task. *Q J Exp Psychol A*, 58(1), 134-54.
- Verin, M., Partiot, A., Pillon, B., Malapani, C., Agid, Y. & Dubois, B. (1993). Delayed response tasks and prefrontal lesions in man--evidence for self generated patterns of behaviour with poor environmental modulation. *Neuropsychologia*, 31(12), 1379-96.
- Verner, M., Herrmann, M. J., Troche, S. J., Roebers, C. M. & Rammsayer, T. H. (2013). Cortical oxygen consumption in mental arithmetic as a function of task difficulty: a near-infrared spectroscopy approach. *Front Hum Neurosci*, 7, 217.
- Villamar, M. F., Volz, M. S., Bikson, M., Datta, A., Dasilva, A. F. & Fregni, F. (2013). Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *J Vis Exp*, (77), e50309.
- Villringer, A. & Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci*, 20(10), 435-42.
- Villringer, A. & Dirnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 7(3), 240-76.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(4), 255-74.
- Watson, D., Clark, L. A. & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-70.

- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jancke, L. & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci*, 12, 2.
- Zago, S., Ferrucci, R., Fregni, F. & Priori, A. (2008). Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*, 14(5), 521-8.
- Zhang, H., Dong, W., Dang, W., Quan, W., Tian, J., Chen, R., Zhan, S. & Yu, X. (2015). Near-infrared spectroscopy for examination of prefrontal activation during cognitive tasks in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69(1), 22-33.

8. Anhang

A 1. T-Tests der Stimulationsgruppen gegeneinander

Zum Vergleich der drei Stimulationsgruppen wurden zunächst die Mittelwerte der Einzelbedingungen der einen Gruppe mit den Mittelwerten der Einzelbedingungen der anderen Gruppe mittels t-Test verglichen. So wurde sowohl die Gruppe, die anodal stimuliert wurde, als auch die Gruppe, die kathodal stimuliert wurde, jeweils gegen die Sham-Gruppe getestet. Dies geschah für alle drei Einzelbedingungen (0-Back, 1-Back und 2-Back) und für beide Chromophore (O_2Hb und HHb). Die durchgeführten t-Tests erfolgten analog dem oben beschriebenen Verfahren für t-Tests (siehe 3.3.3). Da es sich hier ebenfalls um multiple Vergleiche handelt, musste auch hier die statistische Korrelation berücksichtigt werden. Da eine genaue Berechnung der Korrelation in diesem Fall nicht möglich war, wurde die Korrelation durch Mittelung der oben genannten Korrelationen für die Einzelbedingungen jeweils für O_2Hb und HHb geschätzt. Dabei ergaben sich für O_2Hb eine Korrelation von 0,4764 und für HHb eine Korrelation von 0,3704. Mithilfe dieser mittleren Korrelationen wurde jeweils die D/AP-Korrektur durchgeführt, woraus sich ein kritischer t-Wert von 2,5765 für O_2Hb und 2,7373 für HHb ergab. Der resultierende kritische t-Wert wurde zur Festlegung der signifikanten Kanäle herangezogen.

Des Weiteren wurden die Gruppen auch bezüglich der Differenzwerte aus dem Bedingungsvergleich miteinander verglichen. Dabei wurden also die Mittelwerte der Bedingungs-differenzen (1-Back gegen 0-Back, 2-Back gegen 0-Back und 2-Back gegen 1-Back) der einen Gruppe gegen die Mittelwerte der Bedingungs-differenzen der anderen Gruppe getestet. So konnte auch hier die anodale Gruppe gegen die Sham-Gruppe sowie die kathodale Gruppe gegen die Sham-Gruppe getestet werden. Für beide Chromophore (O_2Hb und HHb) wurde analog vorgegangen. Wie oben bereits beschrieben, wurden auch hier gemittelte Korrelationen für die Berechnungen herangezogen. Diese lag für O_2Hb bei 0,5365 und für HHb bei 0,3932. Daraus resultierten nach erfolgter D/AP-Korrektur kritische t-Werte von 2,4828 für O_2Hb und

2,7032 für HHb. Auch hier stellte der kritische t-Wert die Grenze für signifikante Aktivierungen dar.

Die t-Tests des Gruppenvergleichs bezüglich der Einzelbedingungen (0-Back, 1-Back, 2-Back) ergaben für O₂Hb weder für den Vergleich von anodal stimulierter Gruppe und Sham-Gruppe, noch für den Vergleich von kathodal stimulierter Gruppe und Sham-Gruppe signifikante Anstiege der Hirnaktivierung. Dies gilt für alle drei Aufgabenbedingungen (0-Back, 1-Back und 2-Back).

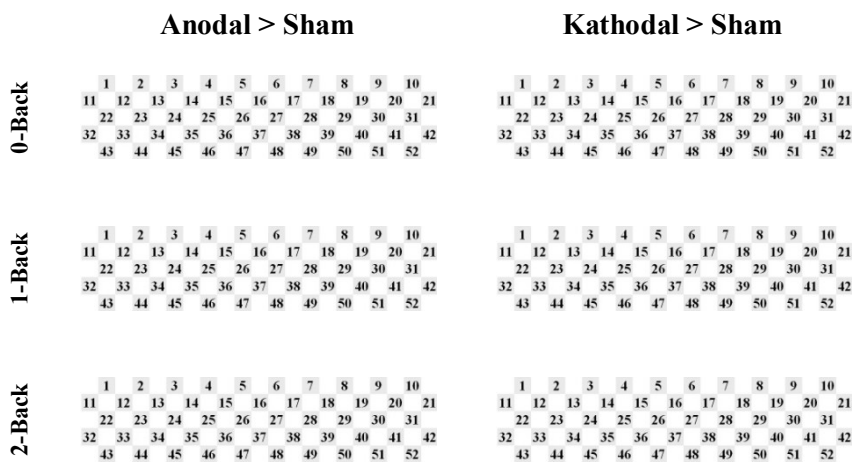


Abbildung A 1: Signifikant aktive Kanäle für O₂Hb für den Gruppenvergleich bezüglich der Einzelbedingungen (signifikant aktive Kanäle rot dargestellt)

Auch für HHb zeigte der t-Test für keine der drei Aufgabenbedingungen (0-Back, 1-Back, 2-Back) im Vergleich von kathodal stimulierter Gruppe und Sham-Gruppe eine signifikante Deoxygenierung. Für den Vergleich von anodal stimulierter Gruppe und Sham-Gruppe hingegen ergab sich ein leichter Anstieg der Hirnaktivität während der Durchführung der 1-Back-Aufgabe, der jedoch mit nur einem signifikant aktiven Kanal im lateralen Bereich des linken Kortex vernachlässigbar klein ist.

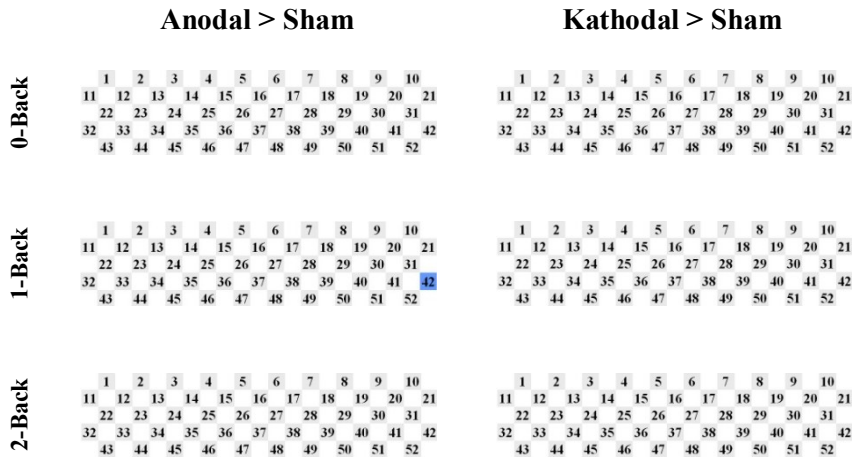


Abbildung A 2: Signifikant aktive Kanäle für HHb für den Gruppenvergleich bezüglich der Einzelbedingungen (signifikant aktive Kanäle blau dargestellt)

Im Gruppenvergleich bezüglich der Bedingungsunterschieden (1-Back>0-Back, 2-Back>0-Back und 2-Back>1-Back) ergab sich für O₂Hb keine signifikante Oxygenierung. So konnte weder im Vergleich der anodal stimulierten Gruppe mit der Sham-Gruppe, noch im Vergleich von kathodal stimulierter Gruppe mit der Sham-Gruppe für keine der drei Bedingungsunterschieden ein signifikanter Anstieg der Hirnoxygenierung festgestellt werden.

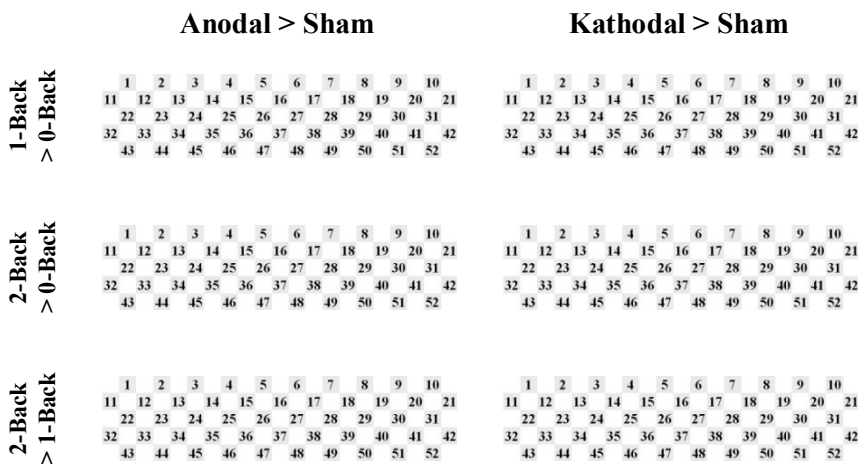


Abbildung A 3: Signifikant aktive Kanäle für O₂Hb für den Gruppenvergleich bezüglich der Bedingungsunterschieden (signifikant aktive Kanäle rot dargestellt)

Derselbe Vergleich zeigte für HHb ähnliche Ergebnisse. Ein schwach signifikanter Anstieg der Hirnaktivität konnte nur im Vergleich der Gruppe, die kathodal stimuliert wurde, mit der Sham-Gruppe und nur für den Vergleich von 1-Back gegen 0-Back festgestellt werden. Diese Deoxygenierung ist jedoch mit nur einem Kanal linkshemisphärisch und zwei Kanälen rechtshemisphärisch jeweils im lateralen Bereich des Kortex vernachlässigbar klein.

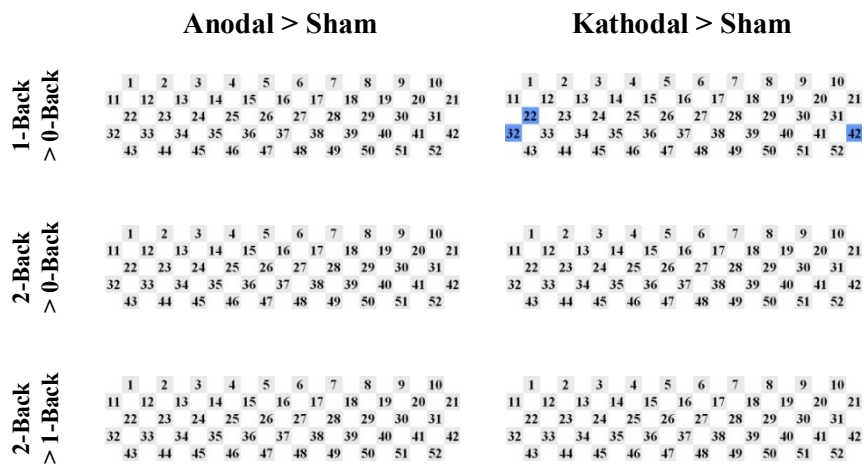





Abbildung A 4: Signifikant aktive Kanäle für HHb für den Gruppenvergleich bezüglich der Bedingungsunterschiede (signifikant aktive Kanäle blau dargestellt)


A 2. Abdruckgenehmigungen für verwendete Abbildungen

Für alle in dieser Arbeit verwendeten Abbildungen, die nicht selbst erstellt wurden, liegt eine Abdruckgenehmigung des jeweiligen Verlags vor.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 1

22.3.2016 RightsLink® by Copyright Clearance Center

 **Copyright Clearance Center**  [Home](#) [Create Account](#) [Help](#)  [Live Chat](#)

 **Title:** Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery
Author: Gottfried Schlaug, Vijay Renga
Publication: Expert Review of Medical Devices
Publisher: Taylor & Francis
Date: Nov 1, 2008
Copyright © 2008 Taylor & Francis

LOGIN
If you're a [copyright.com](#) user, you can login to RightsLink using your [copyright.com](#) credentials. Already a [RightsLink](#) user or want to [learn more?](#)

Thesis/Dissertation Reuse Request
Taylor & Francis is pleased to offer reuses of its content for a thesis or dissertation free of charge contingent on resubmission of permission request if work is published.

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2016 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet#formTop> 1/1

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 2

26.3.2016	RightsLink - Your Account
JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 28, 2016	
<p>This Agreement between Antonia Mathies ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.</p>	
License Number	3834370985949
License date	Mar 22, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation
Licensed Content Author	M. A. Nitsche, W. Paulus
Licensed Content Date	Sep 1, 2001
Pages	7
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 3
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie
Expected completion date	Jul 2016
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Antonia Mathies Birketweg 45 None None München, Germany 80639 Attn: Antonia Mathies
Billing Type	Invoice
Billing Address	Antonia Mathies Birketweg 45 None None München, Germany 80639 Attn: Antonia Mathies
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	
TERMS AND CONDITIONS	
<p>This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing</p>	
<p>https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=955984cf-8c2b-4531-bdbd-ed5449d1000a&email=</p>	
1/4	

26.3.2016

RightsLink - Your Account

rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, and any **CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=955984cf-8c2b-4531-bdbd-ed5449d1000a&email=>

2/4

26.3.2016

RightsLink - Your Account

DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=95984cf-8c2b-4531-bdbd-ed5449d1000a&email=>

3/4

26.3.2016

RightsLink - Your Account

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410885.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 3

26.3.2016	RightsLink - Your Account
WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 26, 2016	
<p>This Agreement between Antonia Mathies ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.</p>	
License Number	3834390864309
License date	Mar 22, 2016
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Neurology
Licensed Content Title	Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans.
Licensed Content Author	Nitsche, Michael; Paulus, Walter
Licensed Content Date	Jan 1, 2001
Licensed Content Volume Number	57
Licensed Content Issue Number	10
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual Account
Portion	Figures/table/illustration
Number of figures/tables/illustrations	1
Figures/tables/illustrations used	Figure 1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie
Expected completion date	Jul 2016
Estimated size(pages)	120
Requestor Location	Antonia Mathies Birketweg 45 None None München, Germany 80639 Attn: Antonia Mathies
Billing Type	Invoice
Billing Address	Antonia Mathies Birketweg 45 None None München, Germany 80639 Attn: Antonia Mathies
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	
<u>Terms and conditions Wolters Kluwer Health</u>	
https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=3fa98041-83c9-4d77-a209-7ca4a13cda26&email=	
1/3	

26.3.2016

RightsLink - Your Account

1. **Transfer of License:** Wolters Kluwer hereby grants you a non-exclusive license to reproduce this material for this purpose, and for no other use, subject to the conditions herein
2. **Credit Line:** A credit line will be prominently placed, wherever the material is reused and include: the author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number and inclusive pages.
Where a journal is being published by a learned society, the details of that society must be included in the credit line.
 - i. **for Open access journals:** The following statement needs to be added when reprinting the material in Open Access journals only: 'promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile device format is prohibited without the permission from the publisher Wolters Kluwer Health. Please contact healthpermissions@wolterskluwer.com for further information
3. **Exceptions:** In case of *Disease Colon Rectum, Plastic Reconstructive Surgery, The Green Journal, Critical care Medicine, Pediatric Critical Care Medicine, the American Heart Publications, the American Academy of Neurology* the following guideline applies: no drug/ trade name or logo can be included in the same page as the material re-used.
4. **Translations:** When requesting a permission to translate a full text article, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins request to receive the pdf of the translated document. This disclaimer should be added at all times: **Wolters Kluwer Health and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.**
5. **Warranties:** The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, or authors of the material, or to Wolters Kluwer
6. **Indemnity:** You hereby indemnify and hold harmless Wolters Kluwer and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims, costs, proceeding or demands arising out of your unauthorised use of the Licensed Material.
7. **Geographical Scope:** Permission granted is valid worldwide in the English language and the languages specified in your original request
8. Wolters Kluwer cannot supply the requestor with the original artwork or a "clean copy."
9. Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer imprint (Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg)
10. **Termination of contract:** If you opt not to use the material requested above please notify RightsLink or Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins within 90 days of the original invoice date.
11. This permission does not apply to **images** that are credited to publications other than Wolters Kluwer journals. For images credited to non-Wolters Kluwer Health journal publications, you will need to obtain permission from the journal referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of image(s) or table(s)
12. **Third party material:** Adaptations are protected by copyright, so if you would like to reuse material that we have adapted from another source, you will need not only our permission, but the permission of the rights holder of the original material. Similarly, if you want to reuse an adaptation of original LWW content that appears in another publishers work, you will need our permission and that of the next publisher. The adaptation should be credited as follows: Adapted with permission from Wolters Kluwer Health: Book author, title, year of publication or Journal name, article author, title, reference citation, year of publication.
13. **Altering or modifying material:** Please note that modification of text within figures or full- text article is strictly forbidden.
14. Please note that articles in the **ahead-of-print stage** of publication can be cited and the content may be re-used by including the date of access and the unique DOI number. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic issue. Disclaimer: Articles appearing in the Published Ahead-of-Print section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as publish ahead-of-print may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Accordingly, Lippincott Williams & Wilkins, the editors and authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
15. **Duration of the license:**
 - i. Permission is granted for a one-time use only within 12 months from the date of this invoice. Rights herein do not apply to future reproductions, editors, revisions, or other derivative works. Once the 12-month term has expired, permission to renew must be submitted in writing.
 - ii. For content reused in another journal or book, in print or electronic format, the license is one-time use and lasts for the 1st edition of a book or for the life of the edition in case of journals.
 - iii. If your Permission Request is for use on a **website (which is not a journal or a book), internet, intranet, or any publicly accessible site**, you agree to remove the material from such site after 12 months or else renew your permission request.
16. **Contingent on payment:** *While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license*

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=3fa98041-83c9-4d77-a209-7ca4a13cda26&email=>

2/3

26.3.2016

RightsLink - Your Account

at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

17. **Waived permission fee:** If the permission fee for the requested use of our material has been waived in this instance, please be advised that your future requests for Wolters Kluwer materials may attract a fee on another occasion. Please always check with the Wolters Kluwer Permissions Team if in doubt healthpermissions@wolterskluwer.com

For Books only:

18. Permission is granted for a one time use only. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works.

Service Description for Content Services

Subject to these terms of use, any terms set forth on the particular order, and payment of the applicable fee, you may make the following uses of the ordered materials:

- **Content Rental:** You may access and view a single electronic copy of the materials ordered for the time period designated at the time the order is placed. Access to the materials will be provided through a dedicated content viewer or other portal, and access will be discontinued upon expiration of the designated time period. An order for Content Rental does not include any rights to print, download, save, create additional copies, to distribute or to reuse in any way the full text or parts of the materials.

- **Content Purchase:** You may access and download a single electronic copy of the materials ordered. Copies will be provided by email or by such other means as publisher may make available from time to time. An order for Content Purchase does not include any rights to create additional copies or to distribute copies of the materials.

The materials may be accessed and used only by the person who placed the Order or the person on whose behalf the order was placed and only in accordance with the terms included in the particular order.

SPECIAL CASES:

1. **For STM Signatories only, as agreed as part of the STM Guidelines**

Any permission granted for a particular edition will apply also to subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted illustrations or excerpts.

Please click [here](#) to view the STM guidelines.

Other Terms and Conditions:
v1.13

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildungen 4 und 5

26.3.2016	RightsLink - Your Account
ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 26, 2016	
This is an Agreement between Antonia Mathies ("You") and Elsevier ("Elsevier"). It consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.	
All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.	
Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Antonia Mathies
Customer address	Birketweg 45 München, None 80639
License number	3834400517380
License date	Mar 22, 2016
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	NeuroImage
Licensed content title	Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation
Licensed content author	A.C. Merzagora, G. Foffani, J. Panyavin, L. Mordillo-Mateos, J. Aguilar, B. Onara, A. Oliviero
Licensed content date	1 February 2010
Licensed content volume number	49
Licensed content issue number	3
Number of pages	7
Start Page	2304
End Page	2310
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 2, Figure 3
Title of your thesis/dissertation	Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie
Expected completion date	Jul 2016
Estimated size (number of pages)	120
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Price	0.00 EUR
https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=b81bdeae-f09f-41d0-9937-c1e569d3b03e&email=	
1/5	

26.3.2016

RightsLink - Your Account

VAT/Local Sales Tax 0.00 EUR / 0.00 GBP

Total 0.00 EUR[Terms and Conditions](#)**INTRODUCTION**

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=b61bdeae-f09f-41d0-9937-c1e569d3b03e&email=>

2/5

26.3.2016

RightsLink - Your Account

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- after the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=b81bdaee-f09f-41d0-9937-c1e569d3b03e&email=>

3/5

26.3.2016

RightsLink - Your Account

the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect. If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=b61bdae-f09f-41d0-9937-c1e569d3b03e&email=>

4/5

26.3.2016

RightsLink - Your Account

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.8

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 6

26.3.2016	RightsLink - Your Account
SPRINGER LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 26, 2016	
This is an Agreement between Antonia Mathies ("You") and Springer ("Springer"). It consists of your order details, the terms and conditions provided by Springer, and the payment terms and conditions.	
All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.	
License Number	3834710559120
License date	Mar 23, 2016
Licensed Content Publisher	Springer
Licensed Content Publication	Der Nervenarzt
Licensed Content Title	Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie
Licensed Content Author	PD Dr. A. J. Fallgatter
Licensed Content Date	Jan 1, 2003
Volume number	75
Issue number	9
Type of Use	Thesis/Dissertation
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Springer article	No
Order reference number	None
Original figure numbers	Abbildung 1
Title of your thesis / dissertation	Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie
Expected completion date	Jul 2016
Estimated size(pages)	120
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	
Introduction	
The publisher for this copyrighted material is Springer. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at http://myaccount.copyright.com).	
Limited License	
With reference to your request to reuse material on which Springer controls the copyright, permission is granted for the use indicated in your enquiry under the following conditions:	
- Licenses are for one-time use only with a maximum distribution equal to the number stated in your request.	
- Springer material represents original material which does not carry references to other sources. If the material in question appears with a credit to another source, this permission is not valid and authorization has to be obtained from the original copyright holder.	
- This permission	
• is non-exclusive	
• is only valid if no personal rights, trademarks, or competitive products are infringed.	
• explicitly excludes the right for derivatives.	
- Springer does not supply original artwork or content.	
- According to the format which you have selected, the following conditions apply accordingly:	
https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=12097230-4230-440d-9a00-ef748fa7db42&email=	1/3

26.3.2016

RightsLink - Your Account

• **Print and Electronic:** This License include use in electronic form provided it is password protected, on intranet, or CD-Rom/DVD or E-book/E-journal. It may not be republished in electronic open access.

• **Print:** This License excludes use in electronic form.

• **Electronic:** This License only pertains to use in electronic form provided it is password protected, on intranet, or CD-Rom/DVD or E-book/E-journal. It may not be republished in electronic open access.

For any electronic use not mentioned, please contact Springer at permissions.springer@spi-global.com.

- Although Springer controls the copyright to the material and is entitled to negotiate on rights, this license is only valid subject to courtesy information to the author (address is given in the article/chapter).

- If you are an STM Signatory or your work will be published by an STM Signatory and you are requesting to reuse figures/tables/illustrations or single text extracts, permission is granted according to STM Permissions Guidelines:

<http://www.stm-assoc.org/permissions-guidelines/>

For any electronic use not mentioned in the Guidelines, please contact Springer at permissions.springer@spi-global.com. If you request to reuse more content than stipulated in the STM Permissions Guidelines, you will be charged a permission fee for the excess content.

Permission is valid upon payment of the fee as indicated in the licensing process. If permission is granted free of charge on this occasion, that does not prejudice any rights we might have to charge for reproduction of our copyrighted material in the future.

-If your request is for reuse in a Thesis, permission is granted free of charge under the following conditions:

This license is valid for one-time use only for the purpose of defending your thesis and with a maximum of 100 extra copies in paper. If the thesis is going to be published, permission needs to be reobtained.

- includes use in an electronic form, provided it is an author-created version of the thesis on his/her own website and his/her university's repository, including UMI (according to the definition on the Sherpa website:

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo/>);

- is subject to courtesy information to the co-author or corresponding author.

Geographic Rights: Scope

Licenses may be exercised anywhere in the world.

Altering/Modifying Material: Not Permitted

Figures, tables, and illustrations may be altered minimally to serve your work. You may not alter or modify text in any manner. Abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of the author(s).

Reservation of Rights

Springer reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction and (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

License Contingent on Payment

While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Springer or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received by the date due, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Springer reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

Copyright Notice: Disclaimer

You must include the following copyright and permission notice in connection with any reproduction of the licensed material:

"Springer book/journal title, chapter/article title, volume, year of publication, page, name(s) of author(s), (original copyright notice as given in the publication in which the material was originally published) "With permission of Springer"

In case of use of a graph or illustration, the caption of the graph or illustration must be included, as it is indicated in the original publication.

Warranties: None

Springer makes no representations or warranties with respect to the licensed material and adopts on its own behalf the limitations and disclaimers established by CCC on its behalf in its Billing and Payment terms and conditions for this licensing transaction.

Indemnity

You hereby indemnify and agree to hold harmless Springer and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

No Transfer of License

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=12097230-4230-440d-9a00-ef748fa7db42&email=>

2/3

26.3.2016

RightsLink - Your Account

This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you without Springer's written permission.

No Amendment Except in Writing

This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of Springer, by CCC on Springer's behalf).

Objection to Contrary Terms

Springer hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and Springer (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Jurisdiction

All disputes that may arise in connection with this present License, or the breach thereof, shall be settled exclusively by arbitration, to be held in the Federal Republic of Germany, in accordance with German law.

Other conditions:

V 12AUG2015

Questions? customer care@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 7

26.3.2016	RightsLink - Your Account
NATURE PUBLISHING GROUP LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 26, 2016	
This is an Agreement between Antonia Mathies ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group"). It consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the payment terms and conditions.	
All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.	
License Number	3834711011876
License date	Mar 23, 2016
Licensed Content Publisher	Nature Publishing Group
Licensed Content Publication	Nature Reviews Neuroscience
Licensed Content Title	Working memory: looking back and looking forward
Licensed Content Author	Alan Baddeley
Licensed Content Date	Oct 1, 2003
Volume number	4
Issue number	10
Type of Use	reuse in a dissertation / thesis
Requestor type	academic/educational
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Figures	Figure 5
Author of this NPG article	no
Your reference number	None
Title of your thesis / dissertation	Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie
Expected completion date	Jul 2016
Estimated size (number of pages)	120
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	
Terms and Conditions for Permissions	
Nature Publishing Group hereby grants you a non-exclusive license to reproduce this material for this purpose, and for no other use, subject to the conditions below:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. NPG warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to Nature Publishing Group and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version). If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted by NPG with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material. 2. Permission granted free of charge for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to the work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version. Where print permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional, electronic re-use (unless, as in the case of a full 	
https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=c0db6ac-021c-454d-a87d-543a90fd952&email=	
	1/2

26.3.2016

RightsLink - Your Account

paper, this has already been accounted for during your initial request in the calculation of a print run).NB: In all cases, web-based use of full-text articles must be authorized separately through the 'Use on a Web Site' option when requesting permission.

3. Permission granted for a first edition does not apply to second and subsequent editions and for editions in other languages (except for signatories to the STM Permissions Guidelines, or where the first edition permission was granted for free).
4. Nature Publishing Group's permission must be acknowledged next to the figure, table or abstract in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figure/table/abstract, and must be hyperlinked to the journal's homepage.
5. The credit line should read:
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)
For AOP papers, the credit line should read:
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)

Note: For republication from the *British Journal of Cancer*, the following credit lines apply.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication) For AOP papers, the credit line should read:
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)

6. Adaptations of single figures do not require NPG approval. However, the adaptation should be credited as follows:

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

Note: For adaptation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

7. Translations of 401 words up to a whole article require NPG approval. Please visit <http://www.macmillanmedicalcommunications.com> for more information. Translations of up to a 400 words do not require NPG approval. The translation should be credited as follows:

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication).

Note: For translation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

We are certain that all parties will benefit from this agreement and wish you the best in the use of this material. Thank you.

Special Terms:
v1.1

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 11

26.3.2016	RightsLink - Your Account
ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 26, 2016	
This is an Agreement between Antonia Mathies ("You") and Elsevier ("Elsevier"). It consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.	
All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.	
Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Antonia Mathies
Customer address	Birketweg 45 München, None 80639
License number	3834711457307
License date	Mar 23, 2016
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Computers in Biology and Medicine
Licensed content title	Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease
Licensed content author	Robi Polikar, Apostolos Topalis, Deborah Green, John Kounios, Christopher M. Clark
Licensed content date	April 2007
Licensed content volume number	37
Licensed content issue number	4
Number of pages	17
Start Page	542
End Page	558
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 2
Title of your thesis/dissertation	Modulation des Arbeitsgedächtnisses durch transkranielle Gleichstromstimulation - eine Untersuchung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie
Expected completion date	Jul 2016
Estimated size (number of pages)	120
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=2df26929-bf64-4459-9c11-787cf774d248&email=	
1/5	

26.3.2016

RightsLink - Your Account

Price	0.00 EUR
VAT/Local Sales Tax	0.00 EUR / 0.00 GBP
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=2df26929-bf64-4459-9c11-787cfa774d24&email=>

2/5

26.3.2016

RightsLink - Your Account

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world English rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- after the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=2d26929-bf64-4459-9c11-787cfa774d24&email=>

3/5

26.3.2016

RightsLink - Your Account

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=2df26929-bf64-4459-9c11-787cfa774d24&email=>

4/5

26.3.2016

RightsLink - Your Account

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.8

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Genehmigung zur Verwendung der Abbildung 12

Copyright © 2013 Verner, Herrmann, Troche, Roebers and Rammsayer. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License**, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.

nach: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00217/abstract>
(aufgerufen am 16.05.2016)

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Martin J. Herrmann für die Überlassung des Themas, die Übernahme der Doktorvaterschaft und die engagierte Betreuung und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit. Ich bedanke mich für die hilfreiche Kritik, die vielen motivierenden Ratschläge und die stets schnelle und freundliche Hilfestellung bei jedem Problem.

Vielen Dank an Frau Inge Gröbner für die herzliche Unterstützung in allen organisatorischen und technischen Angelegenheiten.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle Versuchsteilnehmer, ohne die diese Arbeit gar nicht erst möglich gewesen wäre.

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums und meiner Promotion immer bedingungslos unterstützt hat.

Vielen Dank an Joachim.